I814162

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I814162 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：110145197 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*
C12N15/62 (2006.01) *C12N5/10 (2006.01)*
C12P21/02 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/09/18 日本 2015-185254

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本

(72)發明人：井川智之 IGAWA, TOMOYUKI (JP) ；前田敦彦 MAEDA, ATSUHIKO (JP) ；中村元気 NAKAMURA, GENKI (JP) ；村岡優 MURAOKA, MASARU (JP)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

TW I621628B

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：40 共 973 頁

(54)名稱

IL-8 結合抗體及其用途

(57)摘要

一非排他的態樣提供一種新穎的 IL-8 抗體，其作為藥物係優越的。

One nonexclusive aspect provides novel IL-8 antibodies that are superior as pharmaceuticals.

專利案號：110145197
原申請案號：107108073
公告本
I814162

【發明摘要】

【中文發明名稱】 IL-8結合抗體及其用途

【英文發明名稱】 IL-8-BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF

【中文】

一非排他的態樣提供一種新穎的IL-8抗體，其作為藥物係優越的。

【英文】

One nonexclusive aspect provides novel IL-8 antibodies that are superior as pharmaceuticals.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 IL-8結合抗體及其用途

【英文發明名稱】 IL-8-BINDING ANTIBODIES AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 和相關申請案的交互參照

本申請案係關於且主張在2015年9月18日於日本提申的日本優先權專利申請案2015-185254之優先權，其內容完整引入作為參考。

【0002】 於一未排他的態樣，本揭示提供抗-IL-8抗體、含有此抗體之醫藥組合物、編碼為此抗體之核酸、及含此核酸之寄主細胞。也提供治療例如IL-8相關病症之IL-8抗體與醫藥組合物的製造方法與用途。

【先前技術】

【0003】 抗體在血漿中的安定性高、副作用少，因此在作為醫藥品上受到重視。其中IgG型之治療性抗體已有多數上市，現在也有多數治療性抗體正在開發中(Reichert et al., Nat. Biotechnol. 23:1073-1078 (2005); Pavlou et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 59(3):389-396 (2005))。另一方面，就適用於第二代之治療性抗體的技術而言已開發出各種技術，包含用於提高效應子機能、抗原結合能力、藥物動力學或安定性，以及降低免疫原性風險的技術(Kim et al., Mol. Cells. 20 (1):17-29 (2005))。治療性抗體的投予量通常非常高，故治療性抗體的發展遭遇到例如製作皮下投予製劑及製造成本高等困難。用於提高治療性抗體之藥物動力學、藥物藥效學及抗原結合特性之方法提供可用以降低與治療性抗體相關之劑量及製造成本的之途徑。

【0004】 對於恆定區之胺基酸殘基進行取代提供改進抗體藥物動力學的

方法(Hinton et al., J. Immunol. 176 (1):346-356 (2006); Ghetie et al., Nat. Biotechnol. 15(7):637-640 (1997))。親和力成熟(affinity maturation)的技術提供一種增強抗體的抗原中和能力的方法 (Rajpal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(24):8466-8471 (2005); Wu et al., J. Mol. Biol. 368:652 (2007))，且可能藉由於抗體可變域之CDR及/或框架區的胺基酸導入突變而增加抗原結合活性。改善抗體的抗原結合性質可能改善抗體之試管內(in vitro)的生物學活性或減少劑量，且可能進一步改善在活體內(in vivo) (於體內)的效力(efficacy)(Wu et al., J. Mol. Biol. 368:652-665 (2007))。

【0005】 能被1個抗體分子中和的抗原量依賴於抗體針對此抗原的親和性; 故可藉由增加親和性而以少量抗體中和抗原。針對一抗原的抗體親和性可使用各種已知方法例行地增加(見例如Rajpal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102(24):8466-8471 (2005))。又，再者，若能對抗原共價鍵結並使親和性為無限大，理論上可用1個抗體分子中和1個抗原分子(當抗體為2價則可中和2個抗原)。但是，至今為止治療性抗體的開發的一個限制為，通常1抗體分子僅結合並中和1抗原分子(當抗體為2價時為2分子抗原)近來有報導指出以pH依賴性結合抗原的抗體(以下也稱為"pH-依賴性抗體"或"pH-依賴性結合抗體")，其使一抗體分子能結合並中和多個抗原分子(見例如WO2009/125825; Igawa et al., Nat. Biotechnol. 28:1203-1207 (2010))。pH依賴性抗體在血漿中之中性條件下強力結合至抗原，且於細胞的內體內之酸性條件下從抗原解離。從抗原解離後，利用FcRn將抗體再度循環於血漿中而可再度結合並中和另一抗原分子，故1個pH依賴性抗體可反複結合並中和多個抗原分子。

【0006】 最近有報告指出可藉由著眼在血漿與內體之鈣(Ca)離子濃度差異而達成抗體回收性質，並使用具有顯示鈣依賴性的抗原-抗體交互作用的抗體(以下也稱為"鈣離子濃度依賴性抗體")(WO2012/073992)。(以下，pH依賴性抗體

及"鈣離子濃度依賴性抗體"總稱為"pH/Ca濃度依賴抗體"。)

【0007】 藉由結合於FcRn，IgG抗體在血漿的滯留時間長。IgG抗體與FcRn之間的結合在酸性pH條件(例如pH 5.8)為強烈的，但於中性pH條件(例如pH 7.4)幾乎不結合。IgG抗體以非專一性地被帶入細胞，並於內體的酸性pH條件結合於FcRn，藉此回到細胞表面。然後此IgG於血漿之中性pH條件下從FcRn解離。

【0008】 據報告指出經修飾成在中性pH條件對於FcRn的結合增加的pH依賴性抗體有能力重複地結合並從血漿消除抗原分子;故投予此抗體能夠將抗原從血漿消除(WO2011/122011)。依此報告，經修飾成在中性pH條件(例如pH 7.4)對於FcRn的結合增加的pH依賴性抗體，相較於包括天然IgG抗體之Fc區的pH依賴性抗體，能進一步加速抗原消除(WO2011/122011)。

【0009】 而當對於IgG抗體之Fc區導入突變以消除其在酸性pH條件對於FcRn之結合時，其不再從內體回收到血漿，會顯著危害抗體在血漿的滯留。與此相關，有報告指出增加於酸性pH條件之FcRn結合的方法可作為改善IgG抗體之血漿滯留的方法。導入胺基酸修飾到IgG抗體之Fc區以增強其在酸性pH條件之FcRn結合，能夠增進從內體回收到血漿的效力，進而改善血漿滯留。例如修飾M252Y/S254T/T256E (YTE; Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281:23514-235249 (2006))、M428L/N434S (LS; Zalevsky et al., Nat. Biotechnol. 28:157-159 (2010))及N434H (Zheng et al., Clin. Pharm. & Ther. 89(2):283-290 (2011))已被報導相較於天然IgG1，有較長的抗體半衰期。

【0010】 但，除了顧慮到包括在中性pH條件或酸性pH條件FcRn結合增加的Fc區變體的這種抗體之免疫原性或凝集的發生率會惡化以外，更有報告指出在投予治療性抗體前的病患中，對於抗藥抗體(以下也稱為"預先存在之ADA")(例如類風濕性因子)之結合增加(WO2013/046722, WO2013/046704)。WO2013/046704報告含有特定突變之Fc區變體(依EU編號，以Q438R/S440E之兩

個殘基修飾表示)於酸性pH條件對於FcRn之結合增加，且比起未經修飾的天然的Fc，對於類風濕性因子顯示顯著減低的結合。但WO2013/046704未特別證明此Fc區變體比起帶有天然的Fc區之抗體具有較佳的血漿滯留。

【0011】 故具有進一步改善的血漿滯留，且未對於預先存在ADA顯示結合的安全且更有利的Fc區變體是被需要的。

【0012】 抗體依賴性細胞毒性 (以下稱為"ADCC")、補體依賴性細胞毒性(以下稱為"CDC")、由IgG抗體中介之標靶細胞的吞噬作用的抗體依賴性細胞吞噬(ADCP)，據報告係作為IgG抗體的效應子功能。為了使IgG抗體能中介ADCC活性或ADCP活性，IgG抗體之Fc區必需結合於效應子細胞表面存在的抗體受體，效應子細胞例如殺手細胞、天然殺手細胞、或活化的巨噬體(在此揭示記載的範圍內，也稱為"Fcγ受體"、"FcgR"、"Fc gamma受體"或"FcγR")。於人，FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa 及FcγRIIIb同功型(isoforms)據報告作為FcγR家族蛋白，其各自的副型(allotype)也已有人報導 (Jefferis et al., Immunol. Lett. 82:57-65(非專利文獻13))。取得抗體對於包括FcγRIa、FcγRIIa、FcγRIIIa或FcγRIIIb之活化受體與包括FcγRIIb之抑制受體間的分別的親和性的平衡，在最適化抗體效應子功能方面係為重要。

【0013】 至今已有許多增加或改善治療性抗體針對抗原之活性的技術被報告。例如，抗體結合於活化性FcγR之活性對於抗體之細胞毒性扮演重要角色，因而已開發出標靶膜型抗原以及由於增強活化性FcγR(s)結合而增加細胞毒性的抗體。參見例如WO2000/042072; WO2006/019447; Lazar et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 103:4005-4010 (2006); Shinkawa et al., J. Biol. Chem. 278, 3466-3473 (2003); Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U SA 95:652-656 (1998); Clynes et al., Nat. Med. 6:443-446 (2000))。同樣，對於抑制性FcγR (於人，FcγRIIb)之結合活性在免疫抑制活性、促效劑活性扮演重要角色，因此已有人針對標靶膜型抗原

之有增加之抑制性FcγR結合活性的抗體進行研究。(Li et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 109 (27):10966-10971 (2012))。又，結合於水溶性抗原的抗體之FcγR結合的影響主要是以副作用的觀點檢驗 (Scappaticci et al., J. Natl. Cancer Inst. 99 (16):1232-1239 (2007))。例如，當使用FcγRIIb結合增加的抗體作為藥物，可以預期產生抗藥抗體的風險減少(Desai et al., J. Immunol. 178(10):6217-6226 (2007))。

【0014】 最近，已有報導指出對於IgG抗體之Fc區導入胺基酸修飾以增加標靶於可溶性抗原之抗體活性而結合於活化性及/或抑制性FcγR(s)，可以進一步加速此抗原從血清消除 (WO2012/115241、WO2013/047752、WO2013/125667、WO2014/030728)。且也鑑別出和天然的IgG抗體Fc區在FcγRIIb結合活性幾乎無改變但對於其他的活化性FcγR的活性減低的Fc區變體(WO2014/163101)。

【0015】 對比於有FcRn-中介之回收機制的抗體，可溶性抗原的血漿滯留非常短暫，且因而可溶性抗原可藉由結合於有如此的回收機制的抗體(例如沒有pH/Ca濃度依賴性的抗體)而展現增加的血漿滯留及血漿濃度。故例如若血漿中之一可溶性抗原有多類生理功能，即便一類生理功能因為抗體結合而受阻斷，抗原之血漿濃度仍可能惡化其他生理功能導致的病原性症狀，由於抗體結合導致抗原之血漿滯留及/或血漿濃度增加。於此情形，除了使用上述示例之對於抗體修飾的方法以加快抗原消除，例如利用多個pH/Ca濃度依賴性抗體與多個抗原形成多價免疫複合體的方法以外，也已有報導指出增加對於FcRn、FcγR(s)、補體受體之結合方法(WO2013/081143)。

【0016】 即便Fc區未修飾，據報告可藉由修飾胺基酸殘基以改變可能暴露於抗體可變區表面之胺基酸殘基之電荷以增加或減少抗體之等電點(pI)，將可不管標靶抗原或抗體的類型而控制血中抗體之半衰期，且不實質上減少抗體之抗原結合活性(WO2007/114319: 主要在FR取代胺基酸的技術; WO2009/041643: 主要在CDR取代胺基酸的技術)。此等文獻顯示可以藉由減小抗體的等電點而延長

抗體的血漿半衰期，反之藉由增加抗體的等電點而縮短抗體的血漿半衰期。

【0017】 關於修飾抗體恆定區之胺基酸殘基的電荷，已有報導指出藉由修飾特定胺基酸殘基之電荷可促進抗原進入細胞，特別是在CH3域之特定胺基酸殘基之電荷，以增加抗體等電點值，且亦有記載顯示此修飾宜不干擾對於FcRn之結合(WO2014/145159)。亦有報導指出在抗體恆定區 (主要是CH1域)的胺基酸殘基電荷之修飾以減低等電點值，可以延長抗體於血漿中的半衰期，且組合胺基酸殘基突變可增加FcRn結合，能夠增強對於FcRn之結合並且延長抗體之血漿半衰期(WO2012/016227)。

【0018】 然並不清楚若將設計為增加或減少抗體等電點值之修飾技術和其他的為了增加或減少對於FcRn或FcγR(s)之結合之修飾技術予以組合，是否會有增進抗體之血漿滯留或從血漿將抗原消除的效果。

【0019】 胞外基質(ECM)為在活體內覆蓋細胞的結構，主要是由糖蛋白例如膠原蛋白、蛋白多醣(proteoglycan)、纖連蛋白(fibronectin)及層黏連蛋白(laminin)組成。ECM於活體內的作用是創造供細胞生存的微環境，ECM對於細胞執行的各種功能為重要，例如細胞增殖及細胞黏附。

【0020】 據報告ECM涉及對於活體投予的蛋白質的活體內動力學。以皮下投予為VEGF受體與Fc之融合蛋白的VEGF-Trap 分子的血濃度已被檢驗(Holash et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 99(17):11393-11398 (2002))。有高等電點的以皮下投予的VEGF-Trap分子的血漿濃度低，故生物可用度(bioavailability)低。利用胺基酸取代使等電點值降低的修飾VEGF-Trap分子有較高的血漿濃度，且其生物可用度可被改善。又，生物可用度之改變和對於ECM之結合強度有關，可見皮下投予VEGF-Trap分子之生物可用度依賴於其在皮下部位對於ECM之結合強度。

【0021】 WO2012/093704報告抗體結合於ECM與血漿滯留有反向關係，

所以未結合於ECM之抗體分子比起結合於ECM之抗體有較佳血漿滯留。

【0022】 如上，已有報導指出為了改善活體內之蛋白質之生物可用度及血漿滯留而減少胞外基質結合之技術。反之，至今尚未解明增加抗體對於ECM之結合的優點。

【0023】 人IL-8(介白素8)為趨化介素家族成員，長度為72或77個胺基酸殘基。用語"趨化介素"係一總稱，表示分子量 8-12 kDa且含有形成分子間雙硫鍵之4個半胱胺酸的蛋白家族。趨化介素依照半胱胺酸排列分成CC 趨化介素、CXC 趨化介素、C 趨化介素、CA3C 趨化介素。IL-8歸類在CXC 趨化介素，也稱為CXCL8。

【0024】 IL-8在溶液中以單元體(monomeric)及同型二元體(homodimeric)形式存在。IL-8單元體包括反向平行Beta板，其具有C端Alpha螺旋跨越並覆蓋Beta片的結構。IL-8單元體若為IL-8之72個胺基酸形式，包括介於半胱胺酸 7與半胱胺酸 34之間、及介於半胱胺酸 9與半胱胺酸 50之間的2個雙硫交聯。IL-8同型二元體藉由2個單元體之Beta 片間的非共價交互作用而安定化，原因為同型二元體之分子間並無共價結合。

【0025】 IL-8之表現在各種細胞例如周邊血單核球、組織巨噬體、NK細胞、纖維母細胞及血管上皮細胞，回應於發炎性細胞介素的刺激(Russo et al., Exp. Rev. Clin. Immunol. 10(5):593-619 (2014))。

【0026】 在正常組織中，趨化介素一般無法被檢測到或只可微弱地被檢測到，但在發炎部位會強烈地被檢測到，且涉及利用促進白血球涉入發炎組織部位而誘發發炎。IL-8為促發炎性趨化介素，已知會活化嗜中性粒細胞，促進表現細胞黏附分子，增進嗜中性粒細胞黏附於血管內皮細胞。IL-8也有嗜中性粒細胞趨化能力，在受傷組織產生的IL-8會促進黏附於血管內皮細胞之嗜中性粒細胞進入組織之趨化，和嗜中性粒細胞滲入一起誘導發炎。IL-8也已知為內皮細胞的有

效血管生成因子，並涉及促進腫瘤血管生成。

【0027】 和IL-8水平上升(例如過多)相關的發炎性疾病，包括皮膚的發炎性疾病，例如發炎性角質化(例如牛皮癬)、異位性皮炎、接觸性皮炎; 慢性發炎性病症，為自體免疫疾病，例如類風濕關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、和白塞氏病(Behcet's disease);發炎性腸疾病，例如克羅恩病和潰瘍性結腸炎;發炎性肝病，例如B肝、C肝、酒精性肝炎、藥物引起的過敏性肝炎;發炎性腎病，例如腎小球腎炎;發炎性呼吸疾病例如支氣管炎和哮喘;發炎性慢性血管疾病，例如動脈粥狀硬化;多發性硬化症、口腔潰瘍、聲帶炎，及因為人造器官及/或人造血管引起的相關發炎。IL-8水平上升(例如過多)也和惡性腫瘤有關，例如卵巢癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌、黑色素瘤、頭頸部癌和腎癌;由於感染引起的敗血症;囊性纖維化;和肺纖維化。(見例如Russo et al., Exp. Rev. Clin. Immunol. 10(5):593-619 (2014)(非，在此完整引用作為參考)。

【0028】 針對此等疾病中的數種，有高親和性的人抗-IL-8抗體已被開發作為醫藥組合物 (Desai et al., J. Immunol. 178(10):6217-6226 (2007))，但尚未上市。目前只有一種包括IL-8抗體的醫藥組合物可使用，其為鼠抗-IL-8抗體，供作牛皮癬的外用藥。期待有供治療疾病的新的抗-IL-8抗體。

【發明內容】

【0029】 於一未排他的態樣，揭示A之實施方案的未限定的目的為提供對於抗體有改進之藥物動力學性質的分子，例如離子濃度依賴性抗原結合性質，而改進抗體半衰期及/或從血漿清除抗原。

【0030】 於一未排他的態樣，揭示B之實施方案的未限定的目的為提供安全及更有利的Fc區變體，其有更長半衰期，且對於預先存在的抗藥抗體(ADAs)的結合減少。

【0031】 於一未排他的態樣，揭示C之實施方案的未限定的目的係提供抗-IL-8抗體，其對於IL-8有pH依賴性結合親和性。額外的實施方案係關於抗-IL-8抗體，其對於個體投予時，比起參考抗體(reference antibody)，有較快消除IL-8的效果。於另一實施方案，揭示C係關於抗-IL-8抗體，當對於個體投予時能夠穩定地維持其IL-8中和活性。於一些實施方案，抗-IL-8抗體顯示較低的免疫原性。於其他實施方案，揭示C係關於製造及使用上述抗-IL-8抗體之方法。揭示C之另一替代的非限定的目的係提供可包括在醫藥組合物的新的抗-IL-8。

【0032】 於一未排他的態樣，在此處提供的揭示A的範疇內，發明人意外地發現離子濃度依賴性抗體 (包括離子濃度依賴性抗原結合域之抗體 ("抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域"))將抗原從血漿消除的能力，可藉由修飾暴露在抗體表面之至少一個胺基酸殘基以增加其等電點 (pI)而加快。於另一未排他的態樣，發明人發現等電點值增加的離子濃度依賴性抗體可進一步增加抗體之胞外基質結合。故未局限於特定理論，發明人發現可藉由增加抗體向胞外基質之結合而增加從血漿將抗原消除。

【0033】 於一未排他的態樣，在此處提供的揭示B的範疇內，發明人對於不會結合於抗藥抗體(預先存在ADA) 及可更改善血漿滯留之安全及有利的Fc區變體進行了精密研究。結果發明人意外地發現包括依照EU編號法434位胺基酸取代為Ala(A)之取代及2個特定殘基突變(依照EU編號法以Q438R/S440E代表)作為胺基酸殘基突變組合的Fc區變體，對於維持顯著降低對於類風濕性因子之結合及同時達成抗體之血漿滯留為理想。

【0034】 於一未排他的態樣，在此處提供的揭示C的範疇內，發明人製作了一些pH依賴性抗-IL-8抗體(以pH依賴性方式結合於IL-8之抗-IL-8抗體)。從各種驗證的結果，發明人鑑別當對於個體投予時，pH依賴性抗-IL-8抗體比起參考抗體有更快速消除IL-8的效果。於一些實施方案，本揭示C係關於pH依賴性抗

-IL-8抗體，其能穩定地維持其IL-8中和活性。於額外的非限定的實施方案，該pH依賴性抗-IL-8抗體有較低免疫原性及優良的表現水平。

【0035】 又在揭示C的範疇內，發明人成功地獲得了包括Fc區之抗-IL-8抗體，其Fc區在酸性pH之FcRn結合親和性相較於天然的Fc區之FcRn結合親和性增加。於一替代的態樣，發明人成功地獲得了包括Fc區之抗-IL-8抗體，其Fc區向預先存在ADA之結合親和性比起天然的Fc區向預先存在ADA之結合親和性減少。於一替代的態樣，發明人成功地獲得了Fc區之抗-IL-8抗體，其Fc區之血漿半衰期比起天然的Fc區之血漿半衰期增加。於一替代的態樣，發明人成功地獲得了pH依賴性之包括Fc區之抗-IL-8抗體，其向效應子受體之結合親和性比起天然Fc區對於效應子受體之結合親和性減少。於一不同態樣，發明人鑑別編碼為上述抗-IL-8抗體之核酸。於另一態樣，發明人獲得了含上述核酸之寄主。於另一態樣，發明人開發製造上述抗-IL-8抗體之方法，包括培養上述寄主之步驟。於另一態樣，發明人開發促進消除個體中相對於參考抗體之IL-8的方法，包括對於個體投予上述抗-IL-8抗體之步驟。

【0036】 於一實施方案，揭示A相關但不限於:

[1] 一種抗體，包含抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，其中，其等電點 (pI)係藉由修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基而增加。

[2] 如[1]之抗體，其中，該抗原為可溶性抗原。

[3] 如[1]或[2]之抗體，其中，該抗原結合域為抗原結合活性在高離子濃度條件高於在低離子濃度條件之域。

[4] 如[1]至[3]中任一項之抗體，其中，離子濃度為氫離子濃度(pH)或鈣離子濃度。

[5] 如[4]之抗體，其中，針對該抗原，酸性pH範圍相對於中性pH範圍之KD

之比例，即KD (酸性pH範圍) / KD (中性pH範圍)，為2或更高。

[6] 如[1]至[5]中任一項之抗體，其中，抗原結合域中，至少1個胺基酸殘基取代為組胺酸或插入至少1個組胺酸。

[7] 如[1]至[6]中任一項之抗體，其中，相較於抗體修飾前，能促進從血漿將抗原消除。

[8] 如[1]至[7]中任一項之抗體，其中，相較於抗體修飾前，抗體之胞外基質結合活性增進。

[9] 如[1]至[8]中任一項之抗體，其中，該胺基酸殘基修飾為胺基酸殘基取代。

[10] 如[1]至[9]中任一項之抗體，其中，該胺基酸殘基修飾選自由以下組成的群組:

(a)取代帶負電的胺基酸殘基成不帶電的胺基酸殘基，

(b)取代帶負電的胺基酸殘基成帶正電的胺基酸殘基，及

(c)取代不帶電的胺基酸殘基成帶正電的胺基酸殘基。

[11] 如[1]至[10]中任一項之抗體，其中，該抗體包括可變區及/或恆定區，且該胺基酸殘基修飾為該可變區及/或該恆定區中之胺基酸殘基修飾。

[12] 如[11]項之抗體，其中，該可變區包括互補決定區(CDR)及/或框架區(FR)。

[13] 如[12]之抗體，其中，該可變區包括重鏈可變區及/或輕鏈可變區，且在CDR或FR於選自由以下組成的群組中之依照Kabat編號法之一位置有至少1個胺基酸殘基經修飾:

(a) 該重鏈可變區之FR中之1、3、5、8、10、12、13、15、16、18、19、23、25、26、39、41、42、43、44、46、68、71、72、73、75、76、77、81、82、82a、82b、83、84、85、86、105、108、110、及112位;

(b) 該重鏈可變區之CDR之31、61、62、63、64、65、及97位;

(c) 該輕鏈可變區之FR之1、3、7、8、9、11、12、16、17、18、20、22、37、38、39、41、42、43、45、46、49、57、60、63、65、66、68、69、70、74、76、77、79、80、81、85、100、103、105、106、107、及108位;及

(d) 該輕鏈可變區之CDR之24、25、26、27、52、53、54、55、及56位。

[14] 如[13]之抗體，其中，於CDR及/或FR中選自由以下組成的群組之一位置中之至少1個胺基酸殘基經修飾:

(a) 該重鏈可變區之FR之8、10、12、13、15、16、18、23、39、41、43、44、77、82、82a、82b、83、84、85、及105位;

(b) 該重鏈可變區之CDR之31、61、62、63、64、65、及97位;

(c) 該輕鏈可變區之FR 之16、18、37、41、42、45、65、69、74、76、77、79、及107位;及

(d) 該輕鏈可變區之CDR 之24、25、26、27、52、53、54、55、及56位。

[15] 如[11]至[14]中任一項之抗體，其中，於恆定區中選自由以下組成的群組之一位置中之至少1個胺基酸殘基經修飾:

依照EU編號法之196、253、254、256、258、278、280、281、282、285、286、307、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、及443位。

[16] 如[15]之抗體，其中，於恆定區中選自由以下組成的群組之一位置中之至少1個胺基酸殘基經修飾:

依照EU編號法之254、258、281、282、285、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、418、419、421、433、434、及443位。

[17] 如[16]之抗體，其中，於恆定區中選自由以下組成的群組之一位置中之

至少1個胺基酸殘基經修飾:

依照EU編號法之282、309、311、315、342、343、384、399、401、402、及413位。

[18] 如[1]至[17]中任一項之抗體，其中，該恆定區有Fc gamma受體(FcγR)結合活性，於中性pH條件之該FcγR結合活性相較於包括天然IgG之恆定區之參考抗體為增進。

[19] 如[18]之抗體，其中，該FcγR為FcγRIIb。

[20] 如[1]至[17]中任一項之抗體，其中，該恆定區向選自由以下組成的群組中之一或多個活化性FcγR 有結合活性 :FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb及FcγRIIa，並對於FcγRIIb有結合活性，且相較於只在恆定區為天然的IgG為不同的參考抗體，該FcγRIIb結合活性維持或增進且對於該活化性FcγR之結合活性減少。

[21] 如[1]至[20]中任一項之抗體，其中，該恆定區有FcRn結合活性，且相較於只在恆定區為天然的IgG為不同的參考抗體，於中性pH條件(例如pH 7.4)該恆定區之FcRn結合活性增進。

[22] 如[1]至[21]中任一項之抗體，其中，該抗體為結合於至少2種抗原之多專一性抗體。

[23] 如[1]至[22]中任一項之抗體，其中，該抗體為IgG抗體。

[24] 一種醫藥組合物，包括如[1]至[23]中任一項之抗體。

[25] 如[24]項之醫藥組合物，其係用於促進從血漿將抗原消除。

[26] 如[24]或[25]項之醫藥組合物，其用於增進抗體對於胞外基質之結合。

[27] 一種核酸，編碼為如[1]至[23]中任一項之抗體。

[28] 一種載體，包括如[27]之核酸。

[29] 一種寄主細胞，包括如[28]之載體。

[30] 一種製造抗體之方法，該抗體包括抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，包括以下步驟:

培養如[29]之寄主細胞，從細胞培養物收集抗體。

[30A] 一種製造抗體之方法，該抗體包括抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，包括以下步驟:

修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基以增加該等電點(pI)。

[30B] 如[30A]之製造抗體之方法，其中，至少1個胺基酸殘基修飾於CDR或FR 中之依照Kabat編號法之選自由以下組成的群組中之一位置:(a) 該重鏈可變區之FR 中之1、3、5、8、10、12、13、15、16、18、19、23、25、26、39、41、42、43、44、46、68、71、72、73、75、76、77、81、82、82a、82b、83、84、85、86、105、108、110、及112 位; (b) 該重鏈可變區之CDR中之31、61、62、63、64、65、及97位; (c) 該輕鏈可變區之FR 中之1、3、7、8、9、11、12、16、17、18、20、22、37、38、39、41、42、43、45、46、49、57、60、63、65、66、68、69、70、74、76、77、79、80、81、85、100、103、105、106、107、及108位;及(d) 該輕鏈可變區之CDR中之24、25、26、27、52、53、54、55、及56位;或

(II) 恆定區中之選自由以下組成的群組中之一位置:

依照EU編號法之196、253、254、256、258、278、280、281、282、285、286、307、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、及443位。

[31] 如[30A]或[30B]之製造抗體之方法，其中，該胺基酸殘基修飾係選自由以下組成的群組:

(a) 取代帶負電的胺基酸殘基成不帶電的胺基酸殘基；

(b) 取代帶負電的胺基酸殘基成帶正電的胺基酸殘基；

(c) 取代不帶電的胺基酸殘基成帶正電的胺基酸殘基；

(d) 於CDR或FR取代或插入組胺酸。

[32] 如[30]、[30A]或[30B]中任一項之製造抗體之方法，更可選地包括以下任一或多個步驟:

相較於參考抗體，

(a) 選擇能促進從血漿將抗原消除之抗體;

(b) 選擇對於胞外基質有增進的結合活性之抗體;

(c) 選擇於中性pH條件(例如pH 7.4)有增進的FcγR結合活性之抗體;

(d) 選擇於中性pH條件(例如pH 7.4)有增進的FcγRIIb結合活性之抗體;

(e) 選擇抗體，該抗體有維持或增進之FcγRIIb結合活性，且對於一或多個活化性FcγR有降低之結合活性，該活化性FcγR宜選自由以下組成的群組: FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb及FcγRIIa;

(f) 選擇在中性pH條件(例如pH 7.4)有增進的FcRn結合活性的抗體;

(g) 選擇等電點(pI)增加的抗體;

(h) 確認收集的抗體的等電點(pI)，然後選擇等電點(pI)增加的抗體;及

(i) 選擇抗原結合活性依照離子濃度條件改變或增加的抗體。

【0037】 於一替代的實施方案，揭示A係關於但不限於:

[A1] 一種抗體，具有恆定區，其中，選自和在如[15]或[16]定義之群之修飾部位相同的修飾部位群中之至少1個胺基酸殘基，係修飾於恆定區。

[A2] 如[A1]之抗體，更包括重鏈可變區及/或輕鏈可變區，該可變區具有CDR及/或FR，且選自和在如[13]或[14]定義之群之修飾部位相同的修飾部位群中之至少1個胺基酸殘基，係修飾於CDR及/或FR。

[A3] 一種抗體，具有恆定區，選自和在如[15]或[16]定義之群之修飾部位相

同的修飾部位群中之至少1個胺基酸殘基，係修飾於恆定區以增加其等電點值。

[A4] 如[A3]之抗體，其更具有重鏈可變區及/或輕鏈可變區，該可變區具有CDR及/或FR，選自和在如[13]或[14]定義之群之修飾部位相同的修飾部位群中之至少1個胺基酸殘基，係修飾於CDR及/或FR。

[A5] 一種抗體，包括抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，該抗體具有恆定區，且選自和在如[15]或[16]定義之群之修飾部位相同的修飾部位群中之至少1個胺基酸殘基，係修飾於恆定區。

[A6] 如[A5]之抗體，更具有重鏈可變區及/或輕鏈可變區，該可變區具有CDR及/或FR，選自和在如[13]或[14]定義之群之修飾部位相同的修飾部位群中之至少1個胺基酸殘基，係修飾於CDR及/或FR。

[A7] 一種如[1]至[23]及[A1]至[A6]中任一項之抗體之用途，係用於製造促進從血漿消除抗原之醫藥。

[A8] 一種如[1]至[23]及[A1]至[A6]中任一項之抗體之用途，係用於製造增加胞外基質結合之醫藥。

[A9] 一種如[1]至[23]及[A1]至[A6]中任一項之抗體之用途，係用於從血漿消除抗原。

[A10] 一種如[1]至[23]及[A1]至[A6]中任一項之抗體之用途，係用於增加胞外基質結合。

[A11] 一種抗體，係利用如[30]、[30A]、[30B]、[31]、[32]中任一製造抗體之方法獲得。

【0038】

依各種實施方案，揭示A包括部分或全部之一或多個記載於[1]至[30]、[30A]、[30B]、[31]、[32]及[A1]至[A11]中的要素之組合，前提是如此的組合在技術上不會和該技術領域普通的技術知識抵觸。比如，在一些實施方案，揭示A

包括一種製造修飾抗體之方法，該抗體包括相較於抗體修飾前促進從血漿消除抗原的抗原結合域，包括:

(a) 修飾可能暴露在抗體表面之至少1個胺基酸殘基，其為:

(I) 依照Kabat編號法之在CDR或FR中選自由以下組成的群組之位置: (a) 該重鏈可變區之FR 中之1、3、5、8、10、12、13、15、16、18、19、23、25、26、39、41、42、43、44、46、68、71、72、73、75、76、77、81、82、82a、82b、83、84、85、86、105、108、110、及112位; (b) 該重鏈可變區之CDR中之31、61、62、63、64、65、及97位; (c) 該輕鏈可變區之FR中之1、3、7、8、9、11、12、16、17、18、20、22、37、38、39、41、42、43、45、46、49、57、60、63、65、66、68、69、70、74、76、77、79、80、81、85、100、103、105、106、107、及 108位;及 (d) 該輕鏈可變區之CDR中之24、25、26、27、52、53、54、55、及56位;或

(II) 依照EU編號法在恆定區中之選自由以下組成的群組之位置: 196、253、254、256、258、278、280、281、282、285、286、307、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、及443位;

(b) 修飾此抗原結合域以使獲得之抗原結合活性依照離子濃度條件改變，其中，該(a)與(b)可同時或依序進行;

(c) 培養寄主細胞以表現編碼為該修飾抗體之核酸;及

(d) 從該寄主細胞培養物收集該修飾的抗體。

於另一實施方案，該方法可可選地更包括以下一或多個步驟：

相較於該抗體修飾前，

(e) 選擇能促進從血漿將抗原消除之抗體;

(f) 選擇對於胞外基質有增進的結合活性之抗體;

(g) 選擇於中性pH條件(例如pH 7.4)有增進的FcγR結合活性之抗體;

(h) 選擇於中性pH條件(例如pH 7.4)有增進的FcγRIIb結合活性之抗體;

(i) 選擇抗體，該抗體有維持或增進之FcγRIIb結合活性，且對於一或多個活化性FcγR有降低之結合活性，該活化性FcγR宜選自由以下組成的群組: FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb及FcγRIIa;

(j) 選擇在中性pH條件(例如pH 7.4)有增進的FcRn結合活性的抗體;

(k) 選擇等電點(pI)增加的抗體;

(l) 確認收集的抗體的等電點(pI)，然後選擇等電點(pI)增加的抗體;及

(m) 選擇抗原結合活性依照離子濃度條件改變或增加的抗體。

【0039】 揭示A之另一實施方案係關於例如不限於:

[D1] 一種製造修飾抗體之方法，該修飾抗體相較於修飾前在血漿中的半衰期延長或縮短，包括以下步驟:

(a) 修飾修飾前編碼為該抗體之核酸，以改變在選自由以下組成的群組之一位置中之至少1個胺基酸殘基之電荷:

依照EU編號法之196、253、254、256、258、278、280、281、282、285、286、307、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、及443位;

(b) 培養寄主細胞以表現該核酸;及

(c) 從該寄主細胞培養物收集該抗體。

[D2] 一種延長或縮短抗體在血漿中之半衰期之方法，包括以下步驟:

修飾選自由以下組成的群組之位置之至少1個胺基酸殘基:

依照EU編號法之196、253、254、256、258、278、280、281、282、285、

286、307、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、及443位。

【0040】 於一實施方案，揭示B係關於但不限於:

[33] 一種Fc區變體，包括FcRn結合域，該FcRn結合域包括:

(a) 依照EU編號法，Ala 於434位; Glu、Arg、Ser、或Lys於438位;及 Glu、Asp、或Gln於440位。

[34] 如[33]之Fc區變體，其中，該FcRn結合域包括:

依照EU編號法，Ala 於434位; Arg或Lys於438位;及 Glu或Asp於440位。

[35] 如[33]或[34]之Fc區變體，其中，該FcRn結合域更包括:

依照EU編號法，Ile或Leu 於428位; 及/或Ile、Leu、Val、Thr、或Phe於436位。

[36] 如[35]之Fc區變體，其中，該FcRn結合域包括:

依照EU編號法，Leu 於428位;及/或Val或Thr於436位。

[37] 如[33]至[36]中任一項之Fc區變體，其中，該FcRn結合域包括選自由以下組成的群組之胺基酸取代之組合: N434A/Q438R/S440E; N434A/Q438R/S440D; N434A/Q438K/S440E; N434A/Q438K/S440D; N434A/Y436T/Q438R/S440E; N434A/Y436T/Q438R/S440D; N434A/Y436T/Q438K/S440E; N434A/Y436T/Q438K/S440D; N434A/Y436V/Q438R/S440E; N434A/Y436V/Q438R/S440D; N434A/Y436V/Q438K/S440E; N434A/Y436V/Q438K/S440D; N434A/R435H/F436T/Q438R/S440E; N434A/R435H/F436T/Q438R/S440D; N434A/R435H/F436T/Q438K/S440E; N434A/R435H/F436T/Q438K/S440D; N434A/R435H/F436V/Q438R/S440E; N434A/R435H/F436V/Q438R/S440D; N434A/R435H/F436V/Q438K/S440E; N434A/R435H/F436V/Q438K/S440D; M428L/N434A/Q438R/S440E; M428L/N434A/Q438R/S440D; M428L/N434A/

Q438K/S440E; M428L/N434A/Q438K/S440D; M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440D; M428L/N434A/Y436T/Q438K/S440E; M428L/N434A/Y436T/Q438K/S440D; M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440E; M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440D; M428L/N434A/Y436V/Q438K/S440E; M428L/N434A/Y436V/Q438K/S440D; L235R/G236R/S239K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; 及L235R/G236R/A327G/A330S/P331S/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E，依照EU編號法。

[38] 如[37]之Fc區變體，其中，該FcRn結合域包括選自由以下組成的群組之胺基酸取代之組合:

N434A/Q438R/S440E; N434A/Y436T/Q438R/S440E; N434A/Y436V/Q438R/S440E; M428L/N434A/Q438R/S440E; M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440E; L235R/G236R/S239K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; and L235R/G236R/A327G/A330S/P331S/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E，依照EU編號法。

[39] 如[33]至[38]中任一項之Fc區變體，其中，相較於天然IgG之Fc區，在酸性pH條件(例如pH 5.8)之FcRn結合活性增進。

[40] 如[33]至[39]中任一項之Fc區變體，其中，

相較於天然IgG之Fc區，於中性pH條件對於抗藥抗體 (ADA)之結合活性未顯著增進。

[41] 如[40]之Fc區變體，其中該抗藥抗體(ADA)為類風濕性因子(RF)。

[42] 如[33]至[41]中任一項之Fc區變體，其中，相較於天然IgG之Fc區，血漿廓清率(CL)減低、血漿滯留時間增加、或血漿半衰期(t1/2)增加。

[43] 如[33]至[42]中任一項之Fc區變體，其中，相較於包括以下胺基酸取代組合之參考Fc區變體，血漿滯留增加：

N434Y/Y436V/Q438R/S440E，依照EU編號法。

[44] 一種抗體，包括如[33]至[43]中任一項之Fc區變體。

[45] 如[44]之抗體，其中，該抗體為IgG抗體。

[46] 一種醫藥組合物，包括如[44]或[45]之抗體;

[47] 如[46]之醫藥組合物，其係用於增加抗體在血漿中的滯留。

[48] 一種核酸，編碼為如[33]至[43]中任一項之Fc區變體或如[44]或[45]之抗體。

[49] 一種載體，包括如[48]之核酸。

[50] 一種寄主細胞，包括如[49]之載體。

[51] 一種製造包括FcRn結合域之Fc區變體或包括該變體之抗體之方法，包括以下步驟:

培養如[50]之寄主細胞，然後從細胞培養物收集該Fc區變體或含該變體之抗體。

[52] 如[51]之製造包括FcRn結合域之Fc區變體或包括該變體之抗體之方法，其更可選地包括以下任一或多個步驟:

(a) 選擇相較於天然IgG之Fc區，在酸性pH條件有增進之FcRn結合活性之Fc區變體;

(b) 選擇相較於天然IgG之Fc區，在中性pH條件對於抗藥抗體 (ADA)之結合活性未顯著增進的Fc區變體;

(c) 選擇相較於天然IgG之Fc區，血漿滯留增加的Fc區變體;及

(d) 選擇相較於包括天然IgG之Fc區之參考抗體，包括能促進從血漿消除抗原之Fc區變體的抗體。

[53] 一種製造包括FcRn結合域之Fc區變體或包括該變體之抗體之方法，包括以下步驟:

取代胺基酸使得獲得之Fc區變體或含該變體之抗體，依照EU編號法包括Ala於434位; Glu、Arg、Ser、或Lys於438位;及 Glu、Asp、或Gln於440位。

【0041】 於一實施方案, 揭示B係關於例如不限於:

[B1] 一種如[33]至[43]中任一項之Fc區變體或如[44]或[45]之抗體之用途，係製造增加血漿滯留的醫藥。

[B2] 一種如[33]至[43]中任一項之Fc區變體或如[44]或[45]之抗體之用途，係製造相較於天然IgG之Fc區，於中性pH條件對於抗藥抗體(ADA)之結合活性未顯著增進之醫藥。

[B3] 一種如[33]至[43]中任一項之Fc區變體或如[44]或[45]之抗體之用途，係為了增加血漿中之滯留。

[B4] 一種如[33]至[43]中任一項之Fc區變體或如[44]或[45]之抗體之用途，係為了相較於天然IgG之Fc區，於中性pH條件對於抗藥抗體(ADA)之結合活性不顯著增加。

[B5] 一種Fc區變體或含此變體之抗體，係利用如[51]、[52]及[53]中任一項之製造抗體的方法獲得。

【0042】 依各種實施方案， 揭示B包括部分或全部之一或多個記載於[33]至[53]及[B1]至[B5]中的要素之組合，前提是如此的組合在技術上不會和該技術領域普通的技術知識抵觸。比如，於一些實施方案，揭示B包括含有FcRn結合域之Fc區變體，該FcRn結合域可包括:

(a) Ala 於434位; Glu、Arg、Ser、或Lys於438位;及 Glu、Asp、或Gln於440位，依照EU編號法;

(b) 依照EU編號法，Ala 於434位; Arg或Lys於438位;及 Glu或Asp於440位;

(c) 依照EU編號法，Ile或Leu 於428位; Ala 於434位; Ile、Leu、Val、Thr、或Phe於436位; Glu、Arg、Ser、或Lys於438位;及 Glu、Asp、或Gln於440位;

(d) 依照EU編號法，Ile或Leu 於428位; Ala 於434位; Ile、Leu、Val、Thr、或Phe於436位; Arg或Lys於438位;及 Glu或Asp於440位;

(e) 依照EU編號法，Leu 於428位; Ala 於434位; Val或Thr於436位; Glu、Arg、Ser、或Lys於438位;及 Glu、Asp、或Gln於440位;或

(f) 依照EU編號法，Leu 於428位; Ala 於434位; Val或Thr於436位; Arg或Lys於438位;及 Glu或Asp於440位。

【0043】 於一實施方案, 揭示C係關於例如不限於:

[54] 一種單離的抗-IL-8抗體，其結合於人IL-8，包括以下(a)至(f)中任一位置之至少1個胺基酸取代，且以pH依賴方式結合於IL-8:

(a) HVR-H1，包括SEQ ID NO:67之胺基酸序列;

(b) HVR-H2，包括SEQ ID NO:68之胺基酸序列;

(c) HVR-H3，包括SEQ ID NO:69之胺基酸序列;

(d) HVR-L1，包括SEQ ID NO:70之胺基酸序列;

(e) HVR-L2 ，包括SEQ ID NO:71之胺基酸序列;及

(f) HVR-L3 ，包括SEQ ID NO:72之胺基酸序列。

[55] 如[54]之抗-IL-8抗體，包括:在SEQ ID NO:68之胺基酸序列之第9位之酪胺酸、在SEQ ID NO:68之胺基酸序列之11位之精胺酸，及在SEQ ID NO:69之胺基酸序列之第3位之酪胺酸之胺基酸取代。

[56] 如[54]或[55]之抗-IL-8抗體，更包括在SEQ ID NO:68之胺基酸序列之第6位之丙胺酸及SEQ ID NO:68之胺基酸序列之第8位之甘胺酸之胺基酸取代。

[57] 如[54]至[56]中任一項之抗-IL-8抗體，包括在SEQ ID NO:71之胺基酸序列之第1位之天冬醯胺酸、在SEQ ID NO:71之胺基酸序列之第5位之白胺酸、在SEQ ID NO:72之胺基酸序列之第1位之麩醯胺酸之胺基酸取代。

[58] 如[54]至[57]中任一項之抗-IL-8抗體，包括

(a) HVR-H1，包括SEQ ID NO:67之胺基酸序列，(b) HVR-H2，包括SEQ ID NO:73之胺基酸序列，及(c) HVR-H3，包括SEQ ID NO:74之胺基酸序列。

[59] 如[54]至[58]中任一項之抗-IL-8抗體，包括

(a) HVR-L1，包括SEQ ID NO:70之胺基酸序列，

(b) HVR-L2，包括SEQ ID NO:75之胺基酸序列，及

(c) HVR-L3，包括SEQ ID NO:76之胺基酸序列。

[60] 如[54]至[59]中任一項之抗-IL-8抗體，包括SEQ ID NO:78之重鏈可變區及SEQ ID NO:79之輕鏈可變區。

[61] 如[54]至[60]中任一項之抗-IL-8抗體，包括具有選自以下(a)至(f)中至少一性質的Fc區:

(a) 相對於天然Fc區對於FcRn之結合親和性，在酸性pH條件對於FcRn之結合親和性增加;

(b) 相對於天然Fc區針對預先存在ADA之結合親和性，對於預先存在之ADA之結合親和性減小;

(c) 相對於天然Fc區之血漿半衰期，血漿半衰期增加;

(d) 相對於天然Fc區之血漿廓清率，Fc區之血漿廓清率減少;

(e) 相對於天然的Fc區針對效應子受體之結合親和性，Fc區對於效應子受體之結合親和性減小；

(f) 對於胞外基質之結合增加。

[62] 如[61]之抗-IL-8抗體，其中，Fc區包括選自由以下組成的群組之一或多個位置之胺基酸取代: 依照EU編號法之235、236、239、327, 330、331、428、434、436、438及440位。

[63] 如[62]之抗-IL-8抗體，其包括Fc區，該Fc區包括選自由以下構成群組中之一或多個胺基酸取代:L235R、G236R、S239K、A327G、A330S、P331S、M428L、

N434A、Y436T、Q438R及S440E。

[64] 如[63]之抗-IL-8抗體，其中，該Fc區包括以下的胺基酸取代:L235R、G236R、S239K、M428L、N434A、Y436T、Q438R及S440E。

[65] 如[63]之抗-IL-8抗體，其中，Fc區包括以下的胺基酸取代:L235R、G236R、A327G、A330S、P331S、M428L、N434A、Y436T、Q438R及 S440E。

[66] 一種抗-IL-8抗體，包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列之重鏈，及包括SEQ ID NO:82之胺基酸序列之輕鏈。

[67] 一種抗-IL-8抗體，包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列之重鏈，及包括SEQ ID NO:82之胺基酸序列之輕鏈。

[68] 一種單離的核酸，係編碼為如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體。

[69] 一種載體，包括如[68]之核酸。

[70] 一種寄主細胞，包括如[69]之載體。

[71] 一種製造抗-IL-8抗體之方法，包括培養如[70]之寄主之步驟。

[72] 如[71]之製造抗-IL-8抗體之方法，包括從培養上清將抗體單離之步驟。

[73] 一種醫藥組合物，包括[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體，及醫藥上可接受之載體(carrier)。

[74] 如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係使用在醫藥組合物。

[75] 如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用在治療存在過量IL-8之病症。

[76] 如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用在製造針對存在過量IL-8之病症的醫藥組合物。

[77] 一種治療患有過量IL-8之病症之病患的方法，包括以下步驟:對於個體投予如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體。

[78] 一種促進從個體消除IL-8之方法，包括以下步驟:

對於個體投予如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體。

[79] 一種醫藥組合物，包括如[54]至[67]中任一項之抗-IL-8抗體，該抗體結合於IL-8且結合於胞外基質。

[80] 一種製造抗-IL-8抗體之方法，該抗體包括:有pH依賴性IL-8結合活性之可變區，包括以下步驟:

(a) 評估抗-IL-8抗體和胞外基質之結合，

(b) 選擇強結合於胞外基質之抗-IL-8抗體，

(c) 培養包括編碼為該抗體之核酸的載體的寄主，及

(d)從培養溶液將抗體分離。

【0044】 於一替代的實施方案，揭示C係關於:

[C1] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係製造為了抑制有生物學活性之IL-8累積之醫藥組合物。

[C2] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係為了抑制有生物學活性之IL-8累積。

[C3] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係製造為了抑制血管新生的醫藥組合物。

[C4] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係為了抑制血管新生。

[C5] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係製造為了抑制嗜中性粒細胞遷移之促進的醫藥組合物。

[C6] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係為了抑制嗜中性粒細胞遷移之促進。

[C7] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用於抑制有生物學活性的IL-8累積。

[C8] 一種抑制有生物學活性的IL-8累積的方法，係對於個體投予如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C9] 一種醫藥組合物，係用於抑制有生物學活性的IL-8累積，包括如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C10] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用於抑制血管新生。

[C11] 一種抑制個體中血管新生的方法，包括以下步驟:

對於個體投予如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C12] 一種醫藥組合物，係用於抑制血管新生，包括如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C13] 如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體，係用於抑制嗜中性粒細胞遷移之促進。

[C14] 一種用於抑制個體中之嗜中性粒細胞遷移促進之方法，包括對於該個體投予如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體的步驟。

[C15] 一種醫藥組合物，係供抑制個體中之嗜中性粒細胞遷移促進，包括如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C16] 如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體，係用於治療IL-8存在過量的病症。

[C17] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用於製造用於治療IL-8存在過量的病症之醫藥組合物。

[C18] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用於治療IL-8存在過量的病症。

[C19] 一種治療治療個體中IL-8存在過量的病症之方法，包括以下步驟:對於個體投予如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C20] 一種醫藥組合物，係用於治療治療個體中IL-8存在過量的病症，包括如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C21] 如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體，係用於促進消除IL-8。

[C22] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係用於治療供促進消除IL-8之醫藥組合物。

[C23] 一種如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之用途，係為了促進消除IL-8。

[C24] 一種促進消除個體中之IL-8之方法，包括以下步驟:

對於該個體投予如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C25] 一種醫藥組合物，係為了促進消除IL-8，包括以下步驟:

對於該個體投予如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C26] 一種抗-IL-8抗體，包括一Fc區，該Fc區包括在選自於由以下構成之群組中之一或多個位置的胺基酸取代: 依照EU編號法之235、236、239、327、330、331、428、434、436、438及440位。

[C27] 如[C26]之抗-IL-8抗體，其包括一Fc區，該Fc區具有選自以下(a)至(f)中至少一性質:

(a) 相對於天然Fc區對於FcRn之結合親和性，在酸性pH條件對於FcRn之結合親和性增加;

(b) 相對於天然Fc區針對預先存在ADA之結合親和性，對於預先存在之ADA之結合親和性減小;

(c) 相對於天然Fc區之血漿半衰期，血漿半衰期增加;

(d)相對於天然Fc區之血漿廓清率，Fc區之血漿廓清率減少;

(e) 相對於天然的Fc區針對效應子受體之結合親和性，Fc區對於效應子受體

之結合親和性減小;及

(f) 對於胞外基質之結合增加。

[C28] 如[C26]或[C27]之抗-IL-8抗體，包括一Fc區，該Fc區包括選由以下構成之群組中之一或多個胺基酸取代:

依照EU編號法之L235R、G236R、S239K、A327G、A330S、P331S、M428L、N434A、Y436T、Q438R及S440E。

[C29] 如[C28]之抗-IL-8抗體，包括一Fc區，該Fc區包括包括選由以下構成之群組中之一或多個胺基酸取代:

(a) 依照EU編號法之L235R、G236R、S239K、M428L、N434A、Y436T、Q438R及S440E;或(b) L235R、G236R、A327G、A330S、P331S、M428L、N434A、Y436T、Q438R及S440E。

[C30] 如[C26]之抗-IL-8抗體，其包括:含SEQ ID NO:81之胺基酸序列之重鏈及含SEQ ID NO:82之胺基酸序列之輕鏈。

[C31] 如[C26]之抗-IL-8抗體，其包括:含SEQ ID NO:80之胺基酸序列之重鏈及含SEQ ID NO:82之胺基酸序列之輕鏈。

[C32] 一種單離的核酸，編碼為如[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體。

[C33] 一種載體，包括如[C32]之核酸。

[C34] 一種寄主細胞，包括如[C33]之載體。

[C35] 一種製造抗-IL-8抗體之方法，包括培養如[C34]之寄主細胞。

[C36] 一種製造如[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之方法，更包括從寄主細胞培養物將抗體單離的步驟。

[C37] 一種醫藥組合物，包括:如[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體，及醫藥上可接受之載體。

[C38] 一種治療患有存在過多IL-8之病症之病患之方法，包括對該個體投予

[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之步驟。

[C39] 一種促進從個體消除IL-8之方法，包括對於該個體投予如[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體之步驟。

[C40] 一種抑制IL-8之方法，其中該方法包括使如[54]至[67]及[C26]至[C31]中任一項之抗-IL-8抗體與IL-8接觸。

[C41] 如[C40]之抑制IL-8之方法，其中該方法抑制IL-8的生物活性。

【0045】 依各種實施方案，只要此等組合與該技術領域普通技術知識非技術上不一致，揭示C包括上述[54]至[80]、[C1]至[C39]中所述一或多個要素的任意組合之部分或整體。

【圖式簡單說明】

【0046】

第1圖顯示人FcRn 基因轉殖小鼠之血漿中之人IL-6受體濃度改變，該小鼠投予了人IL-6受體結合抗體，該抗體會以pH依賴性方式結合於人IL-6受體，且其恆定區為天然的IgG1 (Low_pI-IgG1)，或投予了一抗體，該抗體的可變區之等電點值增加(High_pI-IgG1)。

第2圖顯示人FcRn 基因轉殖小鼠之血漿中之人IL-6受體濃度改變，該人FcRn 基因轉殖小鼠個別投予了人IL-6受體結合抗體，此抗體以pH依賴性方式結合於人IL-6受體，且在中性pH條件賦予對於FcRn之結合(Low_pI-F939);以及投予了抗體，該抗體的可變區之等電點值增加(Middle_pI-F939、High_pI-F939)。

第3圖顯示人FcRn 基因轉殖小鼠之血漿中之人IL-6受體濃度改變，該人FcRn 基因轉殖小鼠個別投予了人IL-6受體結合抗體，此抗體以pH依賴性方式結合於人IL-6受體，且其在中性pH條件之FcγR結合增加 (Low_pI-F1180)，及投予了抗體，該抗體的可變區之等電點值增加(Middle_pI-F1180, High_pI-F1180)。

第4圖顯示人FcRn 基因轉殖小鼠之血漿中之人IL-6受體濃度改變，其血漿中之可溶性人IL-6受體濃度維持在穩定狀態，該人FcRn基因轉殖小鼠個別投予了人IL-6受體結合抗體，此抗體以pH依賴性方式結合於人IL-6受體，且其恆定區為天然的IgG1 (Low_pI-IgG1);並投予了一抗體，其包括一Fc區變體，其中，此抗體中的此Fc區在中性pH條件之FcRn結合增加(Low_pI-F11);並投予了抗體，在此等抗體之可變區之等電點值增加(High_pI-IgG1、High_pI-F11)。

第5圖顯示以pH依賴性方式結合於人IL-6受體之有不同等電點值之3個類型抗體各自的胞外基質結合程度(Low_pI-IgG1、Middle_pI-IgG1及High_pI-IgG1)，及不以pH依賴性方式結合於人IL-6受體之有不同等電點值之2個類型抗體各自的胞外基質結合程度(Low_pI(NPH)-IgG1 及High_pI(NPH)-IgG1)。在此處記載的揭示A 的範疇內，"NPH"意指 不依賴pH。

第6圖顯示抗體之可溶性人FcγRIIb結合之相對值範圍 (以BIACORE(註冊商標)測量)，該抗體包括一Fc區變體，其等電點已藉由修飾Ab1H-P600 抗體之恆定區之1個胺基酸殘基而增加，該抗體以pH依賴性方式結合於IgE。Ab1H-P600設定為1.00。

第7圖顯示抗體攝取到hFcγRIIb-表現細胞株之細胞內之速度相對值，該抗體包括一Fc區變體，其等電點已藉由修飾Ab1H-P600 抗體之恆定區之1個胺基酸殘基而增加。Ab1H-P600設定為1.00。

第8圖顯示有天然的人IgG1之Fc區的Fv4-IgG1對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第9圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4-YTE對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第10圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4-LS對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第11圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4-N434H對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第12圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4- F1847m對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第13圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4- F1848m對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第14圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4- F1886m對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第15圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4- F1889m對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第16圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4- F1927m對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第17圖顯示有增加的FcRn結合的Fc區變體的Fv4- F1168m對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合程度。

第18圖顯示Fv4-IgG1對於各RA病患血清中之類風濕性因子之結合之平均值，Fv4-IgG1有天然的人IgG1之Fc區，且此抗體各包括新穎Fc區變體，此Fc區具有對於各FcRn之結合增加的Fc區變體。

第19圖 顯示馬來猴血漿中之各抗人IgE 抗體之濃度變化，其投予了OHB-IgG1，係抗人IgE 抗體且有天然的人IgG1的Fc區，此抗體各具一新穎Fc區變體，各Fc區具有對於FcRn之結合增加的Fc區變體 (OHB-LS 、 OHB-N434A 、 OHB-F1847m、OHB-F1848m、OHB-F1886m、OHB-F1889m以及OHB-F1927m)。

第20圖顯示人FcRn 基因轉殖小鼠之血漿中之抗人IL-6受體抗體濃度變化，其投予了Fv4-IgG1，係為抗人IL-6受體抗體且有天然的人IgG1之Fc區，或投予了Fv4-F1718，其在酸性pH條件對於FcRn結合增加。

第21圖顯示以Biacore測得之在pH 7.4及pH 5.8時，IL-8對於H998/L63與Hr9之結合之感應圖(sensogram)。

第22圖顯示對於小鼠將H998/L63或H89/L118以2 mg/kg和人IL-8以混合物投予時，小鼠血漿中之人IL-8濃度變化。

第23圖顯示對於小鼠將H89/L118以2 mg/kg或8 mg/kg和人IL-8以混合物投予時，小鼠血漿中之人IL-8濃度變化。

第24圖顯示對於小鼠將H89/L118或H553/L118以2 mg/kg或8 mg/kg和人IL-8以混合物投予時，小鼠血漿中之人IL-8濃度變化。

第25A圖顯示保存於血漿前，以抗體 Hr9、H89/L118或H553/L118之抗體濃度依賴性化學電致發光之相對值變化。

第25B圖顯示保存於血漿1週後，以抗體 Hr9、H89/L118或H553/L118之抗體濃度依賴性化學電致發光之相對值變化。

第25C圖顯示保存於血漿2週後，以抗體 Hr9、H89/L118或H553/L118之抗體濃度依賴性化學電致發光之相對值變化。

第26圖顯示以EpiMatrix預測得之針對各抗-IL-8抗體 (hWS4、Hr9、H89/L118、H496/L118或H553/L118)之發生ADA之預測頻率，及針對其他預先存在治療性抗體之發生ADA之預測頻率。

第27圖顯示以EpiMatrix預測得之針對各抗-IL-8抗體(H496/L118、H496v1/L118、H496v2/L118、H496v3/L118、H1004/L118或H1004/L395)之發生ADA之預測頻率，及針對其他預先存在治療性抗體之發生ADA之預測頻率。

第28A圖顯示保存於血漿前，以抗體抗體Hr9、H89/L118或H1009/L395-F1886之抗體濃度依賴性化學電致發光之相對值變化。

第28B圖顯示保存於血漿1週後，以抗體抗體Hr9、H89/L118或H1009/L395-F1886之抗體濃度依賴性化學電致發光之相對值變化。

第28C圖顯示保存於血漿2週後，以抗體抗體 Hr9、H89/L118或H1009/L395-F1886之抗體濃度依賴性化學電致發光之相對值變化。

第29圖顯示對於小鼠將H1009/L395、H553/L118與H998/L63各和人IL-8以混合物投予時，小鼠血漿中之人IL-8濃度變化。

第30圖顯示當Hr9、H89/L118或H1009/L395單獨添加到胞外基質，以及和人IL-8以混合物添加到胞外基質時，胞外基質結合的程度。

第31圖顯示當單獨投予有H1009/L395之可變區及不結合於FcRn之Fc區之抗體(F1942m)或和人IL-8以混合物投予給人FcRn基因轉殖小鼠時，小鼠血漿中之抗體濃度變化。

第32圖顯示以EpiMatrix預測得之針對H1009/L395與H1004/L395之發生ADA之預測頻率，及針對其他預先存在治療性抗體之發生ADA之預測頻率。

第33圖顯示馬來猴血漿中之各抗人IL-8抗體濃度變化，其投予了H89/L118-IgG1，具有H89/L118之可變區及天然人IgG1之Fc區，且各抗體具有對於FcRn之結合增加的Fc區變體(H89/L118-F1168m、H89/L118-F1847m、H89/L118-F1848m、H89/L118-F1886m、H89/L118-F1889m與H89/L118-F1927m)。

第34圖顯示抗體之結合，其有H1009/L395之可變區，且其Fc區為針對各FcγR之變體 (F1886m、F1886s或F1974m)。

第35圖顯示小鼠血漿之人IL-8濃度變化，係對於人FcRn基因轉殖小鼠投予了抗-IL-8抗體和人IL-8之混合物。於此情形，此抗-IL-8抗體為H1009/L395-IgG1 (2 mg/kg)，包括H1009/L395之可變區及天然人IgG1之Fc區，或為H1009/L395-F1886s (2、5或10 mg/kg)，包括H1009/L395之可變區及經修飾的Fc區。

第36圖顯示馬來猴血漿中之之抗體濃度變化，其投予了Hr9-IgG1或H89/L118-IgG1，兩者皆包括天然人IgG1之Fc區，或投予了H1009/L395-F1886s

或H1009/L395-F1974m，兩者皆包括經修飾的Fc區。

第37圖顯示就抗體可變區修飾而言，在C57BL6J小鼠中之一些抗IgE抗體之IgE血漿濃度時間曲線。

第38圖(第38A-38D圖)顯示選定的25 [25個] pH依賴性及/或鈣依賴性抗原結合選殖體的八位(Octet)感應圖。

第38B圖係接續第38A圖。

第38C圖係接續第38B圖。

第38D圖係接續第38C圖。

第39圖顯示就抗體可變區修飾而言，在C57BL6J小鼠中之一些抗C5雙專一性抗體之C5血漿濃度時間曲線。

第40圖顯示就抗體恆定區修飾而言，在C57BL6J小鼠中之一些抗IgE抗體之IgE血漿濃度時間曲線。

【實施方式】

【0047】 揭示A、B或C 之非限定實施方案記載如下。以下實施例記載的全部實施方案係為了被正確了解，不受限於任何專利實務、條例、規章、或是在想獲取本申請案之專利權的國家對於實施例記載的內容作窄化解釋。

【0048】 揭示A或揭示B

於一些實施方案，揭示A係關於一種抗體，包括抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，其等電點 (pI) 藉由可能暴露在抗體表面的至少1個胺基酸殘基而增加 (在揭示A的範疇內也稱為"等電點值增加的離子濃度依賴性抗體";及 此抗體之抗原結合域也稱為"等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域")。本發明部分係基於發明人的以下意外發現:從血漿將抗原消除可利用離子濃度依賴性抗體促進，該抗體的等電點(pI)藉由修飾可能暴露在抗體表面的至少1

個胺基酸殘基而增加(例如當此抗體於活體內投予);及抗體對於胞外基質之結合可利用等電點值增加(上升)的離子濃度依賴性抗體而增加。本發明部分也基於發明人的以下意外發現:此有益效果係藉由組合2個完全部不同的概念而帶來:離子濃度依賴性抗原結合域或離子濃度依賴性抗體;及等電點(pI)藉由修飾可能暴露在抗體表面的至少1個胺基酸殘基而增加的抗體 (在揭示A的範疇內也稱為"等電點值增加的抗體";及等電點(pI)藉由修飾可能暴露在抗體表面的至少1個胺基酸殘基而減少(降低)的抗體 (在揭示A的範疇內也稱為"等電點值減少的抗體"。屬於揭示A之本發明因而歸類在開拓性發明，能夠帶領此技術領域(例如醫學領域)的顯著技術革新。

【0049】 當然，例如一抗體包括抗原結合域且其等電點藉由修飾可能暴露在抗體表面的至少1個胺基酸殘基而增加，且進一步修飾成此抗原結合域之抗原結合活性依照離子濃度條件而改變，也包括在此處記載的揭示A的範疇內 (在此在本揭示 A之範疇內，如此的抗體也稱為"等電點值增加的離子濃度依賴性抗體")。

【0050】 當然例如一抗體包括離子濃度依賴性抗原結合域，且其中可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基的電荷不同於抗體修飾前(天然的抗體 (例如天然的Ig 抗體，較佳為天然的IgG抗體)，或對照或親代抗體 (例如抗體修飾前或抗體庫建構前或建構中等))之對應位置之至少1個胺基酸殘基，且此其淨抗體pI增加，也包括在 也包括在在此揭示揭示A (在此處記載之揭示A的範疇內，如此的抗體也稱為"等電點值增加的離子濃度依賴性抗體")。

【0051】 當然例如一抗體包括離子濃度依賴性抗原結合域，且其等電點藉由修飾可能暴露在抗體表面的至少1個胺基酸殘基而高於抗體修飾前(天然的抗體 (例如天然的Ig 抗體，較佳為天然的IgG抗體或對照或親代抗體 (例如抗體修飾前或抗體庫建構前或建構中等))，也包括在揭示A (如此的抗體也稱為"等電點值

增加的離子濃度依賴性抗體" 在此處記載之揭示A的範疇內)。

【0052】 當然例如一抗體含有離子濃度依賴性抗原結合域，其中可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基為了增加此抗體之等電點值而修飾，此抗體也包括在揭示A (如此的抗體也稱為"等電點值增加的離子濃度依賴性抗體" 在此處記載之揭示A的範疇內)。

【0053】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"胺基酸"不只包括天然也包括非天然胺基酸。 在此記載之揭示A與B之範疇內，胺基酸或胺基酸殘基可以用單字母(例如A)或3字母碼(例如Ala)或兩者(例如Ala(A))表達。

【0054】 使用於揭示A與B之上下文時，"修飾胺基酸"、"修飾胺基酸殘基"或同等的詞語可理解為但不限定以一分子化學性修飾於抗體胺基酸序列之一或多個(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或多於10) 特定胺基酸(殘基)，或於抗體胺基酸序列加成、刪除、取代或插入一或多個(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或多於10) 胺基酸。胺基酸加成、刪除、取代或插入可對於編碼為胺基酸序列之核酸實施，例如利用部位導向性突變 (Kunkel et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-492 (1985))或重疊延伸 PCR;經由抗體之親和力成熟，或使用抗體重鏈或輕鏈之鏈拖曳;或利用使用噬菌體庫進行抗原淘選為主的選擇 (Smith et al., Method Enzymol. 217:228-257 (1993));及此等單獨實施或適當組合。如此的胺基酸修飾不限定但較佳為藉由將抗體胺基酸序列之一或多個胺基酸殘基取代為不同的胺基酸(個別地)。利用人化或嵌合化進行胺基酸加成、刪除、取代或插入及修飾胺基酸序列，可利用該技術領域已知方法實施。改造或修飾胺基酸(殘基)，例如胺基酸加成、刪除、取代、或插入也可以對於為了製備揭示A或B用之重組抗體的抗體的抗體可變區或抗體恆定區實施。

【0055】 於一實施方案，於在此記載之揭示A與B的範疇內，取代胺基酸(殘基) 係指取代成不同胺基酸(殘基)，可設計為修飾例如(a)至(c)之事項: (a) 片區

或螺旋構形的區內的多肽骨架結構; (b)目標部位的電荷或疏水性;或(c)側鏈大小。

【0056】 胺基酸殘基依結構中的側鏈性質分類成例如以下群組: (1) 疏水性: 正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu及Ile; (2) 中性、親水性: Cys、Ser、Thr、Asn及 Gln; (3) 酸性: Asp 及 Glu; (4) 鹼性: His、Lys及Arg; (5) 會影響鏈取向的殘基: Gly 及 Pro;及 (6) 芳香性: Trp、Tyr及Phe。

【0057】 同一群內的胺基酸殘基取代稱為保守性取代,不同群間的胺基酸殘基取代稱無非保守性取代。胺基酸殘基取代可以為保守性取代、非保守性取代或其組合。已有一些適合方法可使用於取代胺基酸為天然胺基酸以外的胺基酸。(Wang et al., Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 35:225-249 (2006); Forster et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(11):6353-6357 (2003))。可使用例如無細胞轉譯系統,包括tRNA,其中非天然胺基酸連結於和為終止密碼子之UAG密碼子(amber codon) 互補的琥珀(amber)抑制子tRNA(Clover Direct (Protein Express))。

【0058】 在此記載之揭示A與B之範疇內，應了解"抗原"結構不限於特定結構，只要此抗原包括會結合於抗體之抗原決定基即可。此抗原可為無機或有機物質。抗原可為任意配體，包括各種細胞介素，例如介白素、趨化介素及細胞生長因子。或者當然可使用以可溶型式呈現或已修飾成在生物液例如血漿中為可溶性的受體作為抗原。如此的可溶性受體的非限定例受體包括可溶性IL-6受體，記載於Mullberg et al., J. Immunol. 152(10):4958-4968 (1994)。又抗原可為單價(例如可溶性IL-6受體)或多價(例如IgE)。

【0059】 於一實施方案，揭示A與B之抗體可結合之抗原宜為對象之生物液(例如WO2013/125667例示生物液，宜為血漿、間質液、淋巴液、腹水、或胸膜液)中存在的可溶性抗原 (於在此記載之揭示A與B的範疇內，欲投予(施用)此抗體之對象，可為任意動物例如人、小鼠等); 但此抗原也可為膜抗原。

【0060】 在此記載之揭示A與B之範疇內，將目標分子(可為抗原或抗體)之"血漿中之半衰期延長"或"血漿中之半衰期縮短"或同等的詞語，也可除了以血漿中之半衰期(t1/2)之參數表達以外，以任意其他參數表達，例如血漿中之平均滯留時間、血漿中之廓清率(CL)，及濃度曲線下的面積(AUC) (Pharmacokinetics: Enshuniyoru Rikai (Understanding through practice) Nanzando)。此等參數可具體利用依活體內動力學分析軟體WinNonlin (Pharsight).附帶的實驗步驟實施非分隔分析以評估。該技術領域中有通常知識者已知此等參數彼此常態相關。

【0061】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"抗原決定基" 係指抗原中的抗原性決定基，且指抗體之抗原結合域所結合之抗原上的部位。故抗原決定基可例如依結構定義。或者抗原決定基可由識別此抗原決定基之抗體的抗原結合活性定義。當抗原為肽或多肽，此抗原決定基可由組成此抗原決定基之胺基酸殘基指定。或者當抗原決定基為糖鏈，此抗原決定基可依其特定糖鏈結構指定。揭示A與B之抗原結合域可結合於抗原上的單一 抗原決定基或不同的抗原決定基。

【0062】 線性抗原決定基可為一級胺基酸序列。如此的線性抗原決定基一般包括至少3個，且通常至少5個，例如8至10個胺基酸或6至20個胺基酸作為獨特序列。

【0063】 於抗原決定基構形，一般組成此抗原決定基之胺基酸並非以一級序列連續存在。抗體可識別肽或蛋白之三維結構的抗原決定基構型。決定抗原決定基構型之方法包括但不限於X射線結晶學、二維核磁共振、部位專一性自旋標記、及電子順磁共振(electron paramagnetic resonance) (Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology (1996), Vol. 66, Morris (ed.))。

【0064】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"抗體" 未特別限制且係以最廣義使用，只要其結合於目標抗原即可。抗體之非限定例包括廣泛已知的一般抗

體 (例如天然的免疫球蛋白(簡稱 "Ig")),及從其而來的分子與變體,例如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、雙體抗體、ScFv (Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993); EP404,097; WO93/11161; Peer et al., Nature Nanotechnology 2:751-760 (2007))、低分子量抗體 (minibodies) (Orita et al., Blood 105:562-566 (2005))、支架蛋白、單臂抗體 (包括WO2005/063816記載的所有單臂抗體的實施方案)、多專一性抗體(例如雙專一性抗體:對於2個不同的抗原決定基有專一性的抗體,包括會識別不同抗原之抗體,及會識別同一抗原上的不同抗原決定基的抗體)。在此記載之揭示A與B之範疇內,"雙專一性抗體"不限定,但可製備成例如有WO2005/035756記載之共通L鏈之抗體分子,或利用WO2008/119353記載之方法,將2種有類似IgG4之恆定區之一般類型抗體混合而導致2種類型的抗體間發生交換(該技術領域中有通常知識者已知為 "Fab-臂交換" 方法)。於一替代的實施方案,可為有如下結構的抗體:重鏈可變區與輕鏈可變區連結在一起成為單一鏈(例如$sc(Fv)_2$)。或者其可為類似抗體之分子 (例如scFv-Fc),係由連結Fc區 (缺少CH1域之恆定區)至scFv (或$sc(Fv)_2$)而得,重鏈可變區 (VH)連結於輕鏈可變區 (VL)。多專一性抗體,其由有$(scFv)_2$-Fc 結構之scFv-Fc組成,第1及第2多肽 各為VH1-連結子-VL1-Fc及VH2-連結子-VL2-Fc。或者可為類似抗體之分子,其中單一域抗體連結於Fc區 (Marvin et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 9(2):184-193 (2006))、Fc融合蛋白(例如immunoadhesin) (US2013/0171138)、其功能性片段、功能同等的物質,及其糖鏈修飾的變體。在此,天然的IgG (例如天然的IgG1) 係指和天然發生之IgG (例如天然的IgG1)之胺基酸序列相同的多肽,屬於實質上由免疫球蛋白gamma基因編碼的抗體類別。天然IgG可為其自發突變體等。

【0065】 一般,若抗體結構實質上相同或類似於天然的IgG,其基本結構可為4條鏈(2條重鏈多肽及2條輕鏈多肽)之Y形結構。一般重鏈與輕鏈可經雙硫鍵(SS鍵)連結在一起而形成異二元體。如此的異二元體可經由雙硫鍵連結在一起並

形成Y狀的異四元體。此2條重鏈或輕鏈可相同或彼此不同。

【0066】 例如IgG抗體可利用木瓜酶消化而切開成2單元的Fab (區)及1單元的Fc (區)，木瓜酶會切開鉸鏈區 (於在此記載之揭示A與B的範疇內也稱為該"鉸鏈(hinge)")，重鏈Fab區連結於Fc區。一般，Fab區含有一抗原結合域。吞噬性細胞例如白血球及巨噬體具有會結合於Fc區 (Fc受體)之受體，且能經由已結合在一抗原之Fc受體抗體識別，並吞噬此抗原 (調理作用(opsonization))。同時Fc區涉及中介免疫反應，例如ADCC或CDC，且具有效應子功能，即抗體結合於抗原時誘發反應。此抗體效應子功能已知會依免疫球蛋白(構造同型)類型而不同。IgG類別的Fc區可指出是例如226位半胱胺酸或230位脯胺酸(EU編號法)至C端之區間;但Fc區不限於此。Fc區可利用以蛋白酶例如胃蛋白酶部分消化單株抗體IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 抗體或其他，再從蛋白A或蛋白G管柱提取吸附的級分而適當地獲得。

【0067】 在此記載之揭示A與B之範疇內，抗體之可變區 (CDR及/或FR)之胺基酸殘基位置係依Kabat顯示，在恆定區或Fc區之胺基酸殘基位置係基於Kabat's 胺基酸位置依照EU編號法表達(Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md., 1987 and 1991)。

【0068】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"庫"係指有序列變異性之分子(群體)例如多抗體，其中其各序列可彼此相同或不同; 含此抗體之多融合多肽;或編碼為此等胺基酸序列之核酸或多核苷酸，詳述於WO2013/125667 (例如段落0121-0125)。此庫可例如含有至少10^4個抗體分子，較佳為至少10^5抗體分子，更佳為至少10^6抗體分子，特佳為至少10^7抗體分子或更多。庫可為噬菌體庫。用詞"主要包含"意指抗體可以有不同抗原結合活性，對應於庫中之不同序列之多數獨立選殖體之某部分。於一實施方案，可將基於已經過特定抗原免疫之動物、受感染病患、因注射疫苗導至血中抗體力價升高之人、或罹癌或自體免疫疾病之

淋巴球而來的抗體基因建構的免疫庫可適當用為隨機可變區庫。於一替代的實施方案，可將由健康人之淋巴球而來之抗體基因建構的含有未改變的序列 (庫存之抗體序列無偏差)之未改變的庫適當作為隨機可變區庫 (Gejima et al., Human antibody 11:121-129 (2002)); Cardoso et al., Scand. J. Immunol. 51:337-344 (2000))。含未改變的序列之胺基酸序列可指由未改變的庫獲得者。於一替代的實施方案，可以將來自基因體DNA之V基因或重建功能性V基因之CDR序列取代成含有編碼為適當長度之密碼組之序列的一組合成寡核苷酸的合成庫適當作為隨機可變區庫。於此情形，在CDR3基因也觀察到序列變異，也可以只取代重鏈CDR3序列。在此抗體可變區產生胺基酸多樣性之標準方法，可為增加可能暴露在抗體表面之胺基酸殘基之位置之變異。

【0069】 於一實施方案，若揭示A或B之抗體例如有實質等同或類似天然的Ig 抗體之結構，其一般具有可變區 ("V區") [重鏈可變區 ("VH區")及輕鏈可變區 ("VL區")]與恆定區 ("C區")["重鏈恆定區 ("CH區")及輕鏈恆定區 ("CL區")]。CH區再分成3個: CH1至CH3。一般，重鏈之Fab區含有VH區與CH1，一般重鏈之Fc區含有CH2與 CH3。一般，鉸鏈區位在介於CH1與CH2。又可變區一般有互補性決定區 ("CDR")與框架區 ("FR")。一般，VH區與VL區各有3個CDR (CDR1、CDR2、與CDR3)及4個FR (FR1、FR2、FR3及FR4)。一般，重鏈與輕鏈之可變區的6個CDR互相作用並形成抗體之抗原結合域。另一方面，若只有單一CDR，抗原結合親和性已知比起有6個CDR時低，但仍有能力識別與結合於抗原。

【0070】 Ig抗體依恆定區的結構差異分成數個類別(構造同型)。於許多哺乳動物，依在恆定區之結構差異分類為5種免疫球蛋白:IgG、IgA、IgM、IgD及IgE。又，人的情形，IgG有4個次類別: IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4;及 IgA有2個次類別: IgA1與IgA2。重鏈依恆定區之差異分成γ鏈、μ鏈、α鏈、δ鏈及ε鏈，且基於此等差異，有5種免疫球蛋白類別(構造同型): IgG、IgM、IgA、IgD及IgE。

另一方面，有2種類型之輕鏈: λ鏈及κ鏈，所有免疫球蛋白有此2者之一。

【0071】 於一實施方案，若揭示A或B之抗體有重鏈，例如此重鏈可為γ鏈、μ鏈、α鏈、δ鏈及ε鏈中任一或可從任一者而來，若揭示A或B之抗體有輕鏈，例如此輕鏈可為κ鏈或λ鏈，或由其之一而來。又於在此記載之揭示A與B的範疇內，此抗體可為任意構造同型(例如IgG、IgM、IgA、IgD、或IgE)及任意次類別(例如人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2;小鼠IgG1、IgG2a、IgG2b及IgG3)或由任意者而來，但不限定於此。

【0072】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"抗原結合域"可為任意結構，只要其結合於關注的抗原即可。如此的域可包括例如抗體重鏈與輕鏈之可變區(例如1至6個CDR);稱為A域之約35個胺基酸的模組，其包括在Avimer，存在於體內的細胞膜蛋白(WO2004/044011及WO2005/040229); Adnectin，其含有10Fn3域，結合於細胞膜上表現的糖蛋白纖連蛋白中的蛋白 (WO2002/032925); Affibody，具有作為構成蛋白A之58個胺基酸之3螺旋束之IgG結合域的支架(WO1995/001937); 經設計的錨蛋白重複蛋白(Designed Ankyrin Repeat Protein)(DARPin)，其係暴露在Ankyrin repeat (AR) 分子表面的區域，具有如下結構:一次單元，具有包括 33個胺基酸殘基的轉彎，2個反向平行螺旋，及重複堆疊的迴圈(WO2002/020565); Anticalin等，其為4個迴圈區，支持8個反向平行股的中心扭轉筒結構的一側，在載脂蛋白(lipocalin)分子例如嗜中性粒細胞明膠酶相關的載脂蛋白(NGAL)為高保守性(WO2003/029462);及由馬鞋狀結構內的平行板結構形成的凹洞區，此結構藉由可變淋巴球受體(VLR)之富白胺酸重複(LRR)模組之堆疊重複形成，該受體不具免疫球蛋白結構，係用作為無頜類脊椎動物例如七鰓鰻和盲鰻之後天免疫系 (WO2008/016854)。揭示A或B抗原結合域宜包括有IgG抗體重鏈與輕鏈可變區者，更具體而言為ScFv、單一鏈抗體、Fv、$scFv_2$ (單一鏈Fv_2)、Fab及$F(ab')_2$。

【0073】 於揭示A之一實施方案，"離子濃度"未特別限制，係指氫離子濃度(pH)或金屬離子濃度。在此"金屬離子"可為氫以外的任一I族之元素，例如鹼金屬及銅族元素、II族元素例如鹼土金屬及鋅族元素、硼外的III族元素、碳及矽外的IV元素、VIII族元素，例如鐵族及鉑族元素、屬於V、VI與VII族之次族A之元素，及金屬元素例如銻、鉍、釙之離子。金屬原子有釋出電子變成陽離子的性質。稱為游離傾向。有強游離氫化的金屬推測在化學上活潑。

【0074】 於揭示A之一實施方案，金屬離子宜為鈣離子，詳述於WO2012/073992與WO2013/125667。

【0075】 於揭示A之一實施方案，"離子濃度條件"可為著重在離子濃度依賴性抗體於低離子濃度與高離子濃度間的生物學行為的不同。又" 其抗原結合活性依據離子濃度條件而改變"可指揭示A或B之離子濃度依賴性抗原結合域或離子濃度依賴性抗體之抗原結合活性在低離子濃度與高離子濃度間會改變。如此的情形包括例如在高離子濃度比起在低離子濃度有較高(較強)或較低(較弱)抗原結合活性，但不限定。

【0076】 於揭示A之一實施方案，離子濃度可為氫離子濃度(pH)或鈣離子濃度。離子濃度為氫離子濃度(pH)時，離子濃度依賴性抗原結合域也可稱為"pH依賴性抗原結合域";及離子濃度為鈣離子濃度時，也可稱為"鈣離子濃度依賴性抗原結合域"。

【0077】 於揭示A之上下文的一實施方案，離子濃度依賴性抗原結合域、離子濃度依賴性抗體、等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域、及等電點值增加的離子濃度依賴性抗體，可以從主要包括序列不同(有變異性)之抗體的庫獲得，其抗體之抗原結合域含有會導致此抗原結合域或抗體之抗原結合活性依照離子濃度條件改變的至少1個胺基酸殘基。此抗原結合域可宜為位在輕鏈可變區(可經修飾)及/或重鏈可變區(可經修飾)內。又為了建構庫，如此的輕鏈或重鏈

可變區可和已建構成隨機可變區序列庫之重鏈或輕鏈可變區組合。若離子濃度為氫或鈣離子濃度，庫之非限定例包括例如:已建構成隨機可變區序列庫之重鏈可變區，和輕鏈可變區序列組合的庫，其中輕鏈可變區序列之生殖細胞序列例如 SEQ ID NO:1 (Vk1)、SEQ ID NO:2 (Vk2)、SEQ ID NO:3 (Vk3)或SEQ ID NO:4 (Vk4)之胺基酸殘基取代為會依離子濃度改變抗原結合活性之至少1個胺基酸殘基。又若離子濃度為鈣離子濃度，庫包括例如SEQ ID NO:5 (6RL#9-IgG1)或SEQ ID NO:6 (6KC4-1#85- IgG1)之重鏈可變區序列和已建構成隨機可變區序列庫之輕鏈可變區或有生殖細胞序列之輕鏈可變區組合的庫。

【0078】 於一實施方案，若離子濃度為鈣離子濃度，高鈣離子濃度未特別限制為特定值;但濃度可選自介於100 μM與10 mM、介於200 μM與5 mM、介於400 μM與3 mM、介於200 μM與2 mM，或介於400 μM與1 mM。宜為選自介於500 μM與2.5 mM之濃度，其接近活體內之鈣離子之血漿(血)濃度。低鈣離子濃度未特別限制為特定值;但濃度可選自介於0.1 μM與30 μM、介於0.2 μM與20 μM、介於0.5 μM與10 μM、或介於1 μM與5 μM、或介於2 μM與4 μM。宜為選自介於1 μM與5 μM之濃度，其接近早期內體(endosome)內之鈣離子濃度。

【0079】 抗原結合域或含此域之抗體之抗原結合活性是否會依金屬離子濃度(例如鈣離子濃度)條件改變可輕易地依已知方法決定，例如利用揭示A 記載之方法，或WO2012/073992記載之方法。例如此抗原結合域或含此域之抗體之抗原結合活性可於低及高鈣離子濃度測定並比較。於此情形，鈣離子濃度以外的條件宜為相同。又，為了決定抗原結合活性之鈣離子濃度以外的條件可由該技術領域中有通常知識者適當選擇。此抗原結合活性可例如在37°C於HEPES緩衝液的條件決定，或使用BIACORE (GE Healthcare)或其他設備。

【0080】 於揭示A之上下文的一實施方案，離子濃度依賴性抗原結合域、離子濃度依賴性抗體、等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域或等電點值

增加的離子濃度依賴性抗體的抗原結合活性，於高鈣離子濃度條件比起於低鈣離子濃度條件為較高。於此情形，於低鈣離子濃度條件之抗原結合活性與於高鈣離子濃度條件之抗原結合活性的比值不限定; 但抗原 於低鈣離子濃度條件之KD(解離常數)相對於高鈣離子濃度條件之KD之比值，即KD (3 μM Ca)/KD (2 mM Ca)宜為2或更多，更宜為10或更多，又宜為40或更多。KD (3 μM Ca)/KD (2 mM Ca) 上限值不限定，可為任意值，例如400、1000或10000。

【0081】 若此抗原為可溶性抗原，解離常數(KD)可作為抗原結合活性之值。若此抗原為膜抗原，可使用表觀(apparent)解離常數(KD)。解離常數(KD)與表觀解離常數(KD)可由已知方法決定，例如BIACORE(GE healthcare)，斯卡查德圖(Scatchard plot)或流式細胞計數器。

【0082】 或者例如解離速率常數(kd)也可作為另一指標以代表結合活性比。若使用解離速率常數(kd)而非使用解離常數(KD)作為代表抗原結合活性比之指標，低鈣離子濃度條件解離速率常數(kd)相對高鈣離子濃度條件解離速率常數(kd)之比值，即kd(低鈣離子濃度條件)/kd(高鈣離子濃度條件)宜為2或更多，更宜為5或更多，又更宜為10或更多，更宜為30或更多。kd(低鈣離子濃度條件)/kd(高鈣離子濃度條件)上限值不限定，可為任意值，例如50、100或200。

【0083】 若此抗原為可溶性抗原，解離速率常數(kd)可作為抗原結合活性之值。若此抗原為膜抗原，可使用表觀解離速率常數(kd)。解離速率常數(kd)與表觀解離速率常數(kd)可利用已知方法決定，例如BIACORE(GE healthcare)或流式細胞計數器。

【0084】 於一實施方案，用於製造或篩選抗原結合活性在高鈣離子濃度條件高於在低鈣離子濃度條件之鈣離子濃度依賴性抗原結合域或鈣離子濃度依賴性抗體或其庫的方法不限定。方法包括例如記載於WO2012/073992 (例如段落0200-0213)之方法。

【0085】 此方法例如可包括:

(a) 決定抗原結合域或抗體在低鈣離子濃度條件之抗原結合活性;

(b) 決定抗原結合域或抗體在高鈣離子濃度條件之抗原結合活性;及

(c) 選擇在低鈣離子濃度條件之抗原結合活性低於在高鈣離子濃度條件之抗原結合活性之抗原結合域或抗體。

【0086】 或者此方法例如可包括:

(a) 使抗原和抗原結合域或抗體或其庫在高鈣離子濃度條件接觸;

(b) 使在步驟(a)結合於抗原之抗原結合域或抗體於低鈣離子濃度條件培育;及

(c) 單離於步驟(b)解離之抗原結合域或抗體。

【0087】 或者此方法例如可包括:

(a) 使一抗原與抗原結合域或抗體或其庫於低鈣離子濃度條件接觸;

(b) 選擇於步驟(a)未結合於此抗原或有低抗原結合能力之抗原結合域或抗體;

(c) 容許步驟(b)選出的抗原結合域或抗體在高鈣離子濃度條件結合於此抗原;及

(d) 單離於步驟(c)結合於抗原之抗原結合域或抗體。

【0088】 或者此方法例如可包括:

(a) 使抗原結合域或抗體或其庫與已固定抗原之管柱在高鈣離子濃度條件接觸;

(b) 於低鈣離子濃度條件從管柱洗出在步驟(a)結合於管柱的抗原結合域或抗體;及

(c) 單離於步驟(b)洗出的抗原結合域或抗體。

【0089】 或者此方法例如可包括:

(a) 使抗原結合域或抗體或其庫於低鈣離子濃度條件通過已固定抗原之管柱以收集未結合於管柱而洗出的抗原結合域或抗體;

(b)使步驟(a)收集的抗原結合域或抗體在高鈣離子濃度條件結合於此抗原;及

(c) 單離在步驟(b)結合於此抗原的抗原結合域或抗體。

【0090】 或者此方法例如可包括:

(a) 使抗原與抗原結合域或抗體或其庫在高鈣離子濃度條件接觸;

(b) 獲得在步驟(a)結合於此抗原的抗原結合域或抗體;

(c) 於低鈣離子濃度將步驟(b)獲得的抗原結合域或抗體培育;及

(d) 單離抗原結合域或抗體,其在步驟(c)之抗原結合活性弱於步驟(b)所選擇的準則。

【0091】 此等各種篩選方法之各步驟可重複數次或將步驟適當組合以獲得最適分子。上述條件可針對低及高鈣離子濃度條件適當選擇。因此可獲得理想的鈣離子濃度依賴性抗原結合域或鈣離子濃度依賴性抗體。

【0092】 於揭示A之上下文,於一實施方案,作為起始材料的抗原結合域或抗體可為經修飾的抗原結合域或抗體,其藉由修飾可能暴露於其表面之至少1個胺基酸殘基之電荷而增加等電點值。於一替代的實施方案,若改變離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性的胺基酸導入到序列中,可以和可能暴露在此抗原結合域或抗體表面上之至少1個胺基酸殘基的電荷修飾一起導入以增加等電點值。

【0093】 或者在本揭示A上下文,例如可以使用預先存在抗原結合域或抗體、預先存在庫(噬菌體庫等);藉由將動物免疫獲得之融合瘤製備的抗體,或從免疫動物而來之B細胞或其庫;或藉由導入能螯合鈣(下述)的天然或非天然胺基酸突變獲得的抗原結合域、抗體或庫(例如帶有增加的鈣可螯合之胺基酸的庫,

或在特定部位導入了鈣可螯合胺基酸之庫)。

【0094】 於揭示A之上下文的一實施方案，若離子濃度為鈣離子濃度，對於改變離子濃度依賴性抗原結合域或等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性之胺基酸類型不限定，只要能形成鈣結合模體即可。例如鈣結合模體為該技術領域有通常知識者已知(例如Springer et al. (Cell 102:275-277 (2000)); Kawasaki et al. (Protein Prof. 2:305-490 (1995)); Moncrief et al. (J. Mol. Evol. 30:522-562 (1990)); Chauvaux et al. (Biochem. J. 265:261-265 (1990)); Bairoch et al. (FEBS Lett. 269:454-456 (1990)); Davis (New Biol. 2:410-419 (1990)); Schaefer et al. (Genomics 25:638-643 (1995)); Economou et al. (EMBO J. 9:349-354 (1990)); Wurzburg et al. (Structure. 14(6):1049-1058 (2006))。故若抗原結合域為隨意鈣結合模體，例如為C型凝集素，例如ASGPR、CD23、MBR或DC-SIGN，域之抗原結合活性可依照鈣離子濃度條件改變。如此的鈣結合模體可包括例如上述以外，更包括SEQ ID NO:7 (對應於"Vk5-2")所示之抗原結合域包含的鈣結合模體(motif)。

【0095】 於揭示A之上下文的一實施方案，若離子濃度為鈣離子濃度，可使用有金屬螯合活性的胺基酸作為有增加之等電點值之改變離子濃度依賴性抗原結合域或離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性之胺基酸。例如可適當使用任意胺基酸作為有金屬螯合活性的胺基酸，只要能形成鈣結合模體即可。具體而言如此的胺基酸包括有電子捐出性質的。胺基酸宜包括但不限於Ser (S)、Thr (T)、Asn (N)、Gln (Q)、Asp (D)及Glu (E)。

【0096】 有金屬螯合活性之胺基酸在抗原結合域不限定於特定位置。於一實施方案，該胺基酸可位在能形成抗原結合域之重鏈可變區及/或輕鏈可變區中的任意位置。可包括會導致抗體之鈣離子濃度依賴性抗原結合活性改變的至少1個胺基酸殘基於重鏈及/或輕鏈之例如CDR (CDR1、CDR2、與CDR3之一或多個)

及/或FR (FR1、FR2、FR3及FR4之一或多個)。此胺基酸殘基可放置在重鏈CDR3之依照Kabat編號法之例如95、96、100a與101 位之一或多個位置; 輕鏈CDR1之依照Kabat編號法之30、31與32位之一或多個位置; 輕鏈CDR2之依照Kabat編號法之50 位;及/或輕鏈CDR3之依照Kabat編號法之92位。此等胺基酸殘基可單獨或組合放置。

【0097】 肌鈣蛋白C(Troponin C)、鈣調蛋白(calmodulin)、小白蛋白(parvalbumin)、肌球蛋白(myosin)輕鏈等已知有多個鈣結合部位，推測在分子演化來自共通起源，於一實施方案，輕鏈CDR1、CDR2、與CDR3之一或多個可設計成包括其結合模體。為了如上目的，可適當使用例如鈣黏蛋白(cadherin)域; 鈣調蛋白含有的EF手;蛋白激酶C含有的C2域;凝血蛋白因子IX 含有的Gla域;去唾液酸糖蛋白受體或甘露糖結合受體之C型凝集素;LDL受體含有之A域;Annexin;thrombospondin type-3域;及類EGF-域。

【0098】 於一實施方案，若離子濃度為氫離子濃度(pH)，質子即氫原子核的濃度條件，和氫指數(pH)同義地使用。若水溶液之氫離子活性以aH^+代表，pH定義為$-\log 10aH^+$。若水溶液之離子強度低(例如少於10^{-3})，aH^+幾乎等於氫離子強度。例如於25°C與1大氣壓，水的離子積為$Kw = aH^+ * aOH = 10^{-14}$;故，對於純水，$aH^+ = aOH = 10^{-7}$。於此情形，pH = 7為中性，pH小於7的水溶液為酸性，pH大於7的水溶液為鹼性。故氫離子濃度條件可為著重pH依賴性抗體於高氫離子濃度(酸性pH範圍)與在低氫離子濃度(中性pH範圍)針對氫離子濃度條件或pH條件之生物學行為的不同。例如於揭示A之上下文，"於高氫離子濃度(酸性pH範圍) 條件之抗原結合活性低於在低氫離子濃度條件(中性pH範圍)之抗原結合活性"，意指離子濃度依賴性抗原結合域、離子濃度依賴性抗體、等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域或等電點值增加的離子濃度依賴性抗體之抗原結合活性宜在選自pH 4.0至pH 6.5，宜為pH 4.5至pH 6.5，更宜為pH 5.0至pH 6.5，又比起選

自pH 6.7至pH 10.0之pH，更宜為pH 5.5至pH 6.5，宜為pH 6.7至pH 9.5，更宜為pH 7.0至pH 9.0，又更宜為pH 7.0至pH 8.0之pH弱。理想地上述表達意指:於活體內在早期內體中之pH，抗原結合活性弱於活體內的血漿 pH的活性;及尤其可指:抗體之抗原結合活性，例如於pH 5.8弱於在例如pH 7.4。

【0099】 抗原結合域或含此域之抗體之抗原結合活性是否會依氫離子濃度條件改變，可依已知方法輕易評估，例如利用揭示A之上下文或WO2009/125825記載之分析法。例如可於低及高氫離子濃度測定抗原結合域或含此域之抗體向關注抗原之抗原結合活性，並比較。於此情形，氫離子濃度以外的條件宜為相同。又，為了決定抗原結合活性之氫離子濃度以外的條件可由該技術領域中有通常知識者適當選擇。此抗原結合活性可例如在37°C於HEPES緩衝液的條件決定，或使用BIACORE (GE Healthcare)或其他設備。

【0100】 揭示A記載的範疇內，除非上下文特別指明，"中性pH範圍"(也稱為 "低氫離子濃度"、"高pH"、"中性pH條件"或"中性pH")未特別限制為特定值;但宜為選自pH 6.7至pH 10.0、從pH 6.7至 pH 9.5、從pH 7.0至pH 9.0或from pH 7.0至pH 8.0。中性pH範圍宜為pH 7.4，其接近活體內血漿(血)中之pH，但為了方便測量，可使用例如pH 7.0。

【0101】 揭示A記載的範疇內,除非上下文特別指明，"酸性pH範圍" (也稱為 "高氫離子濃度”、”低pH”、”酸性pH條件"或"酸性pH")未特別限制為特定值;但宜選自從pH 4.0至pH 6.5、從pH 4.5至pH 6.5、pH 5.0至pH 6.5或pH 5.5至pH 6.5。酸性pH範圍宜為pH 5.8，其接早期內體內的活體氫離子濃度，但為了方便測量，可使用例如pH 6.0。

【0102】 於揭示A之上下文的一實施方案，若離子濃度為氫離子濃度，離子濃度依賴性抗原結合域、離子濃度依賴性抗體、等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域或等電點值增加的離子濃度依賴性抗體之抗原結合活性，在中

性pH條件高於在酸性pH條件。於此情形，於中性pH條件之抗原結合活性相對於於酸性pH條件之抗原結合活性之比值不限定; 但抗原在酸性pH條件之解離常數(KD)相對於在中性pH條件之KD之比值，即KD (酸性pH範圍)/KD (中性pH範圍)，(例如KD (pH 5.8)/KD (pH 7.4))可為2或更多; 10或更多;或40或更多。KD (酸性pH範圍)/KD (中性pH範圍)之上限值不限定，可為任意值，例如 400、1000或10000。

【0103】 於一替代的實施方案，解離速率常數 (kd)也可作為指標以代表上述結合活性比。若使用解離速率常數 (kd)而非使用解離常數(KD)作為代表結合活性比之指標，高氫離子濃度條件解離速率常數(kd)相對低氫離子濃度條件解離速率常數(kd)之比值，即kd (酸性pH範圍)/kd (中性pH範圍)可為2或更多、5或更多、10或更多或30或更多。kd (酸性pH範圍)/kd (中性pH範圍)上限值不限定，可為任意值，例如50、100或200。

【0104】 若此抗原為可溶性抗原，抗原結合活性可之值可由解離速率常數(kd)代表，若此抗原為膜抗原，如此的值可由表觀(apparent)解離速率常數(表觀kd)代表。解離速率常數(kd)與表觀解離速率常數(表觀kd)可由已知方法決定，例如利用BIACORE (GE healthcare)或流式細胞計數器。

【0105】 於一實施方案，製造或篩選抗原結合活性在中性pH條件高於在酸性pH條件之pH依賴性抗原結合域或pH依賴性抗體或其庫的方法不限定。如此的方法包括例如WO2009/125825 (例如段落0158-0190)所記載之方法。

【0106】 如此的方法例如可包括:

(a) 決定抗原結合域或抗體在酸性pH條件之抗原結合活性;

(b) 決定抗原結合域或抗體在中性pH條件之抗原結合活性;及

(c) 選擇抗原結合活性在酸性pH條件低於在中性pH條件之抗原結合域或抗體。

【0107】 或者此方法例如可包括:

(a) 使抗原與抗原結合域或抗體或其庫在中性pH條件接觸;

(b) 在酸性pH條件將於步驟(a)結合於此抗原之抗原結合域或抗體培育;及

(c) 單離在步驟(b)解離之抗原結合域或抗體。

【0108】 或者此方法例如可包括:

(a) 使抗原與抗原結合域或抗體或其庫在酸性pH條件接觸;

(b) 選擇在步驟(a)未結合於此抗原或有低抗原結合能力之抗原結合域或抗體;

(c) 容許此抗原在中性pH條件結合於步驟(b)選出之抗原結合域或抗體;及

(d) 單離在步驟(c)結合於此抗原之抗原結合域或抗體。

【0109】 或者此方法例如可包括:

(a) 在中性pH條件使抗原結合域或抗體或其庫接觸已固定抗原之管柱;

(b) 在酸性pH條件從管柱洗出在步驟(a)結合於管柱之抗原結合域或抗體;及

(c) 單離步驟(b)洗出之抗原結合域或抗體。

【0110】 或者此方法例如可包括:

(a) 在酸性pH條件容許抗原結合域或抗體或其庫通過已固定抗原之管柱以收集洗出之未結合於管柱之抗原結合域或抗體;

(b) 在中性pH條件容許在步驟(a)收集的抗原結合域或抗體結合於此抗原;及

(c) 單離於步驟(b)結合於此抗原之抗原結合域或抗體。

【0111】 或者此方法例如可包括:

(a) 在中性pH條件使抗原與抗原結合域或抗體或其庫接觸;

(b) 獲得於步驟(a)結合於此抗原之抗原結合域或抗體;

(c) 在酸性pH條件將步驟(b)獲得的抗原結合域或抗體培育;及

(d) 單離抗原結合域或抗體,其在步驟(c)之抗原結合活性弱於步驟(b)所選擇

的準則。

【0112】 此等各種篩選方法之各步驟可重複數次或將步驟適當組合以獲得最適分子。上述條件可針對酸性與中性pH條件條件適當選擇。因此可獲得理想的pH依賴性抗原結合域或pH依賴性抗體。

【0113】 於揭示A之上下文，於一實施方案，作為起始材料的抗原結合域或抗體可為經修飾的抗原結合域或抗體，其藉由修飾可能暴露於其表面之至少1個胺基酸殘基之電荷而增加等電點值。於一替代的實施方案，若改變離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性的胺基酸導入到序列中，可以和可能暴露在此抗原結合域或抗體表面上之至少1個胺基酸殘基的電荷修飾一起導入以增加等電點值。

【0114】 或者在本揭示A上下文，例如可以使用預先存在抗原結合域或抗體、預先存在庫(噬菌體庫等);藉由將動物免疫獲得之融合瘤製備的抗體，或從免疫動物而來之B細胞或其庫;或藉由導入具有pKa 4.0-8.0之側鏈(下述)的天然或非天然胺基酸突變獲得的抗原結合域、抗體或庫(例如帶有具有pKa 4.0-8.0之側鏈之天然或非天然胺基酸突變的庫，或在特定部位導入了具有pKa 4.0-8.0之側鏈之天然或非天然胺基酸突變之庫)。如此的較佳抗原結合域可以有例如一胺基酸序列，其中至少1個胺基酸殘基取代為帶有側鏈pKa為4.0-8.0之胺基酸及/或插入帶有側鏈pKa為4.0-8.0之胺基酸，如WO2009/125825所述。

【0115】 於揭示A之上下文的一實施方案，導入帶有側鏈pKa of 4.0-8.0之胺基酸之突變的部位不限定，此突變可導入在任意部位，只要對比於取代或插入前，抗原結合活性變得在酸性pH範圍弱於在中性pH範圍(KD (酸性pH範圍)/KD (中性pH範圍)值增加或kd (酸性pH範圍)/kd (中性pH範圍)值增加)即可。若此抗體具有可變區或CDR，此部位可在可變區或CDR內。取代或插入的胺基酸數可由該技術領域中有通常知識者適當決定;及數目可為一或多個。又，可以

除了上述取代或插入，尚可以刪除、加成、插入及/或取代或修飾其他胺基酸。取代或插入帶有側鏈pKa 4.0-8.0之胺基酸可利用掃描方法以隨機方式實施，例如組胺酸掃描，其中，將該技術領域中有通常知識者之已知之丙胺酸掃描中的丙胺酸替換成組胺酸，及/或從抗原結合域或抗體選出因為此等胺基酸隨機取代或插入突變而比起突變前，KD (酸性pH範圍)/KD (中性pH範圍)值或kd (酸性pH範圍)/kd (中性pH範圍)值增加的抗體或其庫。

【0116】 又此抗原結合域或抗體宜為此等突變前後在中性pH範圍之抗原結合活性未顯著降低、未實質降低、實質相等或增加;及換言之，活性可維持在至少10%或更高，宜為50%或更高，又更宜為80%或更高，更宜為90%或更高或又更高。若抗原結合域或抗體之結合活性因為取代或插入pKa 4.0-8.0之胺基酸而減低，結合活性可利用取代、刪除、加成、插入一或多個胺基酸於上述取代或插入部位外的部位而回復或增加。

【0117】 於一替代的實施方案，帶有側鏈pKa 4.0-8.0之胺基酸可放置在形成抗原結合域之重鏈及/或輕鏈可變區內的任意位置。帶有側鏈pKa 4.0-8.0之至少1個胺基酸殘基可位在例如重鏈及/或輕鏈之CDR (CDR1、CDR2、與CDR3之一或多個)及/或FR (FR1、FR2、FR3及FR4之一或多個)。此胺基酸殘基包括但不限於在輕鏈可變區 CDR1之依照Kabat編號法之24、27、28、31、32與34一或多個位置之胺基酸殘基; 輕鏈可變區 CDR2之依照Kabat編號法之50、51、52、53、54、55與56之一或多個位置之胺基酸殘基;及/或輕鏈可變區 CDR3之依照Kabat編號法之89、90、91、92、93、94及95A 之一或多個位置之胺基酸殘基。此等胺基酸殘基可單獨放置或組合，只要此抗體之抗原結合活性依照氫離子濃度條件改變即可。

【0118】 於一實施方案，在揭示A的範疇內，隨意胺基酸殘基可適當使用於作為氫離子濃度條件改變此抗原結合域或抗體之抗原結合活性的胺基酸殘

基。具體而言如此的胺基酸殘基可包括側鏈pKa 4.0-8.0者。有電子捐出性的胺基酸包括例如天然胺基酸，例如His (H)及Glu (E)，及非天然胺基酸，例如組胺酸類似物(US2009/0035836)、m-NO2-Tyr (pKa 7.45)、3,5-Br2-Tyr (pKa 7.21)與3,5-I2-Tyr (pKa 7.38) (Heyl et al., Bioorg. Med. Chem. 11(17):3761-3768 (2003))。胺基酸殘基宜包括例如側鏈pKa 6.0-7.0之胺基酸，尤其His (H)。

【0119】 揭示A記載的範疇內，除非另外指明且除非和上下文不一致，應了解等電點(pI)可為理論或實驗決定的等電點，也稱為"pI"。

【0120】 pI值可以實驗決定，例如利用等電聚焦電泳。理論pI值可使用基因及胺基酸序列分析軟體計算(Genetyx等)。

【0121】 於一實施方案，是否相較於此抗體修飾前(天然的抗體(例如天然的Ig抗體，宜為天然的IgG抗體)或參考抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構中之抗體))，等電點值增加的抗體或揭示A之抗體的等電點值增加，可利用上述方法決定，除此以外，或替代上述方法以外，可利用使用來自例如小鼠、大鼠、兔、狗、猴或人之血漿之抗體藥物動力學試驗，組合例如BIACORE、細胞增殖分析法、ELISA、酵素免疫分析法(EIA)、放射免疫分析(RIA)或螢光免疫分析法決定。

【0122】 揭示A記載的範疇內，"可能暴露在表面上之胺基酸殘基"一般可指位在構成抗體之多肽表面之胺基酸殘基。"位在多肽表面之胺基酸殘基"可指側鏈接觸溶劑分子(一般大部分為水分子)之胺基酸殘基。但側鏈不一定必須完全接觸溶劑分子，若即使是一部分側鏈接觸溶劑分子，仍定義此胺基酸殘基為"位在表面的胺基酸"。位在多肽表面的胺基酸殘基，可包括位在接近抗體表面的胺基酸殘基，因而可以和即使是只有部分側鏈接觸溶劑分子之胺基酸殘基有互相電荷影響。該技術領域中有通常知識者可使用商用軟體以例如同源性模擬法製作多肽或抗體之同源性模型。或者可使用方法例如X射線結晶法。可能暴露在表面

上之之胺基酸殘基可使用例如以電腦程式例如InsightII程式(Accelrys)獲得之抗體三維模型的軸決定。表面暴露部位可使用該技術領域已知的演算法決定(例如Lee and Richards (J. Mol. Biol. 55:379-400 (1971)); Connolly (J. Appl. Cryst. 16:548-558(1983))。可暴露於表面之部位可使用適合蛋白模擬之軟體及從此抗體獲得之三維結構資訊決定。此種用途可用的軟體包括例如SYBYL Biopolymer Module software (Tripos Associates)。當演算法需要用戶輸入大小參數，計算使用的探針的“大小"可設為半徑約1.4埃或更少。又Pacios記載個人電腦用的決定表面暴露區及面積的軟體(Pacios, Comput. Chem18(4):377-386 (1994); J. Mol.Modelling. 1:46-53 (1995))。 基於如上資訊，如上述，可選出構成抗體之多肽表面的適當胺基酸殘基。

【0123】 增加蛋白之等電點的方法，例如減少具在中性pH條件帶負電的側鏈之胺基酸數(例如天冬胺酸與麩胺酸)及/或增加帶正電側鏈之胺基酸數(例如精胺酸、離胺酸及組胺酸)。有帶負電的側鏈的胺基酸殘基，於pH條件的負電表達為-1，其足夠大於其側鏈pKa，為該技術領域中有通常知識者周知的理論。例如天冬胺酸之側鏈理論pKa為3.9，且側鏈在中性pH條件(例如於pH 7.0之溶液)的負電以-1表達。反之，有帶正電的側鏈的胺基酸殘基，於pH條件的正電表達為+1，其足夠低於其側鏈pKa。例如精胺酸之側鏈理論pKa為12.5，且側鏈在中性pH條件(例如於pH 7.0之溶液)的正電以+1表達。側鏈在中性pH條件(例如於pH 7.0之溶液)不帶電的胺基酸殘基已知有15 類型的天然胺基酸，即丙胺酸、半胱胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸、及酪胺酸。 當然應了解供改變等電點值的胺基酸可為非天然胺基酸。

【0124】 由上，作為增加蛋白在中性pH條件之等電點(例如於pH 7.0之溶液)之方法，可對於關注蛋白賦予電荷改造+1，例如藉由於蛋白之胺基酸序列，

天冬胺酸(殘基)或麩胺酸(殘基) (其側鏈具有負電-1)取代為有不帶電側鏈之胺基酸(殘基)。又可對於關注蛋白賦予電荷改造+1，例如藉由將有不帶電側鏈之胺基酸(殘基)取代為精胺酸或離胺酸(其側鏈具有正電+1) for 胺基酸(殘基)。又，可對於關注蛋白賦予電荷改造+2，例如藉由將取代天冬胺酸或麩胺酸(其側鏈具有負電-1)取代為精胺酸或離胺酸(其側鏈具有正電+1)。或者為了增加蛋白之等電點，可於蛋白之胺基酸序列加成或插入帶有不帶電側鏈之胺基酸及/或帶有帶正電側鏈之胺基酸，或可刪除於蛋白之胺基酸序列的帶有不帶電側鏈之胺基酸及/或帶有帶負電側鏈的胺基酸。應了解，除了側鏈而來的電荷，例如蛋白之N端與C端胺基酸殘基有主鏈而來的電荷(N端之胺基之NH^{3+}與C端之羰基之COO^-)。故蛋白之等電點也可藉由對於主鏈而來的官能基進行一些加成、刪除、取代或插入而增加。

【0125】 該技術領域中有通常知識者可了解藉由修飾胺基酸序列之一或多個胺基酸(殘基)，著重在胺基酸(殘基)之電荷存在或強度而獲得之改變淨電荷或蛋白之等電點的效果，並不只是(或實質上)依賴於構成抗體之胺基酸序列本身或目標抗原的類型，而較依賴於加入、刪除、取代或插入的胺基酸殘基的類型及數目。

【0126】 藉由修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基而增加等電點的抗體("等電點值增加的抗體"或"等電點已增加之抗體")可更快速進入為細胞細胞或可促進從血漿將抗原消除，如例如WO2007/114319、WO2009/041643、WO2014/145159或WO2012/016227記載或教示。

【0127】 數種抗體構造同型之中，例如IgG抗體有顯著較大的分子量，且其主要代謝路徑並非經由腎排泄。IgG抗體，分子有部分為Fc區，已知經由FcRn以補救路徑回收，且因此有長活體內半衰期。IgG抗體推測主要是在內皮細胞經由代謝路徑代謝(He et al., J. Immunol. 160(2):1029-1035 (1998))。具體而言據信若

非專一地進入內皮細胞，藉由結合於FcRn而回收IgG 抗體，而不能結合的IgG 抗體被代謝。若Fc區修飾成減小FcRn結合活性，會縮短IgG抗體之血漿半衰期。另一方面，等電點增加的抗體的血漿半衰期已證明會以高相關方式依賴於等電點，如例如WO2007/114319與WO2009/041643所述。具體而言，上述文獻記載等電點已增加之抗體之血漿半衰期，不修飾可能導致免疫原性之構成Fc之胺基酸序列仍會減小，此結果啟示等電點增加技術即便是主要代謝路徑之腎排泄的任意類型抗體分子，例如scFv、Fab或Fc融合蛋白，也可廣泛適用。

【0128】 生物液(例如血漿)之pH濃度係在中性pH範圍。未受制於特定理論，據信生物液中，由於等電點值增加，等電點增加之抗體之淨正電增加，故此抗體比起等電點未增加的抗體會更強力地受到淨電荷為負的內皮細胞表面的生理化學庫侖交互作用; 經由非專一性結合結合此抗體並進入細胞內，造成縮短此抗體之血漿中之半衰期或增進從血漿將抗原消除。又增加抗體之等電點增進攝取此抗體(或抗原/抗體複合體)進入細胞及/或胞內通透性，據認為會降低血漿中之抗體濃度、降低此抗體 生物可用度，及/或縮短血漿中之此抗體半衰期;及此等現象預期會普遍發生在活體內，無論細胞類型、組織類型、器官類型等。又若抗體和抗原形成複合體並進入細胞內，不只是此抗體的等電點，此抗原的等電點也會影響攝取到細胞內(uptake in to cell)之減少或增加。

【0129】 於一實施方案，製造或篩選等電點增加之抗體的方法例如記載於WO2007/114319（例如段落0060-0087）、WO2009/041643（例如段落0115-）、WO2014/145159與WO2012/016227。如此的方法例如可包括:

(a) 修飾編碼為包括可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基的抗體之核酸，以修飾此胺基酸殘基的電荷而增加此抗體之等電點值;

(b) 培養寄主細胞以表現該核酸;及

(c) 從寄主細胞培養物收集抗體.

【0130】 或者此方法例如可包括:

(a') 修飾編碼為包括可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基的抗體之核酸，以修飾此胺基酸殘基的電荷;

(b') 培養寄主細胞以表現該核酸;

(c') 從寄主細胞培養物收集抗體;及

(d') (視需要確認或測量及)選擇比起抗體修飾前之等電點增加的抗體。在此，作為起始材料的此抗體或修飾前之抗體或參考抗體例如可為離子濃度依賴性抗體。或者修飾胺基酸殘基時，可於序列中包括改變離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性的胺基酸。

【0131】 或者此方法可簡單地包括培養步驟(b)或(b')獲得之寄主細胞並從細胞培養物收集抗體。

【0132】 於一替代的實施方案，此方法可為例如製造多專一性抗體之方法，該抗體包括第1多肽與第2多肽及視需要的第3多肽與第4多肽，包括:

(A) 修飾編碼為第1多肽及/或第2多肽及視需要的第3多肽及/或第4多肽之核酸，其任一或多個者包括可能暴露於多肽表面的至少1個胺基酸殘基，以修飾此胺基酸殘基的電荷以增加此抗體的等電點值;

(B) 培養寄主細胞以表現該核酸;及

(C) 從寄主細胞培養物收集多專一性抗體。

【0133】 或者此方法例如可包括:

(A') 修飾編碼為第1多肽及/或第2多肽及視需要的第3多肽及/或第4多肽之核酸，其任一或多個者包括可能暴露於多肽表面的至少1個胺基酸殘基，以修飾此胺基酸殘基的電荷以使增加此胺基酸殘基的電荷改變;

(B') 培養寄主細胞以表現該核酸;

(C') 從寄主細胞培養物收集多專一性抗體;及

(D') (視需要確認並)選擇比起抗體修飾前的等電點增加的抗體。

【0134】 在此作為起始材料的此抗體或修飾前之抗體或參考抗體可為例如離子濃度依賴性抗體。或者修飾胺基酸殘基時，可於序列中包括改變離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性的胺基酸。

【0135】 或者此方法可簡單地包括培養步驟(B)或(B')獲得之寄主細胞並從細胞培養物收集抗體。於此情形，欲修飾核酸的多肽宜為第1多肽之同多元體(homomultimer)、第2多肽之同多元體或第1與第2多肽之異多元體(heteromultimer) (視需要為第3多肽之同多元體、第4多肽之同多元體或第3與第4多肽之異多元體)。

【0136】 於一替代的實施方案，此方法可為例如製造血漿中之半衰期縮短的人化或人抗體之方法，包括:於包括選自人來源CDR、人以外的動物來源的CDR及合成CDR構成之群組之CDR;人來源FR;及人恆定區之抗體，(I)修飾選自由CDR、FR與恆定區構成之群組中至少一區的至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基成為在修飾前對應位置的胺基酸殘基有不同電荷的胺基酸殘基，以使此抗體之等電點增加。

【0137】 或者此方法可包括例如於包括選自人來源CDR、人以外的動物來源的CDR及合成 CDR構成之群組之CDR; 人來源FR;及人恆定區之抗體，(I')修飾選自由CDR、FR與恆定區構成之群組中至少一區的至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基成為在修飾前對應位置的胺基酸殘基有不同電荷的胺基酸殘基;及

(II') (視需要確認並)選擇比起抗體修飾前之等電點增加的抗體。

【0138】 在此作為起始材料的此抗體或修飾前之抗體或參考抗體可為例如離子濃度依賴性抗體。或者修飾胺基酸殘基時，可於序列中包括改變離子濃度依賴性抗原結合域之結合活性的胺基酸。

【0139】 或者例如可以使用預先存在抗原結合域或抗體、預先存在庫(噬

菌體庫等); 藉由將動物免疫獲得之融合瘤製備的抗體，或從免疫動物而來之B細胞或其庫;或依照上述任一實施方案，對於至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基修飾上述抗原結合域抗體或其庫之等電點增加的抗原結合域或抗體或其庫。

【0140】 於揭示A之抗體之一實施方案，等電點值可宜增加例如至少0.01、0.03、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5或更多或增加至少0.6、0.7、0.8、0.9或更多，並顯著縮短血漿中之此抗體半衰期，等電點值可增加例如至少1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5或更多或增加至少1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5或更多或增加3.0或更多，對比 於此抗體修飾前或改造前 (天然的抗體(例如天然的Ig抗體，較佳為天然的IgG抗體)或對照或親代抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體))。該技術領域中有通常知識者可依用途，考量藥理效果與毒性間的平衡，例如抗體或抗原結合域數目或抗原之等電點，依照適當地例行地決定揭示A之抗體之最適等電點值。未受制於特定理論，據信揭示A之抗體於一實施方案是有益處的，不只是在血漿與細胞性內體間穿梭並因為存在離子濃度依賴性抗原結合域而重複地以單一抗體分子結合於多抗原，還有由於等電點增加使此抗體的淨正電增加，容許此抗體快速地攝取到細胞。此等特性可縮短血漿中之此抗體半衰期、增加抗體之胞外基質結合活性或增進從血漿消除抗原。可決定最適等電點值以受惠此等特性。

【0141】 於揭示A之上下文的一實施方案，比較起此抗體修飾前或改造至少1個胺基酸殘基以增加等電點值前(天然的抗體 (例如天然的Ig抗體, 較佳為天然的IgG抗體)或對照或親代抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體)，可為離子濃度依賴性抗體)，離子濃度依賴性之等電點值增加的揭示A 之抗體宜增進從血漿消除抗原例如至少1.1倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、2.25倍、2.5倍、2.75倍、3倍、3.25倍、3.5倍、3.75倍、4倍、4.25倍、4.5倍、4.75倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍或10倍或更多(當

此抗體投予到活體內)或其胞外基質結合活性可宜增加例如至少1.1倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、2.25倍、2.5倍、2.75倍、3倍、3.25倍、3.5倍、3.75倍、4倍、4.25倍、4.5倍、4.75倍或5倍或更多。

【0142】 於揭示A之上下文的一實施方案，相較於對於此抗體導入離子濃度依賴性抗原結合域(天然的抗體(例如天然的Ig抗體, 較佳為天然的IgG抗體)前或對照或親代抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體)，其可為等電點增加的抗體)，離子濃度依賴性之等電點增加的揭示A之抗體宜增進從血漿消除抗原例如至少1.1倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、2.25倍、2.5倍、2.75倍、3倍、3.25倍、3.5倍、3.75倍、4倍、4.25倍、4.5倍、4.75倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍或10倍或更多(當此抗體投予到活體內)或其胞外基質結合活性可宜增加例如至少1.1倍、1.25倍、1.5倍、1.75倍、2倍、2.25倍、2.5倍、2.75倍、3倍、3.25倍、3.5倍、3.75倍、4倍、4.25倍、4.5倍、4.75倍或5倍或更多。

【0143】 於一實施方案，評價是否揭示A之抗體之胞外基質結合活性比起此抗體修飾前或改造前(天然的抗體(例如天然的Ig抗體，可為天然的IgG抗體)或對照或親代抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體)，可為等電點增加的離子濃度依賴性抗體或抗體) 為增加之分析方法不限。例如該分析法可使用ELISA系實施，其檢測抗體與胞外基質間的結合，係添加抗體到胞外基質固定化板，並加入對抗此抗體的有標記的抗體。或者如在此之實施例1至4及WO2012/093704所記載，也可使用電致化學發光(ECL)，其能以高靈敏度檢測胞外基質結合能力。此方法可例如使用ECL系實施，其中，將抗體與釕抗體的混合物加到胞外基質固定化板，並基於釕的電致化學發光測量此抗體與胞外基質間的結合。欲添加的抗體濃度可適當設定;添加的濃度可為高以增加檢測胞外基質結合的靈敏度。如此的胞外基質可來自動物或植物，只要其含有糖蛋白例如膠

原蛋白、蛋白多醣、纖連蛋白，層黏連蛋白、巢蛋白(entactin)、纖維蛋白(fibrin)，和串珠素(perlecan);宜為來自動物之胞外基質。例如可使用來自例如人、小鼠、大鼠、猴、兔或狗之動物的胞外基質。例如可使用人來源的天然胞外基質以作為人血漿之抗體藥效學(pharmacodynamic)指標。評估抗體之胞外基質結合之條件宜為中性pH範圍，約pH 7.4，其為生理條件;但條件不一定必須為中性範圍，且結合也可在在酸性pH範圍(例如約pH 6.0)評估。或者當評估抗體之胞外基質結合，分析法可於抗體結合的抗原分子共存在下實施，並評估此抗原-抗體複合體向胞外基質之結合活性。

【0144】 於一實施方案，揭示A之抗體(實質上)相較於此抗體修飾前或改造至少1個胺基酸殘基以增加pI前(天然的抗體(例如天然的Ig抗體，較佳為天然的IgG抗體)或參考抗體(例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體))可保留其抗原結合活性。於此情形，"(實質上)保留此抗原結合活性"可以指相較於此抗體修飾前或改造前之結合活有至少50%或更多，宜為60%或更多，更宜為70%或75%或更多，再宜為80%、85%、90%或95%或更多的活性。或者揭示A之抗體只須保持可容其結合於抗原時之功能的程度的結合活性; 故在生理 條件於37°C決定的親和性可以為例如100 nM或更少，宜為50 nM或更少，更宜為10 nM或更少，再宜為1 nM或更少。

【0145】 於揭示A之一實施方案，"修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基"之表達或同等表達可以指對於抗體之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基實施一或多個加成、刪除、取代與插入。如此的修飾宜包括取代至少1個胺基酸殘基。

【0146】 此取代胺基酸殘基可包括例如將關注抗體之胺基酸序列中之有帶負電的側鏈之胺基酸殘基取代成為有不帶電之側鏈的胺基酸殘基、有不帶電側鏈之胺基酸殘基取代成為有帶正電側鏈之胺基酸殘基，及有帶負電的側鏈之

胺基酸殘基取代成為有帶正電側鏈之胺基酸殘基，可單獨實施或適當組合實施。插入或加成胺基酸殘基可包括例如插入或加成具有不帶電之電荷之胺基酸及/或插入或加成具有帶正電側鏈之胺基酸於關注抗體之胺基酸序列，其可單獨實施或適當組合實施。刪除胺基酸殘基可包括例如刪除具有不帶電之電荷之胺基酸及/或刪除具有帶負電側鏈之胺基酸於關注抗體之胺基酸序列，其可單獨實施或適當組合實施。

【0147】 該技術領域中有通常知識者可適當地組合於關注抗體之胺基酸序列之一或多個此等加成、刪除、取代及插入。造成胺基酸殘基之局部電荷減少的修飾亦可接受，原因為只要揭示A之抗體之淨等電點增加即可。例如視需要，等電點值已增加(太多)的抗體可為修飾成(些微)減少等電點。亦可接受同時或在不同時間為了其他目的(例如增加抗體安定性或降低免疫原性)實施至少1個胺基酸殘基的修飾以減少胺基酸殘基之局部電荷。如此的抗體包括為了特定目的建構的庫而來的抗體。

【0148】 於一實施方案，用於修飾可暴露於抗體表面之至少1個胺基酸殘基的胺基酸(殘基)中，天然胺基酸如下:有帶負電的側鏈的胺基酸可為Glu (E)或Asp (D);側鏈不帶電的胺基酸可為Ala (A)、Asn (N)、Cys (C)、Gln (Q)、Gly (G)、His (H)、Ile (I)、Leu (L)、Met (M)、Phe (F)、Pro (P)、Ser (S)、Thr (T)、Trp (W)、Tyr (Y)或Val (V);有帶正電側鏈之胺基酸可為His (H)、Lys (K)或Arg (R)。

【0149】 如實施例1至4詳述，於中性pH (例如pH 7.0) 之溶液，離胺酸與精胺酸當以殘基形式存在於抗體中，幾乎100%為正電，而組胺酸當以殘基形式存在於抗體中，只有約9%正電，其餘大部分推測無任何電荷。故宜選Lys(K)或Arg(R)作為有帶正電側鏈之胺基酸。

【0150】 於一實施方案，揭示A之抗體宜有可變區及/或恆定區。又可變區宜有重鏈可變區及/或輕鏈可變區，及/或宜有CDR (例如CDR1、CDR2、與CDR3

之一或多個)及/或FR (例如FR1、FR2、FR3及FR4之一或多個)。恆定區宜有重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區，就序列與類型而言，例如IgG型恆定區 (宜為人IgG1、人IgG2、人IgG3或人IgG4型恆定區、人κ鏈恆定區，及人λ鏈恆定區)。也可能使用此等恆定區之經修飾的變體。

【0151】 於一實施方案，修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基可修飾單一胺基酸或多個胺基酸之組合。理想方法可為在可暴露於抗體表面之胺基酸的部位導入多個胺基酸取代之組合。又無限制，但如此的多個胺基酸取代宜導入到彼此在立體上靠近的部位。當可能暴露在抗體表面上之胺基酸(宜為但不限於有帶負電的側鏈之胺基酸 (例如Glu (E)或Asp (D))取代成帶正電側鏈(例如Lys (K)或Arg (R)) 之胺基酸;或若使用帶正電的預先存在胺基酸(例如Lys (K)或Arg (R))，例如可將立體上接近此胺基酸的一或多個胺基酸(取決於狀態，可包括嵌在抗體分子內部的胺基酸)取代成帶正電的胺基酸，以創出立體接近部位局部正電的緻密狀態。在此"立體接近部位" 未特別限制;可指一或多個胺基酸取代導入於例如20埃內，宜為15埃內，更宜為10埃內。是否關注的胺基酸取代部位係暴露在抗體分子之表面或是否胺基酸取代部位和其他胺基酸取代部位或上述預先存在胺基酸靠近，可利用已知方法例如 X射線結晶學進行評估。

【0152】 除了上述方法，提供立體上彼此接近的部位多個正電的方法可包括使用原本在天然的IgG恆定區帶正電的胺基酸。如此的胺基酸例如包括:依照EU編號法在255、292、301、344、355與416位之精胺酸;及依照EU編號法在121、133、147、205、210、213、214、218、222、246、248、274、288、290、317、320、322、326、334、338、340、360、370、392、409、414、與439位之離胺酸。多個正電可藉由將在立體上接近此等帶正電胺基酸之部位取代成帶正電胺基酸而獲得。

【0153】 若揭示A之抗體有可變區 (可經修飾)，可將未被抗原結合所遮蔽

的胺基酸殘基(即仍可能暴露在表面上之)修飾，及/或不導入胺基酸修飾 於被抗原結合遮蔽的部位，或可實施(實質上)不抑制抗原結合之胺基酸修飾。若離子濃度依賴性結合域存在的可能暴露在抗體分子表面上之胺基酸殘基已被修飾，可將抗原結合域之胺基酸修飾成修飾不(實質上)減低能依照離子濃度條件改變抗體之抗原結合活性的胺基酸殘基之結合活性(例如於鈣結合模體或組胺酸插入部位及/或組胺酸取代部位)或胺基酸殘基可修飾在能依照離子濃度條件改變抗體之抗原結合活性的胺基酸殘基以外的部位。另一方面，若存在於離子濃度依賴性結合域之能暴露在抗體分子表面上之胺基酸殘基已被修飾，可選擇能依照離子濃度條件改變抗體之抗原結合活性之胺基酸殘基之類型或位置以使得此抗體之等電點不致低於可接受水平以下。若抗體之等電點低於可接受水平以下，可藉由修飾此抗體分子之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基以增加抗體整體的等電點。

【0154】 並無限制，有高等電點之FR序列宜選自人生殖系FR序列或同等的區的序列，此等胺基酸有時可經修飾。

【0155】 若揭示A之抗體具有具FcγR結合域(可為對下述任一FcγR同功型與副型之結合域)及/或FcRn結合域之恆定區 (可經修飾)，此恆定區之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基之供修飾之部位視需要可為FcγR結合域及/或FcRn結合域以外的胺基酸殘基的胺基酸殘基。或者若修飾部位選自FcγR結合域及/或FcRn結合域內的胺基酸殘基，宜選擇不(實質上)影響針對FcγR及/或FcRn之結合活性或結合親和性之部位，或若會影響，為生物學上或藥理學上可接受的部位。

【0156】 於一實施方案，藉由修飾可變區(可經修飾)之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基以製造等電點增加之揭示A 之抗體的修飾至少1個胺基酸殘基之部位不限定;但如此的部位可選自依照Kabat編號法由以下構成之群

組:(a) 重鏈可變區之FR 之1、3、5、8、10、12、13、15、16、18、19、23、25、26、39、41、42、43、44、46、68、71、72、73、75、76、77、81、82、82a、82b、83、84、85、86、105、108、110與112位;(b) 重鏈可變區之CDR 之31、61、62、63、64、65及97 位;(c) 輕鏈可變區之FR 之1、3、7、8、9、11、12、16、17、18、20、22、37、38、39、41、42、43、45、46、49、57、60、63、65、66、68、69、70、74、76、77、79、80、81、85、100、103、105、106、107、與108;及(d) 輕鏈可變區之CDR之24、25、26、27、52、53、54、55與56，其中，各位置修飾後的胺基酸可選自上述任一胺基酸，就側鏈電荷而言例如Lys (K)、Arg (R)、Gln (Q)、Gly (G)、Ser (S)或Asn (N)但不限定於此。於一些實施方案，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10或多於10個上述胺基酸位置被修飾。於一些實施方案，1-20、1-15、1-10或1-5個上述胺基酸位置被修飾。

【0157】 於一實施方案，在欲修飾的位置之中，可使用以下位置和其他本身有足夠增加抗體等電點值的效果的位置組合以輔助增加揭示A之抗體之等電點值增加。如此的輔助增加等電點值的位置可為例如針對輕鏈可變區，選自依照Kabat編號法之由以下構成的群組:27、52、56、65及69。

【0158】 又在CDR及/或FR之修飾的至少1個胺基酸殘基的部位不限定; 但如此的部位可選自由以下構成的群組:(a) 重鏈可變區之FR之8、10、12、13、15、16、18、23、39、41、43、44、77、82、82a、82b、83、84、85與105位;(b) 在重鏈可變區之CDR之31、61、62、63、64、65、及97位;(c) 輕鏈可變區之FR之16、18、37、41、42、45、65、69、74、76、77、79與107位;及(d) 在輕鏈可變區之CDR之24、25、26、27、52、53、54、55與56位。於一些實施方案，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10或多於10個上述胺基酸位置被修飾。於一些實施方案，1-20、1-15、1-10或1-5個上述胺基酸位置被修飾。

【0159】 當選擇至少1個胺基酸殘基之修飾部位，例如從上述構成的群組

中選擇，修飾後重鏈可變區之胺基酸類型可為例如:

(a) 針對8位:8K、8R、8Q、8G、8S或8N; (b)針對13位:13K、13R、13Q、13G、13S或13N; (c) 針對15位:15K、15R、15Q、15G、15S或15N ; (d) 針對16位:16K、16R、16Q、16G、16S或16N; (e) 針對18位:18K、18R、18Q、18G、18S或18N; (f) 針對39位: 39K、39R、39Q、39G、39S或39N; (g) 針對41位:41K、41R、41Q、41G、41S或41N; (h) 針對43位:43K、43R、43Q、43G、43S或43N; (i) 針對44位:44K、44R、44Q、44G、44S或44N; (j) 針對63位:63K、63R、63Q、63G、63S或63N; (k) 針對64位:64K、64R、64Q、64G、64S或64N; (l) 針對77位:77K、77R、77Q、77G、77S或77N; (m)針對82位: 82K、82R、82Q、82G、82S或82N; (n) 針對82a位:82aK、82aR、82aQ、82aG、82aS或82aN; (o) 針對82b位:82bK、82bR、82bQ、82bG、82bS或82bN; (p)針對83位: 83K、83R、83Q、83G、83S或83N; (q)針對84位: 84K、84R、84Q、84G、84S或84N; (r) 針對85位:85K、85R、85Q、85G、85S或85N; 或(s) 針對105位:105K、105R、105Q、105G、105S或105N。於一些實施方案，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10或多於10個任意上述胺基酸位置之組合被修飾。於一些實施方案，1-20、1-15、1-10或1-5個任意上述胺基酸位置之組合被修飾。

【0160】 在重鏈可變區之胺基酸位置修飾之組合之非限定例例如依照Kabat編號法選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:16、43、64與105位; 選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:77、82a、與 82b位; 77與85位; 41與44; 82a與82b位; 82與82b位; 82b與 83位;或63與 64位，其中，各位置之修飾後之胺基酸可選自上述任意胺基酸，就側鏈電荷而言例如 Lys (K)、Arg (R)、Gln (Q)、Gly (G)、Ser (S)或Asn (N)但不限定於此。

【0161】 特定組合可為例如 16Q/43R/64K/105Q; 77R/82aN/82bR; 77R/82aG/82bR; 77R/82aS/82bR; 77R/85G; 41R/44R; 82aN/82bR; 82aG/82bR;

82aS/82bR; 82K/82bR; 82bR/83R; 77R/85R;或63R/64K。

【0162】 同樣地輕鏈可變區修飾後之胺基酸類型例如:(a) 針對16位:16K、16R、16Q、16G、16S或16N; (b) 針對18位:18K、18R、18Q、18G、18S或18N; (c) 針對24位:24K、24R、24Q、24G、24S或24N; (d) 針對25位:25K、25R、25Q、25G、25S或25N; (e) 針對26位:26K、26R、26Q、26G、26S或26N; (f) 針對27位:27K、27R、27Q、27G、27S或27N; (g) 針對37位:37K、37R、37Q、37G、37S或37N; (h) 針對41位:41K、41R、41Q、41G、41S或41N; (i) 針對42位:42K、42R、42Q、42G、42S或42N; (j) 針對45位:45K、45R、45Q、45G、45S或45N; (k) 針對52位:52K、52R、52Q、52G、52S或52N; (l) 針對53位:53K、53R、53Q、53G、53S或53N; (m) 針對54位:54K、54R、54Q、54G、54S或54N; (n) 針對55位:55K、55R、55Q、55G、55S或55N; (o) 針對56位:56K、56R、56Q、56G、56S或56N; (p) 針對65位:65K、65R、65Q、65G、65S或65N; (q) 針對69位:69K、69R、69Q、69G、69S或69N; (r) 針對74位:74K、74R、74Q、74G、74S或74N; (s) 針對76位:76K、76R、76Q、76G、76S或76N; (t) 針對77位:77K、77R、77Q、77G、77S或77N; (u) 針對79位: 79K、79R、79Q、79G、79S或79N;及(v) 針對107位:107K、107R、107Q、107G、107S或107N。於一些實施方案，至少2、3、4、5、6、7、8、9、10或多於10個任意上述胺基酸位置之組合被修飾。於一些實施方案，1-20、1-15、1-10或1-5個上述胺基酸位置之組合被修飾。

【0163】 在輕鏈可變區之胺基酸位置修飾之組合之非限定例為例如依照Kabat編號法之24與27位; 25與26位; 41與42位; 42與76位; 52與56位; 65與79位; 74與77位; 76與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:16、24、與27位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、與37位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:25、26、與37位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中

之任意2或更多位置:41、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:41、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、41、與42位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、52、與56位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、65、與69位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置: 24、27、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:25、26、52、與56位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:25、26、65、與69位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:25、26、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、41、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、41、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:52、56、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:52、56、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:65、69、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:65、69、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:18、24、45、79、與107位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、52、56、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、52、56、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、65、69、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:27、65、69、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:41、52、56、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:41、52、56、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:41、65、69、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:41、65、69、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、41、42、65、與69位;選自由以下構成位

置之群組中之任意2或更多位置:24、27、52、56、65、與69位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、65、69、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、65、69、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、41、42、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、52、56、74、與77位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、41、42、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、52、56、76、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:24、27、74、76、77、與79位;選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:52、56、65、69、74、與77位;或選自由以下構成位置之群組中之任意2或更多位置:52、56、65、69、76與79位，其中，各位置之修飾後之胺基酸可選自上述任意胺基酸，就側鏈電荷而言例如 Lys (K)、Arg (R)、Gln (Q)、Gly (G)、Ser (S)或Asn (N)但不限定於此。

【0164】 特定組合可為例如24R/27Q; 24R/27R; 24K/27K; 25R/26R; 25K/26K; 41R/42K; 42K/76R; 52R/56R; 65R/79K; 74K/77R; 76R/79K; 16K/24R/27R; 24R/27R/37R; 25R/26R/37R; 27R/76R/79K; 41R/74K/77R; 41R/76R/79K; 24R/27R/41R/42K; 24R/27R/52R/56R; 24R/27R/52K/56K; 24R/27R/65R/69R; 24R/27R/74K/77R; 24R/27R/76R/79K; 25R/26R/52R/56R; 25R/26R/52K/56K; 25R/26R/65R/69R; 25R/26R/76R/79K; 27R/41R/74K/77R; 27R/41R/76R/79K; 52R/56R/74K/77R; 52R/56R/76R/79K; 65R/69R/76R/79K; 65R/69R/74K/77R; 18R/24R/45K/79Q/107K; 27R/52R/56R/74K/77R; 27R/52R/56R/76R/79K; 27R/65R/69R/74K/77R; 27R/65R/69R/76R/79K; 41R/52R/56R/74K/77R; 41R/52R/56R/76R/79K; 41R/65R/69R/74K/77R; 41R/65R/69R/76R/79K; 24R/27R/41R/42K/65R/69R; 24R/27R/52R/56R/65R/69R; 24R/27R/65R/69R/74K/77R; 24R/27R/65R/69R/76R/79K; 24R/27R/41R/42K/74K/77R; 24R/27R/52R/56R/74K/77R; 24R/27R/41R/42K/76R/79K; 24R/27R/52R/56R/76R/79K;

24R/27R/74K/76R/77R/79K; 52R/56R/65R/69R/74K/77R;或52R/56R/65R/69R/76R/79K。

【0165】 於WO2007/114319或WO2009/041643，已依理論證據、同源性模型或實驗技術解釋或證明經由修飾可變區之一些胺基酸殘基的等電點增加的效果並不專屬地(或實質上)依賴於構成此抗體之胺基酸序列本身或目標抗原的類型，而較依賴被取代的胺基酸殘基的類型及數目。已有人證明即使有些胺基酸修飾後，針對數種類型抗原之抗原結合活性(實質上)維持或至少由該技術領域中有通常知識者可預期高可能性維持。

【0166】 例如WO2009/041643具體指出SEQ ID NO:8所示之人化 glypican 3 抗體之重鏈FR中，理想的可能暴露在表面上之胺基酸殘基之修飾部位為依照Kabat編號法之1、3、5、8、10、12、13、15、16、19、23、25、26、39、42、43、44、46、69、72、73、74、76、77、82、85、87、89、90、107、110、112、與114位。也有報導指出依照Kabat編號法之97位之胺基酸殘基較理想，原因為其幾乎暴露在所有抗體表面。WO2009/041643也揭示抗體之重鏈CDR之52、54、62、63、65、and 66位之胺基酸殘基較理想。也揭示SEQ ID NO:9所示之人化glypican 3抗體之依照Kabat編號法之輕鏈FR之胺基酸殘基之1、3、7、8、9、11、12、16、17、18、20、22、43、44、45、46、48、49、50、54、62、65、68、70、71、73、74、75、79、81、82、84、85、86、90、105、108、110、111、與112位較理想。也揭示此抗體之輕鏈CDR之24、27、33、55、59位之胺基酸殘基較理想。又WO2009/041643具體指明SEQ ID NO:10所示之抗人IL-6受體抗體之依照Kabat編號法之重鏈CDR之胺基酸殘基之31、64與65為理想部位，因其可容許修飾可能暴露在表面上之胺基酸殘基而維持抗原結合活性。也揭示SEQ ID NO:11所示之抗人IL-6受體抗體之依照Kabat編號法之輕鏈CDR之胺基酸殘基之24、27、53、與55位較理想。也具體指出SEQ ID NO:12所示之抗人IL-6受體抗

體之依照Kabat編號法之重鏈CDR之胺基酸殘基之31位為理想部位，因其可容許修飾可能暴露在表面上之胺基酸殘基而維持抗原結合活性。也揭示SEQ ID NO:13所示之抗人IL-6受體抗體之依照Kabat編號法之輕鏈CDR之胺基酸殘基之24、53、54、與55位較理想。WO2009/041643也揭示SEQ ID NO:14所示之抗人glypican 3抗體之依照Kabat編號法之重鏈CDR之胺基酸殘基之61、62、64與65位為理想部位，因其可容許修飾可能暴露在表面上之胺基酸殘基而維持抗原結合活性。也揭示SEQ ID NO:15所示之抗人glypican 3抗體之依照Kabat編號法之輕鏈CDR之胺基酸殘基之24與27位為理想部位。也揭示SEQ ID NO:16所示之抗人IL-31受體抗體之依照Kabat編號法之重鏈CDR之胺基酸殘基之61、62、64及65位為理想部位，因其可容許修飾可能暴露在表面上之胺基酸殘基而維持抗原結合活性。WO2009/041643也揭示SEQ ID NO:17所示之抗人IL-31受體抗體之依照Kabat編號法之輕鏈CDR之胺基酸殘基之24與54位為理想部位。同樣，WO2007/114319報告藉由修飾可能暴露在表面之一或多個胺基酸殘基之電荷而製造之抗體 hA69-PF、hA69-p18、hA69-N97R、hB26-F123e4、hB26-p15、及hB26-PF在等電點聚焦顯示等電點改變，且比較起此抗體修飾前或改造前，對於其抗原之因子IXa或因子X有同等的結合活性。也有報導指出若此等抗體對於小鼠投予，各抗體之等電點與其血漿中之廓清率(CL)、血漿中之滯留時間及血漿中之半衰期(T1/2)有高度相關性。WO2007/114319也證明可變區之10、12、23、39、43、97、與105位之胺基酸殘基是理想的作為可能暴露在表面上之胺基酸殘基修飾部位。

【0167】 於一替代的或進一步的實施方案，例如可使用已知方法例如X射線結晶學或由抗體恆定區 (宜為人恆定區，更宜為人Ig型恆定區，又更宜為人IgG型恆定區但不限定於此)建構的同源性模型的同源性模擬法來鑑別抗體恆定區之可能暴露在表面上之胺基酸殘基以決定用以製造等電點增加之揭示A 之抗體的

至少1個胺基酸殘基的修飾部位。恆定區之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基之修飾部位不限定; 但此部位宜選自由以下構成之群組:依照EU編號法之196、253、254、256、257、258、278、280、281、282、285、286、306、307、308、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、388、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、及443位，且宜選自由以下構成之群組: 254、258、281、282、285、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、418、419、421、433、434、與443，也宜為選自由以下構成之群組: 282、309、311、315、342、343、384、399、401、402、與413，各位置之胺基酸修飾後可選自上述胺基酸，就側鏈電荷而言例如Lys (K)、Arg (R)、Gln (Q)或Asn (N)但不限定於此。當選擇至少1個胺基酸殘基之修飾部位，例如從上述群組選出，例如各部位之修飾後之胺基酸類型可為如下:

於254位:254K、254R、254Q或254N; 於258位，258K、258R、258Q或258N;

於281位:281K、281R、281Q或281N; 於282位:282K、282R、282Q或282N;

於285位:285K、285R、285Q或285N; 於309位:309K、309R、309Q或309N;

於311位:311K、311R、311Q或311N; 於315位:315K、315R、315Q或315N;

於327位:327K、327R、327Q或327N ; 於330位:330K、330R、330Q或330N;

於342位:342K、342R、342Q或342N; 於311位:343K、343R、343Q或343N;

於345位:345K、345R、345Q或345N;於356位: 356K、356R、356Q或356N;

於358位:358K、358R、358Q或358N; 於359位:359K、359R、359Q或359N;

於361位:361K、361R、361Q或361N; 於362位:362K、362R、362Q或362N;

於384位:384K、384R、384Q或384N; 於385位:385K、385R、385Q或385N;

於386位:386K、386R、386Q或386N; 於387位:387K、387R、387Q或387N;

於389位:389K、389R、389Q或389N; 於399位:399K、399R、399Q或399N; 於400位:400K、400R、400Q或400N; 於401位:401K、401R、401Q或401N; 於402位:402K、402R、402Q或402N; 於413位:413K、413R、413Q或413N; 於418位:418K、418R、418Q或418N; 於419位:419K、419R、419Q或419N; 於421位:421K、421R、421Q或421N; 於433位:433K、433R、433Q或433N; 於434位:434K、434R、434Q或434N;及於443位: 443K、443R、443Q或443N。

【0168】 於一替代的實施方案，至少1個胺基酸殘基之修飾部位及修飾後之胺基酸類型可包括依照EU編號法之345R或345K及/或430R、430K、430G或435T。

【0169】 於揭示A之抗體之一實施方案，此抗體之淨等電點可藉由如上述修飾可變區(可經修飾)與恆定區(可經修飾)之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基而增加。

【0170】 在此記載之揭示A與B之範疇內，當揭示A或B之抗體為IgG型抗體或從其衍生的分子，此抗體重鏈恆定區可包括IgG1型、IgG2型、IgG3 型或IgG4型之恆定區。於揭示A或B，重鏈恆定區可為人重鏈恆定區但不限定於此。已知人IgG有數種副型存在。具體而言據報告人IgG 恆定區之胺基酸序列在個體間有一些差異 (Methods Mol. Biol. 882:635-80 (2012); Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No.91-3242)。例子包括人IgG1恆定區(SEQ ID NO:18)、人IgG2恆定區(SEQ ID NO:19)、人IgG3恆定區(SEQ ID NO:20)及人IgG4恆定區(SEQ ID NO:21)。

【0171】 其中，例如G1m1、17及G1m3是已知針對人IgG1之副型(allotype)。此副型之胺基酸序列不同: G1m1、17依照EU編號法在356位為天冬胺酸，358位為白胺酸，而 G1m3依照EU編號法在356位為麩胺酸，358位為甲硫胺酸。但並無報告啟示此等報告的副型在主要抗體功能與性質存在顯著差異。故

該技術領域中有通常知識者可輕易地預測使用特定副型的各種評估，結果不限於使用的副型而可獲得例子及在任意副型可預測有同樣效果。在此記載之揭示A與B之範疇內，以"人IgG1"、"人IgG2、"人IgG3"或"人IgG4"表達時，此副型不限於特定副型且可包括所有報告的副型。

【0172】 於揭示A或B的一替代的或進一步的實施方案，抗體之輕鏈恆定區可包括κ鏈(IgK)型或λ鏈(IgL1、IgL2、IgL3、IgL6或IgL7)型之恆定區。輕鏈恆定區可為宜為人輕鏈恆定區但不限定於此。有報告，例如Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No.91-3242，一些副型序列係由於人κ鏈恆定區及人λ鏈恆定區之基因多形而來。如此的副型包括例如人κ鏈恆定區 (SEQ ID NO:22)與人λ鏈恆定區(SEQ ID NO:23)。但並無報告啟示此等報告的副型在主要抗體功能與性質存在顯著差異。故該技術領域中有通常知識者可輕易地了解當參照在此記載之揭示A與B的範疇內之特定副型，任意副型可預期有相同效果(以下也總稱為天然的(人)IgG (型)恆定區)。

【0173】 又，天然的IgG抗體的Fc區構成天然的IgG抗體之一部分恆定區，故若揭示A或B之抗體為例如IgG型抗體或由其衍生的分子，此抗體可包括天然的IgG (IgG1、IgG2、IgG3或IgG4型) (以下也總稱為天然的(人)IgG (型) Fc區)之恆定區所含的Fc區。天然的IgG之Fc區，可指和源自天然發生之IgG Fc區有相同胺基酸序列的Fc區。天然的人IgG的Fc區的具體例可包括上述人IgG1恆定區(SEQ ID NO:18)、人IgG2恆定區 (SEQ ID NO:19)、人IgG3恆定區 (SEQ ID NO:20)或人IgG4恆定區 (SEQ ID NO:21)所含的Fc區(IgG 類別的Fc區可指例如依照EU編號法從226位半胱胺酸至C端或依照EU編號法之230位脯胺酸至C端)。

【0174】 於一實施方案，揭示A與B之抗體可包括變體，其中選自胺基酸取代、加成、刪除或插入之一或多個修飾已對於天然的(宜為人)IgG(重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區)之恆定區或天然的(宜為人 IgG之Fc區進行。

【0175】 揭示A記載的範疇內，WO2013/081143報告例如能與多元體抗原形成多價免疫複合體離子濃度依賴性抗體(多價抗原-抗體複合體)與藉由識別在單元體抗原之2個或更多抗原決定基能形成多價免疫複合體之多專一性離子濃度依賴性抗體或多抗體結合部位離子濃度依賴性抗體(多價抗原-抗體複合體)，可更強力地結合於FcγR、FcRn、補體受體，由於經由包括在此抗體分子之至少2個或更多多價恆定區 (可經修飾)或Fc區(可經修飾)結合性(avidity) (介於多抗原決定基與多抗體結合部位之結合強度的總和)，故此抗體能更快地攝取到細胞內。故當藉由修飾可暴露於此抗體表面之至少1個胺基酸殘基以增加等電點時，上述離子濃度依賴性抗體能和多元體抗原或單元體抗原形成多價免疫複合體，可作為揭示A之抗體(等電點值增加的離子濃度依賴性抗體)。該技術領域中有通常知識者應了解能和多元體抗原或單元體抗原形成多價免疫複合體之等電點值增加的離子濃度依賴性抗體比起不能形成多價免疫複合體之等電點值增加的離子濃度依賴性抗體，可較快攝取到細胞內。該技術領域中有通常知識者也可了解，於一實施方案，於中性pH條件揭示A 之抗體結合於FcRn及/或FcγR之活性可增加，於此情形，可以和多元體抗原或單元體抗原形成多價免疫複合體之等電點值增加的離子濃度依賴性抗體快更快攝取到細胞內。

【0176】 於一實施方案，揭示A之抗體可為單臂抗體(包括WO2005/063816所述的單臂抗體的全部實施方案)。一般，單臂抗體是缺少通常IgG抗體會有的2個Fab區的抗體，可不限定地例如WO2005/063816記載的方法製造。並無限制，於有重鏈之IgG型抗體其結構為例如VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3，若Fab區被切開在比鉸鏈更靠近N端的部位(例如VH或CH1)，此抗體將會以包括額外序列的方式表現，當Fab區係切開在比起鉸鏈更靠近C端的部位(例如CH2)，此Fc區將會有不完整的形式。故並無限制，從抗體分子安定性的觀點，單臂抗體宜藉由切開IgG抗體之2個Fab區之一的鉸鏈區(鉸鏈)以製造。更宜為切開後的重鏈利用分子內雙硫

鍵連接在未切開的重鏈。WO2005/063816已報告如此的單臂抗體相較於Fab分子有更好的安定性。等電點值增加或減少的抗體也可利用製備如此的單臂抗體以產生。又若離子濃度依賴性抗原結合域導入的有增加等電點值的抗體為單臂抗體，相較於不具離子濃度依賴性抗原結合域之等電點值增加的抗體，血漿中之此抗體半衰期可進一步縮短，細胞攝取此抗體可進一步增進，從血漿將抗原消除可進一步增進，或此抗體針對胞外基質之親和性可進一步增加。

【0177】 未受制於特定理論，若單臂抗體之細胞攝取加速效果於一實施方案可期待，其可設想為但不限於可溶性抗原之等電點值低於此抗體之等電點值。由抗體及抗原組成之複合體之淨等電點可利用已知方法，藉由考慮複合體為單一分子以計算。於此情形，此可溶性抗原的等電點越低，複合體的淨等電點越低;及此可溶性抗原之等電點值越大，複合體的淨等電點越大。當通常型IgG抗體分子(有2個Fab)結合於單一低等電點可溶性抗原對比於結合於2個低等電點可溶性抗原，後者的複合體的淨等電點較低。當如此的通常型抗體轉變成單臂抗體，只有一個抗原可結合於單一分子的此抗體;由於結合第2抗原導致之複合體之等電點減少可以受抑制。換言之據信當可溶性抗原的等電點值基於此抗體的等電點值，轉變成單臂抗體相較於通常抗體，容許複合體的等電點增加，因而加速攝取進入細胞。

【0178】 又並無限制，當通常IgG型抗體分子(有2個Fab)之Fab之等電點值低於Fc之等電點值，轉變為單臂抗體會增加由單臂抗體及抗原之複合體之淨等電點。又，當實施如此轉變為單臂抗體，由單臂抗體之安定性之觀點，其中一Fab宜切開在位於介於Fab與Fc之交界的鉸鏈區。於此情形，藉由選擇會增加單臂抗體之等電點值至所望程度的部位，可期待等電點值有效增加。

【0179】 故該技術領域中有通常知識者可了解不排除地(或實質上)依賴於此抗體胺基酸序列本身及可溶性抗原之類型，藉由計算此抗體之理論等電點

值(Fc之理論等電點值與Fab理論等電點值)與可溶性抗原之理論等電點值，並預測其理論等電點值之差異的關係，以轉變此抗體成為單臂抗體，抗體之等電點值可增加，且隨之此抗原之細胞攝取可加速。

【0180】 於一實施方案，揭示A或B之抗體可為多專一性抗體，且此多專一性抗體可為但不限定於雙專一性抗體。該多專一性抗體可為含有第1多肽與第2多肽之多專一性抗體。在此"含有第1多肽與第2多肽之多專一性抗體"係指結合於至少2或更多類型的不同抗原或同一抗原之至少2或更多類型抗原決定基的抗體。該第1多肽與第2多肽宜包括重鏈可變區，更宜為含有CDR及/或FR 之可變區。於另一實施方案，第1多肽與第2多肽宜各含有一重鏈恆定區。於另一實施方案，該多專一性抗體可包括第3多肽與第4多肽，各含有輕鏈可變區且宜為輕鏈恆定區。於此情形，第1至第4多肽可組裝在一起以形成多專一性抗體。

【0181】 於一實施方案，若揭示A 之抗體為多專一性抗體且該多專一性抗體含有重鏈恆定區，降低其等電點值，可使用例如以下序列: 於137位之IgG2或IgG4序列; 於196位之IgG1、IgG2或IgG4序列; 於203位之IgG2或IgG4序列; 於214位之IgG2序列; 於217位之IgG1、IgG3或IgG4序列; 於233位之IgG1、IgG3或IgG4序列; 於268位之 IgG4序列; 於274位之IgG2、IgG3或IgG4序列; 於276位之IgG1、IgG2或IgG4序列; 於355位之 IgG4序列; 於392位之IgG3序列; 於419位之 IgG4序列;或於435位之IgG1、IgG2或IgG4序列。同時增加其等電點值例如可使用以下序列: 於137位之IgG1或IgG3序列; 於196位之IgG3序列; 於203位之 IgG1或IgG3序列; 於214位之IgG1、IgG3或IgG4序列; 於217位之IgG2序列;於233位之IgG2序列; 於268位之IgG1、IgG2或IgG3序列; 於274位之IgG1序列; 於276位之IgG3序列; 於355位之IgG1、IgG2或IgG3序列; 於392位之IgG1、IgG2或IgG4序列; 於419位之IgG1、IgG2或IgG3序列;或於435位之IgG3序列。

【0182】 於一實施方案，若揭示A之抗體有2個重鏈恆定區，2個重鏈恆定

區之等電點值可以彼此相同或不同。如此的重鏈恆定區可為原本有不同等電點的IgG1、IgG2、IgG3及IgG4 重鏈恆定區。或者可在此2個重鏈恆定區之間導入等電點差異。為了在恆定區導入如此的等電點差異的至少1個胺基酸殘基之修飾部位可為如上述位置或依照EU編號法，於WO2009/041643所述之重鏈恆定區之選自由以下構成之群組的位置:137位、196位、203位、214位、217位、233位、268位、274位、276位、297位、355位、392位、419位及435位。或可將為糖化部位之 297位之胺基酸殘基修飾以移除糖鏈，原因為從重鏈恆定區移除糖鏈會造成等電點差異。

【0183】 於一實施方案，揭示A或B之抗體可為多株抗體或單株抗體，且宜為哺乳動物來源的單株抗體。單株抗體包括由融合瘤產生或由以帶有抗體基因之表現載體以遺傳工程技術轉形之寄主細胞製造者。此揭示A或B之抗體可以為例如，抗體例如嵌合抗體、人化抗體或利用親和力成熟產生的抗體或由其衍生的分子。

【0184】 於一實施方案，揭示A或B之抗體可不限定地來自任意動物物種(例如人;或非人動物，例如小鼠、大鼠、倉鼠、兔、猴、馬來猴、恒河猴、阿拉伯狒狒、黑猩猩、山羊、綿羊、狗、牛或駱駝)或任何鳥;且此抗體宜來自人、猴或小鼠。

【0185】 於一實施方案，揭示A或B之抗體可為Ig型抗體，宜為IgG型抗體。

【0186】 在此記載之揭示A與B之範疇內，Fc受體 (也稱為"FcR") 係指可結合於免疫球蛋白(抗體)之Fc區的受體蛋白或由其而來的分子或Fc區變體。在此處記載之揭示A的範疇內，例如針對IgG、IgA、IgE及IgM 之Fc受體已知各為FcγR、FcαR、FcεR、與FcμR，於在此記載之揭示A與B的範疇內Fc受體也可為例如FcRn (也稱為"新生的Fc受體")。

【0187】 揭示A記載的範疇內，"FcγR"可指可結合於IgG1、IgG2、IgG3或

IgG4抗體之Fc區的受體蛋白，或由其而來的分子或Fc區變體，且可包括實質上由FcγR基因編碼的蛋白質家族的一或多個或所有成員。於人，此家族包括但不限定於FcγRI (CD64)包括同功型FcγRIa、FcγRIb、與FcγRIc; FcγRII (CD32)包括同功型FcγRIIa (包括副型H131 (H型)及R131 (R型))、FcγRIIb (包括FcγRIIb-1與FcγRIIb-2)、與FcγRIIc;及FcγRIII (CD16)包括同功型FcγRIIIa (包括副型V158與F158)與FcγRIIIb (包括副型FcγRIIIb-NA1與FcγRIIIb-NA2)，以及所有未鑑別的人FcγRs與FcγR同功型與副型。又FcγRIIb1與FcγRIIb2已據報告是人FcγRIIb (hFcγRIIb)之切割變體。也有一針對稱為FcγRIIb3之切割變體的報告(Brooks et al., J. Exp. Med, 170: 1369-1385 (1989))。除了上述方法，hFcγRIIb包括例如登記在NCBI，編號為NP_001002273.1、NP_001002274.1、NP_001002275.1、NP_001177757.1及NP_003992.3的所有切割變體。hFcγRIIb也包括所有已報告的基因多形，例如FcγRIIb (Li et al., Arthritis Rheum. 48:3242-3252 (2003), Kono et al., Hum. Mol. Genet. 14:2881-2892 (2005); Kyogoku et al., Arthritis Rheum. 46(5):1242-1254 (2002))，以及未來將報告的所有基因多形。

【0188】 FcγR可來自任意生物，可來自人、小鼠、大鼠、兔或猴但不限定。小鼠FcγRs包括但不限於FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32)、FcγRIII (CD16)與FcγRIII-2 (CD16-2)以及所有未鑑別的小鼠FcγRs、與FcγR 同功型與副型。如此的理想的FcγR包括例如人FcγRI (CD64)、FcγRIIA (CD32)、FcγRIIB (CD32)、FcγRIIIA (CD16)或FcγRIIIB (CD16)。FcγR在活體內呈膜型，故可在人工轉變成適當的可溶性型後使用在實驗系。

【0189】 例如示於WO2014/163101，FcγRI之多核苷酸序列與胺基酸序列可為NM_000566.3與NP_000557.1分別所示的序列; FcγRIIA之多核苷酸序列與胺基酸序列可為BC020823.1與AAH20823.1各別所示的序列;FcγRIIB之多核苷酸序列與胺基酸序列可為BC146678.1與AAI46679.1各別所示的序列; FcγRIIIA之多核

苷酸序列與胺基酸序列可為BC033678.1與AAH33678.1各所示的序列; FcγRIIIB之多核苷酸序列與胺基酸序列可為BC128562.1與AAI28563.1各所示的序列 (顯示RefSeq存取號)。

【0190】 FcγRIIa有2種基因多形，其中FcγRIIa之131位之胺基酸取代為組胺酸(H型)或精胺酸(R型) (J. Exp. Med. 172:19-25, 1990)。

【0191】 於包括FcγRIa、FcγRIb之FcγRI (CD64)、與FcγRIc、與包括FcγRIIIa (包括副型V158與F158)之FcγRIII (CD16)，結合於IgG之Fc區的α鏈係和有ITAM之共通γ鏈相聯繫，該ITAM在細胞內傳遞活化信號。FcγRIIIb (包括副型FcγRIIIb-NA1與FcγRIIIb-NA2)為GPI錨蛋白。而包括FcγRIIa (包括副型H131與R131)與FcγRIIc同功型之FcγRII (CD32)之細胞質域含有ITAM。此等受體在許多免疫細胞例如巨噬體、肥胖細胞及抗原呈現細胞表現。此等受體結合於IgG之Fc區而傳送的活化信號會促進巨噬體的吞噬能力、產生發炎性細胞介素、肥胖細胞脫顆粒，及增加抗原呈現細胞功能。在此揭示A與B的範疇內，有能力傳送如上述活化信號的FcγR，也稱為活化FcγR。

【0192】 FcγRIIb (包括FcγRIIb-1與FcγRIIb-2)之細胞質域含有ITIM，ITIM會傳送抑制性信號。於B細胞，介於FcγRIIb 與B細胞受體 (BCR)之交聯會抑制來自BCR之活化信號，造成抑制BCR產生抗體。於巨噬體，FcγRIII與FcγRIIb之交聯抑制吞噬能力及產生發炎性細胞介素之能力。在此揭示A與B的範疇內，有能力傳送如上述抑制性信號的FcγR，也稱為抑制性Fcγ受體。

【0193】 揭示A記載的範疇內，是否抗體或Fc區 (變體)向各種FcγR之結合活性相較於此抗體或Fc區 (變體)修飾前為增加、(實質上)維持或降低，可依該技術領域中有通常知識者已知的方法評估。如此的方法不特別限定，可使用實施例記載的方法，例如表面電漿子共振(SPR)現象為主的BIACORE (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2006) 103(11), 4005-4010)。或者可使用例如ELISA及螢光活化的

細胞選別(FACS)以及ALPHA screen (放大發光接近均相分析(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay))。於此等分析法，可使用人FcγR之胞外域作為如WO2013/047752)。

【0194】 針對測量抗體或Fc區 (變體)所含FcγR結合域與FcγR間之結合活性的pH條件，可適當使用酸性或中性pH條件。針對測量條件使用的溫度，可評估FcγR結合域與FcγR間之結合活性 (結合親和性)在例如介於10℃與50℃的溫度。 決定人FcγR結合域對FcγR之結合活性 (結合親和性)的理想溫度為例如15℃ to 40℃。更理想地，為了決定FcγR結合域與FcγR之結合活性 (結合親和性)，可使用20℃至35℃之任意溫度，比如20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、與35℃中任一溫度。溫度的非限定例為25℃。

【0195】 在揭示A的範疇內，於一實施方案，若揭示A或B之抗體有恆定區(可經修飾)，該恆定區可以有Fc區或Fc區變體(宜為人Fc區或人Fc區變體)，且於在此記載之揭示A與B的範疇內，宜有FcγR結合域與FcRn結合域。

【0196】 於一實施方案，當揭示A之抗體有FcγR結合活性，其可以有FcγR結合域，宜為人FcγR結合域。該FcγR結合域 未特別限制，只要此抗體於酸性pH及/或中性pH對於FcγR有結合活性或親和性即可，可為有直接或間接結合FcγR之活性之域。

【0197】 於一實施方案，當揭示A之抗體有FcγR結合活性，宜為此抗體於中性pH條件之FcγR結合活性相較於含有天然的IgG 恆定區之參考抗體較增加。考量比較兩者間之FcγR結合活性之觀點，不限定但宜此揭示A之抗體與含天然的IgG 恆定區之參考抗體在該區(例如可變區)有相同胺基酸序列，而不是此揭示A之抗體之恆定區在一或多個胺基酸殘基有修飾。

【0198】 於一實施方案，當揭示A之抗體於中性pH條件 (例如pH 7.4)有FcγR結合活性或增加之FcγR結合活性，非受限於理論，據認為此抗體組合擁有

以下性質: 在介於血漿與細胞性內體間穿梭的性質，藉由有離子濃度依賴性抗原結合域而以單一抗體分子重複結合於多抗原之性質; 藉由整個抗體的等電點增加及正電增加，快速地被攝取進入細胞之性質;及藉由增加於中性pH條件之FcγR結合活性，而快速被攝取到細胞之性質。結果血漿中之此抗體半衰期可進一步縮短或此抗體向胞外基質之結合活性可進一步增加或從血漿消除抗原可進一步促進;故此揭示A之抗體為有益的。該技術領域中有通常知識者能例行地決定此抗體之最適等電點值以受惠此等性質。

【0199】 於一實施方案，一FcγR結合域之FcγR結合活性高於天然的人IgG之Fc區或恆定區之FcγR結合活性，其中連接在依照EU編號法之297位之糖鏈為含岩藻糖之糖鏈，可藉由修飾天然的人IgG之Fc區或恆定區之胺基酸殘基以製備(見WO2013/047752)。又可使用結合於FcγR之任意結構之域作為FcγR結合域。於此情形，該FcγR結合域可無需導入胺基酸修飾而製備，或其對於FcγR之親和性可藉由導入附加的修飾而增加。如此的FcγR結合域可包括結合於FcγRIIIa之Fab片段抗體、來自駱駝的單一域抗體及單一鏈Fv抗體，如Schlapschly et al.(Protein Eng. Des. Sel. 22 (3):175-188 (2009), Behar et al. (Protein Eng. Des. Sel. 21(1):1-10 (2008))及Kipriyanov et al., J Immunol. 169(1):137-144 (2002)所述，及Bonetto et al., FASEB J. 23(2):575-585 (2009)所述之FcγRI結合環狀胜肽。一FcγR結合域之FcγR結合活性是否高於連接在依照EU編號法之297位之糖鏈為含岩藻糖之糖鏈之天然的人IgG之Fc區或恆定區之FcγR結合活性，可使用上述方法適當評估。

【0200】 於揭示A之一實施方案，起始FcγR結合域宜包括例如(人)IgG Fc區或(人)IgG恆定區。只要起始Fc區或起始恆定區之變體在中性pH範圍可結合於人FcγR即可，可使用任意Fc區或恆定區作為起始Fc區或起始恆定區。也可將對於已從Fc區或恆定區修飾胺基酸殘基的Fc區或恆定區的起始Fc區或起始恆定區進一步修飾而獲得的獲得了Fc區或恆定區作為揭示A之Fc區或恆定區。起始Fc

區或起始恆定區可以指該多肽本身、含起始Fc區或起始恆定區之組合物或編碼起始Fc區或起始恆定區之胺基酸序列。起始Fc區或起始恆定區可包括利用重組技術製造的已知Fc區或已知恆定區。起始Fc區或起始恆定區的來源不限定，可由非人動物或人的生物獲得。又起始FcrR結合域可由馬來猴、狨猴、恆河猴、黑猩猩或人獲得。起始Fc區或起始恆定區宜從人IgG1獲得; 但不限定於特定IgG類別。此意指可使用人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之Fc區作為適當的起始FcγR結合域，且也意指在此處記載之揭示A的範疇內，由任意生物而來的IgG類別或次類別(subclass)之Fc區或恆定區可作為起始Fc區或起始恆定區。天然的IgG變體或公開已知文獻記載的修飾型的例子例如Strohl, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6):685-691 (2009); Presta, Curr. Opin. Immunol. 20(4):460-470 (2008); Davis et al., Protein Eng. Des. Sel. 23(4):195-202 (2010);WO2009/086320、WO2008/092117; WO2007/041635;及WO2006/105338，但不限定於此。

【0201】 於一實施方案，起始FcγR結合域、起始Fc區或起始恆定區之胺基酸殘基可包括例如一或多個突變:例如取代成和起始Fc區或起始恆定區不同的胺基酸殘基;插入一或多個胺基酸殘基到起始Fc區或起始恆定區之胺基酸殘基;或從起始Fc區或起始恆定區刪除一或多個胺基酸殘基。修飾後之Fc區或恆定區之胺基酸序列宜為含有不會天然發生之Fc區或恆定區之一部分胺基酸序列。如此的變體須和起始Fc區或起始恆定區有少於100%之序列同一性或類似性。例如此變體相對於起始Fc區或起始恆定區之胺基酸序列，有約75%至少於100%，更宜為約80%至少於100%，更宜為約85%至少於100%，又更宜為約90%至少於100%，再宜為約95%至少於100%之胺基酸序列同一性或類似性。於一非限定例，揭示A之經修飾的Fc區或恆定區與起始Fc區或起始恆定區有至少1個胺基酸不同。

【0202】 於一實施方案，在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍有FcγR結合活

性之Fc區或恆定區，可包括在揭示A之抗體，可由任意方法獲得。具體而言，在中性pH範圍有FcγR結合活性之Fc區或恆定區之變體，可藉由可作為起始Fc區或起始恆定區之人IgG抗體的胺基酸以獲得。適合修飾之IgG抗體Fc區或IgG抗體恆定區可包括例如人IgG(IgG1、IgG2、IgG3或IgG4、或其變體)之Fc區或恆定區，及由其產生的自發性突變體。針對人IgG1、人IgG2、人IgG3或人IgG4抗體之Fc區或恆定區，有一些由於基因多形之副型序列記載在"Sequences of proteins of immunological interest", NIH Publication No.91-3242，可將其任一者使用在揭示A。尤其，針對人IgG1序列，依照EU編號法之356至358位之胺基酸序列可為DEL或EEM。

【0203】 於揭示A的範疇內，又一實施方案，修飾為其他胺基酸並不限定，只要此變體在中性pH範圍有FcγR結合活性即可。如此的修飾的胺基酸位置報告在例如：WO2007/024249、WO2007/021841、WO2006/031370、WO2000/042072、WO2004/029207、WO2004/099249、WO2006/105338、WO2007/041635、WO2008/092117、WO2005/070963、WO2006/020114、WO2006/116260、WO2006/023403、WO2013/047752、WO2006/019447、WO2012/115241、WO2013/125667、WO2014/030728、WO2014/163101、WO2013/118858，與WO2014/030750。

【0204】 在中性pH範圍增加恆定區或Fc區之FcγR結合活性之胺基酸修飾之部位可包括例如選自由以下構成之群組之一或多個位置，人IgG抗體之Fc區或恆定區之依照EU編號法之位置， 221、222、223、224、225、227、228、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、249、250、251、254、255、256、258、260、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、276、278、279、280、281、282、283、284、285、286、288、290、291、292、293、294、295、296、

297、298、299、300、301、302、303、304、305、311、313、315、317、318、320、322、323、324、325、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、336、337、339、376、377、378、379、380、382、385、392、396、421、427、428、429、434、436、與440位，記載於WO2013/047752L。如此的胺基酸殘基的修飾可能增加於中性pH條件IgG抗體之Fc區或恆定區之FcγR結合。WO2013/047752記載，IgG型恆定區或Fc區之理想修飾例如為選自由以下構成之群組之一或多個胺基酸殘基之修飾: 依照EU編號法，221位之胺基酸變成為Lys或Tyr; 222位之胺基酸變成為Phe、Trp、Glu及Tyr中任一者; 223位之胺基酸變成為Phe、Trp、Glu、及Lys中任一者; 224位之胺基酸變成為Phe、Trp、Glu及Tyr中任一者; 225位之胺基酸變成為toGlu、Lys、及Trp 中任一者; 227位之胺基酸變成為toGlu、Gly、Lys、及Tyr中任一者; 228位之胺基酸變成為Glu、Gly、Lys、及Tyr中任一者; 230位之胺基酸變成為Ala、Glu、Gly、及Tyr中任一者; 231位之胺基酸變成為Glu、Gly、Lys、Pro、及Tyr中任一者; 232位之胺基酸變成為toGlu、Gly、Lys、及Tyr中任一者; 233位之胺基酸變成為Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 234位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 235位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 236位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 237位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 238位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 239位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、

Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;240位之胺基酸變成為toAla、Ile、Met、及Thr中任一者; 241位之胺基酸變成為Asp、Glu、Leu、Arg、Trp、及Tyr中任一者;243位之胺基酸變成為toGlu、Leu、Gln、Arg、Trp、及Tyr中任一者;244位之胺基酸變成為His; 245位之胺基酸變成為Ala; 246位之胺基酸變成為Asp、Glu、His、及Tyr中任一者;247位之胺基酸變成為Ala、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Thr、Val、及Tyr中任一者; 249位之胺基酸變成為Glu、His、Gln、及Tyr中任一者; 250位之胺基酸變成為Glu或Gln; 251位之胺基酸變成為Phe; 254位之胺基酸變成為Phe、Met、及Tyr中任一者; 255位之胺基酸變成為Glu、Leu、及Tyr中任一者; 256位之胺基酸變成為Ala、Met、及Pro中任一者; 258位之胺基酸變成為Asp、Glu、His、Ser、及Tyr中任一者; 260位之胺基酸變成為Asp、Glu、His、及Tyr中任一者; 262位之胺基酸變成為Ala、Glu、Phe、Ile、及Thr中任一者; 263位之胺基酸變成為Ala、Ile、Met、及Thr中任一者; 264位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp、及Tyr中任一者; 265位之胺基酸變成為Ala、Leu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 266位之胺基酸變成為Ala、Ile、Met、及Thr中任一者; 267位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;268位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、Ile、Lys、Leu、Met、Pro、Gln、Arg、Thr、Val、及Trp中任一者; 269位之胺基酸變成為Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 270位之胺基酸變成為Glu、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Trp、及Tyr中任一者; 271位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 272位之胺基酸變成為Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Pro、

Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 273位之胺基酸變成為變成為Phe或Ile; 274位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 275位之胺基酸變成為變成為Leu或Trp; 276位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者; 278位之胺基酸變成為Asp、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、及Trp中任一者; 279位之胺基酸變成為Ala; 280位之胺基酸變成為Ala、Gly、His、Lys、Leu、Pro、Gln、Trp、及Tyr中任一者; 281位之胺基酸變成為Asp、Lys、Pro、及Tyr中任一者; 282位之胺基酸變成為Glu、Gly、Lys、Pro、及Tyr中任一者; 283位之胺基酸變成為Ala、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Pro、Arg、及Tyr中任一者; 284位之胺基酸變成為Asp、Glu、Leu、Asn、Thr、及Tyr中任一者; 285位之胺基酸變成為Asp、Glu、Lys、Gln、Trp、及Tyr中任一者; 286位之胺基酸變成為Glu、Gly、Pro、及Tyr中任一者; 288位之胺基酸變成為Asn、Asp、Glu、及Tyr中任一者; 290位之胺基酸變成為Asp、Gly、His、Leu、Asn、Ser、Thr、Trp、及Tyr中任一者; 291位之胺基酸變成為Asp、Glu、Gly、His、Ile、Gln、及Thr中任一者; 292位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Pro、Thr、及Tyr中任一者; 293位之胺基酸變成為toPhe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;294位之胺基酸變成為Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;295位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;296位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、與Val; 297位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;298位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、His、Ile、Lys、Met、Asn、Gln、

Arg、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;299位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、及Tyr中任一者;300位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、及Trp; 301位之胺基酸變成為Asp、Glu、His、及Tyr中任一者;302位之胺基酸變成為Ile; 303位之胺基酸變成為Asp、Gly、及Tyr中任一者;304位之胺基酸變成為Asp、His、Leu、Asn、及Thr中任一者; 305位之胺基酸變成為Glu、Ile、Thr、及Tyr中任一者;311位之胺基酸變成為Ala、Asp、Asn、Thr、Val、及Tyr中任一者;313位之胺基酸變成為Phe; 315位之胺基酸變成為Leu; 317位之胺基酸變成為變成為Glu或Gln; 318位之胺基酸變成為His、Leu、Asn、Pro、Gln、Arg、Thr、Val、及Tyr中任一者;320位之胺基酸變成為Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Asn、Pro、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;322位之胺基酸變成為Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Pro、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;323位之胺基酸變成為Ile; 324位之胺基酸變成為Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Pro、Arg、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;325位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;326位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;327位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;328位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;329位之胺基酸變成為Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;330位之胺基酸變成為Cys、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;331位之胺基酸變成為Asp、Phe、His、Ile、Leu、Met、Gln、Arg、

Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;332位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中任一者;333位之胺基酸變成為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Pro、Ser、Thr、Val、及Tyr中任一者;334位之胺基酸變成為Ala、Glu、Phe、Ile、Leu、Pro、及Thr中任一者; 335位之胺基酸變成為Asp、Phe、Gly、His、Ile、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、Ser、Val、Trp、及Tyr中任一者;336位之胺基酸變成為Glu、Lys、及Tyr中任一者;337位之胺基酸變成為Glu、His與Asn中任一者; 339位之胺基酸變成為Asp、Phe、Gly、Ile、Lys、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、及Thr中任一者; 376位之胺基酸變成為變成為Ala或Val; 377位之胺基酸變成為變成為Gly或Lys; 378位之胺基酸變成為Asp; 379位之胺基酸變成為Asn; 380位之胺基酸變成為Ala、Asn、及Ser; 382位之胺基酸變成為變成為Ala或Ile; 385位之胺基酸變成為Glu; 392位之胺基酸變成為Thr; 396位之胺基酸變成為Leu; 421位之胺基酸變成為Lys; 427位之胺基酸變成為Asn; 428位之胺基酸變成為變成為Phe或Leu; 429位之胺基酸變成為Met; 434位之胺基酸變成為Trp; 436位之胺基酸變成為Ile;及440位之胺基酸變成為Gly、His、Ile、Leu、及Tyr中任一者。欲修飾之胺基酸數目未特別限制。可只在1個位置或2或更多位置進行胺基酸修飾。2或更多位置之胺基酸修飾之組合示於WO2013/047752之表5。也可將此等胺基酸殘基之修飾適當導入揭示A之抗體。

【0205】 於一實施方案，此揭示A之抗體之(FcγR結合域)之向(人)FcγR，例如向FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa、與FcγRIIIb中之任一或多個之結合活性，可高於天然的IgG(之Fc區或恆定區)或含起始Fc區或起始恆定區之參考抗體之其結合活性。例如揭示A之抗體之(FcγR結合域)的FcγR結合活性相較於參考抗體之FcγR結合活性可為55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、100%或更多、

105%或更多、宜為110%或更多、115%或更多、120%或更多、125%或更多，尤其宜為130%或更多、135%或更多、140%或更多、145%或更多、150%或更多、155%或更多、160%或更多、165%或更多、170%或更多、175%或更多、180%或更多、185%或更多、190%或更多或195%或更多，或大於參考抗體之FcγR結合活性2倍或更多、2.5倍或更多、3倍或更多、3.5倍或更多、4倍或更多、4.5倍或更多、5倍或更多、7.5倍或更多、10倍或更多、20倍或更多、30倍或更多、40倍或更多、50倍或更多、60倍或更多、70倍或更多、80倍或更多、90倍或更多或100倍或更多。

【0206】 於又一實施方案，(在中性pH範圍)對於抑制性FcγR(FcγRIIb-1及/或FcγRIIb-2)之結合活性之增加水平可大於對於活化性FcγR(FcγRIa: FcγRIb; FcγRIc; FcγRIIIa，包括副型V158; FcγRIIIa，包括副型F158; FcγRIIIb，包括副型FcγRIIIb-NA1; FcγRIIIb，包括副型FcγRIIIb-NA2; FcγRIIa，包括副型H131;或FcγRIIa，包括副型R131)之為結合活性之增加水平。

【0207】 於一實施方案，揭示A之抗體可有對於FcγRIIb (包括FcγRIIb-1與FcγRIIb-2)之結合活性。

【0208】 於一實施方案，揭示A之理想FcγR結合域也包括對特定FcγR之結合活性大於對於其他FcγR (FcγR結合域，有選擇性FcγR結合活性)的FcγR結合域。若使用抗體 (或其Fc區以作為FcγR結合域)，單一抗體分子只能結合於單一FcγR 分子。故於結合在抑制性FcγR之狀態的單一抗體分子無法結合於其他活化性FcγRs，於結合在活化性FcγR 之狀態的單一抗體分子無法結合於其他活化性FcγR或抑制性FcγR。

【0209】 如上述，活化性FcγR宜包括例如FcγRI (CD64)，例如 FcγRIa、FcγRIb 或FcγRIc; 及FcγRIII (CD16) 例如 FcγRIIIa (比如副型V158 或F158) 或FcγRIIIb (比如副型FcγRIIIb-NA1 或FcγRIIIb-NA2)。抑制性FcγR宜包括例如

FcγRIIb (比如 FcγRIIb-1或FcγRIIb-2)。

【0210】 於一實施方案，可使用對於抑制性FcγR之結合活性大於對於活化性FcγR之結合活性的FcγR結合域以作為在揭示A之抗體含有的選擇性FcγR結合域。如此的選擇性FcγR結合域可包括例如對於FcγRIIb (比如FcγRIIb-1及/或FcγRIIb-2)有比起選自由以下構成之群組一或多個之活化性FcγR為更高的結合活性的FcγR結合域: FcγRI (CD64)例如 FcγRIa、FcγRIb或FcγRIc; FcγRIII (CD16)例如 FcγRIIIa (比如副型V158或F158)或FcγRIIIb (比如 FcγRIIIb-NA1或FcγRIIIb-NA2); FcγRII (CD32)例如 FcγRIIa (包括副型H131或R131);及FcγRIIc。

【0211】 又FcγR結合域是否有選擇性結合活性可藉由比較以上述方法決定之對於FcγR之各結合活性以評價，例如藉由比較針對活化性FcγR之KD值除以針對抑制性FcγR之KD值而得之值(比值)，更具體為比較下式所示的FcγR選擇性指標:

[式1] FcγR選擇性指標=針對活化性FcγR之KD值/針對抑制性FcγR之KD值

【0212】 於式1，針對活化性FcγR之KD 值係指針對以下一或多個者的KD值: FcγRIa; FcγRIb; FcγRIc; FcγRIIIa，包括副型V158及/或F158; FcγRIIIb 包括FcγRIIIb-NA1及/或FcγRIIIb-NA2; FcγRIIa，包括副型H131及/或R131;及 FcγRIIc; 及針對抑制性FcγR之KD值，係指針對FcγRIIb-1及/或FcγRIIb-2之KD值。用以決定KD值之活化性FcγR與抑制性FcγR可以任意組合選擇。例如可以使用將針對包括副型H131之FcγRIIa之KD值除以針對FcγRIIb-1及/或FcγRIIb-2之KD 值而得的值(比值)，但不限於此。

【0213】 此FcγR選擇性指標可為例如: 1.2或更大、1.3或更大、1.4或更大、1.5或更大、1.6或更大、1.7或更大、1.8或更大、1.9或更大、2或更大、3或更大、5或更大、6或更大、7或更大、8或更大、9或更大、10或更大、15或更大、20或更大、25或更大、30或更大、35或更大、40或更大、45或更大、50或更大、55

或更大、60或更大、65或更大、70或更大、75或更大、80或更大、85或更大、90或更大、95或更大、100或更大、110或更大、120或更大、130或更大、140或更大、150或更大、160或更大、170或更大、180或更大、190或更大、200或更大、210或更大、220或更大、230或更大、240或更大、250或更大、260或更大、270或更大、280或更大、290或更大、300或更大、310或更大、320或更大、330或更大、340或更大、350或更大、360或更大、370或更大、380或更大、390或更大、400或更大、410或更大、420或更大、430或更大、440或更大、450或更大、460或更大、470或更大、480或更大、490或更大、500或更大、520或更大、540或更大、560或更大、580或更大、600或更大、620或更大、640或更大、660或更大、680或更大、700或更大、720或更大、740或更大、760或更大、780或更大、800或更大、820或更大、840或更大、860或更大、880或更大、900或更大、920或更大、940或更大、960或更大、980或更大、1000或更大、1500或更大、2000或更大、2500或更大、3000或更大、3500或更大、4000或更大、4500或更大、5000或更大、5500或更大、6000或更大、6500或更大、7000或更大、7500或更大、8000或更大、8500或更大、9000或更大、9500或更大、10000或更大或100000或更大;但不限於此。

【0214】 於一實施方案，宜使用人IgG (IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)之依照EU編號法之238或328位之胺基酸各為Asp或Glu之含Fc區變體或恆定區變體之(抗體)於作為含Fc區變體或恆定區變體之揭示A之抗體，原因為如WO2013/125667、WO2012/115241、與WO2013/047752所具體揭示，其對於FcγRIIb-1及/或FcγRIIb-2比起對於FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa，包括副型V158、FcγRIIIa，包括副型F158;FcγRIIIb，包括副型FcγRIIIb-NA1;FcγRIIIb，包括副型FcγRIIIb-NA2; FcγRIIa，包括副型H131;FcγRIIa，包括副型R131，及/或FcγRIIc有較高的結合活性。於如此的實施方案，此揭示A之抗體對於所有活化

性FcγR(在此，選自由以下構成之群組FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb、FcγRIIa)與FcγRIIb有結合活性，且其FcγRIIb結合活性，相較於含有天然的IgG恆定區或天然的IgG Fc區之參考抗體為維持或增加，及/或其對於所有活化性FcγR之結合活性降低。

【0215】 於含有Fc區變體或恆定區變體之此揭示A之抗體之一實施方案，其相較於有天然的IgG之恆定區或Fc區之參考抗體，對於FcγRIIb之結合活性可為維持或增加，其對於FcγRIIa (H型)與FcγRIIa (R型)之結合活性可為降低。如此的抗體對於 FcγRIIb比起對於FcγRIIa之結合選擇性可增加。

【0216】 揭示A記載的範疇內，該“對所有活化性FcγR之結合活性降低"的程度可為但不不限定於99%或更少、98%或更少、97%或更少、96%或更少、95%或更少、94%或更少、93%或更少、92%或更少、91%or less, 90%或更少、88%或更少、86%或更少、84%或更少、82%或更少、80%或更少、78%或更少、76%或更少、74%或更少、72%或更少、70%或更少、68%或更少、66%或更少、64%或更少、62%或更少、60%或更少、58%或更少、56%或更少、54%或更少、52%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少、0.5%或更少、0.4%或更少、0.3%或更少、0.2%或更少、0.1%或更少、0.05%或更少、0.01%或更少或0.005%或更少。

【0217】 揭示A記載的範疇內，該“FcγRIIb結合活性維持或增加"、該“對於FcγRIIb之結合活性維持或增加"或"對於FcγRIIb維持或增加結合活性"可為但不限於55%或更大、60%或更大、65%或更大、70%或更大、75%或更大、80%或更大、85%或更大、87%或更大、88%或更大、89%或更大、90%或更大、91%或更大、92%或更大、93%或更大、94%或更大、95%或更大、96%或更大、97%或更大、98%或更大、99%或更大、99.5%或更大、100%或更大、101%或更大、

102%或更大、103%或更大、104%或更大、105%或更大、106%或更大、107%或更大、108%或更大、109%或更大、110%或更大、112%或更大、114%或更大、116%或更大、118%或更大、120%或更大、122%或更大、124%或更大、126%或更大、128%或更大、130%或更大、132%或更大、134%或更大、136%或更大、138%或更大、140%或更大、142%或更大、144%或更大、146%或更大、148%或更大、150%或更大、155%或更大、160%或更大、165%或更大、170%或更大、175%或更大、180%或更大、185%或更大、190%或更大、195%或更大、2倍或更大、3倍或更大、4倍或更大、5倍或更大、6倍或更大、7倍或更大、8倍或更大、9倍或更大、10倍或更大、20倍或更大、30倍或更大、40倍或更大、50倍或更大、60倍或更大、70倍或更大、80倍或更大、90倍或更大、100倍或更大、200倍或更大、300倍或更大、400倍或更大、500倍或更大、600倍或更大、700倍或更大、800倍或更大、900倍或更大、1000倍或更大、10000倍或更大或100000倍或更大。

【0218】 揭示A記載的範疇內，“對於FcγRIIa (H型)與FcγRIIa (R型)之結合活性降低"或"對於FcγRIIa (H型)與FcγRIIa (R型)降低結合活性"之程度可為但不限於99%或更少、98%或更少、97%或更少、96%或更少、95%或更少、94%或更少、93%或更少、92%或更少、91%或更少、90%或更少、88%或更少、86%或更少、84%或更少、82%或更少、80%或更少、78%或更少、76%或更少、74%或更少、72%或更少、70%或更少、68%或更少、66%或更少、64%或更少、62%或更少、60%或更少、58%或更少、56%或更少、54%或更少、52%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少、0.5%或更少、0.4%或更少、0.3%或更少、0.2%或更少、0.1%或更少、0.05%或更少、0.01%或更少或0.005%或更少。

【0219】 揭示A記載的範疇內，宜為增加FcγRIIb多於FcγRIIa (R型)之結合之選擇性的修飾，更宜為增加FcγRIIb多於FcγRIIa (H型)之結合選擇性之修飾，如同WO2013/047752所報告，如此的修飾的理想胺基酸取代可包括，例如依照EU編號法: (a)取代237位Gly為Trp; (b)藉由取代237位之Gly為Phe; (c)取代238位之Pro 為Phe; (d)取代325位之Asn為Met; (e)取代267位之Ser為Ile; (f) 取代328位之Leu 為Asp; (g)取代267位之Ser為Val; (h)取代328位之Leu為Trp; (i)取代267位之Ser 為Gln; (j)取代267位之Ser 為Met; (k)取代236位之Gly 為Asp; (l)取代327位之Ala為Asn; (m)取代325位之Asn 為Ser; (n)取代235位之Leu 為Tyr; (o)取代266位之Val 為Met; (p)取代328位之Leu 為Tyr; (q)取代Leu at 235位為Trp; (r)取代235位之Leu 為Phe; (s)取代239位之Ser 為Gly; (t)取代327位之Ala 為Glu; (u)取代327位之Ala 為Gly; (v)取代238位之Pro為Leu; (w)取代239位之Ser 為Leu; (x)取代328位之Leu 為Thr; (y)取代328位之Leu 為Ser; (z)取代328位之Leu 為Met; (aa)取代331位之Pro 為Trp; (ab)取代331位之Pro 為Tyr; (ac)取代331位之Pro為Phe; (ad)取代327位之Ala 為Asp; (ae)取代328位之Leu為Phe; (af)取代271位之Pro 為Leu; (ag)取代267位之Ser 為Glu; (ah)取代328位之Leu 為Ala; (ai)取代328位之Leu 為Ile; (aj)取代328位之Leu 為Gln; (ak)取代328位之Leu 為Val; (al)取代326位之Lys 為Trp; (am)取代334位之Lys為Arg; (an)取代268位之His 為Gly; (ao)取代268位之His為Asn; (ap)取代Ser at 324位為Val; (aq)取代266位之Val 為Leu; (ar)取代271位之Pro為Gly; (as)取代332位之Ile 為Phe; (at)取代324位之Ser為Ile; (au)取代333位之Glu為Pro; (av)取代300位之Tyr為Asp; (aw)取代337位之Ser 為Asp; (ax)取代300位之Tyr為Gln; (ay)取代335位之Thr 為Asp; (az)取代239位之Ser為Asn; (ba)取代326位之Lys 為Leu; (bb)取代326位之Lys為Ile; (bc)取代239位之Ser 為Glu; (bd)取代326位之Lys為Phe; (be)取代326位之Lys為Val; (bf)取代326位之Lys 為Tyr; (bg)取代267位之Ser 為Asp; (bh)取代326位之Lys 為Pro; (bi)取代326位之Lys 為His; (bj)取代334位

之Lys 為Ala; (bk)取代334位之Lys 為Trp; (bl)取代268位之His 為Gln; (bm)取代326位之Lys 為Gln; (bn)取代326位之Lys 為Glu; (bo)取代326位之Lys 為Met; (bp)取代266位之Val 為Ile; (bq)取代334位之Lys 為Glu; (br)取代300位之Tyr 為Glu; (bs)取代334位之Lys 為Met; (bt)取代334位之Lys 為Val; (bu)取代334位之Lys 為Thr; (bv)取代334位之Lys 為Ser; (bw)取代334位之Lys 為His; (bx)取代334位之Lys 為Phe; (by)取代334位之Lys 為Gln; (bz)取代334位之Lys 為Pro; (ca)取代334位之Lys 為Tyr; (cb)取代334位之Lys 為Ile; (cc)取代295位之Gln為Leu; (cd)取代Lys at 334位為Leu; (ce)取代334位之Lys為Asn; (cf)取代His at 268位為Ala; (cg)取代239位之Ser為Asp; (ch)取代Ser at 267位為Ala; (ci)取代234位之Leu為Trp; (cj)取代234位之Leu為Tyr; (ck)取代237位之Gly為Ala; (cl)取代237位之Gly為Asp; (cm)取代237位之Gly為Glu; (cn)取代237位之Gly為Leu; (co)取代237位之Gly為Met; (cp)取代237位之Gly為Tyr; (cq)取代330位之Ala為Lys; (cr)取代330位之Ala為Arg; (cs)取代233位之Glu為Asp; (ct)取代268位之His為Asp; (cu)取代268位之His為Glu; (cv)取代326位之Lys為Asp; (cw)取代326位之Lys為Ser; (cx)取代326位之Lys為Thr; (cy)取代323位之Val為Ile; (cz)取代Val at 323位為Leu; (da)取代323位之Val為Met; (db)取代296位之Tyr為Asp; (dc)取代326位之Lys為Ala; (dd)取代326位之Lys為Asn;及(de)取代330位之Ala為Met。

【0220】 上述修飾可在單獨單一位置或組合在2或更多位置。或者如此的理想修飾可包括例如WO2013/047752表14至15、17至24、與26至28所示，例如人IgG(IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)之人恆定區或人Fc區之變體，其中依照EU編號法之238位之胺基酸為Asp，依照EU編號法之271位之胺基酸為Gly，此外，可取代依照EU編號法之233、234、237、264、265、266、267、268、269、272、296、326、327、330、331、332、333、與396位中之一或多個位置。於此情形，此變體可包括但不限於人恆定區或人Fc區之變體，其含有依照EU編號法之一或多個

的胺基酸:

233位為Asp、234位為Tyr、237位為Asp、264位為Ile、265位為Glu、266位為Phe、Met、及Leu中任一者; 267位為Ala、Glu、Gly及Gln中任一者; 268位為Asp或Glu; 269位為Asp; 272位為Asp、Phe、Ile、Met、Asn及Gln中之任一者; 296位為Asp; 326位為Ala或Asp; 327位為Gly; 330位為Lys或Arg; 331位為Ser; 332位為Thr; 333位為Thr、Lys、與Arg中任一者; 396位為Asp、Glu、Phe、Ile、Lys、Leu、Met、Gln、Arg及Tyr中之任一者。

【0221】 於一替代的實施方案，含Fc區變體或恆定區變體之揭示A之抗體可比較起含天然的IgG之恆定區或Fc區之參考抗體，對於FcγRIIb之結合活性維持或增加且對於FcγRIIa (H型)與FcγRIIa (R型)之結合活性降低。如此的變體的理想胺基酸取代部位可如WO2014/030728所述，例如依照EU編號法之238位之胺基酸，及選自由以下構成之群組之至少1個胺基酸: 依照EU編號法之233、234、235、237、264、265、266、267、268、269、271、272、274、296、326、327、330、331、332、333、334、355、356、358、396、409、與419位。

【0222】 更宜為此變體依照EU編號法之238位為Asp且有選自以下胺基酸群組的至少1個胺基酸: 依照EU編號法， 233位為Asp、234位為Tyr、235位位為Phe、237位為Asp、264位為Ile、265位為Glu; 266位為Phe、Leu或Met; 267位為Ala、Glu、Gly或Gln; 268位為Asp、Gln或Glu; 269位為Asp; 271位為Gly; 272位為Asp、Phe、Ile、Met、Asn、Pro或Gln; 274位為Gln; 296位為Asp或Phe; 326位為Ala或Asp; 327位為Gly; 330位為Lys、Arg或Ser; 331位為Ser; 332位為Lys、Arg、Ser或Thr; 333位為Lys、Arg、Ser或Thr ; 334位為Arg、Ser或Thr; 355位為Ala或Gln ; 356位為Glu; 358位為Met; 396位為Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp或Tyr; 409位為Arg; 419位為Glu。

【0223】 於一替代的實施方案，含Fc區變體或恆定區變體之揭示A之抗體，可相較於含天然的IgG之恆定區或Fc區之參考抗體，對於FcγRIIb之結合活性維持且對於所有活化性FcγRs，特別是對於FcγRIIa (R型)之結合活性降低。如此的變體的理想胺基酸取代部位可為如WO2014/163101所報告，例如除了依照EU編號法之238位為胺基酸，尚有選自以下至少1個胺基酸位置:依照EU編號法之235、237、241、268、295、296、298、323、324、與330位。更宜為此變體依照EU編號法在238位為Asp，並且有選自胺基酸群組的至少1個胺基酸: 依照EU編號法，235位為Phe; 237位為Gln或Asp; 241位為Met或Leu; 268位為Pro; 295位為Met或Val; 296位為Glu、His、Asn或Asp; 298位為Ala或Met; 323位為Ile; 324位為Asn或His;及330位為His或Tyr。

【0224】 揭示A記載的範疇內，“對於FcγRIIb之結合活性維持"之水平可為但不限於55%或更大、60%或更大、65%或更大、70%或更大、75%或更大、80%或更大、81%或更大、82%或更大、83%或更大、84%或更大、85%或更大、86%或更大、87%或更大、88%或更大、89%或更大、90%或更大、91%或更大、92%或更大、93%或更大、94%或更大、95%或更大、96%或更大、97%或更大、98%或更大、99%或更大、99.5%或更大、100%或更大、101%或更大、102%或更大、103%或更大、104%或更大、105%或更大、106%或更大、107%或更大、108%或更大、109%或更大、110%或更大、120%或更大、130%或更大、140%或更大、150%或更大、175%或更大或2倍或更大。

【0225】 揭示A記載的範疇內，上述"對於所有活化性FcγR，特別是對於FcγRIIa (R型)之結合活性降低"之水平可為但不限於74%或更少、72%或更少、70%或更少、68%或更少、66%或更少、64%或更少、62%或更少、60%或更少、58%或更少、56%或更少、54%或更少、52%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、

10%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少、1%或更少、0.5%或更少、0.4%或更少、0.3%或更少、0.2%或更少、0.1%或更少、0.05%或更少、0.01%或更少或0.005%或更少。

【0226】 WO2014/030750 也報告小鼠恆定區與Fc區之變體。於一實施方案，揭示A或B之抗體可包含如此的變體。

【0227】 在此記載之揭示A與B之範疇內，不像FcγR是屬於免疫球蛋白超級家族，"FcRn"，特別是人FcRn，在結構上類似主要組織相容性複合體 (MHC) 類別 I之多肽，且和MHC 類別 I 分子顯示22%至29%序列同一性(Ghetie et al., Immunol. Today 18(12), 592-598 (1997))。FcRn 係表達為異二元體，由1條可溶性Beta或輕鏈(Beta2微球蛋白)複合於穿膜α或重鏈所組成。如同MHC，FcRn之α鏈含有3個胞外域 (α1、α2及α3)，其短的細胞質域將蛋白質栓在細胞表面。α1與α2域和此抗體 Fc區之FcRn結合域交互作用(Raghavan et al., Immunity 1:303-315 (1994))。

【0228】 FcRn係於哺乳動物的母體胎盤及卵黃囊表現，涉及母體對胎兒的IgG傳送。此外，FcRn在新生嚙齒類的小腸表現，FcRn涉及傳送母體IgG從已消化的初乳或牛奶跨越上皮的刷毛邊緣。FcRn也在各種物種的各種組織及內皮細胞系表現。FcRn也在成人人血管內皮、肌肉血管系及肝血管竇表現。據相信FcRn藉由結合於IgG及再循環IgG 至血清而於維持血漿IgG濃度扮演一角色。一般，FcRn對於IgG 分子之結合是嚴格地pH依賴性。最適結合在pH 7.0以下的酸性pH範圍觀察到。

【0229】 人FcRn之多核苷酸與胺基酸序列例如可各從NM_004107.4與NP_004098.1 (包括信號序列) (RefSeq 存取號碼示於括弧內)的前體衍生。

【0230】 該前體(precursor)在活體內和人Beta2-微球蛋白形成複合體。故藉由已知的重組表現技術，可製造供適當使用在各種實驗系的和人Beta2-微球蛋

白形成複合體的可溶性人FcRn。如此的可溶性人FcRn可使用於評估抗體或Fc區變體的FcRn結合活性。於揭示A或B，FcRn未特別限制，只要為能結合於FcRn結合域之形式即可;但理想FcRn可為人FcRn。

【0231】 在此記載之揭示A與B之範疇內，當抗體或Fc區變體有FcRn結合活性，其可能有"FcRn結合域"，宜為人FcRn結合域。FcRn結合域未特別限制，只要此抗體針對FcRn在酸性pH及/或在中性pH有結合活性或親和性即可;或可為有直接或間接結合於FcRn 之活性的域。如此的域包括但不限於IgG之Fc區型免疫球蛋白、白蛋白、白蛋白域 3、抗FcRn 抗體、抗FcRn胜肽及抗FcRn 支架分子，其有直接結合於FcRn之活性;及結合於IgG或白蛋白之分子，其有間接結合於FcRn之活性。於揭示A或B，也可能使用在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍有FcRn結合活性之域。若此域原本在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍具有FcRn結合活性，可不進一步修飾而使用。若此域在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍只有弱的或無FcRn結合活性，可將此抗體或Fc區變體在FcRn結合域之胺基酸殘基修飾成在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍在FcRn結合活性。或者可將原本在在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍有FcRn結合活性之域之胺基酸修飾成進一步增加其FcRn結合活性。可將胺基酸修飾前及後的在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍之FcRn結合活性加以比較，以找出針對FcRn結合域之關注的胺基酸修飾。

【0232】 FcRn結合域宜為直接結合於FcRn之區。如此的理想的FcRn結合域包括例如抗體之恆定區與Fc區。但可結合於具有FcRn結合活性例如白蛋白與IgG之多肽的區，可經由白蛋白、IgG而間接地結合於FcRn。故FcRn結合區可為結合於對於白蛋白或IgG有結合活性的多肽的區。並無限制，為了促進從血漿消除抗原，宜為在中性pH之FcRn結合活性較大的FcRn結合域，為了促進血漿中之抗體滯留，宜為在酸性pH之FcRn結合活性較大的FcRn結合域。例如可選擇原本在中性pH或酸性pH之FcRn結合活性較大的FcRn結合域。或者可將抗體或Fc區變

體之胺基酸修飾成在中性pH或酸性pH 帶有FcRn結合活性。或者可增加在中性pH或酸性pH之預先存在FcRn結合活性。

【0233】 在此記載之揭示A與B之範疇內，抗體或Fc區 (變體)之FcRn結合活性 是否相較於此抗體或Fc區(變體)修飾前為增加、(實質上)維持或降低，可利用已知方法，例如在此的實施例所記載方法及例如BIACORE、斯卡查德圖(Scatchard plot)及流式細胞計數器(見WO2013/046722)評估。可使用人FcRn之胞外域作為此等分析法中的可溶性抗原。測量抗體或Fc區 (變體)之FcRn結合活性時的pH以外的條件，該技術領域中有通常知識者可以適當選擇。該分析法可實施於例如MES緩衝液與37℃之條件，如WO2009/125825所記載。抗體或Fc區 (變體)之FcRn結合活性例如可藉由將FcRn載入到抗體固定化晶片作為分析物以評估。

【0234】 抗體或Fc區(變體)之FcRn結合活性可依據解離常數(KD)、表觀解離常數(表觀KD)、解離速率(kd)、視解離速率(表觀kd)評估。

【0235】 針對為了測量FcRn與含於抗體或Fc區(變體)之FcRn結合域的結合活性的pH條件，可適當使用酸性pH條件或中性pH條件。針對為了測量FcRn與FcRn結合域的結合活性(結合親和性的溫度條件，可使用10℃與50℃間的任意溫度。為了決定FcRn與人FcRn結合域間之結合活性(結合親和性)，宜使用15℃至40℃之溫度。更宜為20℃至35℃之任意溫度，例如可使用20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、與35℃中任一溫度。如此的溫度的非限定例可為25℃。

【0236】 於一實施方案，當揭示A或B之抗體有FcRn結合活性，其有FcRn結合域，宜為人FcRn結合域。該FcRn結合域未特別限制，只要此抗體在酸性pH及/或中性pH對於FcRn有結合活性或親和性即可，且其可為有直接或間接結合於FcRn之活性的域。於一特定實施方案，此揭示A或B之抗體宜相較於含有天然的IgG之恆定區的參考抗體，在中性pH條件例如有增加的FcRn結合活性(見

WO2013/046722)。從比較介於此兩者的FcRn結合活性的觀點，宜為但不限定:此揭示A或B之抗體與含有天然的IgG 之恆定區的參考抗體，除了已修飾一或多個胺基酸殘基之恆定區以外之區(例如可變區)有相同胺基酸序列。

【0237】 於一實施方案，在此處記載之揭示A的範疇內，當揭示A之抗體於中性pH條件有增加的FcRn結合活性，未受制於特定理論，此揭示A之抗體可能組合擁有2或更多個以下性質:於血漿 與細胞性內體間穿梭、藉由具有離子濃度依賴性抗原結合域以單一抗體分子重複結合於多抗原;藉由等電點值增加及整個抗體正電增加，而快速地被攝取到細胞內;及藉由增加於中性pH條件之FcRn結合活性，而快速地被攝取到細胞內。結果血漿中之此抗體半衰期可進一步縮短或此抗體 向胞外基質之結合活性可進一步增加，或從血漿之抗原消除可進一步促進。該技術領域中有通常知識者可決定此揭示A之抗體之最適等電點值以受惠如此的性質。

【0238】 在此記載之揭示A與B之範疇內。依照Yeung et al. (J. Immunol. 182:7663-7671 (2009))，在酸性pH範圍 (pH 6.0)，天然的人IgG1 結合於人FcRn之活性為KD 1.7 μM，而在中性pH範圍此活性幾乎未檢測到。故為了增加在中性pH範圍之FcRn結合活性，宜使用如下作為揭示A或B之抗體:一抗體或恆定區變體或Fc區變體，其在酸性pH範圍之人FcRn結合活性為KD 20 μM或更強，其在中性pH範圍之人FcRn結合活性和天然的人IgG相較為可匹敵或更強; 宜為一抗體或恆定區變體或Fc區變體，其人FcRn結合活性 在酸性pH範圍為KD 2.0 μM或更強，且其人FcRn結合活性 在中性pH範圍為KD 40 μM或更強;及更宜為一抗體或恆定區變體或Fc區變體，其人FcRn結合活性 在酸性pH範圍為KD 0.5 μM或更強，且其人FcRn結合活性 在中性pH範圍為KD 15 μM或更強。KD 值係依Yeung et al. (J. Immunol. 182:7663-7671 (2009) (藉由將抗體固定在晶片上，並載入人FcRn作為分析物))記載之方法決定。

【0239】 在此記載之揭示A與B之範疇內，可使用結合於FcRn之任意結構的域作為FcRn結合域。於此情形，製造該FcRn結合域無須導入胺基酸修飾，或可藉由導入附加的修飾以增加對於FcRn之親和性。

【0240】 在此記載之揭示A與B之範疇內，起始FcRn結合域可包括例如(人) IgG 之Fc區或恆定區。只要起始Fc區或起始恆定區之變體在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍可結合於FcRn，可使用任意Fc區或恆定區可為作為起始Fc區或起始恆定區。或藉由修飾起始Fc區或起始恆定區(其Fc區或恆定區已經修飾)而得的Fc區或恆定區也可適當地使用於作為該Fc區或恆定區。 起始Fc區或起始恆定區可包括利用重組製造的已知Fc區。依上下文，起始Fc區或起始恆定區可指該多肽本身、含起始Fc區或起始恆定區之組合物或編碼為起始Fc區或起始恆定區之胺基酸序列。起始Fc區或起始恆定區之起源不限定，可由任何非人動物或人生物獲得。又起始FcRn結合域可由馬來猴、狨猴、恆河猴、黑猩猩與人獲得。起始Fc區或起始恆定區可由人IgG1獲得，但不限於任一特定IgG 類別。此意指可使用人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之Fc區作為適當的起始FcRn結合域，且可使用任意生物而來的IgG 類別或次類別之Fc區或恆定區作為起始Fc區或作為起始恆定區。天然的IgG變體或經修飾的形式的實施例記載於例如Strohl, Curr. Opin. Biotechnol. 20(6):685-691 (2009); Presta, Curr. Opin. Immunol. 20(4):460-470 (2008); Davis et al., Protein Eng. Des. Sel. 23(4):195-202 (2010)、WO2009/086320、WO2008/092117; WO2007/041635;及WO2006/105338)。

【0241】 在此記載之揭示A與B之範疇內，起始FcRn結合域、起始Fc區或起始恆定區之胺基酸殘基可包括例如一或多個突變:例如取代成和起始Fc區或起始恆定區之胺基酸殘基為不同之胺基酸殘基之突變; 插入一或多個胺基酸殘基到起始Fc區或起始恆定區內的胺基酸殘基;或從起始Fc區或起始恆定區之胺基酸殘基刪除一或多個胺基酸殘基。Fc區或恆定區之胺基酸序列修飾後宜含有至少

一部分未天然發生的Fc區或恆定區的胺基酸序列。如此的變體須和起始Fc區或起始恆定區有少於100%之序列同一性或類似性。例如此變體之胺基酸序列和起始Fc區或起始恆定區之胺基酸序列有約75%至少於100%，更宜為約80%至少於100%，更宜為約85%至少於100%，又更宜為約90%至少於100%，再更宜為宜為約95%至少於100%之同一性或類似性。於一非限定例，介於揭示A或B之經修飾的Fc區或恆定區與起始Fc區或起始恆定區間有至少1個胺基酸不同。

【0242】 在此記載之揭示A與B之範疇內，在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍有FcRn結合活性之Fc區或恆定區可利用任意方法獲得。具體而言，在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍有FcRn結合活性之Fc區或恆定區之變體可藉由修飾可作為起始Fc區或起始恆定區之人IgG型抗體之胺基酸以獲得。適合修飾的IgG型抗體 Fc區或恆定區，包括例如人IgG (IgG1、IgG2、IgG3及IgG4及其變體)之該Fc區或恆定區，且從其自發產生的突變體也包括在此IgG Fc區或恆定區。針對人IgG1、人IgG2、人IgG3及人IgG4抗體之該Fc區或恆定區，由於基因多形之一些副型序列記載於"Sequences of proteins of immunological interest", NIH Publication No.91-3242，其中任一項可使用在揭示A或B。特別是，針對人IgG1序列，依照EU編號法之356至358位之胺基酸序列可為DEL或EEM。

【0243】 揭示A或B之一實施方案，修飾成其他胺基酸未特別限制，只要獲得之變體在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍，宜為在中性pH範圍有FcRn結合活性即可，增加於中性pH條件之FcRn結合活性之胺基酸修飾部位，記載在例如WO2013/046722。如此的修飾部位包括例如一或多個選自由以下構成之群組之位置:人IgG抗體之Fc區或恆定區，依照EU編號法之221至225、227、228、230、232、233至241、243至252、254至260、262至272、274、276、278至289、291至312、315至320、324、325、327至339、341、343、345、360、362、370、375至378、380、382、385至387、389、396、414、416、423、424、426至438、440、

與442位，如WO2013/046722記載。WO2013/046722也記載，該Fc區或恆定區之理想修飾有一部分為例如修飾選自由以下構成之群組之一或多個胺基酸:依照EU編號法，256位之胺基酸成為Pro、280位之胺基酸成為Lys、339位之胺基酸成為Thr、385位之胺基酸成為His、428位之胺基酸成為Leu、434位之胺基酸成為Trp、Tyr、Phe、Ala或His。欲修飾的胺基酸數未特別限制，修飾可針對單一位置單獨進行或在2或更多個位置。此等胺基酸殘基之修飾可增進該IgG型抗體之Fc區或恆定區於中性pH條件之FcRn結合。此等胺基酸殘基之修飾也可適當導入到揭示A或B之抗體。

【0244】 於進一步或替代的實施方案，可以使用適當的胺基酸修飾部位以增加於酸性pH條件之該FcRn結合活性。如此的修飾部位之中，容許在中性pH範圍之該FcRn結合之一或多個修飾部位也可適當使用在揭示A或B。如此的修飾部位包括例WO2011/122011、WO2013/046722、WO2013/046704、與WO2013/046722報告者。可容許的人IgG型抗體之恆定區或Fc區的修飾部位的胺基酸及修飾後的胺基酸類型報告於WO2013/046722之表1，WO2013/046722還記載，特別理想的恆定區或Fc區之修飾部位，例如依照EU編號法之選自由以下構成之群組之一或多個胺基酸位置: 237位、238、239、248、250、252、254、255、256、257、258、265、270、286、289、297、298、303、305、307、308、309、311、312、314、315、317、325、332、334、360、376、380、382、384、385、386、387、389、424、428、433、434、與436。此等胺基酸殘基位置之修飾也可促進該FcRn結合域在中性pH範圍之人FcRn結合。WO2013/046722也記載，作為IgG型恆定區或Fc區之一部分理想修飾，例如修飾選自由以下構成之群組之一或多個胺基酸殘基: 依照EU編號法，(a) 237位之胺基酸成為Met; (b) 238位之胺基酸成為Ala; (c) 239位之胺基酸成為Lys; (d) 248位之胺基酸成為Ile; (e) 250位之胺基酸成為 Ala、Phe、Ile、Met、Gln、Ser、Val、Trp、及Tyr中任一者; (f) 252位之胺基酸成為Phe、

Trp、及Tyr中任一者; (g) 254位之胺基酸成為Thr; (h) 255位之胺基酸成為Glu; (i) 256位之胺基酸成為Asp、Glu、及Gln中任一者; (j) 257位之胺基酸成為Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、與Val中任一者; (k) 258位之胺基酸成為His; (l) 265位之胺基酸成為Ala; (m) 270位之胺基酸成為Phe; (n) 286位之胺基酸成為Ala或Glu; (o) 289位之胺基酸成為His; (p) 297位之胺基酸成為 Ala; (q) 298位之胺基酸成為Gly; (r) 303位之胺基酸成為Ala; (s) 305位之胺基酸成為Ala; (t) 307位之胺基酸成為Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、及Tyr中之任一者; (u) 308之胺基酸成為Ala、Phe、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、及Thr中之任一者; (v) 309之胺基酸成為Ala、Asp、Glu、Pro、與Arg中之任一者; (w) 311位之胺基酸成為Ala、His、及Ile中之任一者; (x) 312位之胺基酸成為Ala或His; (y) 314位之胺基酸成為Lys或Arg; (z) 315位之 胺基酸成為Ala或His; (aa) 317位之胺基酸成為Ala; (ab) 325位之胺基酸成為Gly; (ac) 332位之胺基酸成為Val; (ad) 334位之胺基酸成為Leu; (ae) 360位之胺基酸成為His; (af) 376位之胺基酸成為Ala; (ag) 380位之胺基酸成為Ala; (ah) 382位之胺基酸成為Ala; (ai) 384位之胺基酸成為Ala; (aj) 385位之胺基酸成為Asp或His; (ak) 386位之胺基酸成為Pro; (al) 387位之胺基酸成為Glu; (am) 389位之胺基酸成為Ala或Ser; (an) 424位之胺基酸成為Ala; (ao) 於428位之胺基酸成為Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Ser、Thr、Val、Trp、及Tyr中之任一者; (ap) 433位之胺基酸成為Lys; (aq) 434位之胺基酸成為Ala、Phe、His、Ser、Trp、及Tyr中之任一者;及 (ar) 436位之胺基酸成為His。修飾之胺基酸數未特別限制，修飾可在單一位置單獨或在2或更多個位置實施。 2或更多個位置之胺基酸修飾之組合包括例如WO2013/046722之表 2所示。此等胺基酸殘基之修飾可適當導入到揭示A與B之抗體內。

【0245】 於一實施方案，揭示A或B之抗體之該FcRn結合域之該FcRn結合

活性，比起含有天然的IgG之Fc區或恆定區之參考抗體、或含有增加起始Fc區或起始恆定區之參考抗體為增加。即揭示A或B之Fc區變體或恆定區變體之該FcRn結合活性或含如此的變體的抗體的FcRn結合活性，大於參考抗體的FcRn結合活性)。也可以指，若相較於參考抗體之該FcRn結合活性，揭示A或B之抗體可為例如: 55%或更大、60%或更大、65%或更大、70%或更大、75%或更大、80%或更大、85%或更大、90%或更大、95%或更大、100%或更大、105%或更大、宜為110%或更大、115%或更大、120%或更大、125%或更大，更宜為130%或更大、135%或更大、140%或更大、145%或更大、150%或更大、155%或更大、160%或更大、165%或更大、170%或更大、175%或更大、180%或更大、185%或更大、190%或更大、195%或更大、2倍或更大、2.5倍或更大、3倍或更大、3.5倍或更大、4倍或更大、4.5倍或更大或5倍或更大。

【0246】 於一實施方案，欲修飾揭示A或B之抗體之胺基酸序列宜為含有人序列 (在天然的人來源抗體找到)，以當此抗體投予到活體內 (宜進入人體)不增加此抗體之免疫原性。或者修飾後，可導入突變在胺基酸修飾部位以外的位置，以使一或多個該FR (FR1、FR2、FR3、與FR4)取代成人序列。取代FR成人序列的方法在該技術領域為已知，包括但不限於Ono et al., Mol. Immunol. 36(6):387-395 (1999)報告者。人化方法在該技術領域為已知，包括但不限於Methods 36(1):43-60 (2005)報告的方法。

【0247】 於一實施方案，揭示A或B之抗體之重鏈及/或輕鏈可變區的框架區序列(也稱為"FR序列")可包括人生殖系框架序列。當此框架序列完全為人生殖系序列，可預期此抗體當對於人(例如為了治療或預防某疾病)投予，會誘發小或無免疫原反應。

【0248】 FR序列宜可包括例如完全人FR序列例如示於V-Base (vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/)。此等FR序列可適當地用在揭示A或B。該生殖系序列

可依其類似性歸類(Tomlinson et al. (J. Mol. Biol. 227:776-798 (1992); Williams et al. (Eur. J. Immunol. 23:1456-1461 (1993);及 Cox et al. (Nat. Genetics 7:162-168 (1994))。理想的生殖系序列可適當選自:Vκ，其分類成7個次群(subgroup); Vλ，其分類成10個次群;及VH，其分類成7個次群。

【0249】 完全人VH序列宜包括例如VH序列: 次群VH1 (例如VH1-2、VH1-3、VH1-8、VH1-18、VH1-24、VH1-45、VH1-46、VH1-58、與VH1-69); 次群VH2 (例如VH2-5、VH2-26、與VH2-70); 次群VH3 (VH3-7、VH3-9、VH3-11、VH3-13、VH3-15、VH3-16、VH3-20、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH3-33、VH3-35、VH3-38、VH3-43、VH3-48、VH3-49、VH3-53、VH3-64、VH3-66、VH3-72、VH3-73、與VH3-74); 次群VH4 (VH4-4、VH4-28、VH4-31、VH4-34、VH4-39、VH4-59、與VH4-61); 次群 VH5 (VH5-51); 次群VH6 (VH6-1);或次群VH7 (VH7-4與VH7-81)。此等也記載於例如Matsuda et al. (J. Exp. Med. 188:1973-1975 (1998))，該技術領域中有通常知識者可依此等序列資訊適當地設計抗體。可理想地使用和其同等的其他完全人FR序列或區之序列。

【0250】 完全人Vκ序列宜例如包括: A20、A30、L1、L4、L5、L8、L9、L11、L12、L14、L15、L18、L19、L22、L23、L24、O2、O4、O8、O12、O14或O18，其分類為次群Vk1; A1、A2、A3、A5、A7、A17、A18、A19、A23、O1、及O11，其分類為次群Vk2; A11、A27、L2、L6、L10、L16、L20、及L25，其分類為次群Vk3; B3，其分類為次群Vk4; B2(也稱為 "Vk5-2")，其分類為次群次群Vk5;或A10、A14、與A26，其分類為次群Vk6 (Kawasaki et al. (Eur. J. Immunol. 31:1017- 1028 (2001)); (Hoppe Seyler Biol. Chem. 374:1001-1022 (1993)); Brensing-Kuppers et al. (Gene 191:173-181 (1997))。

【0251】 完全人Vλ序列宜為例如包括: V1-2、V1-3、V1-4、V1-5、V1-7、V1-9、V1-11、V1-13、V1-16、V1-17、V1-18、V1-19、V1-20、與V1-22，分類

為次群VL1; V2-1、V2-6、V2-7、V2-8、V2-11、V2-13、V2-14、V2-15、V2-17、與V2-19，分類為次群VL2; V3-2、V3-3、與V3-4，分類為次群VL3; V4-1、V4-2、V4-3、V4-4、與V4-6，分類為次群VL4;或V5-1、V5-2、V5-4、與V5-6，分類為次群VL5 (Kawasaki et al. Genome Res. 7:250-261 (1997))。

【0252】 一般，此等FR序列在一或多個胺基酸殘基可彼此不同。此等 FR序列可使用在修飾抗體 胺基酸殘基。可使用在修飾的完全人FR序列也包括例如KOL、NEWM、REI、EU、TUR、TEI、LAY、及POM (見例如前述Kabat et al. (1991); Wu et al. (J. Exp. Med. 132:211-250 (1970))。

【0253】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"柔性(flexible)殘基"可指存在顯示高胺基酸多樣性之位置的胺基酸殘基變異，於此，輕鏈或重鏈可變區當對比已知胺基酸序列及/或天然的抗體或抗原結合域有一些不同的胺基酸。顯示高多樣性的位置一般位在CDR。由Kabat，Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health Bethesda Md.) (1987與1991)提供的資料對於決定在已知及/或天然的抗體有高多樣性之位置為有效。又一些網路的資料庫(vbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/、bioinf.org.uk/abs/index.html) 提供許多人輕鏈與重鏈序列及其位置的集合。此等序列及位置的資訊對於決定柔性殘基位置有用。並無限制，例如當特定位置的胺基酸殘基有變異性，宜為2至20、3至19、4至18、5至17、6至16、7至15、8至14、9至13或10至12個胺基酸殘基，此位置可判為顯示(高)多樣性。

【0254】 於一實施方案，可了解當揭示A或B之抗體含有輕鏈可變區及/或重鏈可變區之完全或一部分，此抗體視需要可包括一或多個適當的柔性殘基。例如選為有FR序列之重鏈及/或輕鏈可變區序列，其原本含有依照離子濃度(氫離子濃度或鈣離子濃度)條件會改變抗體之抗原結合活性之胺基酸殘基，可設計成除了含有此等胺基酸殘基更含有其他胺基酸殘基。於此情形，例如柔性殘基之

數目及位置，可不受限於特定實施方案而決定，只要此揭示A或B之抗體之此抗原結合活性會依照離子濃度條件改變即可。具體而言重鏈及/或輕鏈之CDR序列及/或FR序列可包括至少1個柔性殘基。例如若離子濃度為鈣離子濃度，可導入到輕鏈可變區序列 (前述Vk5-2)之柔性殘基包括但不限於示於表1或表2之一或多個胺基酸殘基位置。同樣地適當的柔性殘基可導入到含有輕鏈可變區及/或重鏈可變區之全部或部分之例如離子濃度依賴性抗體或無離子濃度依賴性之抗體，其中可暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基被修飾以增加等電點值。

【0255】

[表 1]

CDR	Kabat 編號法	總量之 70%的胺基酸				
CDR1	28	S:100%				
	29	I:100%				
	30	E:72%	N:14%	S:14%		
	31	D:100%				
	32	D:100%				
	33	L:100%				
	34	A:70%	N:30%			
CDR2	50	E:100%				
	51	A:100%				
	52	S:100%				
	53	H:5%	N:25%	S:45%	T:25%	
	54	L:100%				
	55	Q:100%				
	56	S:100%				
CDR3	90	Q:100%				
	91	H:25%	S:15%	R:15%	Y:45%	
	92	D:80%	N:10%	S:10%		
	93	D:5%	G:10%	N:25%	S:50%	R:10%
	94	S:50%	Y:50%			
	95	P:100%				
	96	L:50%	Y:50%			

(位置依照Kabat編號法顯示。)

【0256】

[表 2]

CDR	Kabat 編號法	總量之 30%的胺基酸				
CDR1	28	S:100%				
	29	I:100%				
	30	E:83%	S:17%			
	31	D:100%				
	32	D:100%				
	33	L:100%				
	34	A:70%	N:30%			
CDR2	50	H:100%				
	51	A:100%				
	52	S:100%				
	53	H:5%	N:25%	S:45%	T:25%	
	54	L:100%				
	55	Q:100%				
	56	S:100%				
CDR3	90	Q:100%				
	91	H:25%	S:15%	R:15%	Y:45%	
	92	D:80%	N:10%	S:10%		
	93	D:5%	G:10%	N:25%	S:50%	R:10%
	94	S:50%	Y:50%			
	95	P:100%				
	96	L:50%	Y:50%			

(位置依照Kabat編號法顯示。)

【0257】 於一實施方案，當人化一嵌合抗體，會將可能暴露在此抗體表面之一或多個胺基酸殘基修飾以增加此嵌合抗體之等電點值增加，以製造相較於未有如此的修飾的嵌合抗體有更短的血漿半衰期之人化揭示A或B之抗體。人化抗體之可能暴露在表面上之胺基酸殘基之修飾可以在此抗體之人化前或同時實施。或者藉由使用人化抗體作為起始材料，可將可能暴露在表面上之胺基酸殘

基修飾以進一步改造人化抗體之等電點值。

【0258】 Adams等人(Cancer Immunol. Immunother. 55(6):717-727 (2006))報告人化抗體，trastuzumab (抗原: HER2)、bevacizumab (抗原: VEGF)及pertuzumab (抗原: HER2)，使用相同人抗體 FR序列人化，大致有可匹敵的血漿中之藥物動力學。具體而言，可當使用相同FR序列實施人化，理解血漿藥物動力學大致可匹敵。依照揭示A之一實施方案，除了人化步驟，藉由修飾可暴露在抗體表面之胺基酸殘基以增加抗體之等電點值，血漿中之此抗原濃度降低。於揭示A或B之一替代的實施方案，可使用人抗體。藉由修飾從人抗體庫製造之人抗體之可能暴露在表面上之胺基酸殘基，可增加產生人抗體之小鼠、重組細胞等，及增加人抗體之等電點值、原始產生之人抗體從血漿消除抗原的能力。

【0259】 於一實施方案，揭示A之抗體可包括經修飾的糖鏈。有經修飾的糖鏈的抗體包括例如經修飾的糖化的抗體(WO99/54342)、缺少岩藻糖的抗體(WO00/61739; WO02/31140、WO2006/067847; WO2006/067913)及有中分的GlcNAc的糖鏈的抗體(WO02/79255)。

【0260】 於一實施方案，揭示A或B之抗體可用於例如顯示對抗癌細胞之抗腫瘤活性的技術，或促進對於生物有害的抗原從血漿消除的技術。

【0261】 於一替代的實施方案，揭示A或B係關於有增加之等電點之離子濃度依賴性抗原結合域或有增加之等電點之離子濃度依賴性抗體之庫，如上述。

【0262】 於一替代的實施方案，揭示A或B係關於係關於編碼為有增加之等電點之離子濃度依賴性抗原結合域或有增加之等電點之離子濃度依賴性抗體之核酸(多核苷酸)。於一特定實施方案，該核酸可使用適當的已知方法獲得。針對特定實施方案，可參考例如WO2009/125825、WO2012/073992、WO2011/122011、WO2013/046722、WO2013/046704、WO2000/042072、WO2006/019447、WO2012/115241、WO2013/047752、WO2013/125667、

WO2014/030728 、 WO2014/163101 、 WO2013/081143 、 WO2007/114319 、 WO2009/041643、WO2014/145159、WO2012/016227、與WO2012/093704，各完整引用作為參考。

【0263】 於一實施方案，揭示A或B之核酸可為經單離的或經純化的核酸。編碼為此揭示A或B之抗體的核酸可為任意基因，且可為DNA或RNA或其他核酸類似物。

【0264】 在此記載的揭示A與B內，若抗體之胺基酸被修飾， 此抗體之胺基酸序列修飾前可為已知序列或新獲得之抗體之胺基酸序列。例如可從抗體庫或藉由選殖編碼為從融合瘤獲產生單株抗體的B細胞而來的抗體的核酸而獲得。用於從融合瘤獲得編碼為抗體之核酸的方法可使用如下技術:使用關注抗原或表現此關注抗原細胞作為感作抗原(sensitizing antigen)，以習知免疫方法進行免疫;將獲得之免疫細胞和已知的親代細胞使用習知的細胞融合方法進行融合;利用習知篩選方法篩選產生單株抗體的細胞 (融合瘤);從獲得的融合瘤的mRNA使用反轉錄酶合成此抗體之可變區 (V區)之cDNA;及連結此cDNA到編碼為關注抗體恆定區 (C區)之DNA。

【0265】 用於獲得編碼為上述重鏈與輕鏈之核酸的感作抗原，包括但不限於:有免疫原性之完全抗原;及不完全抗原，包括無免疫原性之半抗原。例如可使用關注蛋白全體，或此蛋白的部分胜肽。此外包括由多糖、核酸、脂質及其他已知有抗原潛力的組合物組成的物質。故於一些實施方案，針對此揭示A或B之抗體的抗原不特別限定。此抗原可利用例如桿狀病毒為主的方法(見例如WO98/46777)製作。可依照G. Kohler與C. Milstein之方法，Methods Enzymol. 73:3-46 (1981))產生融合瘤。當抗原之免疫原性低，可藉由將此抗原和有免疫原性的巨大分子例如白蛋白連結以實施免疫。或者若需要，可藉由將此抗原和其他分子連結以製備可溶性抗原。當使用穿膜分子例如膜抗原(例如受體)作為抗

原，可使用此膜抗原的一部分胞外區作為片段，或可使用在表面表現此穿膜分子的細胞作為免疫原。

【0266】 於一些實施方案，可藉由對於動物以上述適當的感作抗原免疫以獲得抗體產生細胞。或者抗體產生細胞可於試管內對於能產生抗體的淋巴球免疫以製備。有各種哺乳動物可供免疫，且有其他例行抗體製造程序可使用。常用的動物包括嚙齒類、兔類(lagomorph)及靈長類。動物可包括例如嚙齒類例如小鼠、大鼠、及倉鼠;兔類例如兔;及靈長類包括猴例如馬來猴、恆河猴、狒狒及黑猩猩。此外帶有人抗體基因庫存的基因轉殖動物亦為已知，可使用此等動物以獲得人抗體 (見例如WO96/34096; Mendez et al., Nat. Genet. 15:146-156 (1997); WO93/12227、WO92/03918、WO94/02602、WO96/34096、與WO96/33735)。替代使用如此的基因轉殖動物，也可利用例如以所望抗原或表現此抗原的細胞於試管內感作人淋巴球，並將此已感作的淋巴球和人骨髓瘤細胞例如U266融合，以獲得有抗原結合活性之所望的人抗體 (JP Pat. Publ. No. H01-59878)。

【0267】 動物免疫可例如藉由適當地稀釋並懸浮感作抗原於磷酸緩衝鹽液(PBS)、生理鹽液或其他，並視需要和佐劑混合以乳化;然後以腹腔內或皮下對動物注射以進行。然後宜將已和佛洛依德不完全佐劑混合的感作抗原每隔4~21天給予，給予數次。抗體之產生例如可藉由測量動物血清中的關注的抗體力價以得知。

【0268】 從以所望抗原免疫之淋巴球或動物獲得之抗體生產細胞可以使用習知融合劑(例如聚乙二醇) (Goding, Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986, 59-103)和骨髓瘤細胞融合以產生融合瘤。視需要，可將融合瘤培養及擴展，並藉由例如免疫沉澱、放射免疫分析(RIA)或酵素連結免疫吸附分析(ELISA) 評量由融合瘤產生之抗體的結合專一性。然後視需要，可將已決定了專一性、親和性或關注活性的抗體產生融合瘤利用例如極限稀釋予以次選

殖。

【0269】 編碼為選定抗體之核酸可利用能專一性結合於此抗體之探針(例如和編碼為抗體恆定區之序列互補的寡核苷酸)從融合瘤或抗體產生細胞(感作淋巴球等)予以選殖。或者此核酸可以使用RT-PCR從mRNA選殖。用於產生揭示A或B之抗體的重鏈與輕鏈可由例如屬於任何Ig抗體類別與次類別之抗體而來，宜為IgG。

【0270】 於一實施方案，編碼為構成揭示A或B之抗體之重鏈(其全部或部分)及/或輕鏈(其全部或部分)的胺基酸序列的核酸，例如係利用遺傳工程技術修飾。修飾成例如減少對抗人例如嵌合抗體或人化抗體之異質抗原性之有人工序列之重組抗體，可為適當地藉由例如編碼為和抗體例如小鼠抗體、大鼠抗體、兔抗體、倉鼠抗體、羊抗體或駱駝抗體成分相關連的胺基酸序列的核苷酸殘基以製得。嵌合抗體可藉由以下方式獲得:例如連接編碼為小鼠來源的抗體可變區的DNA和編碼為人抗體恆定區之DNA，將此已連接的DNA編碼序列包入表現載體，然後將獲得的重組載體導入寄主以表現此基因。人化抗體，也稱為再成形人抗體，其為人抗體 FR於讀框內和從非人人哺乳動物例如小鼠單離的抗體CDR連結以形成編碼序列的抗體。 編碼為如此的人化抗體的DNA序列可藉由使用一些寡核苷酸作為模板進行重疊延伸PCR以合成。重疊延伸 PCR 之材料與實驗方法記載於WO98/13388等。例如編碼為揭示A或B 之抗體可變區之胺基酸序列的DNA，可藉由使用設計成具有重疊的核苷酸序列的一些寡核苷酸利用重疊延伸PCR獲得。然後將重疊的DNA於讀框內和編碼為恆定區之DNA連結以形成編碼序列。可將以上述方式連結而得的DNA插入表現載體以使DNA可表現，可將獲得之載體導入到寄主或寄主細胞。由此DNA編碼之抗體可利用飼養寄主或培養寄主細胞以表現。表現的抗體可從寄主等的培養基適當地精製 (EP239400; WO96/02576)。又經由CDR連結的人化抗體的FR可選擇成例如容許此CDR形成

適合此抗原的抗原結合部位。若有必要，可將構成選定抗體之可變區之FR之胺基酸殘基以適當的取代進行修飾。

【0271】 於一實施方案，為了表現揭示A或B之抗體或其片段，可將核酸匣選殖進入適當的載體。為了此種目的，有數種類型的載體可使用，例如噬粒載體(phagemid vector)。一般而言，噬粒載體可含有各種要素，包括調節序列例如啟動子或信號序列、表型選擇基因、複製起點、及其他要素。

【0272】 供導入所望胺基酸修飾進入抗體之方法，已在此技術領域中建立。例如庫可藉由導入可能暴露在揭示A或B之抗體之表面上之至少1個胺基酸殘基之修飾及/或至少1個會依照離子濃度條件改變抗體之抗原結合活性之胺基酸以製作。此外，視需要可使用Kunkel et al. (Methods Enzymol. 154:367-382 (1987))之方法附加柔性殘基。

【0273】 於一替代的實施方案，揭示A係關於含有編碼為上述等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域之核酸的載體，或上述等電點值增加的離子濃度依賴性抗體。 於一實施方案，該載體可藉由例如以下文獻所記載的載體獲得 :WO2009/125825 、 WO2012/073992 、 WO2011/122011 、 WO2013/046722 、 WO2013/046704 、 WO2000/042072 、 WO2006/019447 、 WO2012/115241 、 WO2013/047752 、 WO2013/125667 、 WO2014/030728 、 WO2014/163101 、 WO2013/081143 、 WO2007/114319 、 WO2009/041643 、 WO2014/145159 、 WO2012/016227或WO2012/093704，其各完整引用作為參考。

【0274】 於一實施方案，編碼為揭示A或B之實施方案的核酸，可為可操作地選殖到(插入至)適當的載體並導入寄主細胞。例如當使用E. coli作為寄主，載體包括選殖載體、pBluescript載體 (Stratagene)或任一各種其他市售可得的載體。

【0275】 於一實施方案，表現載體可作為含有針對揭示A或B之核酸的載

體。可使用表現載體以容多肽於試管內、E. coli、於培養細胞或活體內表現。例如可使用pBEST 載體 (Promega) 供試管內表現;使用pET載體(Invitrogen)供E. coli表現;使用pME18S-FL3載體(GenBank Accession No. AB009864)供培養細胞表現;及pME18S載體(Takebe et al., Mol. Cell Biol. 8:466-472 (1988))供活體內表現。DNA可利用習知方法，例如藉由使用限制酶部位之接合酶反應(見Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons. Section 11.4-11.11)插入到載體。

【0276】 於一替代的實施方案，揭示A係關於寄主或寄主細胞，其包含含有編碼為上述等電點值增加的離子濃度依賴性抗原結合域之核酸的載體或上述等電點值增加的離子濃度依賴性抗體。於一實施方案，該寄主或寄主細胞可藉由以下文獻記載的方法製備:例如WO2009/125825、WO2012/073992、WO2011/122011、WO2013/046722、WO2013/046704、WO2000/042072、WO2006/019447、WO2012/115241、WO2013/047752、WO2013/125667、WO2014/030728、WO2014/163101、WO2013/081143、WO2007/114319、WO2009/041643、WO2014/145159、WO2012/016227或WO2012/093704，其各完整引用作為參考。

【0277】 揭示A或B之寄主細胞之類型未特別限制，寄主細胞包括例如細菌細胞例如E. coli以及各種動物細胞。可適當使用寄主細胞以作為供產生及表現抗體的生產系。真核與原核細胞皆可使用。

【0278】 作為寄主細胞之真核細胞包括例如動物細胞、植物細胞、及真菌細胞。動物細胞之例子包括哺乳動物細胞，例如CHO (Puck et al., J. Exp. Med. 108:945-956 (1995))、COS、HEK293、3T3、骨髓瘤、BHK (幼倉鼠腎)、HeLa、與Vero; 兩生類細胞例如爪蟾卵母細胞 (Valle et al., Nature 291:338-340 (1981)); 及昆蟲細胞，例如Sf9、Sf21及Tn5。重組載體或其他載體可使用例如磷酸鈣法、

DEAE-葡聚糖法、使用陽離子微脂體DOTAP (Boehringer-Mannheim)之方法、電穿孔法、及脂染法以導入寄主細胞。

【0279】 已知作為蛋白生產系的植物細胞包括例如煙草(Nicotiana tabacum)來源細胞及浮萍(Lemna minor)來源細胞。可從此等細胞培養癒合組織以製造揭示A或B之抗體。真菌細胞系蛋白生產系包括使用酵母細胞的生產系，例如酵母菌(Saccharomyces)屬的細胞，例如啤酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)及粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe);及絲狀真菌的細胞，例如麴菌屬的細胞例如黑麴菌。當使用原核細胞，可使用細菌細胞系生產系。細菌細胞系生產系包括例如使用枯草桿菌(Bacillus subtilis)以及E. coli之生產系。

【0280】 為了使用寄主細胞生產揭示A或B之抗體，將寄主細胞以含有編碼為揭示A或B之抗體之核酸轉形表現載體，並培養以表現該核酸。例如當使用動物細胞作為寄主，培養基可包括例如DMEM、MEM、RPMI1640及IMDM，可適當地組合血清補充物例如FBS或胎牛血清(FCS)使用，或者該細胞可在無血清下培養。

【0281】 另一方面，動物或植物可用於活體內生產系以供生產揭示A或B之抗體，例如可將編碼為揭示A或B之抗體之核酸導入到如此動物或植物以在活體內製造此抗體，然後可從該動物或植物收集此抗體。

【0282】 當使用動物作為寄主，可採用使用哺乳動物或昆蟲的生產系。理想的哺乳動物包括但不限於山羊、豬、羊、小鼠及牛(Vicki Glaser, SPECTRUM Biotechnology Applications (1993))。也可使用基因轉殖動物。

【0283】 於一例，將編碼為揭示A或B之抗體之核酸製備成和編碼為專一地包括在乳汁的多肽例如山羊Beta-酪蛋白的基因的融合基因，然後將含此融合基因的多核苷酸片段注入山羊胚胎，移植到雌山羊。關注的抗體可從該基因轉殖山羊分泌的乳汁獲得，此基因轉殖山羊係從接受該胚胎之山羊所生或來自其

後代。可適當地投予荷爾蒙到該基因轉殖山羊以增加山羊生產的含抗體的乳汁量(Ebert et al., Bio/Technology 12:699-702 (1994))。

【0284】 用在生產揭示A或B之抗體之昆蟲包括例如蠶。當使用蠶，係使用插入有編碼為關注抗體之多核苷酸於病毒基因體之桿狀病毒來感染蠶。關注抗體可藉由從被感染的蠶的體液獲得(Susumu et al., Nature 315:592-594 (1985))。

【0285】 當使用植物生產揭示A或B之抗體，可使用煙草。當使用煙草，可將藉由插入編碼為關注抗體的多核苷酸到植物表現載體例如pMON 530而獲得之重組載體導入到細菌例如 Agrobacterium tumefaciens。獲得之細菌可用於感染煙草，例如Nicotiana tabacum (Ma et al., Eur. J. Immunol. 24:131-138 (1994))，且所望抗體係從被感染的煙草的葉片獲得。如此的修飾細菌也可用於感染浮萍(Lemna minor)，且所望抗體可從被感染的浮萍的選殖細胞獲得(Cox et al. Nat. Biotechnol. 24(12):1591-1597 (2006))。

【0286】 為了使在寄主細胞表現的抗體分泌到內質網的內腔、周質空間或胞外環境，可將穩定的分泌信號包入關注多肽。如此的信號可為關注的抗體內生，或可為該技術領域已知的異質信號。

【0287】 如上述生產的揭示A或B之抗體可從寄主細胞或寄主內或外(比如培養基和乳汁)單離，並精製成實質上純及同質的抗體。此抗體可適當地單離及精製，例如藉由適當地選擇及組合層析為管柱、過濾、超過濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、免疫沉澱、SDS聚丙醯胺凝膠電泳、等電點聚焦、透析、再結晶等。層析包括例如親和性層析、離子交換層析、疏水性層析、凝膠過濾層析、反向層析及吸附層析。如此的層析可藉由例如使用液體層析例如HPLC與FPLC以實施。用於親和性層析之管柱可為Protein A 管柱或Protein G 管柱。Protein A 管柱包括例如Hyper D、POROS、Sepharose F.F. (Pharmacia)。

【0288】 若有必要，此抗體可修飾或可在抗體精製前或後以適當的蛋白修

飾酵素處理此抗體以部分刪除肽。針對如此的蛋白修飾酵素，可以使用例如胰蛋白酶、糜蛋白酶、離醯胺肽內切酶、蛋白激酶及葡萄糖苷酶。

【0289】 於一替代的實施方案，揭示A係關於生產含有抗原結合活性依據離子濃度條件而改變之抗原結合域的抗體的方法，可包含培養寄主細胞或飼養寄主，從此等細胞的培養物、寄主分泌物、或其他該技術領域已知方法收集抗體。

【0290】 於一實施方案，揭示A係關於一種生產方法，可包括一或多個選自由以下構成之群組之步驟: 相較於參考抗體，(a) 選擇能促進從血漿將抗原消除之抗體; (b) 選擇對於胞外基質有增進的結合活性之抗體; (c) 選擇於中性pH條件有增進的FcγR結合活性之抗體; (d) 選擇於中性pH條件有增進的FcγRIIb結合活性之抗體; (e) 選擇抗體，該抗體有維持或增進之FcγRIIb結合活性，且對於一或多個活化性FcγR有降低之結合活性，該活化性FcγR選自由以下組成的群組: FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb及FcγRIIa; (f) 選擇在中性pH條件有增進的FcRn結合活性的抗體; (g) 選擇有pI的抗體; (h) 確認收集的抗體的等電點(pI)，然後選擇等電點(pI)增加的抗體;及 (i) 選擇抗原結合活性依照離子濃度條件改變或增加的抗體選擇抗體。

【0291】 在此參考抗體包括但不限定於天然的抗體(例如天然的Ig 抗體，宜為天然的IgG抗體)及抗體修飾前(抗體庫建構前或建構中，例如增加等電點值前離子濃度依賴性抗體或賦予離子濃度依賴性抗原結合域前的等電點值增加的抗體)。

【0292】 產生揭示A之抗體後，獲得之抗體可利用抗體藥動分析法使用例如小鼠、大鼠、兔、狗、猴、人之血漿以選擇相較於參考抗體，從血漿消除抗原有增進的抗體。

【0293】 或者製造揭示A之抗體後，可將獲得之抗體和參考抗體就胞外基

質結合能力利用電化學電致發光或其他方法比較，以選擇結合於胞外基質有增加的抗體。

【0294】 或者製造揭示A之抗體後，可將獲得之抗體和參考抗體就對於各種FcγRs於中性pH條件之結合活性使用BIACORE(註冊商標)或其他工具比較以選出對於各種FcγRs於中性pH條件之結合活性增加的抗體。於此情形，各種FcγRs可關注FcγR 之類型，例如FcγRIIb。同樣，也可以選出FcγRIIb結合活性(於中性pH條件)維持或增加之且其對於一或多個選自由以下構成之群組之活化性FcγR的結合活性降低抗體:FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb與FcγRIIa等。於如此的情形，FcγR可為人FcγR。

【0295】 或者製造揭示A之抗體後，可將獲得之抗體和參考抗體就於中性pH條件之該FcRn結合活性使用BIACORE或其他已知技術比較，以選出於中性pH條件之FcRn結合活性增加的抗體。於此情形，該FcRn可為人FcRn。

【0296】 或者製造揭示A之抗體後，獲得之抗體可針對其等電點藉由等電點聚焦或其他方法評估以選出相較於參考抗體，等電點值為增加的抗體。於此情形，可選擇等電點值增加了至少0.01、0.03、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4或0.5或更多或至少0.6、0.7、0.8或0.9或更多之抗體;或等電點值增加了至少1.0、1.1、1.2、1.3、1.4或1.5或更多或至少1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4或2.5或更多或3.0或更多的抗體。

【0297】 或者製造揭示A之抗體後，獲得之抗體可和參考抗體就在低及高離子濃度條件對於所望抗原之結合活性使用BIACORE或其他方法比較以選出抗原結合活性依照離子濃度條件改變或增加之抗體。離子濃度可為例如氫離子濃度或金屬離子濃度。當離子濃度為金屬離子濃度，可為例如鈣離子濃度。是否結合活性改變或增加可基於存在例如以下事項而評估: (a)細胞攝取抗原改變或增進;(b)結合於不同抗原分子多次之能力改變或增進;(c)減少血漿中之抗原濃度

改變或增進;或(d)抗體之血漿滯留改變。或者可可選地將任2種或更多之此等選擇方法予以組合。

【0298】 於一替代的實施方案，揭示A係關於一種製造或篩選抗體之方法，該含有抗原結合域，其抗原結合活性依據離子濃度條件而改變且其pI藉由修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基而增加("等電點值增加的離子濃度依賴性抗體")。生產方法可例如可可選地將在揭示A的範疇內記載的實施方案予以適當組合，例如前述供製造或篩選for 等電點值增加的抗體之方法之實施方案，以及供製造或篩選鈣離子濃度依賴性抗原結合域或鈣離子濃度依賴性抗體或前述庫之方法之實施方案，其抗原結合活性在高鈣離子濃度條件高於在低鈣離子濃度條件，及/或供製造或篩選pH依賴性抗原結合域或pH依賴性抗體或其庫之方法之實施方案，其抗原結合活性在中性pH條件高於在酸性pH條件。

【0299】 於一替代的實施方案，揭示A提供一種製造或篩選抗體之方法，該抗體含有抗原結合域，其胞外基質結合活性增加，其中，其抗原結合活性依據離子濃度條件而改變，且pI藉由修飾可能暴露在此抗體表面之至少1個胺基酸殘基而增加 ("等電點值增加的離子濃度依賴性抗體")。離子濃度依賴性抗體之等電點值增加可在此方法中考慮。如此的方法可例如藉由適當地可選地組合在揭示A的範疇內記載的相關實施方案以實施，例如供製造或篩選前述等電點值增加之抗體的方法的實施方案，以及供製造或篩選鈣離子濃度依賴性抗原結合域或鈣離子濃度依賴性抗體或其庫之方法之實施方案，其抗原結合活性在高鈣離子濃度條件高於在於低鈣離子濃度條件，及/或供製造或篩選pH依賴性抗原結合域或pH依賴性抗體或其庫之方法之實施方案，其抗原結合活性在中性pH條件高於在酸性pH條件。例如可將獲得之抗體可和參考抗體就胞外基質結合能力利用電化學電致發光或其他已知技術比較，以選出有增加之胞外基質結合之抗體。

【0300】 在此參考抗體可包括但不限於天然的抗體(例如天然的Ig抗體，

宜為天然的IgG抗體)及修飾前之抗體(抗體庫建構前或建構中，例如等電點值增加前之離子濃度依賴性抗體，或賦予離子濃度依賴性抗原結合域前之等電點值增加的抗體)。

【0301】 於一替代的實施方案，揭示A係關於製造抗體之方法，該抗體包含抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，此方法包含以下步驟: 修飾至少1個可能暴露在抗體表面上之胺基酸殘基以增加等電點值(pI)。於一些實施方案，該胺基酸殘基修飾包括選自由以下構成之群組之修飾: (a) 取代帶負電的胺基酸殘基成不帶電的胺基酸殘基;(b) 取代帶負電的胺基酸殘基為帶正電的胺基酸殘基;及(c) 取代不帶電的胺基酸殘基成帶正電的胺基酸殘基。於一些實施方案，至少1個修飾的胺基酸殘基取代成組胺酸。於進一步的實施方案，此抗體包括可變區及/或恆定區，且胺基酸殘基係在可變區及/或恆定區修飾。於進一步的實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係於CDR或FR中之選自由以下構成之群組之一位置: (a) 重鏈可變區之FR中之依照Kabat編號法之1、3、5、8、10、12、13、15、16、18、19、23、25、26、39、41、42、43、44、46、68、71、72、73、75、76、77、81、82、82a、82b、83、84、85、86、105、108、110、與112位; (b) 重鏈可變區之CDR 中之依照Kabat編號法之31、61、62、63、64、65、及97位; (c) 輕鏈可變區之FR 中之依照Kabat編號法之1、3、7、8、9、11、12、16、17、18、20、22、37、38、39、41、42、43、45、46、49、57、60、63、65、66、68、69、70、74、76、77、79、80、81、85、100、103、105、106、107、與108位;及 (d) 輕鏈可變區之CDR之依照Kabat編號法之24、25、26、27、52、53、54、55、與56位。於另一實施方案，依照此方法修飾的至少1個胺基酸殘基係位在CDR或FR 中之選自由以下構成之群組之一位置: (a) 重鏈可變區之FR 之8、10、12、13、15、16、18、23、39、41、43、44、77、82、82a、82b、83、84、85、與105位; (b) 重鏈可變區之CDR 中之31、61、62、63、64、65、及

97位; (c) 輕鏈可變區之FR 之16、18、37、41、42、45、65、69、74、76、77、79、與107位;及 (d) 輕鏈可變區之CDR之24、25、26、27、52、53、54、55、與56位。於一些實施方案，此抗原為可溶性抗原。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體針對對應抗原在在酸性pH(例如pH 5.8)與中性pH(例如pH 7.4)之KD。於進一步的實施方案，此方法包括選擇針對該抗原之KD (酸性pH範圍(例如pH 5.8)) / KD (中性pH範圍(例如pH 7.4))為2或更高的抗體。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造的抗體在高離子濃度(例如氫離子或鈣離子濃度)與低離子濃度條件之抗原結合活性。於進一步的實施方案，此方法更包括選擇於高離子濃度(例如2倍)較於低離子濃度抗體有更高抗原結合活性之抗體。於一些實施方案，若離子濃度為鈣離子濃度，高鈣離子濃度可於介於100 μM與10 mM、介於200 μM與5 mM、介於400 μM與3 mM、介於200 μM與2 mM或介於400 μM與1 mM間選擇。也宜為選自介於500 μM與2.5 mM之濃度，其接近活體內鈣離子之血漿(血)濃度。於一些實施方案，低鈣離子濃度可於介於0.1 μM與30 μM、介於0.2 μM與20 μM、介於0.5 μM與10 μM或介於1 μM與5 μM或介於2 μM與4 μM之間選擇。亦宜選擇介於1 μM與5 μM之濃度，其接近活體內早期內體之鈣離子濃度。於一些實施方案， KD (低鈣離子濃度條件)/KD (高鈣離子濃度條件) (例如KD (3 μM Ca)/KD (2 mM Ca)) 之低限值值為2或更多、10或更多或40或更多，高限值為400或更少、1000或更少或10000或更少。於一些替代的實施方案，kd (低鈣離子濃度條件)/kd (高鈣離子濃度條件) (例如kd (3 μM Ca)/kd (2 mM Ca))之低限值為值為2或更多、5或更多、10或更多或30或更多，高限值為50或更少、100或更少或200或更少。於一些實施方案， 若離子濃度為氫離子濃度，低氫離子濃度(中性pH範圍)可選自pH 6.7至 pH 10.0、從pH 6.7至 pH 9.5、從pH 7.0至 pH 9.0或從pH 7.0至 pH 8.0之範圍。低氫離子濃度宜為pH 7.4，其接近活體內血漿(血)中之pH，但為了方便測量，可使用例如pH 7.0。於一些實施方案，高氫

離子濃度(酸性pH範圍)可選自從pH 4.0至pH 6.5、從pH 4.5至pH 6.5、pH 5.0至pH 6.5或pH 5.5至pH 6.5。酸性pH範圍宜為pH 5.8，其接早期內體內的活體氫離子濃度，但為了方便測量，可使用例如pH 6.0。於一些實施方案，KD (酸性pH範圍)/KD (中性pH範圍) (例如KD (pH 5.8)/KD (pH 7.4))之低限值為2或更多、10或更多或40或更多，高限值為400或更少、1000或更少或10000或更少。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體投予前和投予了只在未包括依此方法導入之修飾為不同的參考抗體之從血漿將抗原之消除。於進一步的實施方案，此方法更包括選擇依此方法製造之抗體和未含有依此方法導入之修飾的抗體，針對促進從血漿消除抗原(例如2倍)。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體和只有和未包括依此方法導入之修飾為不同之抗體，針對抗體之胞外基質結合。於進一步的實施方案此方法更包括選擇依此方法製造之抗體，其相較於只有未包括依此方法導入之修飾為不同之抗體，有增加之胞外基質結合(例如結合於抗原時為2倍)。於進一步的實施方案，依此方法製造之抗體，相較於此抗體修飾前或改造至少1個胺基酸殘基而增加pI前(天然的抗體 (例如天然的Ig 抗體，較佳為天然的IgG 抗體)或參考抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體))，(實質上)保留此抗原結合活性。於此情形，" (實質上)保留此抗原結合活性"可以指相較於此抗體修飾前或改造前之結合活性，有至少50%或更多，宜為60%或更多，更宜為70%或75%或更多，及更宜為80%、85%、90%或95%或更多之活性。

【0302】 於一額外的實施方案，揭示A係關於製造抗體之方法，該抗體包括抗原結合活性依照離子濃度條件而改變的抗原結合域，其中此方法包括修飾至少1個可能暴露在抗體恆定區表面上之胺基酸殘基以增加等電點(pI)。於一些實施方案，胺基酸殘基修飾包括選自由以下構成之群組之修飾:(a) 取代帶負電的胺基酸殘基為不帶電的胺基酸殘基;(b) 取代帶負電的胺基酸殘基為帶正電的胺

基酸殘基;及(c) 取代不帶電的胺基酸殘基為帶正電的胺基酸殘基。於一些實施方案，至少1個經修飾胺基酸殘基係取代為組胺酸。於進一步的實施方案，此抗體包括可變區及/或恆定區，且胺基酸殘基係在可變區及/或恆定區修飾。於進一步的實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在恆定區中選自由以下構成之群組之一位置:依照EU編號法之196、253、254、256、258、278、280、281、282、285、286、307、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、與443位。於進一步的實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在恆定區中選自由以下構成之群組之一位置:依照EU編號法之254、258、281、282、285、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、384、385、386、387、389、399、400、401、402、413、418、419、421、433、434、與443位。於另一實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在恆定區中選自由以下構成之群組之一位置:依照EU編號法之282、309、311、315、342、343、384、399、401位。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體在高離子濃度(例如氫離子或鈣離子濃度)與低離子濃度條件之抗原結合活性。於進一步的實施方案此方法更包括選擇在高離子濃度比起於低離子濃度抗體有更高抗原結合活性之抗體。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體投予前和投予了只在未包括依此方法導入之修飾為不同的參考抗體之從血漿將抗原之消除。於進一步的實施方案，此方法更包括選擇依此方法製造之抗體和未含有依此方法導入之修飾的抗體，針對促進從血漿消除抗原(例如2倍)。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體和只有和未包括依此方法導入之修飾為不同之抗體，針對抗體之胞外基質結合。於進一步的實施方案此方法更包括選擇依此方法製造之抗體，其相較於只有未包括依此方法導入之修飾

為不同之抗體，有增加之胞外基質結合(例如結合於抗原時為2倍)。於一些實施方案，此方法包括依此方法製造之抗體和包括天然IgG之恆定區之參考抗體，針對在中性pH (例如pH 7.4)之該Fc gamma受體(FcγR)結合活性。於進一步的實施方案，此方法包括 選擇依照此方法製造之抗體之步驟，該抗體對比於包括天然IgG之恆定區之參考抗體，於中性pH (例如pH 7.4)有增進的FcγR結合活性。於一些實施方案，選出之依照此方法製造之抗體在中性pH有增進的FcγRIIb結合活性。於一些實施方案，選出之依照此方法製造之抗體向一或多個活化性FcγR(宜為選自由以下構成之群組:FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb與FcγRIIa)及向FcγRIIb有結合活性，可選地，相較於只有在恆定區為天然的IgG之恆定區之點不同之參考抗體，該FcγRIIb結合活性維持或增進，向活化性FcγR之結合活性減少。於一些實施方案，此方法更包括比較依照此方法製造之抗體和只有在恆定區為天然的IgG之恆定區之點不同之參考抗體，於中性pH條件之FcRn結合活性。 於進一步的實施方案，此方法更包括選擇依照此方法製造之抗體，該抗體相較於只有在恆定區為天然的IgG之恆定區之點不同之參考抗體，於中性pH條件之FcRn結合活性增加(例如2倍)。於一些實施方案，依此方法製造之抗體，相較於此抗體修飾前或改造至少1個胺基酸殘基而增加pI前(天然的抗體 (例如天然的Ig抗體，較佳為天然的IgG抗體)或參考抗體(例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體))，(實質上)保留此抗原結合活性。於此情形，" (實質上)保留此抗原結合活性"可以指相較於此抗體修飾前或改造前之結合活有至少50%或更多，宜為60%或更多，更宜為70%或75%或更多，再宜為80%、85%、90%或95%或更多的活性。

【0303】 於附加的實施方案，此方法包括修飾抗體之可變區與恆定區之至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基以增加等電點 (pI)值。於進一步的實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在上述揭示之恆定區之一位置。

於進一步的實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在上述揭示之可變區之一位置。於進一步的實施方案，依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在上述揭示之恆定區之一位置且依照此方法修飾之至少1個胺基酸殘基係位在上述揭示之可變區之一位置。於一些實施方案，此抗原為可溶性抗原。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體針對其對應抗原在酸性pH (例如pH 5.8)與中性pH (例如pH 7.4)之KD。於進一步的實施方案，此方法包括選擇抗體，其針對抗原之KD (酸性pH範圍) / KD (中性pH範圍)為2或更高。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體在高離子濃度(例如氫離子或鈣離子濃度)條件與低離子濃度條件之抗原結合活性。於進一步的實施方案，此方法更包括選擇抗體，其在高離子濃度比起於低離子濃度有更高抗原結合活性。於一些實施方案，若離子濃度為鈣離子濃度，高鈣離子濃度可選自介於100 μM與10 mM、介於200 μM與5 mM、介於400 μM與3 mM、介於200 μM與2 mM或介於400 μM與1 mM間之濃度。選自介於500 μM與2.5 mM之濃度亦為理想。於一些實施方案，低鈣離子濃度可選自介於0.1 μM與30 μM、介於0.2 μM與20 μM、介於0.5 μM與10 μM、或介於1 μM與5 μM或介於2 μM與4 μM。宜為選自介於1 μM與5 μM之濃度。於一些實施方案，KD (低鈣離子濃度條件)/KD (高鈣離子濃度條件) (例如KD (3 μM Ca)/KD (2 mM Ca)) 值之低限值為2或更多、10或更多或40或更多，高限值為400或更少、1000或更少或10000或更少。於一些替代的實施方案，kd (低鈣離子濃度條件)/kd (高鈣離子濃度條件) (例如kd (3 μM Ca)/kd (2 mM Ca))之低限值為2或更多、5或更多、10或更多或30或更多，高限值為50或更少、100或更少或200或更少。於一些實施方案，若離子濃度為氫離子濃度，低氫離子濃度(中性pH範圍)可從pH 6.7至pH 10.0、從pH 6.7至pH 9.5、從pH 7.0至pH 9.0或從pH 7.0至pH 8.0選擇。低氫離子濃度宜為pH 7.4，其接近活體內血漿中之(血) pH，為了便於測量，可使用例如pH 7.0。於一些實施方案，高氫

離子濃度(酸性pH範圍)可從pH 4.0至pH 6.5、從pH 4.5至pH 6.5、pH 5.0至pH 6.5或pH 5.5至pH 6.5選出。酸性pH範圍可為pH 5.8或pH 6.0。於一些實施方案，KD (酸性pH範圍)/KD (中性pH範圍) (例如KD (pH 5.8)/KD (pH 7.4))之低限值為2或更多、10或更多或40或更多，高限值為400或更少、1000或更少或10000或更少。

【0304】 於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體投予前和投予了只在未包括依此方法導入之修飾為不同的參考抗體之從血漿將抗原之消除。於進一步的實施方案，此方法更包括選擇依此方法製造之抗體和未含有依此方法導入之修飾的抗體，針對促進從血漿消除抗原(例如2倍)。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體和只有和未包括依此方法導入之修飾為不同之抗體，針對抗體之胞外基質結合。於進一步的實施方案此方法更包括選擇依此方法製造之抗體，其相較於只有未包括依此方法導入之修飾為不同之抗體，有增加之胞外基質結合(例如和抗原複合時為5倍)。於一些實施方案，此方法更包括比較依此方法製造之抗體 和包括天然IgG之恆定區之參考抗體，在中性pH(例如pH 7.4)之Fc gamma受體(FcγR)結合活性。於進一步的實施方案，此方法包括 選擇依照此方法製造之抗體，其對比於包括對照天然IgG之恆定區之抗體，於中性pH之FcγR結合活性(例如pH 7.4)增進。於一些實施方案，選出之依照此方法製造之抗體在中性pH之FcγRIIb結合活性增進。於一些實施方案，選出之依照此方法製造之抗體向一或多個活化性FcγR(宜為選自由以下構成之群組:FcγRIa、FcγRIb、FcγRIc、FcγRIIIa、FcγRIIIb與FcγRIIa)及FcγRIIb有結合活性，及可選地，該FcγRIIb結合活性維持或增進，向活化性FcγR之結合活性減少，於一些實施方案，此方法更包括比較依照此方法製造之抗體和只有在恆定區為天然的IgG之恆定區之點不同之參考抗體，於中性pH條件之FcRn結合活性。於進一步的實施方案，此方法更包括選擇依照此方法製造之抗體，該抗體相較於只有在恆定區為天然的IgG之恆定區之點不同之參考抗體，於中性pH條件之

FcRn結合活性增加(例如2倍)。依此方法製造之抗體，相較於此抗體修飾前或改造至少1個胺基酸殘基而增加pI前(天然的抗體 (例如天然的Ig抗體，較佳為天然的IgG抗體)或參考抗體 (例如抗體修飾前或庫建構前或建構時之抗體))，(實質上)保留此抗原結合活性。於此情形，"(實質上)保留此抗原結合活性"可以指相較於此抗體修飾前或改造前之結合活有至少50%或更多，宜為60%或更多，更宜為70%或75%或更多，再宜為80%、85%、90%或95%或更多的活性。

【0305】 於一替代的實施方案，揭示A係關於一種抗體，係藉由揭示A之製造或篩選抗體之上述方法獲得。

【0306】 於一替代的實施方案，揭示A係關於一種組合物或醫藥組合物，其包括上述揭示A之抗體。於一實施方案，揭示A之醫藥組合物可為供加快從對象之生物體液(宜為血漿等)將抗原消除之醫藥組合物及/或供增加胞外基質結合(若揭示A之抗體投予給(施用於)該對象(宜為活體內))之醫藥組合物。揭示A之醫藥組合物可選地可含有醫藥上可接受之載體。在此醫藥組合物一般指用在治療、預防、診斷或檢查疾病的藥劑。

【0307】 揭示A之組合物或醫藥組合物可適當地配方。於一些實施方案，可以非口服方式使用，例如以無菌溶液或懸浮液形式，供於水或任意其他醫藥上可接受之液體中注射。該組合物可藉由和醫藥上可接受之載體或媒質適當配方成一般可接受的醫藥實務上的單元劑量。如此的醫藥上可接受之載體或媒質包括但不限於無菌水、生理鹽水、蔬菜油、乳化劑、懸浮劑、表面活性劑、安定劑、風味劑、賦形劑、載運體、保存劑及黏結劑。組合物中之有效成分量可以調整成劑量落於適當的預設範圍內。

【0308】 於一些實施方案，揭示A之組合物或醫藥組合物可以非口服方式投予。組合物或醫藥組合物可適當地製備成例如:可注射、經鼻、經肺、或經皮組合物。該組合物或醫藥組合物可全身性或局部投予，例如可藉由靜脈內注射、

肌肉內注射、腹膜內注射或皮下注射以投予。

【0309】 於一些實施方案，本揭示提供抗體，其藉由修飾至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基而pI增加(等電點值增加的抗體);生產此等抗體之方法;或此等抗體增進從血漿消除抗原之用途(當此抗體投予到對象活體內)。可了解在此記載之揭示A之範疇及實施例記載的內容，可適當地應用到如此的實施方案。於其他實施方案，本揭示提供抗體，其pI藉由修飾至少1個可能暴露在表面上之胺基酸殘基而減少("抗體等電點值減少的抗體");生產此抗體之方法;或此等抗體改進血漿滯留之用途 (當此抗體係對於對象活體內投予)。發明人發現: 抗體之細胞性內化可藉由導入特定胺基酸突變於恆定區之胺基酸序列之特定部位而增加等電點值而增進。該技術領域中有通常知識者可了解:藉由導入有不同側鏈電荷之胺基酸到上述部位因為等電點值降低而抑制抗體之細胞性內化，抗體故血漿滯留可延長。可了解:在此揭示A之範疇及配對實施例所記載之內容可適當套用在如此的實施方案。

【0310】 於一實施方案，本揭示提供生產修飾抗體之方法，該抗體相較於修飾前之抗體，血漿中之半衰期延長或降低，此方法包括:(a) 修飾編碼為修飾前之抗體之核酸以改變位在選自由以下構成之群組之一位置之至少1個胺基酸殘基之電荷: 依照EU編號法之196、253、254、256、257、258、278、280、281、282、285、286、306、307、308、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、388、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、與443位; (b) 培養寄主細胞以表現修飾之核酸以製造此抗體;及(c) 從寄主細胞培養物收集生產的抗體。

【0311】 一附加的實施方案，提供延長或減短抗體在血漿中之半衰期之方法，包括修飾位在選自由以下構成之群組之位置選自由以下構成之群組之至少1

個胺基酸殘基: 依照EU編號法之196、253、254、256、257、258、278、280、281、282、285、286、306、307、308、309、311、315、327、330、342、343、345、356、358、359、361、362、373、382、384、385、386、387、388、389、399、400、401、402、413、415、418、419、421、424、430、433、434、與443位。

【0312】 此等方法可更包括比較此抗體修飾前，決定收集的及/或修飾的抗體之血漿中之半衰期是延長或縮短。

【0313】 電荷之改變可藉由胺基酸取代達成。於一些實施方案，取代的胺基酸殘基可為選自由以下構成之群組: 群組(a)及(b)之胺基酸殘基，但不限定於此:(a) Glu (E)與Asp (D);及(b) Lys (K)、Arg (R)與His (H)。

【0314】 於一些實施方案，此抗體可為Ig型抗體例如IgG抗體。於一些實施方案，此抗體可為嵌合抗體、人化抗體或人抗體。於一些實施方案，此抗體可為多專一性抗體例如雙專一性抗體。

【0315】 揭示B

於非限定的實施方案，揭示B係關於Fc區變體、其用途及其製造方法。

【0316】 在此記載之揭示A與B之範疇內，"Fc區變體"可指例如藉由將天然的IgG抗體之Fc區之至少1個胺基酸修飾為另一胺基酸而將Fc區修飾，或可指一Fc區，其藉由附加的地修飾Fc區變體之至少1個胺基酸為另一胺基酸而修飾。在此，Fc區變體不只包括已導入胺基酸修飾之Fc區，尚包括含有跟前述Fc區為相同胺基酸序列之Fc區。

【0317】 於一替代的實施方案，揭示B係關於Fc區變體，其含有FcRn結合域，FcRn結合域含有Ala於434位;Glu、Arg、Ser及Lys中任一者於438位;及Glu、Asp及Gln中任一者於440位(在此揭示之揭示B之範疇，如此的Fc區變體在記載目的，也稱為"新穎Fc區變體")，依照EU編號法。

【0318】 實務上，揭示B之Fc區變體，無論目標抗原的類型，可導入至幾

乎任意抗體(例如，多專一性抗體如雙專一性抗體)。例如可使用實施例20所示之Fc區變體製造抗第IXa因子/第X因子雙專一性抗體(例如F8M-F1847mv [F8M-F1847mv1 (SEQ ID NO:323)與F8M-F1847mv2 (SEQ ID NO:324)作為重鏈及F8ML (SEQ ID NO:325)作為輕鏈]; F8M-F1868mv [F8M-F1868mv1 (SEQ ID NO:326)與F8M-F1868mv2 (SEQ ID NO:327)作為重鏈及F8ML (SEQ ID NO:325)作為輕鏈];及F8M-F1927mv [F8M-F1927mv1 (SEQ ID NO:328)與F8M-F1927mv2 (SEQ ID NO:329)作為重鏈及F8ML (SEQ ID NO:325)作為輕鏈])。

【0319】 如上述，WO2013/046704報告:已導入增加酸性條件之FcRn結合之突變和特定突變(代表例為雙重殘基突變，依照EU編號法Q438R/S440E)的Fc區變體，顯示結合於類風濕性因子顯著降低。但WO2013/046704 未記載該由於Q438R/S440E修飾而降低類風濕性因子結合之Fc區變體，相較於有天然的Fc區之抗體，血漿中之滯留較優良。故尋求能改善血漿滯留但不結合於預先存在ADA之安全及更有利的Fc區變體。發明人在此揭示能改善血漿滯留但不結合於抗藥抗體 (預先存在ADA等)之安全及更有利的Fc區變體。具體而言，在此首次揭示，意外地，組合包括胺基酸殘基突變(依照EU編號法之434位之胺基酸取代成Ala (A))及特定之雙殘基突變 (代表例為Q438R/S440E)之Fc區變體，適合於延長抗體血漿中之滯留並維持顯著降低結合於類風濕性因子。

【0320】 故在此揭示之揭示B之新穎Fc區變體提供對於WO2013/046704記載之Fc區變體有利及驚人的改善，將其完整在此引入作為參考。

【0321】 於一實施方案，揭示B提供該FcRn結合域之新穎胺基酸取代組合，其增加抗體在酸性pH範圍與在中性pH範圍之FcRn結合活性，尤其在酸性pH範圍。

【0322】 於一實施方案，揭示B之Fc區變體含有Ala於434位; Glu、Arg、Ser、及Lys中任一者於438位;及Glu、Asp與Gln中任一者於440位，依照EU編號

法;及更宜含有Ala於434位; Arg或Lys於438位;及Glu或Asp於440位，依照EU編號法。理想地，揭示B之Fc區變體額外含有Ile或Leu於428位，及/或Ile、Leu、Val、Thr及Phe中任一者於436位，依照EU編號法。更宜為該Fc區變體 含有Leu於428位，及/或Val或Thr於436位，依照EU編號法。

【0323】 於一實施方案，揭示B之Fc區變體可為天然的Ig抗體之Fc區變體，更宜為天然的IgG (IgG1、IgG2、IgG3或IgG4型)抗體之Fc區變體。天然的Fc區部分記載在揭示A與B的範疇內。更具體而言，於揭示B，該天然的Fc區可指未經修飾的或天然發生的Fc區，宜為天然的Ig 抗體之未經修飾的或天然發生的Fc區，其Fc區胺基酸殘基維持未修飾。Fc區之抗體來源可為Ig，例如IgM或IgG，例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。於一實施方案，可為人IgG1。而包括天然的Fc區的(對照)抗體可指含有未經修飾的或天然發生的Fc區的抗體。

【0324】 428、434、438、與440位在所有天然的人IgG1、IgG2、IgG3、及 IgG4抗體之Fc區為共通的。但Fc區之436位，天然的人IgG1、IgG2及IgG4抗體皆為Tyr (Y)，天然的人IgG3抗體為Phe (F)。另一方面，Stapleton et al. (Nature Comm. 599 (2011)報告含依照EU編號法之胺基酸取代R435H之人IgG3 副型，和IgG1有可匹敵的血漿半衰期。故發明人也設想血漿滯留可藉由導入R435H胺基酸取代與於436位之胺基酸取代之組合而增加於酸性條件之FcRn結合而改良。

【0325】 WO2013/046704也具體報告依照EU編號法之Q438R/S440E、Q438R/S440D、Q438K/S440E及Q438K/S440D之雙胺基酸殘基取代，其當和能增加於酸性條件之FcRn結合組合時，會顯著降低類風濕性因子結合。

【0326】 故於一較佳實施方案，該揭示B之Fc區變體之FcRn結合域可包括選自由以下構成之群組之取代胺基酸位置之組合: (a)依照EU編號法，N434A/Q438R/S440E; (b) N434A/Q438R/S440D; (c) N434A/Q438K/S440E; (d) N434A/Q438K/S440D; (e) N434A/Y436T/Q438R/S440E; (f) N434A/Y436T/Q438R/

S440D; (g) N434A/Y436T/Q438K/S440E; (h) N434A/Y436T/Q438K/S440D; (i) N434A/Y436V/Q438R/S440E; (j) N434A/Y436V/Q438R/S440D; (k) N434A/Y436V/Q438K/S440E; (l) N434A/Y436V/Q438K/S440D; (m) N434A/R435H/F436T/Q438R/S440E; (n) N434A/R435H/F436T/Q438R/S440D; (o) N434A/R435H/F436T/Q438K/S440E; (p) N434A/R435H/F436T/Q438K/S440D; (q) N434A/R435H/F436V/Q438R/S440E; (r) N434A/R435H/F436V/Q438R/S440D; (s) N434A/R435H/F436V/Q438K/S440E; (t) N434A/R435H/F436V/Q438K/S440D; (u) M428L/N434A/Q438R/S440E; (v) M428L/N434A/Q438R/S440D; (w) M428L/N434A/Q438K/S440E; (x) M428L/N434A/Q438K/S440D; (y) M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; (z) M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440D; (aa) M428L/N434A/Y436T/Q438K/S440E; (ab) M428L/N434A/Y436T/Q438K/S440D; (ac) M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440E; (ad) M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440D; (ae) M428L/N434A/Y436V/Q438K/S440E; (af) M428L/N434A/Y436V/Q438K/S440D; (ag) L235R/G236R/S239K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E;及 (ah) L235R/G236R/A327G/A330S/P331S/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E。

【0327】 於一較佳實施方案，該揭示B之Fc區變體之FcRn結合域可包括選自由以下構成之群組之取代胺基酸之組合: (a)依照EU編號法，N434A/Q438R/S440E; (b) N434A/Y436T/Q438R/S440E; (c) N434A/Y436V/Q438R/S440E; (d) M428L/N434A/Q438R/S440E; (e) M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; (f) M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440E; (g) L235R/G236R/S239K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E;及(h) L235R/G236R/A327G/A330S/P331S/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E。

【0328】 於一實施方案，揭示B之Fc區變體於酸性pH條件之FcRn結合活性比起天然的IgG之該Fc區增加。

【0329】 FcRn結合域於一pH範圍之FcRn結合活性(結合親和性)增加，可

能對應於比起測量到的天然的FcRn結合域的FcRn結合活性(結合親和性)，測量到的FcRn結合活性(結合親和性)有所增加。於此情形，代表結合活性 (結合親和性)差異之KD (天然的Fc區)/KD (揭示B之Fc區變體)，可為至少1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、70倍、80倍、100倍、500倍或1000倍。如此的增加可發生在酸性pH範圍及/或在中性pH範圍;但對於揭示B之作用機制，在酸性pH範圍增加較為理想。

【0330】 於一些實施方案，揭示B之Fc區變體在酸性pH範圍之FcRn結合活性(例如於pH 6.0與25°C)之增加，比起天然的IgG之Fc區大了例如1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍或更多。於一些實施方案，Fc區變體在酸性pH範圍之FcRn結合活性增加可能大於天然IgG之Fc區之FcRn結合活性至少5倍或至少10倍。

【0331】 藉由導入胺基酸取代操作FcRn結合域偶而會減低抗體安定性(WO2007/092772)。安定性不佳的蛋白傾向於在保存期間易聚集，而醫藥蛋白的安定性在製造醫藥劑是非常重要的。故由於該Fc區之取代造成安定性降低會使開發安定的抗體製備物出現困難(WO2007/092772)。

【0332】 醫藥蛋白為單元體之形式及高分子量形式之純度對於開發醫藥劑亦為重要。以Protein A純化後，野生型IgG1不含有顯著量的高分子量物，而藉由導入取代以操作FcRn結合域可能產生大量高分子量物。於此情形，如此的高分子量物必需利用精製步驟從藥物移除。

【0333】 抗體之胺基酸取代可能造成負面效果，例如增加治療性抗體之免疫原性，因而造成細胞介素風暴及/或產生抗藥抗體(ADAs)。治療性抗體的臨床利用及效力可能會受ADAs限制，原因為其會影響治療性抗體之藥物動力學，且有時造成嚴重的副作用。有許多因子會影響治療性抗體之免疫原性，且效應子T細胞抗原決定基之存在為其中一因子。同樣地，存在抗治療性抗體之預先存在

抗體亦是問題。如此的預先存在抗體例如類風濕性因子(RF)，其係對抗抗體(即IgG)之Fc部分的自體抗體(針對自體蛋白的抗體)。類風濕性因子特別地會發現在患有全身性紅斑狼瘡(SLE)或類風濕性關節炎的病人。於關節炎病患，RF與IgG結合形成免疫複合體而貢獻於疾病進展。最近，據報告有Asn434His突變之人化抗CD4 IgG1抗體會引發顯著的類風濕性因子結合 (Zheng et al., Clin. Pharmacol. Ther. 89(2):283-290 (2011))。詳細研究已確認人IgG1之Asn434His突變，相較於親代人IgG1，會增加抗體之Fc區對類風濕性因子之結合。

【0334】 RF為對抗人IgG之多株自體抗體。人IgG序列之RF抗原決定基於各選殖體中會不同;但RF抗原決定基似乎位在CH2/CH3交界區及CH3域，會與FcRn結合抗原決定基重疊。故增加在中性pH之FcRn結合活性之突變可能也會增加對於特定RF選殖體之結合活性。

【0335】 於揭示B之上下文，用語"抗藥抗體"或"ADA"可指對於位在治療性抗體之抗原決定基有結合活性的內生性抗體，因而可結合於治療性抗體。用語"預先存在抗藥抗體"或"預先存在ADA"，可指抗藥抗體，其於對於病患投予治療性抗體前即已於病患血中存在且可檢測到。於一些實施方案，預先存在ADA為人抗體。於進一步的實施方案，預先存在ADA為類風濕性因子。

【0336】 抗體Fc區(變體)對於預先存在ADA之結合活性例如由在酸性pH及/或在中性pH之電致化學發光(ECL)回應表達。ECL分析法 記載於例如Moxness et al. (Clin Chem. 51:1983-1985 (2005))及實施例6。分析可在例如MES緩衝液與37°C之條件實施。抗體的抗原結合活性例如可利用BIACORE(註冊商標)分析決定。

【0337】 對預先存在ADA之結合活性可在10°C與50°C間的任意溫度評估。於一些實施方案，人Fc區對人預先存在ADA之結合活性 (結合親和性)，係在15°C至40°C之溫度決定，例如比如介於20°C至25°C或25°C。於又一實施方案，人預先存在ADA與人Fc區之交互作用係在pH 7.4 (或pH 7.0)與25°C測量。

【0338】 於在此記載之揭示B之範疇，對於(預先存在) ADA之結合活性顯著增加或為同等表現可能指測到的揭示B之Fc區變體或含此變體之抗體之(預先存在) ADA結合活性 (結合親和性) (即KD)相較於測到的參考Fc區變體之含此參考Fc區變體之參考抗體之(預先存在) ADA結合活性(結合親和性)，例如增加了0.55倍、0.6倍、0.7倍、0.8倍、0.9倍、1倍、1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍或2.3倍或更多。如此的對於預先存在ADA之結合活性增加可於個體病患或病患群觀察到。

【0339】 於一實施方案，如揭示B之上下文所使用之用語"病患們"或"病患"不限定且包括患有以治療性抗體治療疾病的全部的人。病患可為受自體免疫疾病影響的人，自體免疫疾病例如關節疾病或全身性紅斑性狼瘡 (SLE)。關節疾病可包括類風濕性關節炎。

【0340】 於揭示B之一實施方案，對預先存在ADA之結合活性在一個體病患顯著增加，可以指於病患測到的含Fc區變體之抗體 (例如治療性抗體)對於預先存在ADA之結合活性，相較於參考抗體對於預先存在ADA之結合活性增加了至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%或至少60%或更多。或者可以指針對此抗體之ECL反應宜為250或至少500或至少1000或至少2000以上。理想地，此增加可相對於ECL反應少於500或250之參考抗體之增加。具體而言，介於參考抗體對預先存在ADA之結合活性及有Fc區變體之抗體之結合活性，ECL反應宜在少於250到至少250、少於250到至少500、少於500與500或更多、少於500至1000或更多或少於500到至少2000之範圍，但不限定。

【0341】 於一實施方案，對預先存在ADA之結合活性增加，可以指一群病患中，針對包括(a) 在酸性pH對FcRn之結合活性增加及(b) 在中性pH對預先存在ADA之結合活性增加之Fc區變體的抗體的ECL反應至少500 (宜至少250)之測量到的病患分部，比起針對參考抗體之ECL反應至少500 (宜為至少250或更多)

之病患分部提高，例如相較於針對參考抗體有ECL反應之病患分部提高至少10%，至少20%，至少30%，至少40%，至少50%。

【0342】 於揭示B之一實施方案，對預先存在ADA之結合活性減少可以指相較於參考抗體，含Fc區變體之抗體測到的結合活性(即KD或ECL反應)減小。如此的減少可於個體病患或病患群觀察到。於各病患，在中性pH 含Fc區變體之抗體對預先存在ADA之親和性顯著減少可以指於病患中測得之在中性pH對預先存在ADA之結合活性，相較於測得之參考抗體在中性pH對預先存在ADA之結合活性減少例如至少10%，至少20%，至少30%，至少40%或至少50%。

【0343】 或者，於個體病患中，含Fc區變體之抗體對預先存在ADA之結合活性顯著減少可以指，相較於針對參考抗體之ECL反應，原先針對抗體之ECL反應為500或更多(宜1000或更多或2000或更多)變成少於500，宜為少於250。

【0344】 於一較佳實施方案，揭示B之Fc區變體及含Fc區變體之抗體對於預先存在ADA在中性pH有低結合活性。具體而言，宜為含揭示B之Fc區變體之抗體在中性pH對預先存在ADA 之結合活性較低於含天然IgG之Fc區之參考抗體在中性pH(例如pH 7.4)對預先存在ADA之結合活性或未顯著增加。對於預先存在ADA之結合活性(結合親和性)低或親和性位在基線水平，可以指個體病患中的ECL反應少於500或少於250，但不限定於此。一群病患中之對預先存在ADA之結合活性低可以例如指此群病患之ECL反應90%，宜為95%，更宜為98%少於500。

【0345】 宜選擇之揭示B之Fc區變體或含其之抗體為其在中性pH對血漿中之(預先存在) ADA之結合活性未顯著增加且在中性pH及/或酸性pH之FcRn結合活性增加者。宜為，該FcRn結合活性在酸性pH(例如pH 5.8)增加。於一實施方案，該Fc區變體宜相較於天然IgG之Fc區，於中性pH條件(例如pH 7.4)對於ADA之結合活性不顯著增加，ADA可為預先存在ADA，宜為類風濕性因子(RF)。

【0346】 於一實施方案，宜為揭示B之Fc區變體相較於天然IgG之Fc區，

於酸性pH條件有增加之FcRn結合活性，且結果血漿中之廓清率(CL)降低，血漿中之滯留時間延長或血漿中之半衰期(t1/2)延長。此等間的相關在該技術領域為已知。

【0347】 於一實施方案，宜為揭示B之Fc區變體相較於天然IgG之Fc區，於酸性pH條件有增加之FcRn結合活性但於中性pH條件之ADA結合活性未顯著增加，結果血漿中之廓清率(CL)降低，血漿中之滯留時間延長或血漿中之半衰期(t1/2) 延長。ADA可為預先存在ADA，宜為類風濕性因子 (RF)。

【0348】 於一實施方案，揭示B之Fc區變體為有利的，原因為其血漿滯留相較於含依照EU編號法之胺基酸取代N434Y/Y436V/Q438R/S440E之組合的參考Fc區變體有所改良。

【0349】 實施例5至7比較2種Fc區變體:記載於WO2013/046704之Fc區變體F1718 (Fc區，於4個部位導入突變: N434Y/Y436V/Q438R/S440E)，及新穎Fc區變體F1848m (導入突變於4個部位: N434A/Y436V/Q438R/S440E)之血漿滯留。2種Fc區變體之胺基酸突變之不同只在於依照EU編號法之434位，針對F1718，導入的胺基酸突變為Y (酪胺酸)，針對F1848m，為A (丙胺酸)。當相較於天然的IgG1，F1848m顯示改善的血漿滯留，F1718未顯示如此的改善的血漿滯留(見實施例(7-2))。故揭示B之Fc區變體宜相較於含依照EU編號法之胺基酸取代N434Y/Y436V/Q438R/S440E之組合的參考Fc區變體具有改善的血漿滯留。實施例(5-2)與(7-3)記載的實驗結果證明各種Fc區變體即F1847m、F1886m、F1889m、與F1927m，比F1848m進一步有更良好的血漿中之滯留改善。故該技術領域中有通常知識者可知:包括F1847m、F1886m、F1889m或F1927m以及F1848m之揭示B之Fc區變體，相較於包括 取代N434Y/Y436V/Q438R/S440E之參考Fc區變體，有更佳的血漿滯留改善。

【0350】 結合於FcγR或a補體蛋白亦可能有不利影響(例如不適當的血小

板活化)。未結合於效應子受體之Fc區變體例如該FcγRIIa受體，比較安全及/或更有利。於一些實施方案，揭示B之Fc區變體只有弱的效應子受體結合活性或不結合於效應子受體。效應子受體之例包括活化性FcγR，特別是FcγRI、FcγRII、與FcγRIII。FcγRI包括FcγRIa、FcγRIb、與FcγRIc，及其次型。FcγRII包括FcγRIIa (有2個副型: R131與H131)與FcγRIIb。FcγRIII包括FcγRIIIa (有2個副型: V158與F158)與FcγRIIIb (有2個副型: FcγRIIIb-NA1與FcγRIIIb-NA2)。只有弱的效應子受體結合活性或不結合於效應子受體之抗體包括例如含靜默Fc區之抗體及不具有Fc區之抗體(例如Fab、$F(ab)'_2$、scFv、$sc(Fv)_2$及雙體抗體)。

【0351】 只有弱的效應子受體結合活性或不結合於效應子受體之Fc區記載於例如Strohl et al. (Curr. Op. Biotech. 20(6):685-691 (2009))，特別是包括例如去糖化Fc區 (N297A and N297Q)及靜默Fc區，其係藉由操作Fc區以靜默其效應子功能(或抑制免疫性) (IgG1-L234A/L235A, IgG1-H268Q/A330S/P331S、IgG1-C226S/C229S 、 IgG1-C226S/C229S/E233P/L234V/L235A 、 IgG1-L234F/L235E/P331S 、 IgG2-V234A/G237A、IgG2-H268Q/V309L/A330S/A331S、IgG4-L235A/G237A/E318A及IgG4-L236E)而得。WO2008/092117記載含靜默Fc區之抗體，其含有依照EU編號法之取代G236R/L328R 、 L235G/G236R 、 N325A/L328R或N325L/L328R 。WO2000/042072記載含靜默Fc區之抗體 ，其包括以下一或多個位置之取代:EU233 (依照EU編號法之233位)、EU234、EU235及EU237。WO2009/011941記載含靜默Fc區之抗體，其缺少EU231至EU238之殘基。Davis et al. (J. Rheum. 34(11):2204-2210 (2007))記載帶有靜默Fc區之抗體 ，包括取代C220S/C226S/C229S/P238S。Shields et al. (J. Biol. Chem. 276(9):6591-6604 (2001))記載含靜默Fc區之抗體，其含有取代D265A。此等胺基酸殘基之修飾亦可適當地導入到揭示B之Fc區變體。

【0352】 表達為"對效應子受體之結合弱"可以指效應子受體結合活性，相

較於天然的IgG或含天然的IgG Fc區之抗體，少於例如95%或更少、宜為90%或更少、85%或更少、80%或更少、75%或更少、更宜為70%或更少、65%或更少、60%或更少、55%或更少、50%或更少、45%或更少、40%或更少、35%或更少、30%或更少、25%或更少、20%或更少、15%或更少、10%或更少、9%或更少、8%或更少、7%或更少、6%或更少、5%或更少、4%或更少、3%或更少、2%或更少或1%或更少。

【0353】 "靜默Fc區"為包括一或多個胺基酸取代、插入、加成、刪除等之Fc區變體，相較於天然的Fc區，對於於效應子受體之結合減小。因為效應子受體結合活性可明顯降低，如此的靜默Fc區將不再結合於效應子受體。靜默Fc區可包括例如含有在選自由以下構成之群組中之一或多個位置有胺基酸取代之Fc區: EU234、EU235、EU236、EU237、EU238、EU239、EU265、EU266、EU267、EU269、EU270、EU271、EU295、EU296、EU297、EU298、EU300、EU324、EU325、EU327、EU328、EU329、EU331、及EU332。此等胺基酸位置之修飾亦可適當地導入到揭示B之Fc區變體。

【0354】 於進一步的實施方案，該靜默Fc區在選自由以下構成之群組之一或多個位置有取代: EU234、EU235、EU236、EU237、EU238、EU239、EU265、EU266、EU267、EU269、EU270、EU271、EU295、EU296、EU297、EU298、EU300、EU324、EU325、EU327、EU328、EU329、EU331、及EU332，宜為選自於由: EU235、EU237、EU238、EU239、EU270、EU298、EU325、及EU329構成之群組，其中，係取代成選自下列之胺基酸殘基:

【0355】 EU234位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Arg、Asn、Asp、Gln、Glu、Gly、His、Lys、Met、Phe、Pro、Ser及Thr。

【0356】 EU235位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Asn、Asp、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Val、

與Arg。

【0357】 EU236位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Asn、Gln、His、Leu、Lys、Met、Phe、Pro及Tyr。

【0358】 EU237位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Asn、Asp、Gln、Glu、His、Ile、Leu、Lys、Met、Pro、Ser、Thr、Val、Tyr、與Arg。

【0359】 EU238位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Asn、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Lys、Thr、Trp、與Arg。

【0360】 EU239位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Gln、His、Lys、Phe、Pro、Trp、Tyr、與Arg。

【0361】 EU265位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Arg、Asn、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、與Val。

【0362】 EU266位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Arg、Asn、Asp、Gln、Glu、Gly、His、Lys、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp及Tyr。

【0363】 EU267位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、His、Lys、Phe、Pro、Trp及Tyr。

【0364】 EU269位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Arg、Asn、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、與Val。

【0365】 EU270位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Arg、Asn、Gln、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、與Val。

【0366】 EU271位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、His、Phe、Ser、Thr、Trp及Tyr。

【0367】 EU295位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Asn、Asp、Gly、His、Phe、Ser、Trp及Tyr。

【0368】 EU296位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Gly、Lys及Pro。

【0369】 EU297位之胺基酸宜為取代成Ala。

【0370】 EU298位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Gly、Lys、Pro、Trp及Tyr。

【0371】 EU300位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Lys及Pro。

【0372】 EU324位之胺基酸宜取代成Lys或Pro。

【0373】 EU325位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Ala、Arg、Gly、His、Ile、Lys、Phe、Pro、Thr、Trp、Tyr、與Val。

【0374】 EU327位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Gln、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、與Val。

【0375】 EU328位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Asn、Gly、His、Lys及Pro。

【0376】 EU329位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Asn、Asp、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val、與Arg。

【0377】 EU330位之胺基酸宜取代成Pro或Ser。

【0378】 EU331位之胺基酸 宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基

酸:Arg、Gly及Lys。

【0379】 EU332位之胺基酸宜取代為選自由下列構成之群組中之胺基酸:Arg、Lys及Pro。

【0380】 靜默Fc區宜可包括:於EU235取代為Lys或Arg、於EU237取代為Lys或Arg、於EU238取代為Lys或Arg、於EU239取代為Lys或Arg、於EU270取代為Phe、於EU298取代為Gly、於EU325取代為Gly，或於EU329取代為Lys或Arg。更宜為靜默Fc區可包括:於EU235取代為精胺酸或於EU239取代為離胺酸。更宜為靜默Fc區可包括L235R/S239K取代。此等胺基酸殘基之修飾亦可適當地導入到揭示B之Fc區變體。

【0381】 於一實施方案，包括揭示B之Fc區變體之抗體只有微弱的補體蛋白結合活性或不結合於補體蛋白。於一些實施方案，補體蛋白為C1q。於一些實施方案，微弱的補體蛋白結合活性係指相較於天然的IgG或包括天然的IgG Fc區之之抗體之補體蛋白結合活性，補體蛋白結合活性降低10倍或更多、50倍或更多或100倍或更多。Fc區之補體蛋白結合活性可利用胺基酸修飾例如胺基酸取代、插入、加成或刪除以降低。

【0382】 於一實施方案，可對於揭示B之Fc區變體或含該Fc區變體之抗體針對其在中性pH範圍及/或在酸性pH範圍之(人)FcRn結合活性以同如上方式進行評估。

【0383】 於一實施方案，一種修飾抗體恆定區以製造揭示B之Fc區變體之方法可依據例如評量數種恆定區之構造同型(IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)以選出在酸性pH範圍之抗原結合活性降低降低/或在酸性pH範圍之解離速率增加的構造同型。替代的方法可基於導入胺基酸取代於天然的IgG構造同型之胺基酸序列以降低在酸性pH範圍 (例如pH 5.8)之抗原結合活性及/或增加在酸性pH範圍之解離速率。抗體恆定區之鉸鏈區序列於不同構造同型(IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4)

有大幅差異，鉸鏈區胺基酸序列之差異顯著影響抗原結合活性。故在酸性pH範圍之抗原結合活性降低及/或在酸性pH範圍之解離速率增加之構造同型可利用依抗原或抗原決定基之類型選擇適當之構造同型以選擇。又因為鉸鏈區胺基酸序列之差異對於抗原結合活性有顯著影響，天然的構造同型之胺基酸序列之胺基酸取代可位在鉸鏈區。

【0384】 於一替代的實施方案，揭示B提供含上述揭示B之Fc區變體的抗體的用途，以加速將已以抗原結合型內化到細胞內之抗體，以抗原游離型釋放到細胞外。在此"將已以抗原結合型內化到細胞內之抗體，以抗原游離型釋放到細胞外"不一定指將已以抗原結合型內化到細胞內之抗體，以抗原游離型完全釋放到細胞外。相較於FcRn結合域修飾前(例如增加此抗體在酸性pH範圍之FcRn結合活性前)，有部分抗體以抗原游離型完全釋放到細胞外是可接受的。較佳為釋放到細胞外的抗體維持其抗原結合活性。

【0385】 用語"從血漿消除抗原之能力"或同等用語，可以指當抗體被投予或在活體內分泌，從血漿消除抗原的能力。故"此抗體從血漿消除抗原的能力增加"可以指若投予抗體，相較於修飾其FcRn結合域前，則從血漿消除抗原之速率增加。抗體能血漿消除抗原之活性增加可藉由例如於活體內投予可溶性抗原及此抗體，並於投予後測量血漿中之可溶性抗原濃度以評估。該可溶性抗原可為結合抗體或抗體無結合之抗原，濃度可各由"血漿中之之抗體結合之抗原濃度"及"血漿中之抗體無結合之抗原濃度"。後者和"血漿中之游離的抗原濃度"為同義。"血漿中之總抗原濃度"可指結合抗體之抗原濃度與無結合抗體之抗原濃度之總和。

【0386】 於一替代的實施方案，揭示B提供一種延長含揭示B之Fc區變體之抗體的血漿滯留時間的方法。天然人IgG可結合於來自非人動物之FcRn。例如因為天然人IgG比起人FcRn可更強地結合於小鼠FcRn (Ober et al., Intl. Immunol. 13(12):1551-1559 (2001))，此抗體投予給小鼠以評量此抗體之性質。或者例如本

身的FcRn基因破壞但替換並表現人FcRn基因為轉殖基因的小鼠(Roopenian et al., Meth.Mol. Biol. 602:93-104 (2010))亦適合評估此抗體。

【0387】 在此記載之揭示A與B之範疇內，可以決定未結合於抗體之游離的抗原之血漿濃度，或游離的抗原濃度相對於總抗原濃度之比值(例如Ng et al., Pharm. Res. 23(1):95-103 (2006))。或者若抗原在活體內顯示特定功能，是否此抗原係結合於會中和此抗原功能之抗體(拮抗性分子)可藉由測試是否抗原功能被中和以評估。是否此抗原功能被中和，可藉由測量反映此抗原功能之特定之活體內的標記以評估。是否抗原係結合於會活化抗原功能之抗體 (促效性分子)，可藉由測量反映此抗原功能之特定之活體內的標記以評估。

【0388】 針對測量無特殊限定，例如可決定血漿中之游離的抗原濃度、決定血漿中之游離的抗原相對血漿中之總抗原量之比值，及活體內標記測量;但測量宜在抗體投予後某一期間後實施。於揭示B之上下文，"在抗體投予後某一期間後"未特別限制，此期間可適當地由該技術領域中有通常知識者依據投予的抗體的性質等決定，包括例如抗體投予後1天、3天、7天、14天或28天。在此用語"血漿抗原濃度"可指"血漿中之總抗原濃度"，係結合抗體之抗原濃度與無結合抗體之抗原濃度之總和，或指"血漿中之游離的抗原濃度"，係無結合抗體之抗原濃度。

【0389】 抗原對抗體之莫耳比可以使用公式C = A/B計算，值A係在各時點的抗原的莫耳濃度，值B係在各時點的抗體的莫耳濃度，值C係在各時點，每莫耳濃度抗體的抗原的莫耳濃度(抗原/抗體之莫耳比)。

【0390】 C值越小代表每抗體消除抗原的效率越高，C值越大代表每抗體消除抗原的效率越低。

【0391】 於一些態樣，當投予揭示B之抗體，相較於投予包括天然的人IgG Fc區作為人FcRn結合域之參考抗體，抗原/抗體之莫耳比降低2倍、5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、200倍、500倍或1,000倍或更多。

【0392】 血漿中之總抗原濃度或抗原/抗體之莫耳比減少可以使用該技術領域已知的方法評估，例如WO2011/122011之實施例6、8、與13 記載之方法。更具體而言，若於揭示B之關注抗體未和小鼠配對抗原交叉反應，可依據抗原-抗體共注射模型或融合模型中之穩態抗原使用人FcRn 基因轉殖小鼠品系32或276 (Jackson Laboratories, Methods Mol. Biol. 602:93-104 (2010))以評估。當此抗體和小鼠配對抗原交叉反應，可簡單地注射此抗體到人FcRn基因轉殖小鼠品系32或276 (Jackson Laboratories)以評估。於共注射模型，係將抗體與抗原之混合物對於小鼠投予。於融合模型之穩態抗原，係將填裝抗原溶液的融合泵移植到小鼠內以達成血漿中之抗原濃度一定，然後將此抗體注射到小鼠內。所有測試抗體以同劑量投予。血漿中之總抗原濃度、血漿中之游離的抗原濃度，及血漿中之抗體濃度可於適當的時點測量。

【0393】 為了評估揭示B之抗體之長期效果，可在投予後2天、4天、7天、14天、28天、56天或84天測量血漿中之總或游離的抗原濃度或抗原/抗體之莫耳比。換言之，為了評量此抗體之性質，可藉由投予後2天、4天、7天、14天、28天、56天或84天測量血漿中之總或游離的抗原濃度或抗原/抗體之莫耳比，以決定在長時間之血漿中之抗原濃度。是否血漿中之抗原濃度或抗原/抗體之莫耳比因為此抗體降低，可如上述在一或多個時點藉由評量如此的降低而決定。

【0394】 為了評估揭示B之抗體之短期效果，可於投予後15分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時、12小時或24小時測量血漿中之總或游離的抗原濃度或抗原/抗體之莫耳比。換言之，為了評估此抗體之性質，可以於投予後15分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時、12小時或24小時測量血漿中之總或游離的抗原濃度或抗原/抗體之莫耳比以決定短期間的血漿中之抗原濃度。當難決定人之血漿滯留時，可依在小鼠之血漿滯留預測(例如正常小鼠、人抗原-表現基因轉殖小鼠或人FcRn-表現基因轉殖小鼠)或猴(例如馬來猴)。

【0395】 於一替代的實施方案，揭示B係關於包括如上述揭示B之Fc區變體之抗體。此抗體之各種實施方案於在此記載之揭示A與B的範疇內，除非和上下文不一致，可無違該技術領域一般技術知識而應用。

【0396】 於一實施方案，包括揭示B之Fc區變體之抗體有用於作為治療性抗體以供治療患自體免疫疾病、移植物排斥(移植物對向寄主病)、其他發炎性疾病或過敏疾病之病人，如WO2013/046704所記載。

【0397】 於一實施方案，包括揭示B之Fc區變體之抗體可以有經修飾的糖鏈。有經修飾的糖鏈之抗體可包括例如有經修飾的糖化之抗體(WO99/54342)、缺少岩藻糖之抗體(WO00/61739、WO02/31140、WO2006/067847、WO2006/067913)，及有中分的GlcNAc的糖鏈的抗體(WO02/79255)。於一實施方案，此抗體可為去糖化。於一些實施方案，此抗體包括例如在重鏈糖化部位之突變以抑制在此部位之糖化，如WO2005/03175之記載。如此的未糖化的抗體可藉由修飾重鏈糖化部位，即導入依照EU編號法之N297Q或N297A取代，並在適當的寄主細胞表現此蛋白而製造。

【0398】 於一替代的實施方案，揭示B係關於一種組合物或一種醫藥組合物，其包括含如此的Fc區變體之抗體。在在揭示A與B的範疇內記載的組合物或醫藥組合物的各種實施方案除非和上下文不一致，可無違該技術領域一般技術知識而應用。如此的組合物可用於增進血漿滯留(在對象內，當本揭示B之抗體係對於對象投予(施用))。

【0399】 於一替代的實施方案，揭示B係關於一核酸，其編碼為Fc區變體或含該Fc區變體之抗體。於在此記載之揭示A與B的範疇內之核酸之各種實施方案，除非和上下文不一致，可無違該技術領域一般技術知識而應用。或者揭示B係關於含此核酸之載體。於在此記載之揭示A與B的範疇內之各種實施方案，除非和上下文不一致，可無違該技術領域一般技術知識而應用。或者揭示B係關於

含此抗體之寄主或寄主細胞。於在此記載之揭示A與B的範疇內之各種實施方案，除非和上下文不一致，可無違該技術領域一般技術知識而應用。

【0400】 於一替代的實施方案，揭示B係關於製造包括FcRn結合域之Fc區變體或含該Fc區變體之抗體之方法，包括培養上述寄主細胞或使上述寄主生長，從細胞培養物、寄主分泌的材料收集該Fc區變體或含該Fc區變體之抗體。於此情形，揭示B可包括製造方法，其可選地更包括以下一或多個步驟: (a) 選擇相較於天然IgG之Fc區，於酸性pH條件之FcRn結合活性增進的Fc區變體; (b) 選擇Fc區變體，其相較於天然IgG之Fc區，對於(預先存在)ADA之結合活性於 中性pH條件未顯著增進; (c) 選擇Fc區變體，其相較於天然IgG之Fc區的血漿滯留增加; 及(d) 選擇抗體，其包括能促進從血漿消除抗原之一Fc區變體，比起包括天然IgG之Fc區之參考抗體，可增進從血漿消除抗原。

【0401】 從評估揭示B之Fc區變體之血漿滯留之觀點，不限定，宜為於揭示B製造之含該Fc區變體之抗體及“含該天然IgG之Fc區之參考抗體"彼此相同，只有供比較之Fc區例外。該FcRn可為人FcRn。

【0402】 例如製造包括揭示B之Fc區變體之抗體後，可以將此抗體和包括可為天然的IgG Fc區之參考抗體就於酸性pH條件之FcRn結合活性(例如pH 5.8)使用BIACORE(註冊商標)或其他已知技術比較，以選出在酸性pH條件之FcRn結合活性增加的Fc區變體或含該Fc區變體之抗體。

【0403】 或者例如在製造包括揭示B之Fc區變體之抗體後，可將此抗體和包括為天然IgG Fc區之參考抗體，就於中性pH條件之ADA結合活性藉由電致化學發光(ECL)或已知技術比較，以選出中性pH條件之ADA結合活性未顯著增加之Fc區變體或含該Fc區變體之抗體。

【0404】 或者例如可於製造包括揭示B之Fc區變體之抗體後，將此抗體和包括為天然IgG Fc區之參考抗體，使用來自例如小鼠、大鼠、兔、狗、猴或人之

血漿藉由實施抗體藥動測試以選出已證實會改善對象中之血漿滯留的Fc區變體或含該Fc區變體之抗體。

【0405】 或者例如可於製造包括揭示B之Fc區變體之抗體，將抗體和包括天然的IgG Fc區之參考抗體藉由使用來自例如小鼠、大鼠、兔、狗、猴或人之血漿藉由實施抗體藥動測試，以選出從血漿消除抗原增進的Fc區變體或含該Fc區變體之抗體。

【0406】 或者視需要可將例如上述選擇方法適當地組合。

【0407】 於一實施方案，揭示B係關於一種產製Fc區變體、含FcRn結合域之抗體或含此變體之抗體之方法，此方法包括取代胺基酸以使獲得之Fc區變體或含此變體之此抗體包括 Ala 於434位; Glu、Arg、Ser或Lys於438位;及Glu、Asp或Gln於440位，依照EU編號法。於一額外的實施方案，如此的方法包括取代胺基酸以使獲得之Fc區變體或含此抗體之抗體更包括,依照EU編號法之Ile或Leu於428位及/或Ile、Leu、Val、Thr或Phe於436位。於又一實施方案，依照此方法胺基酸取代成獲得之Fc區變體或含此變體之抗體更包括依照EU編號法之Leu於428位及/或Val或Thr於436位。

【0408】 於一實施方案，揭示B係關於一種產製包括FcRn結合域之Fc區變體之或含此變體之抗體的方法，此方法包括取代胺基酸以使獲得之Fc區變體或含此變體之抗體依照EU編號法包括Ala於434位; Arg或Lys於438位;及Glu或Asp於440位。於一額外的實施方案，如此的方法包括取代胺基酸，以使得獲得之Fc區變體或含此變體之抗體更包括依照EU編號法之Ile或Leu於428位及/或Ile、Leu、Val、Thr或Phe於436位。於又一實施方案，依照此方法之胺基酸取代成依照本發明獲得Fc區變體或含此變體之抗體更包括依照EU編號法之Leu 於428位及/或Val或Thr於436位。

【0409】 於一實施方案，如此的方法包括取代全部在位置434、438與440

之胺基酸成為Ala; Glu、Arg、Ser或Lys;及Glu、Asp或Gln。於一額外的實施方案，該方法包括取代胺基酸，以使得獲得之Fc區變體或含此變體之抗體更包括依照EU編號法之Ile或Leu於428位及/或Ile、Leu、Val、Thr或Phe於436位。於又一實施方案，該胺基酸取代成獲得之Fc區變體或含此變體之抗體依照此方法更包括依照EU編號法之Leu於428位及/或Val或Thr於436位。

【0410】 於一替代的實施方案，揭示B係關於Fc區變體或含該Fc區變體之抗體，係藉由任意上述揭示B之方法以獲得。

【0411】 於一替代的實施方案，揭示B提供一種方法，用以降低在酸性pH(例如pH 5.8)之FcRn結合活性增加之Fc區變體對於(預先存在)ADA結合活性;及一種方法，用於製造在酸性pH之FcRn結合活性增加且預先存在ADA結合活性降低之Fc區變體，包括: (a)提供一抗體，其包括在酸性pH之FcRn結合活性相較於參考抗體為增加的Fc區(變體);及(b)導入於依照EU編號法之Fc區;(i)胺基酸取代成Ala 於434位; (ii)於438位取代成Glu、Arg、Ser及Lys任一者的胺基酸取代;及(iii)於440位取代成Glu、Asp及Gln 任一者的胺基酸取代;(iv)可選地，於428位之胺基酸取代成Ile或Leu;及/或(v)可選地，於436位之胺基酸取代成Ile、Leu、Val、Thr及Phe中之任一者。

【0412】 於一些實施方案，在步驟(a)之Fc域(變體)宜為人IgG Fc域(變體)。又，為了增加在酸性pH之該FcRn結合活性與減少在中性pH範圍(例如pH 7.4)之(預先存在) ADA結合活性，該Fc區(變體)要含有選自由以下構成之群組之胺基酸取代之組合: (a) N434A/Q438R/S440E; (b) N434A/Q438R/S440D; (c) N434A/Q438K/S440E; (d) N434A/Q438K/S440D; (e) N434A/Y436T/Q438R/S440E; (f) N434A/Y436T/Q438R/S440D; (g) N434A/Y436T/Q438K/S440E; (h) N434A/Y436T/Q438K/S440D; (i) N434A/Y436V/Q438R/S440E; (j) N434A/Y436V/Q438R/S440D; (k) N434A/Y436V/Q438K/S440E; (l) N434A/Y436V/Q438K/S440D; (m) N434A/R435H/F436T/Q438R/

S440E; (n) N434A/R435H/F436T/Q438R/S440D; (o) N434A/R435H/F436T/Q438K/S440E; (p) N434A/R435H/F436T/Q438K/S440D; (q) N434A/R435H/F436V/Q438R/S440E; (r) N434A/R435H/F436V/Q438R/S440D; (s) N434A/R435H/F436V/Q438K/S440E; (t) N434A/R435H/F436V/Q438K/S440D; (u) M428L/N434A/Q438R/S440E; (v) M428L/N434A/Q438R/S440D; (w) M428L/N434A/Q438K/S440E; (x) M428L/N434A/Q438K/S440D; (y) M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; (z) M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440D; (aa) M428L/N434A/Y436T/Q438K/S440E; (ab) M428L/N434A/Y436T/Q438K/S440D; (ac) M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440E; (ad) M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440D; (ae) M428L/N434A/Y436V/Q438K/S440E; (af) M428L/N434A/Y436V/Q438K/S440D; (ag) L235R/G236R/S239K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E; 及(ah) L235R/G236R/A327G/A330S/P331S/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E。

【0413】 此方法可可選地更包括: (c)評量是否包括Fc區變體比起參考抗體之結合活性降低之抗體，抗體之(預先存在)ADA結合活性降低。

【0414】 或者此方法可用作增進已以抗原結合型內化到細胞之抗體以抗原游離型釋出到細胞外之方法，而不顯著增加在中性pH此抗體之(現存)ADA結合活性。

【0415】 揭示C

揭示C也係關於抗-IL-8抗體、編碼為此抗體之核酸、含此抗體之醫藥組合物、生產此抗體之方法、及此抗體治療和IL-8關聯之疾病之用途，如以下詳述。以下給予的用語含義適用在揭示C全部，不和該技術領域中有通常知識者之通常技術知識與該技術領域通常知識者已知的實施方案相左。

【0416】 I.揭示C之範疇內的定義

揭示C之範疇內的定義中，"酸性pH" 係指選自例如pH 4.0至 pH 6.5之pH。於一實施方案，酸性pH係指但不限於pH 4.0、pH 4.1、pH 4.2、pH 4.3、pH 4.4、pH

4.5、pH 4.6、pH 4.7、pH 4.8、pH 4.9、pH 5.0、pH 5.1、pH 5.2、pH 5.3、pH 5.4、pH 5.5、pH 5.6、pH 5.7、pH 5.8、pH 5.9、pH 6.0、pH 6.1、pH 6.2、pH 6.3、pH 6.4或pH 6.5。於一實施方案，用語酸性pH 係指pH 5.8。

【0417】 揭示C之範疇內的定義中，"中性pH"可為選自例如pH 6.7至pH 10.0之pH。於一實施方案，中性pH係指但不限於pH 6.7、pH 6.8、pH 6.9、pH 7.0、pH 7.1、pH 7.2、pH 7.3、pH 7.4、pH 7.5、pH 7.6、pH 7.7、pH 7.8、pH 7.9、pH 8.0、pH 8.1、pH 8.2、pH 8.3、pH 8.4、pH 8.5、pH 8.6、pH 8.7、pH 8.8、pH 8.9、pH 9.0、pH 9.5或pH 10.0。於一實施方案，用語中性pH係指pH 7.4。

【0418】 於揭示C使用的用語"IL-8"，若未特別指明，係指從任意脊椎動物、靈長類(例如人、馬來猴、恆河猴)及其他哺乳動物(例如狗與兔)而來的天然的IL-8。用語"IL-8"包括全長IL-8、未處理IL-8以及由於在細胞內處理而得之任意形式的IL-8。用語"IL-8"也包括天然的IL-8的衍生物，例如切割變體或對偶變體。人IL-8之胺基酸序列之例示於SEQ ID NO:66。

【0419】 用語"抗-IL-8抗體"及"結合於IL-8之抗體"係指能以足夠親和性結合IL-8之抗體，此抗體作為標靶IL-8之診斷及/或治療劑為有用。

【0420】 於一實施方案，抗-IL-8抗體對於無關的非IL-8蛋白之結合例如少於此抗體對IL-8之結合之約10%。

【0421】 於揭示C之範疇使用的用語"親和性"一般係指分子(例如一抗體)之單一結合部位與其結合夥伴(例如抗原)間的非共價交互作用的總強度。若非特別指明，於揭示C之範疇使用的用語"結合親和性"係指固有結合親和性，反映出結合配對的成員(例如抗體及抗原)的1:1 交互作用。分子X對其夥伴Y之親和性一般可由解離常數(KD)代表。結合親和性可使用該技術領域已知方法測量，包括於揭示C之範疇之敘述記載者。

【0422】 於某些實施方案，結合於IL-8之抗體之解離常數(KD)可以為例如

≤1000nM、≤100nM、≤10nM、≤1nM、≤0.01nM或≤0.001nM (例如10^{-8} M或更少、從10^{-8} M至10^{-13} M、從10^{-9} M至10^{-13} M)。

【0423】 於揭示C之範疇敘述之用語"抗體" 係以廣義使用，包括但不限定於單株抗體、多株抗體、多專一性抗體 (例如雙專一性抗體)及抗體片段，只要顯示所望抗原結合活性即可。

【0424】 作為參考抗體之"結合於相同抗原決定基"係指阻斷對照抗原向其抗原之結合達例如50%、60%、70%或80%或更多之抗體;及相反地，參考抗體阻斷此抗體向其抗原結合達例如50%、60%、70%或80%或更多。在此可使用例示的競爭分析法但不限定。

【0425】 "嵌合抗體"係指一抗體之重及/或輕鏈之一部分來自一特定來源或物種，其他部分來自不同的來源或物種。

【0426】 "人化"抗體係指一嵌合抗體，包括來自非人HVR之胺基酸殘基及來自人FR之胺基酸殘基。於某些實施方案，人化抗體可包括實質上至少1個，及通常2個可變區，其中全部的(或實質上全部的)HVR(例如CDR)對應於非人抗體，且全部(或實質上全部)該FR對應於人抗體。人化抗體可可選地包括至少一部分來自人抗體之抗體恆定區。

【0427】 於揭示C之範疇敘述之用語"單株抗體"係指從實質上均質之抗體之族群獲得的抗體，即構成族群的個體抗體為相同及/或結合於相同抗原決定基，除非有可能的變體抗體，例如含天然發生之突變或由於單株抗體製造時產生的變體，這些一般係以微量存在。反之，多株抗體製備物一般包括導向不同決定基(抗原決定基)之不同抗體，在單株抗體製備物中的各單株抗體則係導向抗原上的單一決定基。故修飾語"單株"代表從實質上均質之抗體族群獲得的抗體特性，而不解釋為需以特定方法製造此抗體。例如依揭示C使用的單株抗體可利用各種技術製作，包括但不限於融合瘤方法、重組DNA方法、噬菌體呈現方法，

及包括人免疫球蛋白基因位之全部或一部分之基因轉殖動物之方法，如此的方法及其他製作單株抗體之方法將在此記載。

【0428】 於揭示C記載之範疇內，"天然的抗體"係指有各種天然發生之結構之免疫球蛋白分子。於一實施方案，天然的IgG抗體例如為約150,000道爾吞的異四元體糖蛋白，由2條相同輕鏈與2條相同重鏈以雙硫鍵連結而成。從N-向C-端之順序，各重鏈具一可變區(VH)，也稱為可變重鏈域或重鏈可變域，接著是3個一定域(CH1、CH2、與CH3)。同樣地，從N-向C-端之順序，各輕鏈具一可變區(VL)，稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，接著是不變輕鏈(CL)域。抗體輕鏈可依據其不變域之胺基酸序列，指定為兩型中之任一型，即kappa (κ)與lambda (λ)。本揭示C使用的如此的不變域包括任意報告的副型(對偶型)或任意次類別/構造同型。重鏈恆定區包括但不限定於天然IgG之恆定區抗體 (IgG1、IgG2、IgG3、及IgG4)。已知的IgG1對偶基因包括例如IGHG1*01、IGHG1*02、IGHG1*03、IGHG1*04及IGHG1*05 (見imgt.org)，任一者可作為天然的人IgG1序列。不變域序列可來自單一對偶基因或次類別/構造同型或來自多對偶基因或次類別/構造同型。具體而言，如此的抗體包括但不限於CH1來自IGHG1*01，CH2與CH3來自IGHG1*02與IGHG1*01之抗體。

【0429】 揭示C 之範疇內之記載之"效應子功能"係指可歸因於抗體之Fc區之生物學活性，會隨抗體構造同型而改變。抗體效應子功能之例包括: C1q結合及補體依賴性細胞毒性; Fc受體結合;抗體依賴性細胞中介之細胞毒性(ADCC); 吞噬作用(phagocytosis); 細胞表面受體 (例如B細胞受體)之下調;及B細胞活化，但不限於此。

【0430】 揭示C之範疇記載的用語"Fc區"係用於定義免疫球蛋白重鏈之C端區，其含有至少一部分的恆定區。用語包括天然的Fc區與變體Fc區。天然的Fc區係指天然抗體之Fc區。

【0431】 於一實施方案，人IgG 重鏈Fc區從Cys226或Pro230之胺基酸殘基向重鏈的羧基端延伸。但Fc區之C端離胺酸(Lys447)或甘胺酸-離胺酸(殘基446-447)有可能存在或不存在。除非在揭示C之範疇內特別指明，該Fc區或恆定區之胺基酸殘基之編號法係依照EU編號法系統，也稱為EU索引，記載於Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991。

【0432】 揭示C之範疇記載的"框架"或"FR"係指高可變區 (HVR)殘基以外的可變域殘基。可變域之FR由4個FR域組成: FR1、FR2、FR3、與FR4。故HVR與FR序列一般出現在以下序列: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4於VH (或 VL)。

【0433】 揭示C之範疇記載之"人共通框架"係在選擇的人免疫球蛋白VL或VH框架序列中，最普通出現的胺基酸殘基的框架。一般，人免疫球蛋白VL或VH序列之選擇係來自可變域序列之次群。一般，序列之次群係依照Kabat et al., Sequences of proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)之次群。

【0434】 於一實施方案，針對VL之次群為次群κI，如前揭Kabat et al.記載。於一實施方案，針對VH之次群為次群III，如前揭Kabat et al.記載。

【0435】 揭示C之範疇使用的"受體人框架"係一框架，包括來自人免疫球蛋白框架或人共通框架之VL或VH框架之胺基酸序列。"來自"人免疫球蛋白框架或人共通框架之受體人框架可包括其相同胺基酸序列或可包括已有的胺基酸序列取代。於一些實施方案，現存胺基酸取代之數目為10或更少、9或更少、8或更少、7或更少、6或更少、5或更少、4或更少、3或更少或2或更少。於一實施方案，VL受體人框架和VL人免疫球蛋白框架序列或人共通框架序列相同。

【0436】 於揭示C之記載之範疇內，用語"可變區"或"不變域"係指涉及結

合此抗體於抗原之抗體重或輕鏈之域。天然的抗體之重鏈與輕鏈之可變區(各為VH與VL)一般有類似結構，各域包括4個保守性框架區(FR)與3個高可變區(HVRs)(見Kindt et al., Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007))。單一VH或VL域足以賦予抗原結合專一性但不限定於此。又，結合於特定抗原之抗體可使用來自抗體之VH或VL域，以篩選互補之VL或VH域以單離，見例如Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991)。

【0437】 在揭示C之記載之範疇使用的用語"高可變區"或"HVR"係指序列有高可變性("互補決定區"或"CDR")及/或形成結構上限定之迴圈("高可變性迴圈")及/或含有抗原接觸殘基("抗原接觸點")之抗體可變域之各區。一般，抗體包括6個高可變區: 3個在VH (H1、H2、H3)，3個在VL (L1、L2、L3)。

【0438】 不限於此，在此，HVR例如: (a) 高可變性迴圈，其中胺基酸殘基為26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3) (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));(b) CDR，其中胺基酸殘基為24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3) (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));(c) 抗原接觸點，其中胺基酸殘基為27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3) (MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996));及(d) 組合(a)、(b)及/或(c)，包括HVR 胺基酸殘基 46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及94-102 (H3)。

【0439】 若無特別指明，HVR及其他可變區之殘基 (例如FR 殘基)係依前揭Kabat et al.編號。

【0440】 在揭示C之記載之範疇內，"個體"為哺乳動物。哺乳動物包括但

不限於馴養動物(例如牛、羊、貓、狗及馬)、靈長類(例如，人及非人靈長類如猴)、兔及嚙齒類(例如小鼠及大鼠)。於某些實施方案，該“個體"為人。

【0441】 在揭示C之記載之範疇內，"單離的"抗體係已從天然環境的成分分離者。於一些實施方案，抗體已精製成就例如電泳方式(例如SDS-PAGE、等電點聚焦電泳(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或反相HPLC)為純度高於95%或99%。針對評估抗體純度的方法之評論，見例如Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。

【0442】 在揭示C之記載之範疇內，"單離的"核酸係指係已從天然環境的成分分離之核酸分子。單離的核酸包括一般含有此核酸分子的細胞中所含的核酸分子但此係於染色體外存在或存在染色體上和天然染色體位置不同位置的核酸分子。

【0443】 在揭示C之記載之範疇內之"編碼為抗-IL-8抗體之單離的核酸"係指編碼為抗-IL-8抗體重及輕鏈(或其片段)之一或多個核酸分子，包括單一載體或分離的載體中之核酸，及在寄主細胞之一或多個位置存在的細胞。

【0444】 在揭示C之記載之範疇內，用語"寄主細胞"、"寄主細胞株"及"寄主細胞培養物"係可互換地使用，並指已導入了外生性核酸的細胞，包括如此的細胞的後代。寄主細胞包括"轉型體"及"已轉型的細胞"，包括初待轉形細胞及無論其代數的從其而來的後代。後代與其親代細胞不一定核酸內容完全相同，可包括突變。在此也包括篩選出或選擇出和原始轉形細胞有相同功能或生物學活性的突變體後代。

【0445】 在揭示C之記載之範疇內，用語"載體"係指能傳播其連結之另一核酸的核酸分子。用語包括自複製核酸結構之載體，以及導入到寄主細胞並包入其基因體的載體。某些載體能夠引導其可操作地連結的核酸的表現。如此的載體稱為"表現載體"。

【0446】 在揭示C之記載之範疇內，用語"藥品仿單(package insert)"用於指稱客製地包括在醫藥產品的市售包裝的說明書，其含有關於適應症、用法、劑量、投予、組合療法、禁忌症及/或關於使用如此的醫藥產品的用法的警告的資訊。

【0447】 在揭示C之記載之範疇內，關於對照多肽序列之"胺基酸序列同一性百分比(%)"係定義為候選序列中之胺基酸殘基和對照多肽序列中之胺基酸殘基在序列排列後的相同的百分比，為了達成最大的序列同一性百分比，視需要可導入空缺，且不考慮任意保守性取代作為序列同一性之一部分。為了決定胺基酸序列同一性百分比之排列，可利用該技術領域中有通常知識者的能力範圍內的各種方式達成，比如藉由使用公開可得的電腦軟體例如BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign (DNASTAR)軟體或GENETYX(註冊商標) (Genetyx Co., Ltd.)。該技術領域中有通常知識者可決定為了排列序列的適當的參數，包括需達成比對序列之全長之最大排列的任意演算法。為了此目的，胺基酸序列同一性%之值例如使用比較電腦程式ALIGN-2產生。ALIGN-2由Genentech, Inc.製作，原始碼已和使用者文件向U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559提出，已註冊了U.S. Copyright Registration No. TXU510087。ALIGN-2 程式可由Genentech, Inc., South San Francisco, California公開取得或可以由原始碼編譯。ALIGN-2程式應使用UNIX (註冊商標)作業系統編碼，包括數位UNIX (註冊商標)V4.0D。所有的序列比較參數由ALIGN-2程式設定且不改變。

【0448】 使用ALIGN-2於胺基酸序列比較時，給定胺基酸序列A對給定胺基酸序列B (也可說成給定胺基酸序列A針對給定胺基酸序列B有或包括胺基酸序列同一性%)之胺基酸序列同一性%，係以下列方式計算: 分數X/Y之100倍，其中X為利用序列排列程式ALIGN-2對於A與B排列時相同匹配的胺基酸殘基分數，Y為B中之總胺基酸殘基數。將了解:若胺基酸序列A的長度不等於胺基酸序列B的長度，A對B之胺基酸序列同一性%不等於B對A之胺基酸序列同一性%。

除非特別指明，所有的胺基酸序列同一性%值係如在揭示C之記載之範圍證明的使用ALIGN-2電腦程式獲得。

【0449】 在揭示C之記載之範疇內，"醫藥組合物"一般係指用於治療、預防、檢查或診斷疾病的藥劑。"醫藥上可接受之載體" 係指醫藥組合物中之有效成分以外的成分，對於對象係無毒性。如此的醫藥上可接受之載體包括但不限於緩衝劑、賦形劑、安定劑、及保存劑。

【0450】 在揭示C之記載之範疇內使用之"治療" (及其文法上的變化，例如"治療(treat)"或"治療(treating)")係指為了改變待治療之個體天然進程的臨床介入。如此的臨床介入可為預防性或在臨床病變期間實施。治療所望之效果包括但不限於預防疾病發生或再發、減輕症狀、減低任意直接或間接之疾病病理結果、預防轉移、減慢疾病進展速度、疾病狀態的改善或減輕以及預後的緩解或改善。於一實施方案，可使用揭示C之抗體以減慢疾病或病症的進展。

【0451】 在揭示C之記載之範疇內，抗體或醫藥組合物之"有效量"係指如果在劑量和用於實現期望的治療或預防結果所需的時間段使用時有效果之量。

【0452】 II. 組合物及方法

於一實施方案，揭示C係基於使用之針對IL-8之有pH依賴性親和性之抗-IL-8抗體作為醫藥組合物之用途。揭示C之抗體有用於例如診斷或治療IL-8存在多量的疾病。

【0453】 A.抗-IL-8抗體例

於一實施方案，揭示C提供一抗-IL-8抗體，其針對IL-8有pH依賴性親和性。

【0454】 於一實施方案，揭示C提供一抗-IL-8抗體，其針對IL-8有pH依賴性個親和性，包括在以下胺基酸序列中有至少1、2、3、4、5、6、7或8個胺基酸取代之序列: (a) HVR-H1，包括SEQ ID NO:67之胺基酸序列;(b) HVR-H2，包括SEQ ID NO:68之胺基酸序列;(c) HVR-H3，包括SEQ ID NO:69之胺基酸序

列;(d)HVR-L1，包括SEQ ID NO:70之胺基酸序列;(e) HVR-L2，包括SEQ ID NO:71之胺基酸序列;及(f) HVR-L3，包括SEQ ID NO:72之胺基酸序列。

【0455】 於另一實施方案，揭示C提供對於IL-8有pH依賴性親和性之抗-IL-8抗體，在以下至少一胺基酸序列包括至少1個胺基酸取代: (a) HVR-H1，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:67; (b) HVR-H2，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:68; (c) HVR-H3，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:69; (d) HVR-L1，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:70; (e) HVR-L2，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:71;及 (f) HVR-L3，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:72。

【0456】 若非特別指明，該胺基酸可取代成任意其他胺基酸。於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體於選自由以下構成之群組中之位置包括一或多個胺基酸取代:(a)於SEQ ID NO:67之序列之1位之天冬胺酸; (b) 於SEQ ID NO:67之序列之2位之酪胺酸; (c) 於SEQ ID NO:67之序列之3位之酪胺酸; (d) 於SEQ ID NO:67之序列之4位之白胺酸; (e) 於SEQ ID NO:67之序列之5位之絲胺酸; (f) 於SEQ ID NO:68之序列之1位之白胺酸; (g) 於SEQ ID NO:68之序列之2位之異白胺酸; (h) 於SEQ ID NO:68之序列之3位之精胺酸; (i) 於SEQ ID NO:68之序列之4位之天冬醯胺酸; (j) 於SEQ ID NO:68之序列之5位之離胺酸; (k) 於SEQ ID NO:68之序列之6位之丙胺酸; (l) 於SEQ ID NO:68之序列之7位之天冬醯胺酸; (m) 於SEQ ID NO:68之序列之8位之甘胺酸; (n) 於SEQ ID NO:68之序列之9位之酪胺酸; (o) 於SEQ ID NO:68之序列之10位之蘇胺酸; (p) 於SEQ ID NO:68之序列之11位之精胺酸; (q) 於SEQ ID NO:68之序列之12位之麩胺酸; (r) 於SEQ ID NO:68之序列之13位之酪胺酸; (s) 於SEQ ID NO:68之序列之14位之絲胺酸; (t) 於SEQ ID NO:68之序列之15位之丙胺酸; (u) 於SEQ ID NO:68之序列之16位之絲胺酸; (v) 於SEQ ID NO:68之序列之17位之纈胺酸; (w) 於SEQ ID NO:68之序列之18位之離胺酸; (x) 於SEQ ID NO:68之序列之19位之甘胺酸; (y) 於SEQ ID NO:69之序列之1位之麩

胺酸; (z) 於SEQ ID NO:69之序列之2位之天冬醯胺酸; (aa) 於SEQ ID NO:69之序列之3位之酪胺酸; (ab) 於SEQ ID NO:69之序列之4位之精胺酸; (ac) 於SEQ ID NO:69之序列之5位之酪胺酸; (ad) 於SEQ ID NO:69之序列之6位之天冬胺酸; (ae) 於SEQ ID NO:69之序列之7位之纈胺酸; (af) 於SEQ ID NO:69之序列之8位之麩胺酸; (ag) 於SEQ ID NO:69之序列之9位之白胺酸; (ah) 於SEQ ID NO:69之序列之10位之丙胺酸; (ai) 於SEQ ID NO:69之序列之11位之酪胺酸; (aj) 於SEQ ID NO:70之序列之1位之精胺酸; (ak) 於SEQ ID NO:70之序列之2位之丙胺酸; (al) 於SEQ ID NO:70之序列之3位之絲胺酸; (am) 於SEQ ID NO:70之序列之4位之麩胺酸; (an) 於SEQ ID NO:70之序列之5位之異白胺酸; (ao) 於SEQ ID NO:70之序列之6位之異白胺酸; (ap) 於SEQ ID NO:70之序列之7位之酪胺酸; (aq) 於SEQ ID NO:70之序列之8位之絲胺酸; (ar) 於SEQ ID NO:70之序列之9位之酪胺酸; (as) 於SEQ ID NO:70之序列之10位之白胺酸; (at) 於SEQ ID NO:70之序列之11位之丙胺酸; (au) 於SEQ ID NO:71之序列之1位之天冬醯胺酸; (av) 於SEQ ID NO:71之序列之2位之丙胺酸; (aw) 於SEQ ID NO:71之序列之3位之離胺酸; (ax) 於SEQ ID NO:71之序列之4位之蘇胺酸; (ay) 於SEQ ID NO:71之序列之5位之白胺酸; (az) 於SEQ ID NO:71之序列之6位之丙胺酸; (ba) 於SEQ ID NO:71之序列之7位之天冬胺酸; (bb) 於SEQ ID NO:72之序列之1位之麩醯胺酸; (bc) 於SEQ ID NO:72之序列之2位之組胺酸; (bd) 於SEQ ID NO:72之序列之3位之組胺酸; (be) 於SEQ ID NO:72之序列之4位之苯丙胺酸; (bf) 於SEQ ID NO:72之序列之5位之甘胺酸; (bg) 於SEQ ID NO:72之序列之6位之苯丙胺酸; (bh) 於SEQ ID NO:72之序列之7位之脯胺酸; (bi) 於SEQ ID NO:72之序列之8位之精胺酸;及(bj) 於SEQ ID NO:72之序列之9位之蘇胺酸。

【0457】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體在選自由以下構成之群組之位置包括一或多個胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之6位之丙胺酸; (b) 於SEQ ID NO:68之序列之8位之甘胺酸; (c) 於SEQ ID NO:68之序列之9位之酪胺酸;

(d) 於SEQ ID NO:68之序列之11位之精胺酸;及(e) 於SEQ ID NO:69之序列之3位之酪胺酸。

【0458】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括在選自由以下構成之群組之位置之胺基酸取代之組合: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之6位之丙胺酸; (b) 於SEQ ID NO:68之序列之8位之甘胺酸; (c) 於SEQ ID NO:68之序列之9位之酪胺酸; (d) 於SEQ ID NO:68之序列之11位之精胺酸;及(e) 於SEQ ID NO:69之序列之3位之酪胺酸。

【0459】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體在以下位置包括胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之9位之酪胺酸; (b) 於SEQ ID NO:68之序列之11位之精胺酸;及(c) 於SEQ ID NO:69之序列之3位之酪胺酸。

【0460】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體於以下位置包括胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之6位之丙胺酸; (b) 於SEQ ID NO:68之序列之8位之甘胺酸; (c) 於SEQ ID NO:68之序列之9位之酪胺酸; (d) 於SEQ ID NO:68之序列之11位之精胺酸;及(e)於SEQ ID NO:69之序列之3位之酪胺酸。

【0461】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之6位，取代丙胺酸為天冬胺酸; (b) 於SEQ ID NO:68之序列之11位，取代精胺酸為脯胺酸;及(c) 於SEQ ID NO:69之序列之3位，取代酪胺酸為組胺酸。

【0462】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之8位，取代甘胺酸為酪胺酸;及(b) 於SEQ ID NO:68之序列之9位，取代酪胺酸為組胺酸。

【0463】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括: (a) 於SEQ ID NO:68之序列之6位，取代丙胺酸為天冬胺酸; (b) 於SEQ ID NO:68之序列之8位，取代甘胺酸為酪胺酸; (c) 於SEQ ID NO:68之序列之9位，取代酪胺酸為組胺酸; (d) 於SEQ ID NO:68之序列之11位，取代精胺酸為脯胺酸;及(e) 於SEQ ID NO:69之序

列之3位，取代酪胺酸為組胺酸。

【0464】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括 HVR-H2，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:73。

【0465】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括 HVR-H3，包括SEQ ID NO之胺基酸序列:74。

【0466】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括含SEQ ID NO之胺基酸序列:67之HVR-H1，含SEQ ID NO之胺基酸序列:73之HVR-H2，與含SEQ ID NO之胺基酸序列:74之HVR-H3。

【0467】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體在選自由以下構成之群組之位置包括一或多個胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:70之序列之8位之絲胺酸; (b) 於SEQ ID NO:71之序列之1位之天冬醯胺酸; (c) 於SEQ ID NO:71之序列之5位之白胺酸;及(d) 於SEQ ID NO:72之序列之1位之麩醯胺酸。於又一實施方案，此抗-IL-8抗體包括此等取代中任意2、3或全部4種的組合。

【0468】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括 在選自由以下構成之群組之位置之胺基酸取代之組合: (a) 於SEQ ID NO:70之序列之8位之絲胺酸; (b) 於SEQ ID NO:71之序列之1位之天冬醯胺酸; (c) 於SEQ ID NO:71之序列之5位之白胺酸;及(d) 於SEQ ID NO:72之序列之1位之麩醯胺酸。於又一實施方案，此抗-IL-8抗體包括此等取代中任意2、3或全部4種的組合。

【0469】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體於以下位置包括胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:71之序列之1位之天冬醯胺酸; (b) 於SEQ ID NO:71之序列之5位之白胺酸;及(c) 於SEQ ID NO:72之序列之1位之麩醯胺酸。

【0470】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體於以下位置包括胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:70之序列之8位之絲胺酸; (b) 於SEQ ID NO:71之序列之1位之天冬醯胺酸; (c) 於SEQ ID NO:71之序列之5位之白胺酸;及(d) 於SEQ ID NO:72之序

列之1位之麩醯胺酸。

【0471】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括:(a) 於SEQ ID NO:71之序列之1位，取代天冬醯胺酸為離胺酸; (b) 於SEQ ID NO:71之序列之5位，取代白胺酸為組胺酸;及(c) 於SEQ ID NO:72之序列之1位，取代麩醯胺酸為離胺酸。

【0472】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括: (a) 於SEQ ID NO:70之序列之8位，取代絲胺酸為麩胺酸; (b) 於SEQ ID NO:71之序列之1位，取代天冬醯胺酸為離胺酸; (c) 於SEQ ID NO:71之序列之5位，取代白胺酸為組胺酸;及(d) 於SEQ ID NO:72之序列之1位，取代麩醯胺酸為離胺酸。

【0473】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括含SEQ ID NO之胺基酸序列:75之HVR-L2。

【0474】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括含SEQ ID NO之胺基酸序列:76之HVR-L3。

【0475】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括含SEQ ID NO之胺基酸序列:70之HVR-L1、含SEQ ID NO之胺基酸序列:75之HVR-L2與含SEQ ID NO之胺基酸序列:76之HVR-L3。

【0476】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體於以下位置包括胺基酸取代: (a) 於SEQ ID NO:77之序列之55位之丙胺酸; (b) 於SEQ ID NO:77之序列之57位之甘胺酸; (c) 於SEQ ID NO:77之序列之58位之酪胺酸; (d) 於SEQ ID NO:77之序列之60位之精胺酸; (e) 於SEQ ID NO:77之序列之84位之麩醯胺酸; (f) 於SEQ ID NO:77之序列之87位之絲胺酸;及 (g) 於SEQ ID NO:77之序列之103位之酪胺酸。

【0477】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括: (a) 於SEQ ID NO:77之序列之55位，取代丙胺酸為天冬胺酸; (b) 於SEQ ID NO:77之序列之57位，取代甘胺酸為酪胺酸; (c) 於SEQ ID NO:77之序列之58位，取代酪胺酸為組胺酸; (d) 於SEQ ID NO:77之序列之60位，取代精胺酸為脯胺酸; (e) 於SEQ ID NO:77之序

列之84位，取代麩醯胺酸為蘇胺酸; (f) 於SEQ ID NO:77之序列之87位，取代絲胺酸為天冬胺酸; (g) 於SEQ ID NO:77之序列之103位，取代酪胺酸為組胺酸。

【0478】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括含SEQ ID NO之胺基酸序列:78之重鏈可變區。

【0479】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括含SEQ ID NO之胺基酸序列:79之輕鏈可變區。

【0480】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括:重鏈可變區，含SEQ ID NO:78之胺基酸序列;及輕鏈可變區，含SEQ ID NO:79之胺基酸序列。包括含SEQ ID NO:78之胺基酸序列之重鏈可變區及含SEQ ID NO:79之胺基酸序列之輕鏈可變區的此抗-IL-8抗體，可為以pH依賴性方式結合於IL-8之抗-IL-8抗體。包括含SEQ ID NO:78之胺基酸序列之重鏈可變區及含SEQ ID NO:79之胺基酸序列之輕鏈可變區的此抗-IL-8抗體，可為安定地在活體內(例如血漿內)維持IL-8中和活性之抗-IL-8抗體。包括含SEQ ID NO:78之胺基酸序列之重鏈可變區及含SEQ ID NO:79之胺基酸序列之輕鏈可變區的此抗-IL-8抗體，可為有低免疫原性之抗體。

【0481】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於 IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者: (a) HVR-H1，含SEQ ID NO:102之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含SEQ ID NO:103之胺基酸序列; (c) HVR-H3，含SEQ ID NO:104之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含SEQ ID NO:105之胺基酸序列; (e) HVR-L2，含SEQ ID NO:106之胺基酸序列;及 (f) HVR-L3，含SEQ ID NO:107之胺基酸序列。

【0482】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於 IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者: (a) HVR-H1，含SEQ ID NO:108之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含 SEQ ID NO之胺基酸序列:109; (c) HVR-H3，含 SEQ ID NO:110之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含 SEQ

ID NO:111之胺基酸序列; (e) HVR-L2，含 SEQ NO ID :112之胺基酸序列;及 (f) HVR-L3，含 SEQ ID NO:113之胺基酸序列。

【0483】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者: (a) HVR-H1，含SEQ ID NO:114之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含SEQ ID NO:115之胺基酸序列; (c) HVR-H3，含SEQ ID NO:116之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含SEQ ID NO:117之胺基酸序列; (e) HVR-L2，含SEQ ID NO:118之胺基酸序列;及(f) HVR-L3，含SEQ ID NO:119之胺基酸序列。

【0484】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者: (a) HVR-H1，含SEQ ID NO:120之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含SEQ ID NO:121之胺基酸序列; (c) HVR-H3，含SEQ ID NO:122之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含SEQ ID NO:123之胺基酸序列;(e) HVR-L2，含SEQ ID NO:124之胺基酸序列;及(f) HVR-L3，含SEQ ID NO:125之胺基酸序列。

【0485】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者:(a) HVR-H1，含SEQ ID NO:126之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含SEQ ID NO:127之胺基酸序列; (c) HVR-H3，含SEQ ID NO:128之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含SEQ ID NO:129之胺基酸序列; (e) HVR-L2，含SEQ ID NO:130之胺基酸序列;及(f) HVR-L3，含SEQ ID NO:131之胺基酸序列。

【0486】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者: (a) HVR-H1，含SEQ ID NO:132之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含SEQ ID NO:133之胺基酸序列; (c) HVR-H3，含SEQ ID NO:134之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含SEQ ID

NO:135之胺基酸序列; (e) HVR-L2，含SEQ ID NO:136之胺基酸序列;及(f) HVR-L3，含SEQ ID NO:137之胺基酸序列。

【0487】 於一替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體亦包括對於IL-8有pH依賴性親和性且在下列胺基酸序列中之至少任一者含有至少1個胺基酸取代者: (a) HVR-H1，含SEQ ID NO:138之胺基酸序列; (b) HVR-H2，含SEQ ID NO:139之胺基酸序列; (c) HVR-H3，含SEQ ID NO:140之胺基酸序列; (d) HVR-L1，含SEQ ID NO:141之胺基酸序列; (e) HVR-L2，含SEQ ID NO:142之胺基酸序列;及(f) HVR-L3，含SEQ ID NO:143之胺基酸序列。

【0488】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體有IL-8中和活性。IL-8中和活性 係指抑制IL-8之生物學活性的活性，或可指抑制IL-8之受體結合之活性。

【0489】 於替代的態樣，揭示C之抗-IL-8抗體為以pH依賴性方式結合於IL-8之抗-IL-8抗體。於揭示C之上下文，以pH依賴性方式結合於IL-8之抗-IL-8抗體，係指一抗體，其在酸性pH針對IL-8之結合親和性相較於在中性pH針對IL-8之結合親和性降低。例如pH依賴性抗-IL-8抗體包括針對IL-8在中性pH比起在酸性pH有較高親和性之抗體。於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體在中性pH之IL-8親和性相較於在酸性pH之親和性大至少2倍、3倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、65倍、70倍、75倍、80倍、85倍、90倍、95倍、100倍、200倍、400倍、1000倍、10000倍或更多。結合親和性可使用以下方式測量但不限定，表面電漿子共振方法(比如 BIACORE(註冊商標))。結合速率常數(kon)與解離速率常數 (koff)可依據簡單一對一Langmuir結合模型，藉由同時擬合結合與解離感應圖而使用BIACORE(註冊商標) T200 Evaluation Software (GE Healthcare) 計算。平衡解離常數 (KD)係以koff/kon之比值計算。為了篩選依賴pH改變結合親和性之抗體，未特別限定，可使用ELISA、動力排除分析法 (KinExA™)等以及表面電漿子共振方法 (比如 BIACORE(註冊

商標))。pH依賴性IL-8結合能力係指以pH依賴性方式結合至IL-8之性質。同時，是否一抗體能結合於IL-8多次，可依記載於為WO2009/125825之方法評估。

【0490】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體針對IL-8在中性pH有小的解離常數(KD)。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在中性pH之解離常數例如為0.3 nM或更少但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在中性pH之解離常數為例如0.1 nM或更少但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在中性pH之解離常數為例如0.03 nM或更少但不限定於此。

【0491】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體針對IL-8在pH 7.4有小的解離常數(KD)。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在pH 7.4之解離常數(KD)為例如0.3 nM或更少但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在pH 7.4之解離常數為例如0.1 nM或更少但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在pH 7.4之解離常數為例如0.03 nM或更少但不限定於此。

【0492】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體針對IL-8 在酸性pH有大解離常數(KD)。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在酸性pH之解離常數為例如3 nM或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在酸性pH之解離常數為例如10 nM或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在酸性pH之解離常數為例如30 nM或更多但不限定於此。

【0493】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體針對IL-8在pH 5.8有大的解離常數(KD)。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在pH 5.8之解離常數為例如3 nM或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在pH 5.8之解離常數為例如10 nM或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體針對IL-8在pH 5.8之解離常數為例如30 nM或更多但不限定於此。

【0494】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體針對IL-8之結合親和性於在中性pH大於在酸性pH。

【0495】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體之介於酸性pH與中性pH之解離常數比，即[KD (酸性pH)/KD (中性pH)]，為例如30或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體之介於酸性pH與中性pH之解離常數比，即[KD (酸性pH)/KD (中性pH)]，為例如100或更多，例如200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000或9500但不限定於此。

【0496】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體之介於pH 5.8與pH 7.4之解離常數比，即[KD (pH 5.8)/KD (pH 7.4)]為30或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體之介於pH 5.8與pH 7.4之解離常數比，即[KD (pH 5.8)/KD (pH 7.4)]為例如100或更多，例如200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000或9500但不限定於此。

【0497】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體在酸性pH有大的解離速率常數(koff)。於一實施方案，揭示C之抗體在酸性pH之解離速率常數為例如0.003 (1/s)或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體在酸性pH之解離速率常數為例如0.005 (1/s)或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體在酸性pH之解離速率常數為例如0.01 (1/s)或更多但不限定於此。

【0498】 於一實施方案，宜為揭示C之抗-IL-8抗體於pH 5.8有大的解離速率常數(koff)。於一實施方案，揭示C之抗體在pH 5.8之解離速率常數為例如0.003 (1/s)或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體在pH 5.8之解離速率常數為例如0.005 (1/s)或更多但不限定於此。於一實施方案，揭示C之抗體在pH 5.8之解離速率常數為例如0.01 (1/s)或更多但不限定於此。

【0499】 於一實施方案，宜為此揭示C之抗-IL-8抗體在溶液中(例如PBS)安定地維持IL-8中和活性。是否在溶液穩定地維持活性，可藉由測量加到溶液之

揭示C之抗體於特定溫度保存特定期間前與後的IL-8中和活性以評量。於一實施方案，保存期間為例如1、2、3或4週但不限定於此。於一實施方案，保存溫度為例如25℃、30℃、35℃、40℃或50℃但不限定於此。於一實施方案，保存溫度為例如40℃但不限定於此;及保存期間為例如2週但不限定於此。於一實施方案，保存溫度為例如50℃但不限定於此;及保存期間為例如1週但不限定於此。

【0500】 於一實施方案，宜為此揭示C之抗-IL-8抗體在活體內(例如血漿)穩定地維持IL-8中和活性。是否在活體內穩定地維持活性，可藉由測量加到動物(例如小鼠)或人之血漿之揭示C之抗體於特定溫度保存特定期間前與後的IL-8中和活性以評量。於一實施方案，保存期間為例如1、2、3或4週但不限定於此。於一實施方案，保存溫度為例如25℃、30℃、35℃或40℃但不限定於此。於一實施方案，保存溫度為例如40℃但不限定於此;及保存期間為例如2週但不限定於此。

【0501】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體之細胞攝取(cellular uptake)速率，於此抗體和IL-8在細胞外(例如血漿)形成複合體時大於抗體單獨時。IL-8揭示C之抗體當和IL-8複合時，比起未和IL-8複合時更容易從進入到細胞。

【0502】 於一實施方案，宜為預測之揭示C之抗-IL-8抗體之免疫原性，即預測於人寄主，為降低。"低免疫原性"可意指但不限定於例如當投予足量抗-IL-8抗體足夠期間以達成治療效果之至少一半或更多個體之活體內，未誘發免疫反應。誘發免疫反應可包括產生抗藥抗體。"低抗藥抗體產生"和"低免疫原性"可互換使用。人之免疫原性水平利用T細胞抗原決定基預測程式評量。如此的T細胞抗原決定基預測程式包括Epibase (Lonza)、iTope/TCED (Antitope)、EpiMatrix (EpiVax)等。EpiMatrix為預測關注蛋白之序列之免疫原性的系統，係利用將欲分析免疫原性的蛋白之胺基酸序列以切斷而自動設計胜肽片段的序列，然後計算其結合8個主要MHC類別II對偶基因的能力(DRB1*0101、DRB1*0301、DRB1*0401、DRB1*0701、DRB1*0801、DRB1*1101、DRB1*1301及DRB1*1501)

(De Groot et al., Clin. Immunol. 131(2):189-201 (2009))。抗-IL-8抗體之胺基酸序列之已修飾的胺基酸之序列，可以使用上述T細胞抗原決定基預測程式分析以設計有降低免疫原性之序列。降低此揭示C之抗-IL-8抗體之免疫原性之胺基酸修飾之較佳部位包括但不限於示於SEQ ID NO:78之抗-IL-8抗體之重鏈序列中，依照Kabat編號法之81及/或82b位之胺基酸。

【0503】 於一實施方案，揭示C提供相較於使用參考抗體供增進從個體消除IL-8之方法，包括對於該個體投予揭示C之抗-IL-8抗體。於一實施方案，係揭示C之抗-IL-8抗體相較於使用參考抗體供增進從個體消除IL-8之用途。於一實施方案，揭示C係關於揭示C之抗-IL-8抗體相較於使用參考抗體供增進從個體消除IL-8之用途。於一實施方案，揭示C係關於揭示C之抗-IL-8抗體在製造醫藥組合物之用途，以供相較於使用參考抗體，增進從活體消除IL-8。於一實施方案，揭示C係關於醫藥組合物，其包括相較於使用參考抗體，增進從活體消除IL-8之揭示C之抗-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C係關於相較於使用參考抗體，增進從活體消除IL-8之方法，包括對於一對象投予揭示C之抗-IL-8抗體。於揭示C之實施方案，參考抗體係指:為了獲得此揭示C之抗體之抗-IL-8抗體修飾前，或IL-8結合親和性在酸性與中性pH皆強的抗體。參考抗體可為一抗體，含SEQ ID NO之胺基酸序列:83與84或SEQ ID NO:89與87。

【0504】 於一實施方案，揭示C提供一種醫藥組合物，包括揭示C之抗-IL-8抗體，特徵為此揭示C之抗-IL-8抗體結合於IL-8，然後結合於胞外基質。於一實施方案，揭示C係關於揭示C之抗-IL-8抗體製造醫藥組合物之用途，特徵為此揭示C之抗-IL-8抗體結合於IL-8，然後結合於胞外基質。

【0505】 於上述任一實施方案，此抗-IL-8抗體可為人化抗體。

【0506】 於一態樣，此揭示C之抗體包括上述任一實施方案之重鏈可變區與上述任一實施方案之輕鏈可變區。於一實施方案，此揭示C之抗體包括SEQ ID NO:78

之重鏈可變區及SEQ ID NO:79之輕鏈可變區，且可包括其序列之轉譯後修飾。

【0507】 於另一態樣，依上述任一實施方案之抗-IL-8抗體可單獨或組合包括在以下第1至7部分記載的特性。

【0508】 1. 嵌合抗體與人化抗體

於某些實施方案，於揭示C提供之抗體可為嵌合抗體。有些嵌合抗體記載在例如美國專利號No. 4,816,567;及 Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)。於一例，嵌合抗體可包括非人可變區(例如來自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人靈長類例猴)之可變區，與人恆定區。

【0509】 於某些實施方案，嵌合抗體為人化抗體。一般，非人抗體係人化以降低於人之免疫原性，而保留親代非人抗體之專一性與親和性。一般，人化抗體包括一或多個可變區，其中HVR例如CDR (或其部分)來自非人抗體，FR (或其部分) 來自人抗體序列。人化抗體可選地也包括人恆定區之至少一部分。於一些實施方案，人化抗體中之一些FR殘基可取代為對應之非人抗體(例如其HVR 殘基之來源抗體)之殘基，以例如保持或改良抗體專一性或親和性。

【0510】 人化抗體及製作方法在例如Almagro et al., Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)有評論，且記載於例如Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 美國專利號5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321、與7,087,409; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (記載專一性決定區(SDR)移植); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (記載"再表面化(resurfacing)"); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (記載"FR 拖曳");及 Osbourn et al.,Methods 36:61-68 (2005) 及 Klimka et al., Br. J. Cancer 83:252-260 (2000) (記載對於FR 拖曳“導引的選擇"法)。

【0511】 可用於人化的人框架區包括但不限於使用“最佳適合(best-fit)"方法選出的框架區(見例如Sims et al., J. Immunol. 151:2296 (1993));由輕或重鏈可變

區之特定次群之人抗體共通序列而來的框架區(見例如Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992);及Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993));及來自篩選FR庫之框架區(見例如Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)及Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

【0512】 2. 抗體片段

於某些實施方案，於揭示C提供的抗體可抗體片段。抗體片段包括但不限於Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv及scFv片段及其他下述片段。關於某抗體片段之評論，見Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)。關於scFv片段之評論，見例如Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 亦見WO 93/16185;及美國專利號5,571,894與5,587,458。

【0513】 雙功能抗體為有2個抗原結合部位之抗體片段，可為雙價或雙專一性。見例如EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003);及Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)。三功能抗體與四功能抗體也記載於Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)。

【0514】 單一域抗體為包括抗體之重鏈可變域之全部或部分或輕鏈可變域之全部或部分的抗體片段。於某些實施方案， 單一域抗體可為人單一域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA; 見例如美國專利號6,248,516 B1)。抗體片段可利用各種技術製作，包括但不限於完整抗體之蛋白質分解消化及藉由重組寄主細胞生產(例如E. coli或噬菌體)，如在揭示C之記載之範疇內所記載。

【0515】 3. 人抗體

於某些實施方案，於揭示C提供之抗體可為人抗體。人抗體可利用該技術領域已知的各種技術製備。Van Dijk與van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001) and Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)記載之人抗體之一般

用語。人抗體可利用對於已修飾之基因轉殖動物投予免疫原以製造回應抗原挑戰之完整人抗體或帶有人可變區之完整抗體。如此的動物一般含有全部或部分的人免疫球蛋白基因位，係將動物(非人)之免疫球蛋白基因位替換，在位在染色體外或隨機整合到動物的染色體內。如此的基因轉殖小鼠中，動物(非人)之免疫球蛋白基因位一般係失活。從基因轉殖動物獲得人抗體之方法之評論，見Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)。也見針對XENOMOUSE™ 技術之美國專利號6,075,181與6,150,584;針對HUMAB™ 技術之美國專利號5,770,429; 針對K-M MOUSE™ 技術之美國專利號7,041,870，及針對VELOCIMOUSE™ 技術之美國專利申請公開號US 2007/0061900。

【0516】 由如此的動物產生的完整抗體的人可變區可進一步利用組合不同的人恆定區以修飾。人抗體也可利用融合瘤為主的方法製備。用於生產人單株抗體之人骨髓瘤與小鼠-人異質骨髓瘤細胞株記載於例如Kozbor, J. Immunol. 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987);及Boerner et al., J. Immunol. 147:86 (1991)。利用人B細胞融合瘤產生的人抗體記載於Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-3562 (2006)。額外的方法包括例如記載於美國專利號7,189,826之針對從融合瘤細胞株製造單株人IgM 抗體之方法，以及例如記載於Ni, Xiandai Mianyixue, 26 (4):265-268 (2006)之用於人-人融合瘤之方法。人融合瘤技術(三元融合瘤技術)也記載於Vollmers et al., Histol. And Histopath. 20(3):927-937 (2005)與Vollmers et al., Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 27(3):185-91 (2005)。人抗體也可藉由單離選自人來源噬菌體呈現庫之Fv選殖體可變域序列以產生。如此的可變域序列可和所望之人不變域組合。從抗體庫選擇人抗體之技術如下述。

【0517】 4. 從庫衍生的抗體

揭示C之抗體可藉由針對抗體以所望活性篩選組合庫以單離。例如已有產生噬菌體呈現庫及篩選擁有所望結合特性之抗體之庫的各種方法。如此的方法在Hoogenboom et al., in Meth.Mol. Biol. 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)，及例如McCafferty et al., Nature 348:552-554 (1990); Clackson et al., Nature 352:624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Meth.Mol. Biol. 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2):299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004);及 Lee et al., J. Immunol. Meth. 284(1-2):119-132 (2004)中評論。

【0518】 於某些噬菌體呈現方法，可將VH與VL編碼序列之庫存利用聚合酶連鎖反應(PCR)分別選殖，並隨機地於噬菌體庫重組。對於獲得之噬菌體庫針對抗原結合噬菌體篩選，如Winter et al., Ann. Rev. Immunol. 12:433-455 (1994)記載。噬菌體一般呈現抗體片段，以單一鏈Fv (scFv)片段或之Fab片段形式。

【0519】 或者可將未改變的庫存選殖(例如來自人)以提供針對廣泛之非本身及本身抗原單一來源之抗體，而無須任何免疫，如Griffiths et al., EMBO J. 12:725-734 (1993)所記載。

【0520】 最後，也可藉由選殖未重排的來自幹細胞的V-基因區段，使用含無規序列之PCR引子以編碼高可變CDR3區，並於試管內完成重排，以合成建構未改變的庫(見以下與Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227:381-388 (1992); 記載人抗體噬菌體庫之專利出版物例如包括:美國專利號5,750,373;及美國申請案公開號2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936、與2009/0002360。在此，從人抗體庫單離之抗體或抗體片段視為人抗體或人抗體片段。

【0521】 5. 多專一性抗體

於某些實施方案，依照揭示C提供之抗體可為例如多專一性抗體，例如雙專一性抗體。多專一性抗體係針對至少2個不同部位有結合專一性之單株抗體。

【0522】 於某些實施方案，其中一結合專一性係針對IL-8，其他係針對任意其他抗原。

【0523】 於某些實施方案，雙專一性抗體可結合於在IL-8上的2個不同抗原決定基。雙專一性抗體亦可用於對於表現IL-8之細胞定位細胞毒性劑。雙專一性抗體可為全長抗體或抗體片段的形式。

【0524】 製作多專一性抗體之技術包括但不限於重組共表現有不同專一性之2個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(見Milstein and Cuello, Nature 305:537 (1983)); WO 93/08829;及 Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991))及“突起於孔內(knob-in-hole)" Methods (見美國專利號5,731,168)。多專一性抗體可藉由交聯2或更多抗體或片段，使用靜電操作(electrostatic steering)效果以製備Fc-異二元體分子(WO 2009/089004A1) (美國專利號4,676,980;及 Brennan et al., Science 229:81 (1985))、藉由使用白胺酸拉鏈以製造雙專一性抗體 (Kostelny et al., J. Immunol. 148(5):1547-1553 (1992))、藉由使用"雙功能抗體"技術以製作雙專一性抗體片段 (Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993))、藉由使用單一鏈Fv (scFv)二元體 (Gruber et al., J. Immunol. 152:5368 (1994))或其他方法。三專一性抗體之製備記載於例如Tutt et al., J. Immunol. 147:60 (1991)。

【0525】 有3或更多功能性抗原結合部位之工程化抗體，包括"Octopus 抗體"，也包括於此(見例如US 2006/0025576)。

【0526】 在揭示C之記載之範疇內，此抗體或抗體片段也包括"雙作用Fab"或"DAF"，包括結合於IL-8以及另一不同抗原之一抗原結合部位(見例如US 2008/0069820)。

【0527】 6. 抗體變體

抗體之胺基酸序列變體可藉由導入適當的修飾到編碼為此抗體之核苷酸序列或藉由胜肽合成以製備。如此的修飾包括例如刪除、及/或插入及/或取代此抗體之胺基酸序列之殘基。最終建構物可包括任意刪除、插入與取代之組合，原則是最終建構物為具有揭示C上下文記載之所望性質的抗體。

【0528】 於一實施方案，揭示C提供一抗體變體，其有一或多個胺基酸取代。如此的取代部位可為抗體中之任意位置。保守性取代之胺基酸示於表10，標題為"保守性取代"。會導致較實質的改變之一般取代的胺基酸示於表10，標題為"一般取代"，且於胺基酸側鏈類別之參考有更進一步記載。

【0529】 [表 10]

原始殘基	一般取代	保守性取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine	Leu
Leu (L)	正白胺酸 ; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正白胺酸	Leu

【0530】 胺基酸可依共通側鏈性質分群: (1) 疏水性:正白胺酸、Met、Ala、

Val、Leu、Ile; (2) 中性親水性:Cys、Ser、Thr、Asn、Gln; (3) 酸性:Asp、Glu; (4) 鹼性:His、Lys、Arg; (5) 影響鏈配向之殘基:Gly、Pro;及(6) 芳香性:Trp、Tyr、Phe。

【0531】 非保守性取代會造成此等類別中之一成員變成另一類別。

【0532】 胺基酸插入包括融合包括在多肽N端及/或C端之1、2或3個到100或更多殘基，以及插入一或多個胺基酸殘基到一序列。有如此的末端插入的抗體包括例如帶有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。其他抗體分子之插入變體包括來自N-或C端 融合抗體到酵素(例如ADEPT)或增加抗體血漿半衰期之多肽而得者。

【0533】 7. 糖化變體

於一實施方案，依照揭示C提供之抗體可為糖化抗體。糖化部位可藉由從抗體加入或刪除以改變胺基酸序列，而創造或移除糖化部位。

【0534】 當抗體包括Fc區，附加的糖鏈可改變。由動物細胞產生的無改變抗體一般含有分支、二分支低聚糖，其藉由N-連結到Fc區之CH2域之Asn297 (見Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997))。該低聚糖包括例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺 (GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及岩藻糖，附著於二分支低聚糖結構之”莖”之GlcNAc。於一實施方案，揭示C之抗體之低聚糖經修飾以創製有特定改良性質之抗體變體。

【0535】 8. Fc區變體

於一實施方案，一或多個胺基酸修飾導入到依照揭示C提供之抗體之Fc區，以產生Fc區變體。Fc區變體包括在天然的人Fc區序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之Fc區)有1、2、3或更多胺基酸之修飾(例如取代)者。

【0536】 揭示C之抗-IL-8抗體可包括具有以下5種性質中之至少1種的Fc區，但不限定: (a) 於酸性pH，相對於天然的Fc區之FcRn之結合親和性。針對該Fc區之FcRn之結合親和性增加; (b) 相對於天然的Fc區針對現存ADA之結合親和性，該Fc區針對現存ADA之結合親和性降低; (c) 相對於天然的Fc區之血漿半衰

期，該Fc區之血漿半衰期增加; (d) 相對於天然的Fc區之血漿廓清率，該Fc區之血漿廓清率降低;及 (e) 相對於天然的Fc區針對效應子受體之結合親和性，該Fc區針對效應子受體之結合親和性降低。於一些實施方案，該Fc區有上列性質中的2、3或4種。於一實施方案，Fc區變體包括在酸性pH之FcRn結合親和性增加者。FcRn結合親和性增加之Fc區變體包括但不限於相較於含天然的IgG Fc區之抗體之FcRn結合親和性，FcRn結合親和性增加至多2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、30倍、50倍或100倍之Fc區變體。

【0537】 於一實施方案，Fc區變體包括安全及有利的Fc區變體，其不結合於現存ADA且血漿滯留改善。如揭示C之上下文中所使用，用語"ADA"係指對於治療性抗體上之抗原決定基有結合親和性之內生性抗體。如揭示C之上下文中所使用，用語"現存ADA"係指在對於病患投予治療性抗體前，於病患血中存在的可檢測到的抗藥抗體。預先存在之ADA包括類風濕性因子。針對現存ADA有低結合親和性之Fc區變體包括但不限於，相較於含天然的IgG Fc區之抗體之ADA結合親和性，ADA結合親和性降低至 1/10或更少、1/50或更少或1/100或更少之Fc區變體。

【0538】 於一實施方案， Fc區變體包括針對補體蛋白之結合親和性低或不結合於補體蛋白之Fc區變體。補體蛋白包括C1q。針對補體蛋白之結合親和性低的Fc區變體包括但不限於相較於含天然的IgG Fc區之抗體之補體蛋白結合親和性，針對補體蛋白之結合親和性降低為1/10或更少、1/50或更少或1/100或更少者。

【0539】 於一實施方案，Fc區變體包括針對效應子受體之結合親和性低或針對效應子受體不具結合親和性之Fc區變體。效應子受體包括但不限於FcγRI、FcγRII、與FcγRIII。FcγRI包括但不限定於FcγRIa、FcγRIb、與FcγRIc以及其次類型。FcγRII包括但不限定於FcγRIIa (有2種副型: R131與H131)與FcγRIIb。

FcγRIII包括但不限定於FcγRIIIa (有2種副型: V158與F158)與FcγRIIIb (有2種副型: FcγRIIIb-NA1與FcγRIIIb-NA2)。針對效應子受體之結合親和性低之Fc區變體包括但不限於:相較於含天然的IgG Fc區之抗體之結合親和性，針對效應子受體之結合親和性降低到至少1/10或更少、1/50或更少或1/100或更少之Fc區變體。

【0540】 於一實施方案，Fc區變體包括相較於天然的Fc區，在依照EU編號法之選自以下位置中之任一位置有一或多個胺基酸取代之Fc區:235、236、239、327、330、331、428、434、436、438、與440位。

【0541】 於一實施方案，Fc區變體包括相較於天然的Fc區，在依照EU編號法之235、236、239、428、434、436、438、與440位有一或多個胺基酸取代之Fc區。

【0542】 於一實施方案，Fc區變體包括包括相較於天然的Fc區，在依照EU編號法之235、236、327、330、331、428、434、436、438、與440位有一或多個胺基酸取代之Fc區。

【0543】 於一實施方案，Fc區變體包括有選自由以下構成之群組之一或多個胺基酸取代之Fc區:L235R、G236R、S239K、A327G、A330S、P331S、M428L、N434A、Y436T、Q438R、及S440E。

【0544】 於一實施方案，Fc區變體包括含胺基酸取代M428L、N434A、Y436T、Q438R及S440E之Fc區。

【0545】 於一實施方案，Fc區變體包括含 胺基酸取代L235R、G236R、S239K、M428L、N434A、Y436T、Q438R及S440E之Fc區。

【0546】 於一實施方案，Fc區變體包括含胺基酸取代L235R、G236R、A327G、A330S、P331S、M428L、N434A、Y436T、Q438R、及S440E之Fc區。

【0547】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或

SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可為以pH依賴性方式結合於IL-8之抗-IL-8抗體。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可在活體內(例如血漿)內穩定維持IL-8中和活性。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可為免疫原性低之抗體。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可包括在酸性pH相較於天然的Fc區之該FcRn結合親和性，酸性pH (例如pH 5.8)之FcRn結合親和性增加之Fc區。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可包括相較於針對現存ADA之天然的Fc區之結合親和性，針對現存ADA之結合親和性降低之Fc區。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可包括相較於天然的Fc區，血漿中半衰期延長之Fc區。包括SEQ ID NO:80之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之此抗-IL-8抗體可包括相較於天然的Fc區，針對效應子受體之結合親和性降低之Fc區。於又一實施方案，此抗-IL-8抗體包括組合上列性質中之任意2、3、4、5、6全部7種性質。

【0548】 於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可為以pH依賴性方式結合於IL-8之抗-IL-8抗體。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可在活體內(例如血漿中)穩定地維持IL-8中和活性。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可為有低免疫原性之抗體。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可包括相較於天然的Fc區之FcRn結合親和性，在酸性pH之FcRn結合親和性增加之Fc區。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可包括相較於針對現存ADA之天然的Fc區之

結合親和性，針對現存ADA之結合親和性降低之Fc區。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可包括相較於天然的Fc區，血漿中半衰期延長之Fc區。此包括SEQ ID NO:81之胺基酸序列及/或SEQ ID NO:82之胺基酸序列之抗-IL-8抗體可包括相較於天然的Fc區，針對效應子受體之結合親和性降低之Fc區。於又一實施方案，此抗-IL-8抗體包括組合上列性質中之任意2、3、4、5、6全部7種性質。

【0549】 於某些實施方案，揭示C包括一抗體變體，其具有一些但非全部的效應子功能。當有某些效應子功能(比如補體和ADCC)不需要或可刪除，此抗體變體可為理想的候選者。可例行地實施該技術領域已知的試管內及/或活體內細胞毒性分析法以確認CDC及/或ADCC活性之降低/全部喪失。例如可以實施Fc受體(FcR)結合分析法以確認缺少FcγR結合 (因而欠缺ADCC活性)能力但保留FcRn結合能力之抗體。

【0550】 針對中介ADCC與NK細胞之初級培養細胞僅表現FcγRIII，而單核球會表現FcγRI、FcγRII與FcγRIII。表現在血紅素生成細胞上之FcR整理於Ravetch et al., Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)之第464頁之表3。針對評量關注分子之ADCC活性之試管內分析之非限定例記載於美國專利號5,500,362 (見例如Hellstrom. et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986), Hellstrom et al., Proc. Natl Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 美國專利號5,821,337與Bruggemann et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987))。或可採非放射性同位素分析法以評量效應子細胞功能(見例如ACTI(TM) nonradioactive cytotoxic assay for flow cytometry (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA; 及 CytoTox 96™ nonradioactive cytotoxic assay (Promega, Madison, WI))。在如此的分析中有用的效應子細胞包括周邊血單核細胞 (PBMC)及天然殺手(NK)細胞。

【0551】 選擇性或額外地，關注之抗體變體之ADCC活性可於活體內，例

如於動物模型內評量，如Clynes et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)所揭示。亦可實施C1q結合分析法以確認此抗體無法結合C1q並欠缺CDC活性。見例如於WO 2006/029879與WO 2005/100402記載之C1q與C3c結合 ELISA。為了評量補體活化，可實施CDC分析法(見例如Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Meth. 202:163 (1996); Cragg et al., Blood 101:1045-1052 (2003);及 Cragg et al., Blood 103:2738-2743 (2004))。FcRn結合及活體內廓清率/半衰期之決定可使用該技術領域已知方法實施(見例如Petkova et al., Intl. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006))。

【0552】 效應子功能降低之抗體包括238、265、269、270、297、327或329位之Fc區殘基之一或多個取代(美國專利號6,737,056)。如此的Fc區變體包括在265、269、270、297或327位之殘基有2或更多取代的Fc區變體，包括取代265與297位之殘基為丙胺酸之稱為"DANA" Fc區變體 (美國專利號7,332,581)。

【0553】 結合於FcR基改善或減弱之抗體變體記載如下。(見例如美國專利號6,737,056; WO 2004/056312及Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001))。

【0554】 血中半衰期增加及在酸性pH之FcRn結合改善的抗體記載於。US2005/0014934。所記載之抗體包括改善該Fc區對FcRn之結合之一或多個取代的Fc區。如此的Fc區變體包括在Fc區之選自238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434位中之一或多個位置取代者，例如Fc區之434位之取代(美國專利號7,371,826)。

【0555】 其他Fc區變體例亦見Duncan et al., Nature 322:738-40 (1988); 美國專利號5,648,260; 美國專利號5,624,821;及WO 94/29351。

【0556】 9. 抗體衍生物

於某些實施方案，揭示C提供之抗體可進一步修飾成含有該技術領域已知且容易獲得之額外的非蛋白結構。適合衍生此抗體之結構包括但不限於水可溶性聚合物。水可溶性聚合物之例包括但不限於聚乙二醇(PEG)、乙二醇或丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯酮、聚-1, 3-二氧戊環、聚-1,3,6-三[口号]烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚合物或無規共聚物)、聚(n-乙烯基吡咯酮)聚乙二醇、丙基丙二醇均聚物、聚環氧丙烷(prolylpropylene oxide)/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因在水中安定故於工業化有優點。

【0557】 此聚合物可為任意分子量，可為分支或不分支。若有多於一個聚合物時，附著於此抗體之聚合物數可不同，可為相同或不同分子。一般而言，使用於衍生的聚合物數及/或類型，若此抗體衍生物用在限定治療法時，可基於包括但不限於欲改良之抗體之特定性質或功能來決定。

【0558】 於另一實施方案，可提供揭示C之抗-IL-8抗體與非蛋白結構之接合物，可藉由暴露於放射線以選擇性地加熱。於一實施方案，該非蛋白質結構為例如碳奈米管(見例如Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:11600-11605 (2005))。放射線可為任意波長，包括但不限於對人無害但可加熱該非蛋白質結構到會殺死接近此抗體-非蛋白質結構之細胞的溫度。

【0559】 B. 重組方法與組合物

抗IL-8揭示C之抗體可使用例如美國專利號4,816,567記載之重組方法與組合物製作。一實施方案提供在揭示C呈現的編碼為抗-IL-8抗體之單離的核酸。如此的核酸可編碼為包括此抗體之VL之胺基酸序列及/或包括此抗體之VH之胺基酸序列(例如此抗體之輕鏈及/或重鏈)。於又一實施方案，提供包括如此的核酸的一或多個載體(例如表現載體)。於一實施方案，提供包括如此的核酸的寄主細胞。於一實施方案，寄主細胞包括 (例如已被轉形): (1)載體，包括編碼為此抗體

之VL及抗體之VH之核酸，或(2)第1載體，包括編碼為一抗體之VL之核酸;與第2載體，包括編碼為此抗體之VH之核酸。

【0560】 於一實施方案，該寄主為真核(例如中國倉鼠卵巢 (CHO)細胞或淋巴細胞(例如Y0、NS0、SP20細胞))。

【0561】 於一實施方案，提供製造揭示C之抗-IL-8抗體之方法，此方法包括:於表現此抗體之適合條件培養包括編碼為如上述此抗-IL-8抗體之核酸之寄主細胞，並可選地的回收此抗體(例如從寄主細胞或寄主細胞培養物培養基)。

【0562】 為了重組製作抗-IL-8抗體，例如如上述，將編碼為抗體之核酸單離並插入一或多個載體以進一步選殖及/或表現寄主細胞。如此的核酸可輕易地使用習知程序單離及定序(例如使用專一性地結合於編碼為此抗體之重鏈及輕鏈之核酸的寡核苷酸探針)。

【0563】 適合選殖或表現編碼為抗體之載體的寄主細胞包括在揭示C之記載之範疇內記載之原核或真核細胞。例如特別是無須糖化與Fc效應子功能時，可於細菌生產抗體。針對於細菌表現抗體片段與多肽，見例如美國專利號5,648,237、5,789,199、與5,840,523 (亦見Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254，針對表現抗體片段於E. coli)。表現後，可以從可溶性級分之細菌細胞糊將抗體單離，並進一步精製。

【0564】 除了原核生物，真核微生物，例如絲狀真菌或酵母菌，為適合的選殖或表現編碼為抗體之載體的寄主，包括糖化路徑已"人化"之真菌及酵母菌株，其能生產部分或完全人糖化樣式的抗體。見Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004), and Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)。

【0565】 適合表現糖化抗體之寄主細胞也可由多細胞生物而來(無脊椎及脊椎生物)。無脊椎細胞之例包括植物及昆蟲細胞。無特殊限定，可使用桿狀病

毒和昆蟲細胞的組合以轉染草地夜蛾(Spodoptera frugiperda)細胞，已有多數桿狀病毒株被鑑別。

【0566】 可利用植物細胞培養物作為寄主。見美國專利號5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978及6,417,429 (記載為了在基因轉殖植物生產抗體之PL抗體TM技術)。

【0567】 也可利用脊椎動物細胞作為寄主。例如適應成在懸浮液中生長的哺乳動物細胞株為又用。其他有用的哺乳動物寄主細胞例如猴腎CV1株，其由SV40(COS-7)轉形;人胚胎腎細胞株 (293細胞，記載於Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977));幼倉鼠腎細胞 (BHK);小鼠塞托利(sertoli)細胞 (TM4細胞，記載於Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980));猴腎細胞 (CV1);非洲綠猴腎細胞 (VERO-76);人子宮頸癌細胞 (HELA);犬腎細胞 (MDCK);水牛鼠肝細胞 (BRL 3A);人肺細胞 (W138);人肝細胞 (Hep G2);小鼠乳腺瘤 (MMT 060562);TRI細胞，記載於Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982); MRC5細胞;及FS4細胞。

【0568】 其他有用的哺乳動物寄主細胞株包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，包括DHFR-CHO細胞 (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980));及骨髓瘤細胞株，例如Y0、NS0及Sp20，但不限定。針對適合生產抗體之其他哺乳動物寄主細胞株之評8AD6，見Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)。

【0569】 可將藉由在適合抗體表現之條件下培養如上述攜帶編碼此抗體之核酸之寄主細胞所生產的揭示C之抗體從寄主細胞內或外(培養基、乳汁)單離，並精製成實質上為純的均質抗體。一般使用於精製多肽之單離/精製方法可適當地使用以單離並精製此抗體;但此方法不限於上述例。抗體可藉由例如適當地選擇及結合管柱層析、過濾、超過濾、鹽析、溶劑沉澱、溶劑萃取、蒸餾、

免疫沉澱、SDS-聚丙烯醯胺凝膠電泳、等電聚焦、透析、及再結晶以適當地分離及精製，但不限定。層析包括但不限定於親和性層析、離子交換層析、疏水性層析、凝膠過濾層析、反相層析及吸附層析。如此的層析可使用液體層析例如HPLC與FPLC以實施。用在親和性層析之管柱包括但不限於Protein A管柱及Protein G管柱。Protein A 管柱包括但不限於Hyper D、POROS、Sepharose F. F. (Pharmacia)等。

【0570】 針對抗-IL-8抗體之特性，例如上述增加胞外基質結合活性及增進細胞攝取複合體，揭示C提供選擇胞外基質結合活性增加之抗體及細胞攝取複合體增進之抗體之方法。於一實施方案，揭示C提供生產包括對於IL-8之結合活性為pH依賴性方式之可變區之抗-IL-8抗體之方法，包括以下步驟: (a) 評量抗-IL-8抗體與胞外基質之結合; (b) 選擇強力結合於胞外基質之抗-IL-8抗體; (c) 培養包括攜帶編碼為此抗體之核酸的載體的寄主;及 (d)從培養基單離此抗體。

【0571】 和胞外基質之結合可無限制地使用任意方法，只要是該技術領域中有通常知識者已知者即可。例如可使用ELISA系檢測抗體與胞外基質間的結合，其中，此抗體係加在胞外基質固定化板，並添加對抗此抗體之已標記的抗體。或者例如分析可使用電致化學發光(ECL)方法，其中此抗體與釕抗體之混合物係加在胞外基質固定化板，並基於釕之電致化學發光評量此抗體與胞外基質之結合。

【0572】 步驟(a)中用於評量胞外基質結合者的抗-IL-8抗體可為此抗體本身或和IL-8接觸。步驟(b)之"選擇強力結合於胞外基質之抗-IL-8抗體"係指所選之抗-IL-8抗體，在評量胞外基質結合時，基於代表胞外基質與此抗-IL-8抗體之結合的值高於代表胞外基質與參考抗體之結合之值例如2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、50倍、100倍或更多;但比值未特別限制於上例。IL-8存在以外的其他條件宜和評量抗-IL-8抗體與胞外基質間之結合的步驟相

同。用在比較數種修飾之抗-IL-8抗體之對照抗-IL-8抗體可以為未經修飾的抗-IL-8抗體。於此情形，除了存在IL-8以外，其他條件宜相同。具體而言，於一實施方案，揭示C包括從數種未和IL-8接觸的抗-IL-8抗體中選擇代表胞外基質結合之值較高的抗體。於另一實施方案，揭示C包括從數種和IL-8接觸的抗-IL-8抗體中選擇代表胞外基質結合之值較高的抗體。於一替代的實施方案，步驟(b)之"選擇強力結合於胞外基質之抗-IL-8抗體"，係指當評量胞外基質結合時，可基於取決於IL-8之存在，抗體與胞外基質之結合不同來選擇抗體。代表和IL-8接觸之抗-IL-8抗體之胞外基質結合相對於未和IL-8接觸之抗-IL-8抗體之胞外基質結合之比值之值例如2至1000。又此比值之值可為2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000。

【0573】 C. 分析

在揭示C之記載之範疇內提供之抗IL-8抗體可利用該技術領域已知的各種方法就其物理/化學性質或生物學活性鑑別、篩選或定性。

【0574】 1. 結合分析法及其他分析法

於一態樣，此揭示C之抗體可針對其抗原結合活性利用已知方法， 例如ELISA、西方點墨、動力排除分析法 (KinExA™)及表面電漿子共振，使用例如BIACORE (GE Healthcare)裝置評價。

【0575】 於一實施方案，結合親和性可使用BIACORE T200 (GE Healthcare)依以下方式評價。將適量的捕捉蛋白(例如Protein A/G (PIERCE))利用胺偶聯法固定在感應晶片CM4 (GE Healthcare)上，使關注抗體被捕捉。然後注入稀釋的抗原溶液與運行緩衝液(作為參考溶液:例如0.05% tween20、20 mM ACES、150 mM NaCl，pH 7.4)，使抗原分子與感應晶片上捕捉的抗體交互作用。使用10 mM甘胺酸HCl溶液 (pH 1.5)使感應晶片再生。於預定溫度(例如37°C、25°C或20°C)實施量測。結合速率常數kon (1/Ms) 與解離速率常數koff (1/s)，皆為

動力參數，從獲得之感應圖計算出。抗體針對此抗原之KD (M)係基此等常數計算。各參數使用BIACORE T200 Evaluation Software (GE Healthcare)計算。

【0576】 於一實施方案，IL-8可依以下記載定量。將包括小鼠IgG恆定區之抗人IL-8抗體固定於板上，將不和上述抗人IL-8抗體競爭之包括已結合於人化抗-IL-8抗體之IL-8之溶液，加在固定化板。攪拌後，加入生物素化的抗人Igκ輕鏈抗體，使其反應一段期間。然後加入SULFO-Tag標記的鏈黴親和素，使其反應一段期間。然後加入分析緩衝液，立即以SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)測定。

【0577】 2. 活性分析法

於一態樣，提供鑑別有生物學活性之抗-IL-8抗體之分析。生物學活性包括例如IL-8中和活性及阻斷IL-8信號之活性。本揭示C也提供在活體內及/或活體外有如此的生物學活性的抗體。

【0578】 於一實施方案，決定IL-8中和水平之方法未特別限制，也可利用下述方法決定。PathHunter™ CHO-K1 CXCR2 Beta-Arrestin Cell Line (DiscoveRx, Cat.# 93-0202C2)為一人造細胞株，創製成表現已知為人IL-8受體之人CXCR2並於藉由人IL-8接受到信號時發出化學電致發光。當人IL-8加到細胞之培養基時，從此細胞以依賴於添加人IL-8濃度的方式發出化學電致發光。當組合添加人IL-8與抗人IL-8抗體到培養基時，細胞之化學電致發光相較於未添加此抗體時為降低或未能檢測，原因為抗人IL-8抗體能阻斷IL-8信號轉送。具體而言，此抗體之人IL-8中和活性越強，化學電致發光之水平越弱;及此抗體之人IL-8中和活性越弱，化學電致發光之水平越強。故抗人IL-8抗體之人IL-8中和活性可藉由檢查上述差異而評價。

【0579】 D. 醫藥配方

在揭示C記載之範疇內的包括抗-IL-8抗體之醫藥配方可藉由混合有所望程

度之純度的抗-IL-8抗體與一或多個可選地醫藥上可接受之載體以凍乾配方或水溶液配方的形式混合製備(見例如Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))。

【0580】 醫藥上可接受之載體一般在採用的劑量與濃度下對於接受者是無毒性，且包括但不限於緩衝液，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸、及其他有機酸;抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸;保存劑(比如十八基二甲基苄基氯化銨;六甲氯銨(hexamethonium chloride); 苯扎氯銨(benzalkonium chloride); benzethonium chloride; 苯酚、丁酚或苯甲醇; 對羥苯甲酸苯酯，例如對羥苯甲酸甲酯或對羥苯甲酸丙酯; 兒茶酚; 間苯二酚;環己醇; 3-戊醇;及間甲酚);低分子量(少於約10個殘基)多肽;蛋白，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白;親水性聚合物，例如聚乙烯基吡咯酮;胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸;單糖、雙糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合劑，例如EDTA;糖例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇;成鹽相對離子，例如鈉;金屬複合體 (例如Zn-蛋白複合體);及/或非離子性界面活性劑，例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0581】 醫藥上可接受之載體，更包括腸性藥分散劑，例如可溶性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人可溶性PH-20透明質酸酶糖蛋白，例如rHuPH20 (HYLENEX™, Baxter International, Inc.)。某些sHASEGP之例，及包括rHuPH20之使用方法，記載於美國申請案公開號2005/0260186與2006/0104968。於一態樣，sHASEGP係和一或多個糖胺聚糖酶，例如軟骨素酶組合。

【0582】 凍乾抗體配方之例，記載於美國專利號6,267,958。水性抗體配方美國專利號6,171,586與WO2006/044908記載者; WO2006/044908配方包括組胺酸-乙酸緩衝液。

【0583】 揭示C之範疇內的配方也可包括多於1種為了特定適應症之治療

所必要的有效成分，宜為有互補活性而彼此無不利作者。如此的有效成分適合以對目的為有效之量存在組合。

【0584】 可以將有效成分包在微膠囊，例如藉由凝聚技術或界面聚合製備，例如羥甲基纖維素或明膠微膠囊與聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，於膠體藥物遞送系(例如微脂體、白蛋白微球體、微乳化劑、奈米微粒及奈米膠囊)或巨乳化劑中。如此的技術記載於Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)。

【0585】 可製備成持續釋放製備物。持續釋放製備物之適當例包括含本揭示C之抗-IL8抗體之固體疏水性聚合物之半通透性基質，其中此基質是成形物品的形式，例如膜或微膠囊。

【0586】 用於活體內投予之配方一般係無菌。除菌可輕易地藉由以無菌過濾膜過濾以達成。

【0587】 E. 治療方法與組合物

於一些實施方案，揭示C提供之此抗-IL-8抗體係使用在治療方法。

【0588】 於一態樣，提供用為醫藥組合物之抗-IL-8抗體。於一替代的態樣，提供治療IL-8過量存在之疾病的抗-IL-8抗體。於一實施方案，提供用在治療IL-8過量存在之疾病的方法的抗-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C提供提供用在治療IL-8過量存在之疾病(例如由於存在過量IL-8導致之疾病)之個體的方法，包括對於該個體投予有效量的抗-IL-8抗體。於另一實施方案，揭示C提供使用在如此的方法的抗-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C係關於一種醫藥組合物，包括有效量的抗-IL-8抗體，用於治療IL-8過量存在的疾病。於一實施方案，揭示C係關於使用抗-IL-8抗體製造治療IL-8過量存在的疾病之醫藥組合物的用。於一實施方案，揭示C係關於使用有效量之抗-IL-8抗體治療IL-8過量存在之疾病之用途。IL-8過量存在的疾病包括但不限於發炎性皮膚疾病，如發炎性角質炎(牛皮癬等)、異

位性皮炎和接觸性皮炎;自體免疫疾病例如慢性發炎性疾病，包括慢性類風濕性關節炎，系統性紅斑狼瘡（SLE），與Behcet病;發炎性腸疾病例如Crohn氏疾病和潰瘍性結腸炎;發炎性肝病疾病例如B型肝炎、型肝炎、酒精性肝炎、藥物引起之過敏性肝炎;發炎性腎疾病例如腎小球腎炎;發炎性呼吸系統疾病例如支氣管炎和哮喘;慢性發炎性血管疾病例如動脈粥狀硬化;多發性硬化;口腔潰瘍;聲帶炎;人造器官/人工血管所致之發炎;惡性腫瘤例如卵巢癌、肺癌、前列腺癌、胃癌、乳腺癌、黑色素瘤、頭頸部癌、和腎癌;感染引起之敗血症;囊性纖維化;肺纖維化;及急性肺損傷。

【0589】 於一替代的實施方案，揭示C提供用於抑制有生物學活性之IL-8累積之抗-IL-8抗體。"抑制累積IL-8"可藉由防止活體內現存IL-8量增加或減少活體內現存IL-8量以達成。於一實施方案，本揭示C提供一種抗-IL-8抗體，供抑制個體中之IL-8累積以抑制有生物學活性之IL-8累積。在此"活體內存在之IL-8 "可以指和抗-IL-8抗體複合之IL-8或游離的IL-8;或，指總IL-8。在此"活體內存在"可以指"活體內分泌到細胞外"。於一實施方案，揭示C提供抑制有生物學活性之IL-8累積之方法，包括投予有效量之抗-IL-8抗體於一個體之步驟。於一實施方案，揭示C係關於一種醫藥組合物，供抑制有生物學活性之IL-8累積，包括有效量之抗-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C係關於使用抗-IL-8抗體以生產供抑制有生物學活性之IL-8累積之醫藥組合物。於一實施方案，揭示C係關於使用有效量之抗-IL-8抗體以抑制有生物學活性之IL-8累積。於一實施方案，揭示C之抗-IL-8抗體相較於未具pH依賴性結合活性之抗-IL-8抗體，抑制IL-8累積。於上述實施方案，該“個體"宜為人。

【0590】 於一替代的實施方案，揭示C提供一種抗-IL-8抗體，用於抑制血管新生(例如neoangiogenesis)。於一實施方案，揭示C提供抑制個體中血管新生的方法，包括對此抗體投予有效量之抗-IL-8抗體，並提供使用在此方法中的抗

-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C係關於一種醫藥組合物，係供抑制血管新生，包括有效量的抗-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C係關於使用抗-IL-8抗體以生產供抑制血管新生的醫藥組合物。於一實施方案，揭示C係關於使用有效量的抗-IL-8抗體以抑制血管新生於上述實施方案，該“個體"宜為人。

【0591】 於一替代的態樣，揭示C提供一種抗-IL-8抗體，以供抑制促進嗜中性粒細胞遷移。於一實施方案，揭示C提供一種抑制在個體中之嗜中性粒細胞遷移促進的方法，包括對該抗體投予有效量的抗-IL-8抗體;並提供使用於此方法的抗-IL-8抗體。於一實施方案，揭示C係關於一種醫藥組合物，供抑制個體中之促進嗜中性粒細胞遷移。於一實施方案，揭示C係關於使用抗-IL-8抗體以製造抑制在個體中之嗜中性粒細胞遷移促進的醫藥組合物。於一實施方案，揭示C係關於使用有效量之抗-IL-8抗體於抑制在個體中之嗜中性粒細胞遷移促進。 於上述實施方案，該“個體"宜為人。

【0592】 於一替代的實施方案，揭示C提供一種醫藥組合物，包括在此提供的抗-IL-8抗體，例如用於任意治療方法。於一實施方案，醫藥組合物包括於揭示C提供的抗-IL-8抗體及醫藥上可接受之載體。

【0593】 揭示C之抗體可單獨使用或和其他藥劑在療法中組合使用。例如揭示C之抗體可和至少1種額外的治療劑共同投予。

【0594】 揭示C之抗體(及任意附加性治療既)可利用任意合適的方法投予，包括非口服、肺內、及鼻內，若希望局部治療，可進行病灶投予。非口服輸液包括肌內、靜脈內、動脈內、腹腔內或皮下投予。投藥可經任意適合路徑，例如注射，例如靜脈內或皮下注射，部分取決於是否是短暫投予或或長期。各種投藥程序包括但不限於在各種時點單一或多次投予，大丸藥(bolus)投予，及間歇輸液。

【0595】 揭示C之抗體宜依符合優良醫藥實務配方、投藥、給予。在此上

下文考量的因子包括所欲治療的特定疾患、特定要治療的哺乳動物、個體病患的臨床條件、致病原因、該醫藥組合物之投遞部位、投予程序，及其他醫藥處方人員已知因子。此抗體不一定而是可選地和一或多個目前使用在預防或治療關注病症的藥劑一起配方。

【0596】 如此的其他藥劑的有效量取局於配方中的抗體存在量、病症或治療類型，及其他上面討論的因子。通常以在揭示C之記載之範疇內記載之相同劑量、經同樣路徑投予，或在揭示C之記載之範疇內之1至99%之劑量，或在實驗上/臨床上認為適當的任意劑量及任意路徑。

【0597】 為了預防或治療一疾病，揭示C之抗體之適當劑量(當單獨或和一或多個其他附加的治療劑組合)，取決於待治療疾病的類型、抗體類型、疾病嚴重度及進程、是否此抗體變體係為了預防或治療用途投予、前次治療、病患的臨床病歷及對此抗體之反應，及主治醫的判斷。此抗體適合對於病患一次或以一系列治療投予。取決於疾病類型及嚴重度，對病患之初期投藥量可選約1 μg/kg至15 mg/kg (例如0.1 mg/kg至10 mg/kg)抗體，例如單一投予或數次分離投予或連續輸液。取決於上述因子，通常每日劑量約1 mg/kg至 100 mg/kg或更多。數天或更久重複投予時，取決於條件，治療一般持續直到展現所望疾病症狀抑制效果為止。抗體的一般劑量例如在約0.05 mg/kg至約10 mg/kg的範圍。故例如約0.5 mg/kg，例如2.0 mg/kg，例如4.0 mg/kg或例如10 mg/kg (或任意組合)的一或多個劑量可對病患投予。如此的投予可為間歇，例如每一周或每三週(例如如此的方式，病患接受抗體之約2至約20份藥量或約6份藥量)。可以初期投予較高的載入劑量，然後一或多個較低劑量; 但其他投藥方案為有用。療法的進展可由習知技術與分析法輕易地監控。

【0598】 F. 製造的物品

於揭示C另一態樣，本揭示提供製造物品，包括治療、預防及/或診斷上述

病症時有用的材料。如此的製造物品包括容器、標籤或在容器上或和容器關連的藥品仿單。適當的容器包括例如瓶、小玻璃瓶及靜脈內溶液袋。容器可由各種材質製成，例如玻璃或塑膠。如此的容器保持組合物，為本身或和其他對於治療、預防及/或診斷病症有用的其他組合物，也可有無菌出入孔(例如容器可為靜脈內溶液袋或有可被皮下注射針穿過的瓶蓋的小玻璃瓶)。組合物中的至少1種有效成分為揭示C之抗體。標籤或或藥品仿單代表此組合物用於治療選定的病症。

【0599】 又，製造物品可包括:(a) 第1容器，包括含揭示C之抗體之組合物;及(b) 第2容器，包括含附加的細胞毒性劑或不同的治療劑之組合物。揭示C之實施方案之製造物品可更包括藥品仿單，指示此組合物可用於治療特定病症。或者或附加地，此製造物品更包括例如第2(或第3)容器，其包括醫藥上可接受之緩衝液，例如注射用靜菌水(BWFI)、磷酸鹽緩衝之鹽液、林格氏液溶液及葡萄糖溶液。此製造物品可更包括其他銷售或使用者觀點希望的材料，包括其他緩衝液、過濾器、針及針筒。

【0600】 該技術領域中有通常知識者可依該技術領域通常技術知識知道:本揭示C包括全部在此記載之完整實施方案之一或多個之部分或全部的組合，除非在技術上不相容。

【0601】 揭示A、B或C

在此提及的所有技術背景文件包括在此作為參考。

【0602】 如此處所述，詞語"及/或"理解為包括"及/或"前後的組合，包括以此詞語適當連結的用語的組合。

【0603】 雖在此記載之各種要素標註為例如，第1、第2、第3、第4等，應了解此元素不限於此等用語。此等用語只在用於區分要素，應了解在不偏離揭示A、B、與C之範疇，例如第1要素可稱為第2要素，同樣，第2要素可稱為第1

要素。

【0604】 除非明示或除非和上下文不一致，任意在此表達之單數型也包括複數型，且任意在此表達之複數型也包括單數型。

【0605】 在此用語只是為了說明特定實施方案，並不是用來限制本揭示。除非特別指明，所有在此使用的用語(包括技術性及科學性用語)係以該技術領域中有通常知識者對揭示A、B與C相關的通常理解的含意解釋，而不以理想或過度正式的想法解釋。

【0606】 如在此使用的用語，除非上下文明示，"包括"係為了指明存在記載的項目(成員、步驟、要素、數量等);及用語不排除其他項目(成員、步驟、要素、數量等)之存在。

【0607】 本揭示A、B、與C之實施方案係參照圖式記載，圖式為了簡化可能會誇大。

【0608】 除非在上下文有不一致，在此使用的數值係理解為該技術領域中有通常知識者之普通技術知識了解的特定範圍。例如表達"1 mg"，理解為"約1 mg"，可帶有一些偏差。例如表達"1至5項"理解為具體且個別地為"1項、2項、3項、4項、5項"，除非和上下文不一致。

【0609】 以下，將分別地利用實施例1至4與21至23、實施例5至7、19與20及實施例8至19具體說明揭示A、B、與C，但並不意圖限定於此。應了解在以上給定的概括記載內，可以實施各種其他實施方案。

[實施例]

[實施例1]

【0610】 製造等電點值增加的pH依賴性人IL-6受體結合人抗體

WO2009/125825揭示的Fv4-IgG1為以pH依賴性方式結合於人IL-6受體的抗體，包含VH3-IgG1 (SEQ ID NO:24)作為重鏈及VL3-CK (SEQ ID NO:32)作為輕

鏈。為了增加Fv4-IgG1之等電點值，對於Fv4-IgG1之可變區導入胺基酸取代，其減少帶負電的胺基酸(比如天冬胺酸與麩胺酸)的數目，同時增加帶正電胺基酸(比如精胺酸與離胺酸)之數目。具體而言，VH3(High_pI)-IgG1 (SEQ ID NO:25)的產生可藉由:將重鏈VH3-IgG1之依照Kabat編號法之16位之麩胺酸取代為麩醯胺酸、43位之麩胺酸取代為精胺酸、64位之麩醯胺酸取代為離胺酸、105位之麩胺酸取代為麩醯胺酸，以使重鏈的等電點值增加。同樣地，VL3(High_pI)-CK (SEQ ID NO:33)的產生可藉由:將依照Kabat編號法之輕鏈VL3-CK的18位的絲胺酸取代為精胺酸、24位之麩醯胺酸取代為精胺酸、45位之麩胺酸取代為離胺酸、79位之麩胺酸取代為麩醯胺酸、及107位之麩胺酸取代為離胺酸，以使輕鏈的等電點值增加。當於VL3-CK之79位導入取代，即便非為了增加等電點值，涉及取代80位之丙胺酸為脯胺酸及83位之丙胺酸為異白胺酸之修飾被同時導入。

【0611】 以下抗體係依參考實施例2之方法製造:(a) Low_pI-IgG1，包括VH3-IgG1作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (b) Middle_pI-IgG1，包括VH3-IgG1作為重鏈及VL3(High_pI)-CK作為輕鏈;及(c) High_pI-IgG1，包括VH3(High_pI)-IgG1作為重鏈及VL3(High_pI)-CK作為輕鏈。

【0612】 然後使用該技術領域已知方法(見，例如Skoog et al., Trends Analyt. Chem. 5(4): 82-83 (1986))使用GENETYX-SV/RC Ver 9.1.0 (GENETYX CORPORATION)針對各產生的抗體計算理論等電點值。此抗體分子之半胱胺酸之側鏈均假設係用於形成雙硫鍵，半胱胺酸側鏈對於pKa之貢獻係從計算排除。

【0613】 計算出的理論等電點值示於表3。Low_pI-IgG1之理論等電點值為6.39，而Middle_pI-IgG1與High_pI-IgG1各為8.70及9.30，顯示理論等電點值以逐步方式增加。

【0614】 WO2011/122011 揭示 Fv4-IgG1-F11(以下稱為 Low_pI-F11)與Fv4-IgG1-F939(以下稱為Low_pI-F939)之FcRn-中介之攝取進入細胞藉由導入胺

基酸取代到Fv4-IgG1之Fc區而增進，並在中性pH條件賦予FcRn結合能力。又WO2013/125667揭示Fv4-IgG1-F1180(以下稱為Low_pI-F1180)其FcγR-中介之攝取進入細胞藉由導入胺基酸取代到Fv4-IgG1之Fc區而增進，以提升在中性pH條件之FcγR結合能力。同時，藉由在內體的酸性pH條件增加FcRn結合，以增進此抗體之血漿滯留的胺基酸修飾，係導入到Fv4-IgG1-F1180。以下所示抗體係藉由增加含此等新穎Fc區變體之抗體之等電點值而製作。

【0615】 具體而言，將WO2011/122011之VH3-IgG1-F11 (SEQ ID NO:30)與VH3-IgG1-F939(SEQ ID NO:26)、與WO2013/125667之VH3-IgG1-F1180(SEQ ID NO:28)之依照Kabat編號法之16位之麩胺酸取代為麩醯胺酸、43位之麩胺酸取代為精胺酸、64位之麩醯胺酸取代為離胺酸，及105位之麩胺酸取代為麩醯胺酸，以分別製造VH3(High_pI)-F11(SEQ ID NO:31)、VH3(High_pI)-F939(SEQ ID NO:27)、與VH3(High_pI)-F1180 (SEQ ID NO:29)，作為等電點值增加的重鏈。

【0616】 以下抗體係使用這些重鏈依參考實施例2之方法製造:(1) Low_pI-F939，包括VH3-IgG1-F939作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈;(2) Middle_pI-F939，包括VH3(High_pI)- F939作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈;(3) High_pI-F939，包括VH3(High_pI)-F939作為重鏈及VL3(High_pI)-CK作為輕鏈;(4) Low_pI-F1180，包括VH3-IgG1-F1180作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈;(5) Middle_pI-F1180，包括VH3-IgG1-F1180作為重鏈及VL3(High_pI)-CK作為輕鏈;(6) High_pI-F1180，包括VH3(High_pI)-F1180作為重鏈及VL3(High_pI)-CK作為輕鏈;(7) Low_pI-F11，包括VH3-IgG1-F11作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈;及(8) High_pI-F11，包括VH3(High_pI)-F11作為重鏈及VL3(High_pI)-CK作為輕鏈。

【0617】 然後製造的抗體的理論等電點值各使用GENETYX-SV/RC Ver 9.1.0 (GENETYX CORPORATION)藉由和前述類似的方法計算。算出的理論等電點值示於表3。於所有新穎的含有Fc區變體之抗體中，理論等電點值按

Low_pI、Middle_pI與High_pI的順序逐步增加。

【0618】 [表 3]

抗體名	理論 pI
Low_pI-IgG1	6.39
Middle_pI-IgG1	8.70
High_pI-IgG1	9.30
Low_pI-F939	6.67
Middle_pI-F939	8.70
High_pI-F939	9.42
Low_pI-F1180	6.39
Middle_pI-F1180	8.70
High_pI-F1180	9.29
Low_pI-F11	6.39
High_pI-F11	9.28

[實施例2]

【0619】 顯示pH依賴性結合之等電點值增加的抗體的抗原消除效果

(2-1) 等電點經調整的pH依賴性人IL-6受體結合抗體的活體內分析法

如下述，使用實施例1製造的各種pH依賴性人IL-6受體結合抗體實施活體內分析法：Low_pI-IgG1、High_pI-IgG1、Low_pI-F939、Middle_pI-F939、High_pI-F939、Low_pI-F1180、Middle_pI-F1180與High_pI-F1180。

【0620】 將依參考實施例3之方法製備之可溶性人IL-6受體(也稱為"hsIL-6R")、抗人IL-6受體抗體及人免疫球蛋白製備物Sanglopor同時投予於人FcRn基因轉殖小鼠 (B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg line 32 +/+小鼠，Jackson Laboratories; 方法 Mol. Biol. 602: 93-104 (2010))，然後評價此可溶性人IL-6受體之活體內動力學。將含有可溶性人IL-6受體、抗人IL-6受體抗體及Sanglopor之混合溶液(濃度各為5 μg/mL、0.1 mg/mL、與100 mg/mL)，經由尾靜脈以10 mL/kg投予1次。由於抗人IL-6受體抗體的量比起可溶性人IL-6受體足夠過量，假設幾乎所有的可溶性人IL-6受體已結合於此抗體。於投予後15分鐘、7小時、1天、2天、3天、與7天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4°C離心15分鐘以獲得血漿。將分離

的血漿在-20℃或更低溫冷凍保存直到測量。

【0621】 (2-2) 利用電致化學發光方法測量血漿中之可溶性人IL-6受體濃度

小鼠血漿之可溶性人IL-6受體濃度以電致化學發光方法測量。將可溶性人IL-6受體之樣本調整為濃度250、125、62.5、31.25、15.61、7.81或3.90 pg/mL以供製作校正曲線，並分別製備稀釋50倍或更多的小鼠血漿分析法樣本。將樣本和經釕-SULFO-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery)標記的單株抗人IL-6R抗體(R&D)、生物素化的抗人IL-6R 抗體(R&D)、與為人IL-6受體結合抗體之Tocilizumab(CAS號: 375823-41-9)混合，然後於37℃反應隔夜。將Tocilizumab終濃度調整成333 μg/mL。然後將反應溶液分配到Streptavidin Gold Multi-ARRAY板(Meso Scale Discovery)。於室溫再反應1小時後，洗滌此反應溶液。然後立即將Read Buffer T(x4) (Meso Scale Discovery)分配於板中，使用SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)實施測量。可溶性人IL-6受體濃度係使用分析軟體SOFTmax PRO(Molecular Devices)依據校正曲線的回應計算。

【0622】 人FcRn基因轉殖小鼠血漿中之可溶性人IL-6受體濃度於靜脈內投予後的改變，示於第1、2、與3圖。第1圖顯示天然的IgG1恆定區的情形，可變區之等電點值增加，抗原消除效果增進。第2圖顯示已被賦予於中性pH條件結合於FcRn之能力的抗體(F939)，可變區的等電點值增加，抗原消除效果增進。第3圖顯示於中性pH條件之FcγR結合能力增進之抗體(F1180)，可變區的等電點值增加，抗原消除效果增進。

【0623】 於所有的情形中，顯示藉由增加抗體的等電點值，可加速pH依賴性結合抗體消除抗原的速率。亦顯示藉由進一步賦予於中性pH條件對FcRn或FcγR之結合能力的增加，相較於只有pH依賴性結合抗體增加等電點值時，可進一步加快抗原消除的速率(比對第1圖和第2、3圖)。

【0624】 (2-3) 已調整等電點值之pH依賴性人IL-6受體結合抗體之活體內

輸液(infusion)分析法

使用實施例1製作的各種pH依賴性人IL-6受體結合抗體實施以下活體內分析法:Low_pI-IgG1、High_pI-IgG1、Low_pI-F11與High_pI-F11。

【0625】 將含有可溶性人IL-6受體之輸液泵 (MINI-OSMOTIC PUMP模型2004; alzet)皮下移植在人FcRn 基因轉殖小鼠 (B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg line 32 +/+小鼠, Jackson Laboratories; Methods Mol. Biol. 602:93-104 (2010))的背部上以製造可溶性人IL-6受體之血漿濃度維持恆定的模式動物。對於模型動物投予抗人IL-6受體抗體，並於投予後評價此抗體的活體內動力學。

【0626】 具體而言，將依已知方法獲得的單株抗小鼠CD4抗體以20 mg/kg單次注入到尾靜脈以抑制可能由小鼠自體產生的對抗可溶性人IL-6受體的中和抗體。然後將含有92.8 μg/ml可溶性人IL-6受體之輸液泵皮下移植在小鼠背部。移植輸液泵3天後，將抗人IL-6受體抗體以1 mg/kg單次投予於尾靜脈中。於投予抗人IL-6受體抗體後15分鐘、7小時、1天、2天、3天或4天、6天或7天、13或14天、20或21天、及27或28天，從小鼠收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4°C離心15分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-20°C或更低溫冷凍保存直到測量。

【0627】 (2-4) 利用電致化學發光方法測量血漿hsIL-6R濃度

以電致化學發光方法測量小鼠血漿之hsIL-6R濃度。將hsIL-6R之樣本調整為濃度250、125、62.5、31.25、15.61、7.81或3.90 pg/mL以供製作校正曲線，並分別製備稀釋50倍或更多的小鼠血漿分析法樣本。將樣本和經釕-SULFO-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery)標記的單株抗人IL-6R抗體 (R&D)、生物素化的抗人IL-6R抗體 (R&D)、與Tocilizumab混合，然後於37°C反應隔夜。將Tocilizumab終濃度調整成333 μg/mL。然後將反應溶液分配到Streptavidin Gold Multi-ARRAY板 (Meso Scale Discovery)。於室溫再反應1小時後，洗滌此反應溶液。然後立即將Read Buffer T(x4) (Meso Scale Discovery) 分配於板，使用SECTOR Imager 2400

(Meso Scale Discovery)實施測量。hsIL-6R濃度係使用分析軟體SOFTmax PRO (Molecular Devices)依據校正曲線的回應計算。

【0628】 測量到的人IL-6受體濃度的改變示於第4圖。對於其Fc區屬於天然的IgG1 (High_pI-IgG1)的抗體，及此含有對於FcRn之結合在中性pH條件增進的新穎Fc區變體 (High_pI-F11)的抗體兩者，相較於投予低等電點抗體(也稱為"Low_pI")，投予高等電點抗體(也稱為"High_pI")的情形中血漿之可溶性人IL-6受體濃度有所減少。

【0629】 未受制於特定理論，此等實驗獲的的結果也可解釋如下:當投予的抗體的Fc區屬於天然的IgG抗體，攝取進入細胞認為主要是由於非專一性攝取(pinocytosis(胞飲))發生。於此，細胞膜帶負電，所以投予的抗體-抗原複合體的等電點值越高(即整體分子的電荷偏向帶正電)，複合體越易接近細胞膜，越容易發生非專一性攝取。當等電點值增加的抗體和抗原形成複合體，此複合體整體的等電點值比起原始抗體與抗原形成的複合體亦增加;故細胞攝取可增加。故藉由增加顯示pH依賴性抗原結合的抗體的等電點值，可進一步加快從血漿消除抗原的速度或速率，且血漿中之抗原濃度可維持在較低水平。

【0630】 於此等實施例，此抗體之等電點增加係藉由導入減少帶負電的胺基酸數及/或增加帶正電胺基酸數之可能暴露在抗體分子表面上之胺基酸取代，於抗體可變區中。該技術領域中有通常知識者將了解由於如此的等電電增加所獲的的效果並非主要(或實質上)依賴於目標抗原類型或組成此抗體的胺基酸序列，但可預期是取決於等電點值。例如WO2007/114319與WO2009/041643以一般術語記載下列事項。

【0631】 IgG抗體之分子量夠大，所以其主要代謝路徑不涉及腎排泄。已知有Fc之IgG抗體會經由包括血管之內皮細胞的細胞表現的FcRn以補救路徑回收，且因此有長的半衰期，IgG抗體被認為主要是在內皮細胞中代謝。具體而言，

據信非專一地進入內皮細胞的IgG藉由結合於FcRn被回收，而不能結合FcRn的分子被代謝。FcRn結合能力被降低的IgG具有較短的半衰期，反之，可藉由增加它們對FcRn之結合能力延長血半衰期。如此一來，前述控制血中之IgG動力學的方法涉及修飾Fc以改變對於FcRn之結合能力;但WO2007/114319之操作實施例(主要是在FR區取代胺基酸的技術)與WO2009/041643(主要是在CDR區取代胺基酸的技術)顯示不論抗原類型，藉由修飾抗體之可變區之等電點，可不修飾Fc而控制血半衰期。據認為非專一性攝取IgG抗體到內皮細胞的速率取決於帶負電的細胞表面與IgG抗體間的生理化學庫侖交互作用。故降低(增加)IgG抗體之等電點值因而減少(增加)庫侖交互作用，被認為可減少(增加)其非專一性攝取進入內皮細胞，故減少(增加)其在內皮細胞之代謝，進而能控制血漿藥物動力學。因為介於內皮細胞與細胞表面負電之庫侖交互作用是生理化學交互作用，據認為此交互作用不主要取決於此抗體組成胺基酸序列本身。故在此提供的控制血漿藥物動力學的方法不只可套用在特定抗體，也可廣泛使用在含抗體可變區之任意多肽。在此庫侖交互作用的減少(增加)係指表示為引力之庫侖力的減少(增加)，及/或表示為斥力之庫侖力的增加(減少)。

【0632】 用以達成上述者的胺基酸取代可為單一胺基酸取代或多個胺基酸取代之組合。於一些實施方案，提供導入單一胺基酸取代或多個胺基酸取代之組合到暴露於此抗體分子表面位置的方法。或者，導入的該多個胺基酸取代可在構型上彼此靠近。發明人發現，例如當以帶正電胺基酸(宜為精胺酸或離胺酸)取代可能暴露於抗體分子表面之胺基酸，或當使用預先存在帶正電胺基酸(宜為精胺酸或離胺酸)時，宜進一步以帶正電胺基酸取代構形上接近那些胺基酸(於某些情形，甚至一或多個埋於此抗體分子內的胺基酸)的一或更多胺基酸，以獲得在構形上靠近之位置有局部正電簇集的狀態。在此"構型上靠近位置"之定義未特別限制，但例如可指單一胺基酸取代或多個胺基酸取代的導入彼此係在20

埃，宜為15埃或更宜為10埃內。關注的胺基酸取代是否位在暴露於此抗體分子表面的位置，或此胺基酸取代是否位於靠近的位置，可由已知方法例如X射線結晶學加以判定。

【0633】 如此一來，注意等電點值是代表分子整體電荷的一指標，且埋在此抗體分子內的電荷與在此抗體分子表面的電荷係無區分地看待，發明人也設想藉由廣泛及全面的考慮電荷效果以製造抗體分子，不只是等電點而也包括表面電荷及抗體分子上的電荷局部簇集，可進一步加快從血漿消除抗原的速度，且甚至可維持血漿中之此抗原濃度在更低水平。

【0634】 受體例如FcRn或FcγR係在細胞膜上表現，據認為在中性pH條件對於FcRn或FcγR有增進的親和性的抗體主要經由此等Fc受體被攝取入細胞中。細胞膜帶負電，故當等電點高(分子整體的電荷向正電偏移)，投予的抗體-抗原複合體較易接近細胞膜，經由Fc受體之攝取更易發生。故在中性pH條件對FcRn或FcγR有增進的親和性以及等電點值增加的抗體，當和抗原形成複合體時，經由Fc受體被攝取進入細胞亦顯示增加。故，以pH依賴性方式結合於抗原以及在中性pH條件對FcRn或FcγR具有增進的親和性之抗體，從血漿將抗原消除的速度可藉由增加等電點而促進，且血漿抗原濃度可維持在低水平。

[實施例3]

【0635】 評估等電點值增加的pH依賴性結合抗體之胞外基質結合

(3-1) 評估胞外基質結合能力

實施以下實驗以評估賦予抗體pH依賴性抗原結合特性及進一步修飾等電點對胞外基質結合能力的影響。

【0636】 於類似實施例1之方法，製作有不同等電點的3個類型抗體，作為對IL-6受體顯示pH依賴性結合之抗體: Low_pI-IgG1、Middle_pI-IgG1與High_pI-IgG1。依參考實施例2之方法分別製造:Low_pI(NPH)-IgG1，包括H54

(SEQ ID NO:34) 與 L28 (SEQ ID NO:35); 與 WO2009125825 記載的High_pI(NPH)-IgG1，包括H(WT) (SEQ ID NO:36)與L(WT) (SEQ ID NO:37)，以作為對於IL-6受體不顯示pH依賴性結合的通常抗體。

【0637】 依類似於實施例1之方式，針對此等抗體計算理論等電點值，示於表4。對於IL-6受體未顯示pH依賴性結合之抗體，也顯示具有增加的等電點值，相似於pH依賴性結合的抗體。

【0638】 [表 4]

抗體名	理論 pI
Low_pI-IgG1	6.39
Middle_pI-IgG1	8.70
High_pI-IgG1	9.30
Low_pI(NPH)-IgG1	6.10
High_pI(NPH)-IgG1	9.35

【0639】 (3-2) 利用電致化學發光(ECL)方法評估抗體對胞外基質的結合

將胞外基質 (BD Matrigel Basement Membrane Matrix; manufactured by BD)使用TBS (Takara)稀釋成2 mg/mL。將稀釋的胞外基質分配在MULTI-ARRAY 96井板，高結合，裸板(Bare)(Meso Scale Discovery:MSD製)，每井5 μL，於4°C固定隔夜。然後分配含有150 mM NaCl、0.05% Tween 20、0.5% BSA及0.01% NaN_3的pH 7.4之20mM ACES緩衝液於板中，以供阻斷。將待評價的抗體使用含有150 mM NaCl、0.05% Tween 20及0.01% NaN_3pH 7.4之20 mM ACES緩衝液(ACES-T緩衝液)稀釋成30、10、與3 μg/mL，然後使用含有150 mM NaCl、0.01% Tween 20、0.1% BSA及0.01% NaN_3之pH 7.4之20 mM ACES緩衝液(稀釋緩衝液)稀釋以使終濃度為10、3.3、與1 μg/mL。將已稀釋的抗體溶液加到已移除阻斷溶液之板，於室溫振盪1小時。移除此抗體溶液，加入含0.25%戊二醛之ACES-T緩衝液，靜置10分鐘後，將板以含有0.05% Tween 20之DPBS (Wako Pure Chemical Industries製)洗滌。供ECL檢測的抗體係使用Sulfo-Tag NHS Ester (MSD製)利用sulfo-標記

的山羊抗人IgG (gamma) (Zymed Laboratories製)製備。將供檢測的抗體於稀釋緩衝液中稀釋成1 μg/mL，加到板中，然後於暗處於室溫振盪1小時。移除供檢測的抗體，加入利用以超純水稀釋之MSD Read Buffer T (4x) (MSD製)製得之2倍稀釋溶液;然後以SECTOR Imager 2400 (MSD製)測量發光量。

【0640】 結果示於第5圖。顯示pH依賴性結合之抗體以及未顯示pH依賴性結合之抗體皆藉由增加它們的等電點而增加對胞外基質之結合。此外，意外地，於以pH依賴性抗原結合之抗體中，增加等電點對於改善胞外基質結合之效果顯著。換言之，發現以pH依賴性方式結合於抗原及有高pI (High_pI-IgG1)的抗體對胞外基質有最強的親和性。

【0641】 未受限於特定理論，由此等實驗獲得的結果也可解釋如下。已知導入組胺酸修飾到抗體可變區是賦予抗體pH依賴性抗原結合性的一種方法(見例如WO2009/125825)。組胺酸於側鏈有咪唑基，且在中性pH至鹼性pH條件不帶電，但已知於酸性pH條件帶正電。使用組胺酸之此性質，藉由導入組胺酸到抗體可變區，特別是接近和抗原交互作用之部位的CDR，可改變中性與酸性pH條件間和抗原交互作用的部位的電荷環境及構形環境。如此的抗體可期待有以pH依賴性方式改變之抗原親和性。該技術領域中有通常知識者將了解藉由如此的導入組胺酸所獲得的效果不主要(或實質上)取決於目標抗原的類型或組成抗體的胺基酸序列，而是取決於組胺酸導入部位或導入的組胺酸殘基數。

【0642】 WO2009/041643以一般用語記載如下:蛋白-蛋白交互作用，係由疏水性交互作用、靜電交互作用及氫鍵構成，這類結合的強度通常可使用結合常數(親和性(affinity))或表觀結合常數(結合性(avidity))表達。pH依賴性結合，中性pH條件(例如pH 7.4)與酸性pH條件(例如pH 5.5至 pH 6.0)之間的結合強度之改變，取決於天然產生的蛋白-蛋白交互作用。例如前述IgG分子與已知是IgG分子的補救受體之FcRn間的結合，於酸性pH條件顯示強結合，在中性pH條件顯示非

常弱的結合。組胺酸殘基涉及許多以pH依賴性方式改變的蛋白-蛋白交互作用。組胺酸殘基的pKa接近6.0至6.5，故組胺酸殘基之質子解離狀態在中性與酸性pH條件間改變。更具體而言，組胺酸殘基在中性pH條件不帶電且為中性，且作為氫原子接受者；而於酸性pH條件帶正電且作為氫原子供給者。又，如上述之IgG分子-FcRn交互作用，存在於IgG分子上的組胺酸殘基據報告涉及pH依賴性結合(Martin et al., Mol. Cell. 7(4):867-877 (2001))。

【0643】 故將涉及蛋白-蛋白交互作用胺基酸殘基取代為組胺酸殘基或導入組胺酸於交互作用部位可對蛋白-蛋白交互作用賦予pH依賴性。類似做法已用於抗體與抗原間的蛋白-蛋白交互作用;已有人藉由導入組胺酸到抗蛋白溶菌酶抗體之CDR序列而成功地獲得了於酸性pH條件下抗原親和性減少的抗體突變體(Ito et al., FEBS Lett. 309(1):85-88 (1992))。此外，據報告有一抗體，因為在CDR序列導入組胺酸，其在癌組織的低pH下專一性地結合於抗原，且在中性pH條件下微弱地結合於對應抗原(WO2003/105757)。

【0644】 導入以增加等電點值的胺基酸殘基宜為有帶正電側鏈之離胺酸、精胺酸或組胺酸。此等胺基酸側鏈之標準pKa: 離胺酸為10.5、精胺酸為12.5、組胺酸為6.0 (Skoog et al., Trends Anal. Chem.5(4):82-83 (1986))。依據該技術領域已知的酸鹼平衡理論，此等pKa值係指pH 10.5之溶液中，50%的離胺酸側鏈帶正電，其餘50%不帶電荷。隨溶液pH增加，離胺酸側鏈之帶正電的比例減少，在pH值高於離胺酸之pKa值1的pH 11.5之溶液中，帶正電比例變成約9%。另一方面，隨溶液pH減少，帶正電比例增加，在pH值低於離胺酸之pKa值1的pH 9.5之溶液中，帶正電比例變成約91%。此理論針對精胺酸與組胺酸也一樣適用。更具體而言，於中性pH之溶液(例如pH 7.0)中，幾乎100%離胺酸或精胺酸帶正電，而約9%之組胺酸帶正電。故中性pH條件之組胺酸雖帶正電，但比起離胺酸或精胺酸其程度較低，因此離胺酸與精胺酸被認為較適合作為被導入用以增加等電

點值之胺基酸。又依照Holash et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. 99(17):11393-11398 (2002)，雖然導入增加等電點的修飾被認為對於增加胞外基質結合有效，但因為上述原因，導入離胺酸或精胺酸之取代被認為比起導入組胺酸之取代更合適。

【0645】 如前揭示，藉由組合組胺酸的導入以賦予pH依賴性抗原結合性以及對於此抗體進行等電點增加的修飾，對於抗體對胞外基質之親和性有驚人的協同增加為可能的。事實上，High_pI-IgG1之等電點為9.30，High_pI(NPH)-IgG1之等電點為9.35，因此High_pI-IgG1之等電點值稍低。然而，High_pI-IgG1對胞外基質之實際親和性明顯較高。此顯示對胞外基質之親和性不一定可只由等電點水平解釋，且可說是由導入等電點增加之修飾與組胺酸修飾之組合而顯示協同效果。此結果是令人意外且未預期的現象。

【0646】 但吾人須注意到蛋白之胺基酸側鏈之pKa會大幅受周圍環境影響，但不會總是符合上述理論pKa值。更具體而言，上述記載係基於一般科學理論在此呈現; 但吾人可輕易地推測實際蛋白會有許多例外。例如Hayes et al., J. Biol. Chem. 250(18):7461-7472 (1975)記載，當以實驗決定肌蛋白含有的組胺酸的pKa，值集中在約6.0，但報告是在5.37~8.05變動。天然上，帶有高pKa的組胺酸在中性pH條件大多帶正電。故上述理論並未否定導入組胺酸之等電點值增加效果，及此蛋白之真實三維結構。如同導入離胺酸或精胺酸修飾，導入組胺酸之胺基酸修飾有充分可能性也會發揮增加等電點的效果。

[實施例4]

【0647】 利用在恆定區之1個胺基酸取代以增加等電點

已有記載藉由導入胺基酸取代於抗體可變區，以增加以pH依賴性方式結合抗原之抗體之等電點值的方法。此外，增加抗體之等電點值之方法也可藉由在此抗體恆定區實施少至1個胺基酸取代以進行。

【0648】 加入1個胺基酸取代到此抗體恆定區以增加等電點的方法未特別

限制，例如可依WO2014/145159記載的方法實施。於有可變區的情形，導入到恆定區的胺基酸取代宜為減少帶負電的胺基酸(比如天冬胺酸或麩胺酸)之數量，且增加帶正電胺基酸(比如精胺酸或離胺酸)之數量。

【0649】 不限定，在恆定區導入胺基酸取代之位置宜為胺基酸側鏈可能暴露於抗體分子表面之位置。理想的例子包括導入多個胺基酸取代之組合於可暴露在此抗體分子表面的位置之方法。或者該多個胺基酸取代導入的位置宜使得它們彼此構形上接近。此外，未限定，但導入的該多個胺基酸取代宜取代成帶正電胺基酸，使得於某些情形下它們造成多個正電處在構形靠近的位置之狀態。"構形(confornationally)接近部位"未特別限制，但例如可指一或多個胺基酸取代導入於彼此例如20埃內，宜為15埃內，更宜為10埃內。關注的胺基酸取代部位是否係暴露在抗體分子之表面之位置或是否胺基酸取代之多個位置是靠近的位置，可利用已知方法例如X射線結晶學進行評估。

【0650】 此外，賦予多個正電在構形上靠近的位置之方法包含，除了上述方法，尚有使用原本在IgG恆定區帶正電之胺基酸的方法。如此的帶正電胺基酸位置之例包括:(a) 依照EU編號法，在255、292、301、344、355或416位之精胺酸;及(b) 依照EU編號法，在121、133、147、205、210、213、214、218、222、246、248、274、288、290、317、320、322、326、334、338、340、360、370、392、409、414或439位之離胺酸。藉由在構形上接近這些帶正電胺基酸之部位，實施取代為帶正電胺基酸，可能於構形上接近的位置賦予多個正電。

【0651】 (4-1) 製造pH依賴性抗IgE結合抗體

以下3個抗體係依參考實施例2之方法製造以作為pH依賴性抗人IgE抗體:(1) Ab1，為習知抗體，包含Ab1H (SEQ ID NO:38)作為重鏈及Ab1L (SEQ ID NO:39)作為輕鏈;(2) Ab2，為習知抗體，包含Ab2H (SEQ ID NO:40)作為重鏈及Ab2L (SEQ ID NO:41)作為輕鏈;及(3) Ab3，為習知抗體，包含Ab3H (SEQ ID NO:42)

作為重鏈及Ab3L (SEQ ID NO:43)作為輕鏈。

【0652】 (4-2) 評估人IgE結合之pH依賴性

以如下方式評估於pH 7.4與pH 5.8下Ab1對人IgE之親和性。人IgE與Ab1之動力學分析係使用BIACORE T100 (GE Healthcare)實施。測量係使用以下2種緩衝液作為運行緩衝液:(1) 1.2 mM $CaCl_2$/0.05% tween 20、20 mM ACES、150 mM NaCl、pH 7.4;及(2) 1.2 mM $CaCl_2$/0.05% tween 20、20 mM ACES、150 mM NaCl、pH 5.8。

【0653】 以胺偶聯法固定適量Protein A/G (ACTIGEN)在Sensor chip CM4 (GE Healthcare)以捕捉關注的抗體。然後藉由注射稀釋的IgE溶液與運行緩衝液(作為對照溶液)使人IgE和捕捉在感應晶片之抗體交互作用。針對運行緩衝液，使用以上緩衝液(1)與(2)二者之一，並將人IgE使用各緩衝液稀釋。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM甘胺酸-HCl。所有測量於25°C實施。依據由測量獲得的感應圖計算出的動力參數，結合速率常數ka (1/Ms) 與解離速率常數kd (1/s)，計算各抗體的人IgE之KD (M)。BIACORE T100 Evaluation Software (GE Healthcare)使用在計算各參數。

【0654】 以如下方式評估於pH 7.4與pH 5.8，Ab2與Ab3對人IgE之親和性。抗hIgE抗體對hIgE之結合活性(解離常數 KD (M))係使用BIACORE T200 (GE Healthcare)實施。測量係使用以下2種緩衝液作為運行緩衝液:(1) 1.2 mM $CaCl_2$ /0.05% tween 20、20 mM ACES、150 mM NaCl、pH 7.4;及(2) 1.2 mM $CaCl_2$ /0.05% tween 20、20 mM ACES、150 mM NaCl、pH 5.8。

【0655】 將利用附加生物素到存在於化學合成之人glypican 3 (亦稱為GPC3)蛋白衍生胜肽(胺基酸序列為(VDDAPGNSQQATPKDNEISTFHNLGNVHSPLK (SEQ ID NO:44))("生物素化的GPC3胜肽")之C端之Lys而製得的胜肽適量添加到Sensor chip SA (GE Healthcare)，並利用鏈黴親和素(streptavidin)與生物素(biotin)間的親和性固定在晶片上。注射適當濃度的hIgE，並藉由捕捉此生物素化的GPC3

胜肽固定在晶片上。注入適當濃度的抗hIgE抗體作為分析物，並使其和hIgE在感應晶片上交互作用。然後再生此感應晶片，注射pH 1.5\之10 mM甘胺酸-HCl。所有測量實施於37°C。結合速度常數 ka (1/Ms)與解離速率常數kd (1/s)係藉由使用BIACORE T200 Evaluation Software (GE Healthcare)進行曲線擬合以分析測量結果以計算，解離常數KD (M)係基於上述值算出。

【0656】 結果呈現於表5。所有的抗體，Ab1、Ab2與Ab3對於人IgE呈pH依賴性結合，且其酸性pH條件(pH 5.8)之親和性，對比於其在在中性pH條件(pH 7.4)之親和性，顯著較弱。故投予此等抗體至活體動物預期會加快為抗原之人IgE的消除效果。

【0657】 [表 5]

抗體名	緩衝液 pH 條件	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
Ab1	pH7.4	2.7E+06	6.0E-03	2.3E-09
	pH5.8	1.6E+04	3.9E-02	2.4E-06
Ab2	pH7.4	2.9E+06	4.5E-03	1.5E-09
	pH5.8	5.5E+05	5.3E-02	9.7E-08
Ab3	pH7.4	1.6E+06	7.9E-03	4.9E-09
	pH5.8	1.4E+05	3.3E-02	2.3E-07

【0658】 Ab1-Ab3之以類似實施例1之方法算出的理論等電點值示於表6。

【0659】 [表 6]

抗體名	理論 pI
Ab1	6.77
Ab2	6.48
Ab3	6.48

【0660】 (4-3) 藉由在恆定區之單一胺基酸修飾製造等電點增加的抗體

實施例(4-1)製得之Ab1是有天然的人IgG1作為恆定區之抗體。Ab1H-P600係藉由修飾為Ab1之重鏈之Ab1H之Fc區，利用將依照EU編號法之238位之脯胺酸取代為天冬胺酸，並將依照EU編號法之298位之絲胺酸取代為丙胺酸以製備。又各

種Fc變體係依參考實施例2之方法製造，藉由分別導入表7-1與7-2指出的各種單一胺基酸取代到Ab1H-P600之Fc區。針對所有的Fc變體，使用Ab1L (SEQ ID NO:39)作為輕鏈。此等抗體對於hFcγRII2b之親和性與P600變體(資料未顯示)相當。

【0661】 [表 7-1]

變體名	附加到 P600 的胺基酸突變	Biacore	造影
P600	無	1.00	1.00
P828	Q196K	1.27	0.98
P829	S337R	0.17	0.89
P830	L358K	1.24	2.35
P831	P387R	3.85	1.30
P836	E345Q	1.85	無資料
P837	E345R	1.88	無資料
P838	D356Q	1.87	無資料
P839	D356N	2.17	無資料
P840	T359K	2.25	無資料
P841	N361R	1.86	無資料
P842	Q362K	2.37	無資料
P843	E380R	-0.04	無資料
P844	E382Q	1.24	無資料
P845	E382K	1.38	無資料
P846	Q386K	1.71	無資料
P847	N389K	1.57	無資料
P848	S415R	1.38	無資料
P849	Q418R	2.21	無資料
P850	Q419K	2.22	無資料
P851	N421R	1.43	1.56
P852	S424K	1.40	無資料
P854	L443R	1.93	無資料
P905	N384R	1.34	2.36
P906	G385R	1.74	1.12
P907	H433R	0.09	3.55
P908	N434R	0.42	1.88
P909	H435R	0.73	0.77
P910	L309R	1.73	1.80
P912	T307R	0.24	1.30
P914	D399R	1.72	3.78
P915	S400R	0.85	2.01
P917	A327R	-0.05	2.49
P918	L328R	-0.06	0.00
P919	P329R	-0.06	0.00

【0662】 [表 7-2]

P920	A330R	0.01	1.67
P921	P331R	-0.07	0.02
P923	Q311R	1.63	2.88
P924	N315R	2.08	2.66
P925	Y296R	-0.05	0.34
P926	Q295R	-0.06	0.04
P927	E294R	0.25	0.29
P928	E293R	0.20	0.04
P929	P291R	0.47	0.53
P930	A287R	-0.07	0.00
P931	N286R	0.68	1.27
P932	H285R	1.38	1.96
P934	V282R	1.54	1.67
P935	G281R	-0.06	2.14
P937	E272R	0.21	0.56
P938	P271R	-0.06	0.04
P939	D270R	-0.07	0.01
P940	E269R	-0.05	0.01
P941	H268R	0.47	0.44
P942	E258R	無資料	3.07
P944	T256R	無資料	1.49
P945	S254R	無資料	5.70
P946	I253R	無資料	1.05
P947	M252R	無資料	0.94
P948	L251R	無資料	0.13

【0663】 (4-4) 利用BIACORE使用新穎之含有Fc區變體之抗體之人FcγRIIb結合分析法

可溶性人FcγRIIb (亦稱為"hFcγRIIb")及抗原-抗體複合體間的含有Fc區變體之抗體的結合分析法，係使用BIACORE(註冊商標)T200 (GE Healthcare)實施。使用該技術領域已知方法製造His標記的分子型式的可溶性hFcγRIIb。使用His capture kit (GE Healthcare)以胺偶聯法將適量抗His抗體固定在Sensor chip CM5 (GE Healthcare)以捕捉hFcγRIIb。然後注射抗體-抗原複合體與運行緩衝液(作為參考溶液)，使其和捕捉在感應晶片上的hFcγRIIb 發生交互作用。使用pH 7.4之20 mM N-(2-乙醯胺)-2-胺基乙磺酸、150 mM NaCl, 1.2 mM $CaCl_2$ 及0.05% (w/v)

Tween 20作為運行緩衝液，並使用分別的緩衝液以稀釋可溶性hFcγRIIb。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM甘胺酸-HCl。所有測量於25°C實施。分析係基於測量獲得的感應圖算出的結合 (RU)，並顯示當P600之結合量定義為1.00時的相對值。為了計算參數，使用BIACORE(註冊商標)T100 Evaluation Software (GE Healthcare)。結果示於表7-1與7-2 (見表之“BIACORE"欄)及第6圖。有數種Fc變體顯示對固定在BIACORE(註冊商標)感應晶片上的hFcγRIIb有增進的親和性。

【0664】 雖未受限於特定理論，此結果可解釋如下。已知BIACORE(註冊商標)感應晶片帶負電，故帶電狀態可認為類似細胞膜表面。更具體而言，抗原-抗體複合體對於固定在帶負電的 BIACORE感應晶片上之hFcγRIIb的結合推測就類似此抗原-抗體複合體結合於存在於帶負電的細胞膜表面之hFcγRIIb的情形。

【0665】 藉由導入等電點增加之修飾到Fc區而製得的抗體係該Fc區(恆定區)比起導入修飾前帶較多正電荷的抗體。故可認為該Fc區(正電)與感應晶片表面(負電)間的庫侖交互作用藉由該等電點增加的修飾而強化。又可預期此效果也同樣會在帶負電的細胞膜表面發生;故也可預期會顯示活體內加快攝取進入細胞之速度或速率的效果。

【0666】 從以上的結果，認為:相較於結合於Ab1H-P600之hFcγRIIb，結合於變體之hFcγRIIb之比例有約1.2倍或更多，顯示抗體對感應晶片上之hFcγRIIb的結合有強烈電荷效果。故期待可產生電荷效果之修飾包括例如依照EU編號法在196、282、285、309、311、315、345、356、358、359、361、362、382、384、385、386、387、389、399、415、418、419、421、424或443位之修飾。較佳的修飾是在282、309、311、315、345、356、359、361、362、385、386、387、389、399、418、419或443位。導入於如此的位置的胺基酸取代宜為精胺酸或離胺酸。其他可期待如此的電荷效果的胺基酸突變，例如包括依照EU編號法之430位之麩胺酸。在430位導入的較理想的胺基酸取代為帶正電之精胺酸或離胺酸，

或不帶電殘基中的甘胺酸或蘇胺酸較理想。

【0667】 (4-5) 由hFcγRIIb-表現細胞攝取含有Fc區變體之抗體

為了使用產製的新穎的含有Fc區變體之抗體評估胞內攝取進入hFcγRIIb-表現細胞株的速率，實施以下分析。

【0668】 使用已知方法製造固有性(constitutively)地表現hFcγRIIb的MDCK (Madin-Darby canine kidney)細胞株。使用此等細胞，評估抗原-抗體複合體之胞內攝取。具體而言，依已建立的實驗步驟使用pHrodoRed (Life Technologies)標定人IgE (抗原)，並於抗體濃度為10.8 mg/mL、抗原濃度為12.5 mg/mL的培養液中形成抗原-抗體複合體。將含有抗原-抗體複合體之培養液添加到上述固有表現hFcγRIIb之MDCK細胞之培養板，培育1小時，然後使用InCell Analyzer 6000(GE healthcare)定量攝取到細胞內之抗原之螢光強度。攝取的抗原量以相對於P600之值代表，P600之值定義為1.00。

【0669】 結果示於表7-1與7-2(見表之“造影"欄)與第7圖。在一些Fc變體觀察到細胞中來自此抗原的強螢光。

【0670】 雖不拘於特定理論，此結果可解釋如下:添加到細胞培養液的抗原及抗體在培養液中形成抗原-抗體複合體。經由抗體Fc區，此抗原-抗體複合體結合於表現在細胞膜上的hFcγRIIb，並以受體依賴性方式攝取到細胞內。此實驗使用的Ab1為以pH依賴性方式結合於抗原的抗體;故此抗體可從此抗原解離。因為解離的抗原如稍早所述係以pHrodoRed標定，故在內體發螢光。故若比起對照組，在細胞內的螢光強度越強，被認為代表攝取此抗原-抗體複合體到細胞內發生地越快或越頻繁。

【0671】 在此，相較於Ab1H-P600之螢光強度，抗原進入此變體之細胞的螢光強度為約1.05倍或更多，則認為對抗原進入細胞有電荷效果。相較於Ab1H-P600之螢光強度，抗原進入此變體之細胞的螢光強度為約1.5倍或更多，

則認為對抗原進入細胞有強烈電荷效果。故上述結果顯示藉由在Fc區之適當位置導入等電點增加的修飾，可比起導入修飾前，加快攝取進入細胞。顯示如此的效果的胺基酸修飾位置例如依照EU編號法之253、254、256、258、281、282、285、286、307、309、311、315、327、330、358、384、385、387、399、400、421、433或434位。理想地，修飾是在依照EU編號法之254、258、281、282、285、309、311、315、327、330、358、384、399、400、421、433或434位。在如此的位置導入的胺基酸取代宜為精胺酸或離胺酸。並未限定，為了增加此抗體的等電點，在恆定區導入的胺基酸取代的位置例如為依照EU編號法之285位之胺基酸殘基。或者其他可包括依照EU編號法之399位之胺基酸殘基之胺基酸取代。

[實施例5]

【0672】 製造於酸性pH條件有增進的FcRn結合的Fc變體，以改善血漿中之滯留

在內體在酸性pH條件，已知已進入細胞的IgG抗體會藉由結合於FcRn而回到血漿。故IgG抗體一般比起未結合於FcRn的蛋白有較長血漿半衰期。利用此性質，藉由在抗體Fc區導入胺基酸修飾以增加於酸性pH條件之FcRn親和性，而增進抗體血漿滯留之方法為已知。具體而言，藉由胺基酸修飾增加於酸性pH條件之FcRn親和性以改善抗體之血漿滯留的方法，已知例如M252Y/S254T/T256E (YTE) 修飾 (Dall'Acqua et al., J. Biol. Chem. 281:23514-23524 (2006))、M428L/N434S (LS)修飾 (Zalevsky et al., Nat. Biotechnol. 28:157-159 (2010))及N434H修飾 (Zheng et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics 89(2):283-290 (2011))。

【0673】 另一方面，如上述，已知於酸性pH條件有增加之FcRn親和性之Fc變體會對於類風濕性因子(RF)顯示不想要的親和性(WO2013/046704)。故實施以下的檢驗以製造減少或實質上不結合於類風濕性因子之可改善血漿滯留的Fc

變體。

【0674】 (5-1) 製造新穎含有Fc區變體之抗體

於酸性pH條件有增加之FcRn親和性的Fc變體，例如包括已知修飾，YTE、LS或N434H，及如以下方式製造之一些新穎的Fc變體 (F1847m、F1848m、F1886m、F1889m、F1927m、與F1168m)。

【0675】 依參考實施例1之方法，製造編碼為對於Fv4-IgG1之重鏈(VH3-IgG1m)之Fc區導入了胺基酸修飾之重鏈的序列，上述Fv4-IgG1為抗人IL-6受體抗體。依參考實施例2之方法使用此等重鏈製造以下抗體:(a) Fv4-IgG1，包括VH3-IgG1m (SEQ ID NO:46)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (b) Fv4-YTE，包括VH3-YTE (SEQ ID NO:47)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (c) Fv4-LS，包括VH3-LS (SEQ ID NO:48)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (d) Fv4-N434H，包括VH3-N434H (SEQ ID NO:49)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (e) Fv4-F1847m，包括VH3-F1847m (SEQ ID NO:50)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (f) Fv4-F1848m，包括VH3-F1848m (SEQ ID NO:51)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (g) Fv4-F1886m，包括VH3-F1886m (SEQ ID NO:52)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (h) Fv4-F1889m，包括VH3-F1889m (SEQ ID NO:53)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈; (i) Fv4-F1927m，包括VH3-F1927m (SEQ ID NO:54)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈;及(j) Fv4-F1168m，包括VH3-F1168m (SEQ ID NO:55)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈。

【0676】 (5-2) 對人FcRn之結合之動力學分析

依參考實施例2之方法製造含有VH3-IgG1m或上述變體作為重鏈及L(WT) (SEQ ID NO:37)作為輕鏈之抗體，並以如下方式評估對人FcRn之結合活性。

【0677】 人FcRn與每一抗體之動力學分析係使用BIACORE T100 (GE Healthcare)實施。利用胺偶聯法固定適量Protein L (ACTIGEN)在Sensor chip CM4

(GE Healthcare)以捕捉關注的抗體。然後使人FcRn和捕捉在感應晶片上的抗體藉由注射稀釋的FcRn溶液與運行緩衝液(作為參考溶液)以發生交互作用。針對運行緩衝液，使用pH 6.0之50 mM磷酸鈉、150 mM NaCl及0.05% (w/v) Tween 20，各緩衝液也使用於稀釋FcRn。為了再生感應晶片 ，使用pH 1.5之10 mM甘胺酸-HCl。所有測量於25℃實施。依據由測量獲得的感應圖計算的動力參數，結合速率常數ka (1/Ms)與解離速率常數kd (1/s)，計算各抗體之人FcRn之KD (M)。使用BIACORE T100 Evaluation Software (GE Healthcare)計算各參數。

【0678】 結果示於表 8。

【0679】 [表 8]

變體名	胺基酸突變	於 pH6.0 針對 hFcRn 的 KD 值(nM)
IgG1		1382
LS	M428L/N434S	116
YTE	M252Y/S254T/T256E	148
F1847m	N434A/Y436T/Q438R/S440E	367
F1848m	N434A/Y436V/Q438R/S440E	295
F1886m	M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	108
F1889m	M428L/N434A/Y436V/Q438R/S440E	103
F1927m	M428L/N434A/Q438R/S440E	125
F1168m	N434A/Q438R/S440E	410

[實施例6]

【0680】 評估於酸性pH條件下有增進的FcRn結合的含有Fc區變體之抗體對類風濕性因子之親和性

抗藥抗體(ADAs)影響治療性抗體之效力與藥物動力學，且有時造成嚴重的副作用;故治療性抗體之臨床利用與效力可能受限於ADA的產生。有許多因子會影響治療性抗體之免疫原性，且效應子T細胞抗原決定基(epitope)的出現為其中一因子。此外，投予治療性抗體前在病患中存在的ADA(也稱為"預先存在之ADA")可能有類似問題。具體而言，於針對患有自體免疫疾病，例如類風濕性關

節炎(RA)，的病患的治療性抗體，為對抗人IgG之自體抗體的類風濕性因子(RF)可能造成"預先存在ADA"之問題。最近，據報告有N434H (Asn434His)突變之人化抗CD4 IgG1抗體會誘發顯著的類風濕性因子結合 (Zheng et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics 89(2):283-290 (2011))。詳細的研究已確認人IgG1中的N434H突變，對比於親代(parent)人IgG1，會增加該Fc區之類風濕性因子對於抗體之結合。

【0681】 類風濕性因子為對抗人IgG之多株自體抗體，其於人IgG之抗原決定基取決於選殖體而不同，且似乎位在CH2/CH3交界區，在CH3域可能和FcRn結合 抗原決定基重疊。故增加對FcRn之結合活性(結合親和性)的突變可能會增加向類風濕性因子之特定選殖體的結合活性(結合親和性)。

【0682】 事實上，關於於酸性pH或中性pH對於FcRn有增加之親和性的Fc，不只是N434H修飾，尚有許多其他胺基酸修飾已知同樣會增加該Fc對於類風濕性因子之結合 (WO2013/046704)。

【0683】 另一方面，在WO2013/046704揭示一些會選擇性抑制向類風濕性因子之親和性而不會影響對FcRn之親和性的胺基酸修飾，其中，指出了2個胺基酸突變的組合，即Q438R/S440E、Q438R/S440D、Q438K/S440E、及Q438K/S440D。故在此初次揭示導入Q438R/S440E於在酸性pH條件有新的增加的親和性以檢查是否向類風濕性因子之結合會減少。

【0684】 (6-1) 含有Fc區變體之抗體之類風濕性因子結合分析法

使用來自30名RA病患之個別血清(Proteogenex)，利用電致化學發光(ECL)於pH 7.4實施向類風濕性因子之結合分析。各混合50倍稀釋的血清樣本、生物素化的受測抗體(1 μg/mL)、及SULFO-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery)標定的受測抗體(1 μg/mL)，並在室溫培育小時。之後，將此混合物添加到包被了鏈黴親和素的MULTI-ARRAY 96井板(Meso Scale Discovery)，將此板於室溫培育2

小時然後清洗。添加Read Buffer T(x4) (Meso Scale Discovery)到各井後，板立即放置在SECTOR imager 2400 Reader (Meso Scale Discovery)，並測定化學電致發光。

【0685】 分析結果示於第8圖至17。具有天然的人IgG1之Fv4-IgG1 (第8圖)對於類風濕性因子只顯示弱的結合，而有增加之FcRn結合的已存在的Fc變體，即Fv4-YTE (第9圖)、Fv4-LS (第10圖)、與Fv4-N434H (第11圖)在一些捐出者皆顯示類風濕性因子結合顯著增加。另一方面，所有有增加FcRn結合之新穎Fc區變體，即Fv4-F1847m (第12圖)、Fv4-F1848m (第13圖)、Fv4-F1886m (第14圖)、Fv4-F1889m (第15圖)、Fv4-F1927m (第16圖)、與Fv4-F1168m (第17圖)，只顯示微弱的類風濕性因子結合，此顯示由於修飾增加FcRn結合所致之類風濕性因子結合被顯著抑制。

【0686】 第18圖顯示針對各變體，30名RA病患的血清中的類風濕性因子結合親和性的平均值。6個新變體皆比起3個預先存在變體(YTE、LS、及N434H)顯示較低親和性，且比起天然的人IgG1它們對於類風濕性因子亦顯示較低的親和性。如此，當考慮針對自體免疫疾病例如類風濕性關節炎等臨床開發對於FcRn有改善的親和性的治療性抗體時，在此初次揭示的Fc變體可抑制預先存在的Fc變體所顧慮的和類風濕性因子關連的風險，故其可比現有已知的Fc變體更安全地被使用。

[實施例7]

【0687】 於馬來猴(cynomolgus monkey)進行於酸性pH條件有增加之FcRn結合之Fc變體之PK評估

於實施例7，使用在此提供之已確認對於類風濕性因子之結合被抑制的新穎含有Fc區變體之抗體評估馬來猴中改善血漿滯留之效果。

【0688】 (7-1) 製造新穎含有Fc區變體之抗體

製造以下抗人IgE抗體:(a) OHB-IgG1，包括OHBH-IgG1 (SEQ ID NO:56)作為重鏈及OHBL-CK (SEQ ID NO:57)作為輕鏈;(b) OHB-LS，包括OHBH-LS (SEQ ID NO:58)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈;(c) OHB-N434A，包括OHBH-N434A (SEQ ID NO:59)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈;(d) OHB-F1847m，包括OHBH-F1847m (SEQ ID NO:60)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈;(e) OHB-F1848m，包括OHBH-F1848m (SEQ ID NO:61)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈;(f) OHB-F1886m，包括OHBH-F1886m (SEQ ID NO:62)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈;(g) OHB-F1889m，包括OHBH-F1889m (SEQ ID NO:63)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈;及(h) OHB-F1927m，包括OHBH-F1927m (SEQ ID NO:64)作為重鏈及OHBL-CK作為輕鏈。

【0689】 (7-2) 對於新穎含有Fc區變體之抗體的猴之PK分析法

評估對於馬來猴投予抗人IgE抗體後，血漿中之抗人IgE抗體之活體內動力學。將抗人IgE抗體溶液靜脈內地以2 mg/kg投予1次。於投予後5分鐘、(2小時)、7小時、1天、2天、3天、(4天)、7天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、與56天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4℃離心5分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-60℃或更低溫冷凍保存直到測量。使用8種類型的抗人IgE抗體，即OHB-IgG1、OHB-LS、OHB-N434A、OHB-F1847m、OHB-F1848m、OHB-F1886m、OHB-F1889m及OHB-F1927m。

【0690】 (7-3) 利用ELISA測量血漿中之抗人IgE抗體濃度

利用ELISA測量馬來猴血漿中之抗人IgE抗體濃度。首先將抗人IgG kappa鏈抗體(抗體溶液)分配在Nunc-ImmunoPlate, MaxiSorp (Nalge Nunc International)，容許在4℃靜置隔夜以製造抗人IgG kappa鏈抗體固定化板。製備血漿濃度為640、320、160、80、40、20或10 ng/mL之校正曲線樣本及稀釋100倍或更多之馬來猴血漿測量樣本。製備此等校正曲線樣本與血漿測量樣本以使得馬來猴IgE

(在公司內製備的產品)添加濃度為1 μg/mL。然後，將此樣本分配到抗人IgG kappa鏈抗體固定化板，於室溫靜置2小時。然後分配HRP-抗人IgG gamma鏈抗體(Southern Biotech)，於室溫靜置1小時。然後使用TMB Chromogen Solution (Life Technologies)作為基質實施成色反應，以添加1N 硫酸(Wako)停止反應後，以微平板讀取儀測量450 nm之吸光。使用分析軟體SOFTmax PRO (Molecular Devices)從校正曲線計算猴血漿中之抗人IgE抗體濃度。猴血漿中測量到之抗人IgE抗體濃度變化示於第19圖。從猴血漿中測量到之抗人IgE抗體濃度改變，使用Phoenix WinNonlin Ver. 6.2 (Pharsight Corporation)利用動量分析計算消除廓清率(elimination clearance)。算出的藥理動力學參數示於表9。於計算抗人IgE抗體濃度改變及猴血漿中之廓清率時，排除對於血漿中抗投予樣本之抗體呈現陽性反應的個體的樣本。

【0691】 [表 9]

抗人 IgE 抗體投予後,投予樣本的消除廓清率

樣本名	消除廓清率 (mL/day/kg)
OHB-IgG1	9.33
OHB-F1847m	2.83
OHB-F1848m	4.02
OHB-F1886m	1.92
OHB-F1889m	2.39
OHB-F1927m	1.51
OHB-LS	1.80
OHB-N434A	4.36

【0692】 (7-4) 利用電致化學發光方法測量血漿中之對抗投予樣本之抗體

利用電致化學發光方法測量猴血漿中之對抗投予樣本之抗體。以等量混合使用SULFO-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery)進行釕標定的投予樣本、使用EZ-Link Micro Sulfo-NHS-Biotinylation Kit (Pierce)進行了生物素化的投予樣本、及馬來猴血漿測量樣本，於4°C靜置隔夜。將樣本加到MULTI-ARRAY 96

井Streptavidin Gold板 (Meso Scale Discovery)，於室溫反應2小時並清洗。然後立即將Read Buffer T(x4) (Meso Scale Discovery)分配到板，使用SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)實施測量。

【0693】 結果對比於天然IgG1之Fc區，所有新穎Fc變體皆確認顯示大幅改善之血漿滯留。

【0694】 (7-5) Fc變體之小鼠PK分析

以下實驗係為了比較為WO2013/046704記載之Fc變體F1718、與此次新找到的Fc變體F1848m，作為於酸性pH對於FcRn結合增加的Fc變體。

【0695】 依參考實施例1之方法製造編碼為胺基酸修飾導入之Fv4-IgG1(抗人IL-6受體抗體)之重鏈(VH3-IgG1)之Fc區的重鏈序列。使用此等重鏈，依參考實施例2之方法製造以下抗體:(a) Fv4-IgG1，包括VH3-IgG1作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈;及(b) Fv4-F1718，包括VH3-F1718 (SEQ ID NO:65)作為重鏈及VL3-CK作為輕鏈。

【0696】 對人FcRn基因轉殖小鼠 (B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg line 32 +/+ 小鼠; Jackson Laboratories, Methods Mol. Biol. 602:93-104 (2010)之尾靜脈以1 mg/kg投予上述抗人IL-6受體抗體1次。投予抗人IL-6受體抗體後15分鐘、7小時、1天、2天、3天、7天、14天、21天、與28天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4°C離心15分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-20°C或更低溫冷凍保存直到取用。

【0697】 (7-6) 以ELISA測量血漿中之抗人IL-6受體抗體濃度

以ELISA測量小鼠血漿中之抗人IL-6受體抗體之濃度。首先將抗體(SIGMA)之抗人IgG (gamma鏈專一性) $F(ab')_2$片段分配到Nunc-ImmunoPlate, MaxiSorp (Nalge nunc International)，於4°C靜置隔夜以製造抗人IgG固定化板。製備含有0.8、0.4、0.2、0.1、0.05、0.025或0.0125 μg/mL之抗人IL-6受體抗體血漿濃度的校正曲線樣本，及稀釋100倍或更多之小鼠血漿測量樣本。將200 μL的20 ng/mL

可溶性人IL-6受體添加到100 μL的校正曲線樣本或血漿測量樣本，然後將此混合溶液於室溫靜置1小時。然後將此混合的溶液分配到抗人IgG固定化板的各井，將此板於室溫靜置1小時。然後添加生物素化抗人IL-6R抗體 (R&D)，於室溫反應 1 小時。然後，添加 Streptavidin-PolyHRP80 (Stereospecific Detection Technologies)，於室溫反應1小時，使用TMB One Component HRP Microwell Substrate (BioFX Laboratories)作為基質，實施此反應溶液之成色反應。以添加1 N硫酸(Showa Chemical)停止反應後，在微平板讀取儀上測定各井的反應溶液於450 nm的吸光。小鼠血漿之抗體濃度使用分析軟體SOFTmax PRO (Molecular Devices)從校正曲線的吸光值計算。

【0698】 結果示於第20圖。F1718，為WO2013/046704記載之於酸性pH對於FcRn結合增加的Fc變體，在延長抗體PK方面未顯示任何效果，但和天然的IgG1顯示同等的血漿滯留。

【0699】 F1718有4個突變，即N434Y/Y436V/Q438R/S440E導入在Fc區。相較之下，在此初次揭示的F1848m，也導入了4個突變，即N434A/Y436V/Q438R/S440E。此兩類型的Fc導入的胺基酸突變差別只在F1718係於依照EU編號法之於434位導入胺基酸突變成為Y (酪胺酸)，在F1848m為A (丙胺酸)。於實施例(7-2)，對比於天然的IgG1，F1848m顯示改善的血漿滯留，而F1718未顯示任何血漿中之滯留改善。因此，並未限定，此暗示A (丙胺酸)作為胺基酸突變導入於434位以改善血漿滯留是理想的。

【0700】 (7-7) Fc變體之預測的免疫原性分數

產生抗藥抗體(ADA)會影響治療性抗體之效力與藥物動力學，且有時會帶來嚴重的副效果;故ADA的產生可能限制治療性抗體之臨床利用及藥物效力。治療性抗體之免疫原性已知由許多因子影響，尤其是治療性抗體帶有的效應子T細胞抗原決定基之重要性已被多次被報導。

【0701】 已有人開發出用於預測T細胞抗原決定基之計算機模擬(in silico)工具，例如Epibase (Lonza)、iTope/TCED (Antitope)及EpiMatrix (EpiVax)。使用此等計算機模擬工具，可預測在各胺基酸序列中的T細胞抗原決定基(Walle et al., Expert Opin. Biol. Ther. 7(3):405-418 (2007))，且可評估治療性抗體之潛在免疫原性。

【0702】 EpiMatrix被使用於計算待評估的Fc變體的免疫原性分數。EpiMatrix係用以預測感興趣之蛋白的免疫原性的系統，其將欲預測免疫原性的蛋白之胺基酸序列以9個胺基酸切斷而自動設計胜肽片段的序列，然後計算它們對8個主要MHC類別II對偶基因的結合能力 (DRB1*0101、DRB1*0301、DRB1*0401、DRB1*0701、DRB1*0801、DRB1*1101、DRB1*1301、及DRB1*1501) (Clin. Immunol. 131(2): 189-201 (2009))。

【0703】 F1718與F1756 (N434Y/Y436T/Q438R/S440E)記載於WO2013/046704，含有N434Y突變。相較之下，新揭示的F1848m與F1847m含有N434A突變。

【0704】 此等4個變體，即F1718、F1848m、F1756與F1847m，之免疫原性分數，如上述記算，顯示於表31之“EpiMatrix分數"欄。又，關於EpiMatrix分數，針對Tregitope含量而修正的免疫原性分數顯示於“tReg Adjusted Epx分數"欄。Tregitope為主要大量存在於天然發生的抗體序列中的胜肽片段序列，且被認為是藉由活化調節性T細胞(Treg)以抑制免疫原性之序列。

【0705】 [表 31]

蛋白序列	突變	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數
F1718	N434Y/Y436V/Q438R/S440E	-10.97	-32.64
F1848m	N434A/Y436V/Q438R/S440E	-15.38	-37.06
F1756	N434Y/Y436T/Q438R/S440E	-14.05	-35.73
F1847m	N434A/Y436T/Q438R/S440E	-18.4	-40.08

【0706】 依照此等結果，“EpiMatrix分數"與“tReg Adjusted Epx分數"皆顯示N434A變體F1848m與F1847m之免疫原性分數相較於N434Y變體為減少。此表示A(丙胺酸)作為胺基酸突變導入於434位以獲得較低免疫原性分數是理想的。

[實施例8]

【0707】 製造人化抗人IL-8抗體

(8-1) 製造人化抗人IL-8抗體hWS-4

美國專利號6,245,894揭示的人化抗IL-8抗體結合於人IL-8 (hIL-8)並阻斷其生理功能。經修飾的人化抗-IL-8抗體可藉由組合美國專利號6,245,894揭示的重鏈與輕鏈的可變區序列和幾乎任意各種已知的人抗體恆定區序列加以製造。故此等經修飾的抗體的人抗體恆定區序列不特別限定，可使用天然的人IgG1序列或天然的人IgG4序列作為重鏈恆定區，可使用天然的人Kappa序列作為輕鏈恆定區序列。

【0708】 從美國專利號6,245,894揭示的人化IL-8抗體之中，hWS4H-IgG1 (SEQ ID NO:83)的編碼序列，其將重鏈可變區RVHg與天然的人抗IgG1序列組合用於重鏈恆定區，依參考實施例1之方法加以製造。又將hWS4L-k0MT (SEQ ID NO:84)之編碼序列，其將輕鏈可變區RVLa與天然的人Kappa序列組合用於輕鏈恆定區，依參考實施例1之方法加以製造。製造組合上述重鏈與輕鏈之抗體，命名為人化WS-4抗體(以下稱為hWS-4)。

【0709】 (8-2) 製造人化抗人IL-8抗體Hr9

使用於hWS-4中使用之FR不同的人共同框架序列以製造新的人化抗體。

【0710】 具體而言，使用VH3-23與VH3-64之混成序列作為重鏈FR1，見於VH3-15與VH3-49之序列作為FR2、見於VH3-72之序列作為FR3 (惟，排除依照Kabat編號法之82a)，使用見於JH1之序列作為FR4。將此等序列連結於hWS-4重

鏈之CDR序列以製造Hr9-IgG1 (SEQ ID NO:85)，新穎人化抗體重鏈。

【0711】 然後製造2種類型的抗體，即:hWS-4，具有hWS4H-IgG1作為重鏈及hWS4L-k0MT作為輕鏈;與Hr9，具有Hr9-IgG1作為重鏈及hWS4L-k0MT作為輕鏈。在揭示C的範疇內，當指明特定輕鏈，Hr9寫成Hr9/hWS4L。將此抗體使用FreeStyle 293F細胞(Invitrogen)依照產品實驗步驟表現。將抗體依參考實施例2之方法從培養物上清純化。結果獲得於表11所示的抗體量。意外地，Hr9之表現水平約為hWS-4之表現水平之8倍。

【0712】 [表 11]

	每 1mL 培養基的抗體產量(μg)
hWS-4	6.4
Hr9	50

【0713】 (8-3) hWS-4與Hr9之人IL-8結合活性

hWS-4與Hr9對人IL-8之結合親和性依以下方式使用BIACORE T200(GE Healthcare)測定。

【0714】 使用有以下組成的運行緩衝液:0.05% tween 20、20 mM ACES、與150 mM NaCl(pH 7.4)。以胺偶聯法將適量Protein A/G(PIERCE)固定在Sensor chip CM4(GE Healthcare)並捕捉關注的抗體。然後藉由注射稀釋的人IL-8溶液與運行緩衝液(作為參考溶液)使人IL-8和捕捉在感應晶片上之抗體交互作用。針對運行緩衝液，使用如上述之組成，並也使用此緩衝液稀釋稀釋人IL-8。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM甘胺酸-HCl。所有測量於37°C實施。依據由測量獲得的感應圖計算出的動力參數，結合速率常數kon (1/Ms)與解離速率常數koff (1/s)，計算各抗體的人IL-8之KD (M)。使用BIACORE T200 Evaluation Software (GE Healthcare)計算各參數。

【0715】 結果示於表 12。確認hWS-4與Hr9對人IL-8具有同等之結合親和

性。

【0716】 [表 12]

抗體名	kon (1/Ms)	koff (1/s)	KD (M)
hWS-4	9.74E+05	2.03E-04	2.09E-10
Hr9	1.11E+06	2.17E-04	1.95E-10

【0717】 為了開發抗體醫藥，抗體分子的生產水平為重要因子，一般希望有高生產水平。特別可注意到的是，從上述測試，挑選更適當的人共同框架衍生的序列以與hWS-4之HVR序列組合，並產生生產水平改善且維持對人IL-8之結合親和性的Hr9。

[實施例9]

【0718】 產生有pH依賴性IL-8親和性之抗體

(9-1) 製造經Hr9修飾的抗體以賦予pH依賴性

研究目的為賦予實施例8獲得之Hr9抗體pH依賴性IL-8親和性。

【0719】 雖不限定於特定理論，對於IL-8有pH依賴性親和性之抗體可能在活體內顯示以下行為。投予到活體生物的此抗體會於維持中性pH (例如血漿中)的環境下，強烈結合於IL-8並阻斷其功能。有一部分如此的IL-8/抗體複合體會藉由和細胞膜(胞飲(pinocytosis)) (以下稱為非專一性攝取)進行非專一性交互作用而被攝取進細胞。在內體中的酸性pH條件下，上述抗體對IL-8之結合親和性變弱，因此抗體從IL-8解離。然後從IL-8解離的抗體可藉由FcRn再回到細胞外。以此方式回到細胞外(血漿內)的上述抗體可再結合於其他IL-8並阻斷其功能。對IL-8具有pH依賴性親和性的抗體被認為能以上述機制多次結合於IL-8。

【0720】 反之，在抗體沒有上述抗體所擁有的性質的情況下，抗體分子只能中和抗原一次，不能多次中和抗原。一般，因為IgG抗體有2個Fab，一單一抗體分子能夠中和2分子的IL-8。另一方面，可多次結合於IL-8之抗體，只要其停

留在活體內，就能任意次數地結合於IL-8。例如pH依賴性IL-8結合抗體之單一分子當投予後被攝取進入細胞10次，最多可以中和20分子的IL-8直到被消除為止。故能多次結合IL-8的抗體有即使小量仍可中和數個IL-8分子的好處。由另一觀點，能多次結合IL-8的抗體比起無此性質的同量抗體被投予時，有能夠維持可中和IL-8的狀態較長期間的好處。從另一觀點，能多次結合IL-8的抗體比起無此性質的同量抗體被投予時，有能夠更強地阻斷IL-8之生物學活性的好處。

【0721】 為了達成此等優點，將胺基酸修飾，主要是組胺酸，導入到Hr9-IgG1與WS4L-k0MT之可變區中，以製造可多次結合於IL-8之抗體。具體而言，依參考實施例1與2之方法製造示於表13之變體。

【0722】 表13之例如"Y97H"之標示顯示依Kabat編號法之突變導入位置，導入突變前的胺基酸及導入突變後的胺基酸。具體而言，當標示"Y97H"，顯示Kabat編號法之97位之胺基酸殘基從Y (酪胺酸)取代為H (組胺酸)。又組合多個胺基酸取代導入時，以例如"N50H/L54H"的方式記載。

【0723】 [表 13]

抗體名	導入到重鏈的突變	導入到輕鏈的突變
Hr9/WS4L	無	無
Hr9/L16	無	L54H
H89/WS4L	Y97H	無
H89/L12	Y97H	N50H
H89/L16	Y97H	L54H

【0724】 (9-2) pH依賴性IL-8親和性

使用BIACORE T200 (GE Healthcare)依以下方法測定實施例9-1製造的抗體之人IL-8結合親和性。使用以下2種運行緩衝液:(1) 0.05% tween 20、20 mM ACES、150 mM NaCl、pH 7.4;及(2) 0.05% tween 20、20 mM ACES、150 mM NaCl、pH 5.8。

【0725】 藉由胺偶聯法將適量Protein A/G (PIERCE)固定在Sensor chip CM4 (GE Healthcare)上並捕捉關注的抗體。然後藉由注射稀釋的人IL-8溶液與運行緩衝液(作為參考溶液)使人IL-8和捕捉在感應晶片之抗體交互作用。針對運行緩衝液，使用任一上述溶液，並將人IL-8使用各緩衝液稀釋。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM 甘胺酸-HCl。所有測量於37°C實施。依據由測量獲得的感應圖計算出的動力參數，結合速率常數kon (1/Ms)與解離速率常數koff (1/s)，計算各抗體的人IL-8 之KD (M)。使用BIACORE T200 Evaluation Software (GE Healthcare)計算各參數。

【0726】 結果示於表14-1。首先，比起Hr9，在輕鏈有L54H修飾之Hr9/L16稍微增進人IL-8結合親和性於中性pH(pH 7.4)，但減低人IL-8結合親和性於酸性pH (pH 5.8)。另一方面。藉由組合各種輕鏈和含Y97H修飾於重鏈之H89而製得之抗-IL-8抗體(H89/WS4L、H89/L12與H89/L16)，皆顯示降低的人IL-8結合親和性於酸性pH以及降低的人IL-8結合親和性於中性pH。

【0727】 [表14-1]

抗體名	pH	kon (1/Ms)	koff (1/s)	KD (M)	kon比 (pH7.4/pH5.8)	Koff比 (pH5.8/pH7.4)	KD比 (pH5.8/pH7.4)
Hr9	pH 7.4	8.59E+05	2.11E-04	2.46E-10			
(Hr9/WS4L)	pH 5.8	3.23E+05	4.69E-04	1.45E-09	2.7	2.2	5.9
Hr9/L16	pH 7.4	8.90E+05	9.57E-05	1.08E-10			
	pH 5.8	3.91E+04	1.97E-04	5.04E-09	22.8	2.1	46.8
H89/WS4L	pH 7.4	8.51E+05	7.65E-04	8.99E-10			
	pH 5.8	1.62E+05	7.27E-03	4.48E-08	5.2	9.5	49.8
H89/L12	pH 7.4	5.95E+05	2.48E-04	4.17E-10			
	pH 5.8	1.19E+05	3.52E-03	2.96E-08	5.0	14.2	71.0
H89/L16	pH 7.4	6.02E+05	4.21E-04	6.99E-10			
	pH 5.8	1.20E+05	4.22E-03	3.51E-08	5.0	10.0	50.3
H89/L63	pH 7.4	5.37E+05	1.13E-04	2.10E-10			
	pH 5.8	2.62E+05	2.10E-03	8.04E-09	2.1	18.7	38.3
H89/L118	pH 7.4	5.80E+05	2.13E-05	3.67E-11			
	pH 5.8	1.79E+05	3.84E-03	2.15E-08	3.2	180.3	585.0

【0728】 (9-3) 製造及評價經修飾的抗體以賦予pH依賴性

評估9-2中找到的有希望的修飾與新胺基酸突變的組合，結果找到以下組合。

【0729】 [表 14-2]

抗體名	導入到重鏈的突變	導入到輕鏈的突變
H89/L63	Y97H	N50H/L54H
H89/L118	Y97H	N50H/L54H/Q89K

【0730】 依參考實施例1與2之方法製造此變體，並以類似實施例9-2之方法評估對人IL-8之結合親和性。

【0731】 結果也示於表14。有H89-IgG1 (SEQ ID NO:86)作為重鏈及L63-k0MT (SEQ ID NO:87)作為輕鏈之H89/L63於中性pH之人IL-8結合親和性(pH 7.4)等同於Hr9，且於酸性pH(pH 5.8)之人IL-8結合親和性減低。具體而言，H89/L63於pH5.8之koff (解離速率常數)與KD (解離常數)皆高於Hr9。此意指在內體之酸性pH條件下，H89/L63有輕易釋出人IL-8的性質。

【0732】 令人意外地，發現具有H89-IgG1作為重鏈及L118-k0MT (SEQ ID NO:88)作為輕鏈之H89/L118，相較於Hr9，在中性pH條件有增進的人IL-8結合親和性(KD)，但相較於Hr9，於酸性pH條件之人IL-8結合親和性(KD)較弱。並未特別限制，一般若使用可多次結合於抗原的抗體作為醫藥產品，pH依賴性抗原結合抗體宜具有強的結合親和性(小的KD)以便能在中性pH條件下強力地中和此抗原(比如血漿中)。另一方面，此抗體宜有大的解離速率常數 (koff)及/或弱的結合親和性(大的KD)，以便能於酸性pH條件下快速地釋出此抗原(比如在內體中)。對比於Hr9，H89/L118於中性pH與酸性pH條件下皆已獲得此等的有利性質。

【0733】 故已鑑別出針對Hr9的有用的胺基酸修飾，例如針對其重鏈之Y97H，及針對其輕鏈之N50H/L54H/Q89K。雖不限定於此，其顯示可藉由導入單一或選自此等修飾的多個胺基酸修飾的組合而產生作為醫藥具有優勢的pH依賴性IL-8結合抗體。

【0734】 雖不限定於特定理論，據認為使用pH依賴性抗原結合抗體作為

醫藥的一重要因子為，投予的抗體是否能在內體將抗原釋出。在此方面，據認為於酸性pH條件下夠弱的結合 (大的解離常數(KD))或夠快的解離速率(大的解離速率常數 (koff))是重要的。故進行以下實驗，以BIACORE檢查獲得的H89/L118的KD或koff於活體內的內體中是否足以將此抗原解離。

[實施例10]

【0735】 製造小鼠PK分析法用之高親和性抗體

用於確認小鼠中抗體對於人IL-8消除速率的影響之方法並未特別限定。比如此方法涉及:與人IL-8混合後對小鼠投予抗體，然後比較從小鼠血漿消除人IL-8之速率。

【0736】 在此，用於小鼠PK分析法的參考抗體宜在中性pH與酸性pH條件皆有夠強的結合親和性。然後執行會賦予Hr9高親和性的修飾的搜尋，創造出有H998-IgG1 (SEQ ID NO:89)作為重鏈及L63-k0MT作為輕鏈的H998/L63。

【0737】 以類似實施例9-2之方法使用H998/L63評估人IL-8結合親和性。獲得的感應圖示於第21圖。

【0738】 意外地，H998/L63在中性pH與酸性pH條件皆顯示慢的解離速率，且比起Hr9，有較強的IL-8結合親和性。但已知由於BIACORE之機械限制，在蛋白-蛋白交互作用具有低的解離速率的情況下，無法正確地計算出分析值，例如解離速率常數 (koff)與解離常數(KD)。因為無法針對H998/L63獲得正確的分析值，故在此未示其分析值。但從此實驗結果確認: H998/L63於中性pH與酸性pH皆有非常強的結合親和性，且適合作為小鼠PK分析法之比對的抗體。

[實施例11]

【0739】 使用pH依賴性IL-8結合抗體H89/L118之小鼠PK分析法

(11-1) 使用H89/L118之小鼠PK分析法

使用實施例9製造之H89/L118與實施例10製造的H998/L63評估活體內人

IL-8的消除速率。

【0740】 同時投予人IL-8與抗人IL-8抗體於小鼠 (C57BL/6J, Charles river)後，評估人IL-8之藥物動力學。於尾靜脈以單一劑量10 mL/kg投予人IL-8與抗人IL-8抗體 (各10 μg/mL與200 μg/mL)之混合溶液。於此時，相對於人IL-8，有足夠過量的抗人IL-8抗體存在，故認為幾乎所有的人IL-8已結合於抗體。投予後5分鐘、2小時、4小時、7小時、1天、2天、3天、7天、14天、21天、與28天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4℃離心15分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-20℃或更低溫冷凍保存直到測量。

【0741】 (11-2) 測量血漿中之人IL-8濃度

以電致化學發光方法決定小鼠血漿中的人IL-8濃度。首先將包括小鼠IgG恆定區之抗人IL-8抗體(於廠內製備)分配到MULTI-ARRAY 96井板(Meso Scale Discovery)，於室溫靜置1小時。然後使用含5% BSA(w/v)之PBS-Tween溶液於室溫阻斷2小時以製備抗人IL-8抗體固定化板。製備含血漿濃度275、91.7、30.6、10.2、3.40、1.13或0.377 ng/mL之人IL-8之校正曲線樣本，及稀釋25倍或更多之小鼠血漿測量樣本。將樣本和hWS-4混合，使其於37℃反應隔夜。然後將此混合溶液50 μL分配在抗人IL-8抗體固定化板之各井，將此溶液於室溫攪拌1小時。調整終濃度hWS-4至25μg/mL。然後於室溫和生物素小鼠抗人Igκ輕鏈 (BD Pharmingen)反應1小時，再和SULFO-TAG標定的鏈黴親和素(Meso Scale Discovery)於室溫反應1小時，分配Read Buffer T(x1) (Meso Scale Discovery)，立即以SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)實施測量。使用分析軟體SOFT Max PRO (Molecular Devices)依校正曲線的反應計算人IL-8濃度。

【0742】 血漿中之人IL-8濃度之數據示於第22圖，從小鼠血漿之人IL-8廓清率(CL)值示於表15。

【0743】 [表 15]

抗體名	人 IL-8 CL (mL/d/kg)	
	H998/L63	H89/L118
#1	21.4	472.2
#2	27.5	447.2
#3	24.7	476.0
平均 (N=3)	24.5	465.1
標準偏差	3.0	15.6

【0744】 由第22圖可知，比起同時投予人IL-8與H998/L63，同時投予人IL-8與H89/L118意外地較快從小鼠血漿被消除。又定量地代表從小鼠血漿消除人IL-8之速率的CL值，指出H89/L118的人IL-8消除的速率，相較於H998/L63增加約19倍。

【0745】 未受制於特定理論，可由獲得的資料推測如下。大部分和抗體同時投予的人IL-8結合於血漿中之抗體並以複合體形式存在。已結合於H998/L63之人IL-8，由於此抗體的強親和性，即使在酸性pH條件內體中仍會以結合抗體的狀態存在。之後，H998/L63仍為結合人IL-8的形式，可藉由FcRn回到血漿;故當此發生時，人IL-8同時也會回到血漿。故大部分進到細胞內的人IL-8會再回到血漿。即，當同時投予H998/L63時，人IL-8從血漿消除的速率明顯減少。另一方面，如同前述，進入細胞的人IL-8係成為和H89/L118之複合體(pH依賴性IL-8結合抗體)，在內體的酸性pH條件下，可能會從此抗體解離。從抗體解離的人IL-8傳送到溶小體(lysosome)之後可能會降解。故pH依賴性IL-8結合抗體可顯著加快人IL-8之消除，相較於IL-8結合抗體如在酸性pH與中性pH皆有強結合親和性之H998/L63]。

【0746】 (11-3) 增加H89/L118劑量的小鼠PK分析法

然後實施確認H89/L118的劑量改變的影響之實驗如下。對小鼠(C57BL/6J, Charles river)同時投予人IL-8與H89/L118 (2 mg/kg或8 mg/kg)後，評估人IL-8之藥

物動力學。以10 mL/kg的單一劑量於尾靜脈投予人IL-8 (2.5 μg/mL)及抗人IL-8抗體 (200 μg/mL或800 μg/mL)的混合溶液。於此時，因相較於人IL-8，存在足夠過量的抗人IL-8抗體，據認為幾乎所有的人IL-8已結合於抗體。投予後5分鐘、7小時、1天、2天、3天、7天、14天、21天、與28天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4℃離心15分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-20℃或更低溫冷凍保存直到測量。

【0747】 以類似實施例11-2的方法測量小鼠血漿中的人IL-8濃度。血漿中之人IL-8濃度之結果示於第23圖，從小鼠血漿之人IL-8廓清率(CL)之值示於表16。

【0748】 [表 16]

	人 IL-8 CL (mL/d/kg)	
抗體名	H89/L118	H89/L118
抗體劑量	2 mg/kg	8 mg/kg
#1	181.2	93.0
#2	237	101.6
#3	247	114.5
平均(N=3)	221.8	103.0
標準偏差	35.6	10.8

【0749】 結果，確認相較於投予2 mg/kg的H89/L118之組別，投予8 mg/kg的抗體之組別具有慢了約2倍的人IL-8消除速率。

【0750】 以下發明人將記載依科學背景推測可能帶來上述結果的可能因子，但揭示C的內容不限於以下討論內容。

【0751】 從內體內經由FcRn回到血漿的抗體中，較佳為結合人IL-8之抗體的比例低。著重於存在內體內的人IL-8，希望有高比例的游離而非被結合的抗體。當人IL-8和沒有pH依賴性IL-8-親和性的抗體一起投予時，大部分(幾乎100%)的人IL-8在內體被認為是以抗體複合之形式存在，小量(接近0%)被認為是游離型。另一方面，當和pH依賴性IL-8結合抗體(例如H89/L118)一起投予時，有一定比例的人IL-8應在內體內以游離型存在。假說上，游離型比例可理解如下: [在內

體中之游離的人IL-8之比例(%)] = [在內體中之游離的人IL-8濃度] / [在內體中之總人IL-8濃度] x 100。

【0752】 由上式理解的在內體中之游離人IL-8之比例理想的為較高，例如20%優於0%、40%優於20%、60%優於40%、80%優於60%、與100%優於80%。

【0753】 故，在上述在內體之游離的人IL-8之比例和針對人IL-8於酸性pH之結合親和性 (KD)及/或解離速率常數 (koff)間有一關聯。即針對人IL-8於酸性pH之結合親和性越弱及/或解離速率越大，則在內體中之游離的人IL-8之比例越高。但當pH依賴性IL-8結合抗體的情形中，能使游離的人IL-8之比例在內體接近100%，於酸性pH進一步弱化結合親和性及/或增加解離速率不一定會有效地增加游離的人IL-8之比例。吾人可輕易理解的是，例如，即便游離的人IL-8之比例從99.9%改進成99.99%，這種改善的程度可能不顯著。

【0754】 又依照一般化學平衡理論，當抗-IL-8抗體與人IL-8共存，且其結合反應與解離反應已達平衡，游離的人IL-8之比例將明白地由以下3個參數決定:抗體濃度、抗原濃度、與解離常數(KD)。在此，當抗體濃度高，當抗原濃度高或當解離常數(KD)小，容易形成複合體，且游離的人IL-8之比例減少。另一方面，當此抗體濃度低，當此抗原濃度低或當解離常數 (KD)大，則不易形成複合體，且游離的人IL-8之比例增加。

【0755】 於此實驗，當H89/L118之投予量為8 mg/kg，消除人IL-8之速率慢於當此抗體之投予量為2 mg/kg。因此這暗示在內體，相較於當此抗體之投予量為2 mg/kg，游離的人IL-8之比例於抗體之投予量為8 mg/kg時會較低。降低的理由可能為增加在內體中之抗體劑量達抗體濃度4倍，因而促進IL-8-抗體複合體的形成於內體中。即，於增加抗體投予劑量的組別，在內體之游離的人IL-8之比例減少，因此消除人IL-8的速率減低。這也暗示了當此抗體投予量為8 mg/kg，於酸性pH條件之H89/L118之解離常數 (KD)的程度不足以達成使游離的人IL-8達

到幾乎100%。更具體而言，若為於酸性pH條件有較大解離常數 (KD) (較弱結合)的抗體，即便當此抗體投予量為8 mg/kg仍可達成幾乎100%游離的IL-8的狀態，人IL-8消除速度等同於當此抗體投予量為2 mg/kg時。

【0756】 基於以上，為了確認關注的pH依賴性IL-8結合抗體是否能在內體達成幾乎100%游離的人IL-8之比例，不特別限定，吾人可驗證是否有餘地可增加活體內此抗原消除效果之程度。例如比較使用新穎pH依賴性IL-8結合抗體與使用H89/L118時的人IL-8消除速率的方法，其中，新穎抗體相較於H89/L118，於酸性pH有較弱的結合親和性及/或於酸性pH有增加的解離速率。若上述新穎pH依賴性IL-8結合抗體顯示和H89/L118有同等的人IL-8消除速率，此暗示於酸性pH下，H89/L118之結合親和性及/或解離速率已在足以達成在內體中幾乎為100%游離的人IL-8之比例的水平。另一方面，當上述新穎pH依賴性IL-8結合抗體顯示較高的人IL-8消除速率，則暗示於酸性pH之H89/L118之結合親和性及/或解離速率有改善空間。

[實施例12]

【0757】 製造及評價pH依賴性IL-8結合抗體H553/L118

(12-1) 製造有pH依賴性IL-8結合能力之抗體H553/L118

在此發明人的目的為製造抗體，其相較於H89/L118於酸性pH條件有較弱的人IL-8結合親和性及/或較大的解離速率。

【0758】 依類似實施例9之方法，使用H89/L118作為基礎，導入主要是涉及組胺酸之胺基酸修飾，以製造示於表 17之修飾的抗體。又，依類似於實施例9-2之方法，測定針對此等抗體之人IL-8結合親和性。

【0759】 一部分結果示於表17。包括H553-IgG1 (SEQ ID NO:90)作為重鏈及L118-k0MT作為輕鏈之抗體H553/L118、及包括H496-IgG1 (SEQ ID NO:101)作為重鏈及L118-k0MT作為輕鏈之抗體H496/L118，顯示比起H89/L118，具有更

為增加的pH依賴性。

【0760】 [表 17]

抗體名	pH	kon (1/Ms)	koff (1/s)	KD (M)	kon比 (pH7.4/pH5.8)	koff比 (pH5.8/pH7.4)	KD比 (pH5.8/pH7.4)
H89/L118	pH 7.4	9.45E+05	1.14E-04	1.21E-10			
	pH 5.8	1.23E+05	3.90E-03	3.18E-08	7.7	34.2	263.0
H496/L118	pH 7.4	1.29E+06	5.03E-05	3.91E-11			
	pH 5.8	1.78E+05	5.47E-03	3.07E-08	7.2	108.6	785.0
H553/L118	pH 7.4	1.15E+06	1.13E-04	9.76E-11			
	pH 5.8	6.14E+05	3.05E-02	4.97E-08	1.9	270.7	509.3

【0761】 於獲得的H553/L118，將2個胺基酸修飾，即Y55H與R57P導入到H89/L118之重鏈。另一方面，H496/L118，其中只有R57P導入到H89/L118之重鏈，相較於H89/L118，於中性pH針對人IL-8之結合親和性增進，但於酸性pH，人IL-8結合親和性幾乎未改變。更具體而言，導入到H89/L118之R57P修飾係只於中性pH增進人IL-8結合親和性，但於酸性pH不改變結合親和性之修飾。又，藉由導入Y55H修飾到H496/L118之重鏈而產生的H553/L118，於中性pH具有維持或稍微增進的結合親和性，但另一方面，相較於H89/L118，於酸性pH之結合親和性減小。即，當導入2個胺基酸修飾的組合，即Y55H與R57P到H89/L118，能進一步增進減少於酸性pH之結合親和性而維持或稍微增進於中性pH之結合親和性。

【0762】 (12-2) 使用H553/L118之小鼠PK分析法

藉由類似實施例11-2之方法，使用H553/L118評估小鼠中之人IL-8消除速率。血漿中之人IL-8濃度之結果資料示於第24圖，從小鼠血漿之人IL-8廓清率(CL)之值示於表18。

【0763】 [表 18]

	人IL-8 (mL/d/kg)			
抗體名	H89/L118	H89/L118	H553/L118	H553/L118
抗體劑量	2 mg/kg	8 mg/kg	2 mg/kg	8 mg/kg
#1	181.2	93.0	250	256.6
#2	237	101.6	245	248.4
#3	247	114.5	249	244.1
平均 (N=3)	**221.8**	**103.0**	**248**	**249.7**
標準偏差	35.6	10.8	3	6.4

【0764】 結果，當比較投予2 mg/kg抗體之小鼠的資料時，H553/L118與H89/L118之間並未觀察到重大差異;但比較投予8 mg/kg抗體之小鼠的資料時，證實了H553/L118相較於H89/L118，消除人IL-8加速了2.5倍或更多。從另一觀點，於2 mg/kg與8 mg/kg之間，人IL-8消除速率在H553/L118未顯示差異，且未觀察到H89/L118的抗體劑量增加所致抗原消除速率減小。

【0765】 未特別限制，獲得如此結果的理由可討論如下。當此抗體之投予量為2 mg/kg以及8 mg/kg，H533/L118顯示同等的人IL-8消除速率。顯示在內體的游離的IL-8比例可達到接近100%的水平，原因是於酸性pH之H553/L118所為之IL-8結合即便在投予8 mg/kg的條件仍是足夠微弱。換言之，此暗示雖H89/L118的人IL-8消除效果於2 mg/kg的劑量可達最大，但在約8 mg/kg的高劑量下其效果可減弱。另一方面，H553/L118即便在8 mg/kg的高劑量，仍可達到消除人IL-8之最大效果。

【0766】 (12-3)使用H553/L118之安定性評估

於小鼠，顯示H553/L118相較於H89/L118，是更能明顯加快消除人IL-8之抗體。但為了使此抗體能在活體內長期維持對於人IL-8之抑制性效果，在投予的抗體存在於活體內 (例如血漿內)的期間，安定地維持(此抗體之IL-8中和活性之安定性) IL-8中和活性亦為重要。故以下列方法評估此等抗體於小鼠血漿中之安定性。

【0767】 依此領域已知方法，從C57BL/6J (Charles River)的血收集小鼠血漿，將200 μL的200 mM PBS (Sigma, P4417)添加到800 μL的小鼠血漿中以達到1 mL。又，添加疊氮化鈉(sodium azide)成終濃度0.1%以作為抗菌劑。然後將各抗體 (Hr9、H89/L118與H553/L118)添加到上述小鼠血漿使終濃度為0.2 mg/mL。於此時點，收集一部分樣本作為起始樣本。將其餘的樣本於40°C保存。保存1及2週之後，收集各樣本的一部分，並作為保存1週的樣本和保存2週的樣本。將所

有樣本冷凍於-80°C並保存，直到各分析被實施。

【0768】 然後以小鼠血漿所含之抗-IL-8抗體評估它們的人IL-8中和活性，如下: CXCR1與CXCR2是針對人IL-8的已知受體。PathHunter(註冊商標)CHO-K1 CXCR2 Beta-Arrestin細胞株(DiscoveRx Co., Cat.# 93-0202C2)表現人CXCR2，為人造的細胞株以便傳遞人IL-8-中之信號以放射出化學電致發光。雖未特別限制，可使用此細胞評估抗人IL-8抗體擁有的人IL-8中和活性。當人IL-8添加到細胞培養液時，一定量的化學電致發光是以依賴添加之人IL-8之濃度的方式顯現。當人IL-8及抗人IL-8抗體一起添加到培養液，在抗人IL-8抗體結合於人IL-8時，可阻斷人IL-8信號傳達。因此，可藉由抗人IL-8抗體抑制添加的人IL-8導致的化學電致發光，化學電致發光將弱於未添加抗體，或是完全沒有化學電致發光。故隨此抗體帶有的人IL-8中和活性增強，化學電致發光的程度變弱;及隨抗體帶有的人IL-8中和活性減弱，化學電致發光的程度增強。

【0769】 此對於已添加到小鼠血漿中且保存一定期間的抗體亦為相同，若此抗體之中和活性未因為保存在小鼠血漿中而改變，保存前與後的上述化學電致發光的程度不應改變。另一方面，若抗體的中和活性因為保存在小鼠血漿而減少，使用經保存抗體的化學電致發光的程度將比起保存前增加。

【0770】 接著，使用上述細胞株檢查保存在小鼠血漿中的抗體是否維持中和活性。首先將細胞株懸浮於AssayComplete(tm) Cell Plating 0 Reagent，然後以5000細胞/井接種在384井板。開始細胞培養後1天，實施以下的實驗以決定欲添加的人IL-8濃度。將人IL-8終濃度範圍為45 nM (400 ng/mL)至0.098 nM (0.1 ng/mL)的系列稀釋人IL-8溶液加到細胞培養液。然後依產品的實驗步驟添加檢測試劑，使用化學電致發光檢測器檢測相對的化學電致發光水平。由結果，確認細胞對人IL-8之反應性，並決定適合確認抗人IL-8抗體之中和活性的人IL-8濃度。在此，人IL-8濃度設定為2 nM。

【0771】 然後使用上述已添加抗人IL-8抗體的小鼠血漿評估其中所含抗體之中和活性。將濃度已決定如上的人IL-8及前述含抗人IL-8抗體之小鼠血漿添加到細胞培養物。決定欲添加的小鼠血漿量以含有範圍為2 μg/mL (13.3 nM)至0.016 μg/mL (0.1 nM)之抗人IL-8抗體之梯度濃度。然後依照產品實驗步驟添加檢測試劑，使用化學電致發光檢測器檢測相對的化學電致發光水平。

【0772】 在此，各抗體濃度之相對化學電致發光水平的相對值係定義如下:未添加人IL-8及抗體於井時的平均相對化學電致發光水平為0%，只添加人IL-8但無抗體於井時的平均相對化學電致發光水平為100%。

【0773】 使用人CXCR2-表現細胞之人IL-8抑制分析法結果示於第25圖，第25圖A顯示來自起始樣本的結果(小鼠血漿沒有保存劑處理)，第25圖B顯示保存於40°C1週之樣本的結果，第25圖C顯示保存於40°C2週之樣本的結果。

【0774】 結果針對Hr9與H89/L118，保存於小鼠血漿前後未觀察到人IL-8中和活性之差異。另一方面，H553/L118於保存2週後，顯示人IL-8中和活性減少。故小鼠血漿中之H553/L118之人IL-8中和活性相較於Hr9與H89/L118更容易減少，代表就IL-8中和活性而言，H553/L118是性質不安定的抗體。

[實施例13]

【0775】 使用電腦模擬(in silico)系統製造有降低之預測免疫原性分數之抗體

(13-1) 各種IL-8結合抗體之預測免疫原性分數

抗藥抗體(ADA)的產生會影響治療性抗體的效力與藥物動力學，且有時造成嚴重副作用;故，治療性抗體的臨床利用性與藥物效力可能受限於ADA的產生。治療性抗體的免疫原性已知受許多因子影響，且已有許多報告敘述治療性抗體中之效應子T細胞抗原決定基的重要性。

【0776】 已開發出預測T細胞抗原決定基的電腦模擬工具，例如Epibase

(Lonza), iTope/TCED (Antitope)及EpiMatrix (EpiVax)。使用此等電腦模擬工具，可以預測在各胺基酸序列的T細胞抗原決定基(Walle et al., Expert Opin. Biol. Ther. 7(3):405-418 (2007))，且可以評估治療性抗體之潛在免疫原性。

【0777】 在此EpiMatrix係用於計算各抗-IL-8抗體的免疫原性分數。EpiMatrix係用於預測關注蛋白之免疫原性的系統，其將欲預測免疫原性的蛋白之胺基酸序列以9個胺基酸切斷而自動設計胜肽片段的序列然後計算它們對8個主要MHC類別II對偶基因之結合能力(DRB1*0101、DRB1*0301、DRB1*0401、DRB1*0701、DRB1*0801、DRB1*1101、DRB1*1301及DRB1*1501) (De Groot et al., Clin. Immunol. 131(2):189-201 (2009))。

【0778】 以上述方式計算得出的各抗-IL-8抗體之重鏈與輕鏈之免疫原性分數，顯示於表 19之“EpiMatrix 分數"欄。又，關於EpiMatrix分數，針對Tregitope含量校正而得的免疫原性分數顯示於“tReg Adjusted Epx分數"欄。Tregitope為主要在天然的抗體序列出現的胜肽片段序列，且被認為是會藉由活化調節性T細胞(Tregs)以抑制免疫原性的序列。

【0779】 又，關於分數，針對重鏈及輕鏈的合計分數示於“合計"欄。

【0780】 [表 19]

	重鏈		輕鏈		合計	
抗體名	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數
hWS-4	62.44	12.18	22.64	-23.89	85.08	-11.71
Hr9	56.52	6.27	22.64	-23.89	79.16	-17.62
H89/L118	57.99	7.74	7.16	-39.36	65.15	-31.62
H496/L118	54.13	3.87	7.16	-39.36	61.29	-35.49
H553/L118	47.88	-2.37	7.16	-39.36	55.04	-41.73

【0781】 依照此等結果，“EpiMatrix分數"與“tReg Adjusted Epx 分數"顯示H89/L118、H496/L118與H553/L118之免疫原性分數相較已知為人化抗人IL-8抗體的hWS-4為減少。

【0782】 又，利用EpiMatrix，可以藉由考量由各種市面販售的抗體造成的ADA發生的實際頻率的重鏈與輕鏈分數，整體比較所預測抗體分子的ADA產生的頻率。實施如此的分析的結果示於第26圖。由於系統限制，第26圖使用"WS4"標記hWS-4，使用"HR9"標記Hr9，使用"H89L118"標記H89/L118，使用"H496L118"標記H496/L118，使用"H553L118"標記H553/L118。

【0783】 如第26圖，各種市售抗體造成在人的ADA產生的頻率，已知Campath (Alemtuzumab)為45%，Rituxan (Rituximab)為27%，Zenapax (Daclizumab)為14%。另一方面，從胺基酸序列預測出的ADA產生頻率，為已知人化抗人IL-8抗體之hWS-4為10.42%，但在此新鑑別出的H89/L118 (5.52%)、H496/L118 (4.67%)或H553/L118 (3.45%)的頻率相較於hWS-4顯著較低。

【0784】 (13-2) 製造有較低之預測免疫原性分數的修飾抗體

如上述，相較於hWS-4，H89/L118、H496/L118、與H553/L118之免疫原性分數較低;但從表19可知，重鏈之免疫原性分數高於輕鏈的，暗示仍有可改進重鏈胺基酸序列的空間，特別是從免疫原性的觀點而言。然後針對H496之重鏈可變區實施搜尋以找出能夠減小免疫原性分數的胺基酸修飾。努力搜尋的結果，找出3個變體，即H496v1，其中依照Kabat編號法之52c位的丙胺酸取代為天冬胺酸，H496v2，其中依照Kabat編號法之81位之麩醯胺酸取代為蘇胺酸，H496v3，其中依照Kabat編號法之82b位之絲胺酸取代為天冬胺酸。又，製作含有全部此等3個修飾的H1004。

【0785】 依類似實施例13-1之方法計算出的免疫原性分數的結果示於表20。

【0786】 [表 20]

	重鏈		輕鏈		合計	
抗體名	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數
H496/L118	54.13	3.87	7.16	-39.36	61.29	-35.49
H496v1/L118	32.17	-18.08	7.16	-39.36	39.33	-57.44
H496v2/L118	45.26	-5.00	7.16	-39.36	52.42	-44.36
H496v3/L118	38.27	-11.98	7.16	-39.36	45.43	-51.34
H1004/L118	10.79	-39.47	7.16	-39.36	17.95	-78.83
H1004/L395	10.79	-39.47	7.79	-38.74	18.58	-78.21

【0787】 3個重鏈，即H496v1、H496v2與H496v3，皆含有單一修飾，顯示比起H496有較小的免疫原性分數。又H1004，含有組合3個修飾，達成免疫原性分數之明顯改進。

【0788】 於此，除了L118，也鑑別出L395作為和H1004組合的適當輕鏈。故計算免疫原性分數時，L118組合和L395組合兩者均使用。如表20所示，H1004/L118與H1004/L395，係組合重及輕鏈，也顯示非常低的免疫原性分數。

【0789】 然後依類似實施例13-1之方法預測此等組合產生ADA的頻率。結果示於第27圖。第27圖中，使用"V1"標記H496v1/L118，使用"V2"標記H496v2/L118，使用"V3"標記H496v3/L118，使用"H1004L118"標記H1004/L118，使用"H1004L395"標記H1004/L395。

【0790】 意外地，有明顯低的免疫原性分數的H1004/L118與H1004/L395，也顯示在ADA產生頻率的預測值有改進，預測值為0%。

【0791】 (13-3) 測量H1004/L395之IL-8結合親和性

製造H1004/L395，其係包括H1004-IgG1m (SEQ ID NO:91)作為重鏈及L395-k0MT (SEQ ID NO:82)作為輕鏈的抗體。H1004/L395對於人IL-8之結合親和性使用BIACORE T200 (GE Healthcare)依以下記載方式測量。

【0792】 使用以下2種運行緩衝液，並於各自的溫度實施測量:(1) 0.05%

tween20、40 mM ACES、150 mM NaCl、pH 7.4、40°C;及(2) 0.05% tween20、40 mM ACES、150 mM NaCl、pH 5.8、37°C。

【0793】 以胺偶聯法固定適量Protein A/G(PIERCE)在Sensor chip CM4 (GE Healthcare)，並捕捉關注的抗體。然後藉由注射稀釋的人IL-8溶液或運行緩衝液 (作為參考溶液)使人IL-8和捕捉在感應晶片之抗體交互作用。針對運行緩衝液，使用以上緩衝液二者之一，並將人IL-8使用各緩衝液稀釋。為了再生感應晶片，使用25 mM NaOH與10 mM甘胺酸-HCl (pH 1.5)。依據由測量獲得的感應圖計算出的動力參數，結合速率常數kon (1/Ms)與解離速率常數koff (1/s)，計算各抗體的人IL-8之KD (M)。BIACORE T200 Evaluation Software (GE Healthcare)使用在計算各參數。

【0794】 測量結果示於表 21。對比於H89/L118，H1004/L395的免疫原性分數較低，於中性pH對於人IL-8有同等的KD，但於酸性pH有較大的KD與koff;顯示有容易從內體中的IL-8解離的性質。

【0795】 [表 21-1]

抗體名	pH	kon (1/Ms)	koff (1/s)	KD (M)	kon比 (pH7.4/pH5.8)	koff比 (pH5.8/pH7.4)	KD比 (pH5.8/pH7.4)
H89/L118	pH 7.4	7.51E+05	1.29E-04	1.72E-10			
	pH 5.8	1.29E+05	6.28E-03	4.88E-08	5.8	48.7	283.7
H1004/L395	pH 7.4	1.02E+06	1.55E-04	1.51E-10			
	pH 5.8	3.06E+05	3.38E-02	1.10E-07	3.3	218.1	728.5

[實施例14]

【0796】 製造及評價pH依賴性IL-8結合抗體H1009/L395

(14-1) 製造各種pH依賴性IL-8結合抗體

藉由實施例13的評估，獲得了H1004/L395，其有pH依賴性IL-8結合能力且有較低的免疫原性分數。然後實施精細的調查以產生有此等有利性質及在小鼠血漿中有安定性的變體。

【0797】 以H1004/L395為基礎，藉由導入各種修飾產生以下修飾抗體。

【0798】 [表 21-2]

重鏈

H1004	A52cD/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H0932	A52cD/G54H/Y55H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1000	D31E/A52cD/G54H/Y55H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1009	A52cD/G54Y/Y55H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1022	A52cD/G54H/Y55H/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1023	A52cD/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1028	A52cD/G54Y/Y55H/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1029	S30D/D31K/A52cD/G54H/Y55H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1031	S30D/D31K/A52cD/G54H/Y55H/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1032	S30D/D31K/A52cD/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1037	S30D/D31K/A52cD/G54Y/Y55H/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1040	D31E/A52cD/G54H/Y55H/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1041	D31E/A52cD/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1046	D31E/A52cD/G54Y/Y55H/T56H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1047	S30D/D31K/A52cD/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1048	D31E/A52cD/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1049	S30D/D31K/A52cD/G54Y/Y55H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H
H1050	D31E/A52cD/G54Y/Y55H/R57P/Q81T/S82bD/Y97H

【0799】 [表 21-3]

L395	N50K/L54H/Q89K
L442	S31E/N50K/L54H/Q89K

【0800】 利用上述18種類型重鏈與2種類型輕鏈，組合製造出上述共36種類型抗體。對於此等抗體實施各種評估，如下所示。

【0801】 以類似實施例13-3之方法測量在中性與酸性pH條件之人IL-8結合親和性。獲得的結果之中，pH 7.4之KD與pH 5.8之KD與koff示於表22。

【0802】 然後依下示方法評估保存此抗體於PBS中時，在IL-8結合方面的安定性。

【0803】 將各抗體對DPBS(Sigma-Aldrich)進行透析隔夜，然後調整抗體濃度成0.1 mg/mL。於此時點，收集一些此抗體樣本作為起始樣本。其餘樣本保存在50℃一週，然後收集作為熱加速試驗的樣本。

【0804】 然後，使用起始樣本及供熱加速試驗的樣本，以如下方式實施

IL-8結合親和性之BIACORE測量。

【0805】 使用BIACORE T200 (GE Healthcare)分析人IL-8結合於修飾的抗體之水平。測量係使用pH 7.4之0.05% tween20、40 mM ACES、與150 mM NaCl作為運行緩衝液，在40°C實施。

【0806】 以胺偶聯法固定適量Protein A/G (PIERCE)在Sensor chip CM4 (GE Healthcare)並捕捉關注的抗體。然後藉由注射稀釋的人IL-8溶液或運行緩衝液(作為參考溶液)使人IL-8和捕捉在感應晶片之抗體交互作用。運行緩衝液也使用於稀釋人IL-8。為了再生感應晶片，使用25 mM NaOH與10 mM甘胺酸-HCl (pH 1.5)。測量的人IL-8結合水平及在該結合水平之捕捉抗體量，係使用BIACORE T200 Evaluation Software (GE Healthcare)提取。

【0807】 針對起始樣本以及供熱加速試驗的樣本，計算捕捉的抗體每1000 RU的人IL-8結合量。又，計算起始樣本相對於供熱加速試驗的樣本之人IL-8結合水平比。

【0808】 起始樣本相對於供熱加速試驗的樣本之人IL-8結合水平比的結果亦示於表22。

【0809】 [表 22]

抗體	pH7.4 KD	pH5.8 KD	pH5.8 koff	IL-8 結合量比 (熱加速 起始)
H0089/L0118	1.7E-10	4.9E-08	6.3E-03	0.61
H0932/L0395	1.6E-10	1.1E-07	5.7E-02	0.56
H0932/L0442	2.1E-10	7.9E-08	2.2E-02	0.56
H1000/L0395	1.4E-10	8.9E-08	2.0E-02	0.57
H1000/L0442	2.0E-10	7.1E-08	1.7E-02	0.57
H1004/L0395	1.5E-10	1.1E-07	3.4E-02	0.58
H1004/L0442	2.2E-10	7.7E-08	2.0E-02	0.59
H1009/L0395	7.1E-11	8.7E-08	1.0E-02	0.64
H1009/L0442	1.1E-10	6.3E-08	6.0E-03	0.64
H1022/L0395	2.7E-10	2.9E-07	1.2E+01	0.47
H1022/L0442	3.6E-10	1.8E-07	2.0E-02	0.46
H1023/L0395	7.6E-11	9.2E-08	1.8E-02	0.54
H1023/L0442	1.2E-10	7.1E-08	1.7E-02	0.55
H1028/L0395	1.8E-10	2.1E-07	1.0E+01	0.55
H1028/L0442	2.4E-10	1.4E-07	1.3E-01	0.56
H1029/L0395	8.6E-11	5.5E-08	8.0E-03	0.59
H1029/L0442	1.4E-10	4.6E-08	8.5E-03	0.58
H1031/L0395	1.5E-10	9.9E-08	4.6E-02	0.48
H1031/L0442	2.1E-10	8.9E-08	3.9E-02	0.47
H1032/L0395	4.2E-11	5.0E-08	4.1E-03	0.61
H1032/L0442	7.8E-11	4.3E-08	5.9E-03	0.61
H1037/L0395	9.4E-11	7.0E-08	1.5E-02	0.55
H1037/L0442	1.3E-10	6.1E-08	1.5E-02	0.57
H1040/L0395	2.6E-10	2.4E-07	4.6E-02	0.44
H1040/L0442	3.4E-10	1.4E-07	2.1E+01	0.49
H1041/L0395	8.0E-11	7.1E-08	1.3E-02	0.55
H1041/L0442	1.2E-10	6.1E-08	1.5E-02	0.56
H1046/L0395	1.6E-10	1.6E-07	1.2E-02	0.56
H1046/L0442	2.3E-10	1.1E-07	1.2E-02	0.55
H1047/L0395	9.5E-11	4.7E-08	6.0E-03	0.65
H1047/L0442	1.5E-10	4.7E-08	4.6E-03	0.64
H1048/L0395	1.5E-10	9.0E-08	6.4E-03	0.59
H1048/L0442	2.1E-10	6.7E-08	1.5E-02	0.59
H1049/L0395	2.5E-11	3.8E-08	4.0E-03	0.65
H1049/L0442	5.3E-11	3.3E-08	4.5E-03	0.65
H1050/L0395	6.6E-11	7.7E-08	5.0E-03	0.64
H1050/L0442	9.9E-11	5.4E-08	7.6E-03	0.64

【0810】 利用上述測試，獲得H1009/L395，其係包含H1009-IgG1m (SEQ ID NO:92)作為重鏈及L395-k0MT作為輕鏈之抗體。

【0811】 如示於表22，相較於H89/L118，H1009/L395於中性pH有稍增進的人IL-8結合親和性，然於酸性pH有減小的結合親和性，即，pH依賴性已進一

步強化。又當暴露於嚴格條件(severe condition)，例如50°C在PBS中，H1009/L395相較於H89/L118，在IL-8結合方面的安定性稍有增進。

【0812】 故選擇H1009/L395作為中和活性在小鼠血漿中可穩定維持而仍保持pH依賴性IL-8結合能力的抗體。

【0813】 (14-2) H1009/L395之安定性評估

然後依類似實施例12-3的方式，評估H1009/L395之IL-8中和活性在小鼠血漿中是否穩定地維持。在此，使用將於後面的實施例19詳述的H1009/L395-F1886s。此抗體和H1009/L395有相同可變區，且其恆定區有增進於酸性pH條件下之FcRn結合之修飾及比起天然的人IgG1對FcγR結合減低之修飾。H1009/L395之可變區，特別是HVR周圍的區域，是負責人IL-8結合及抗體之IL-8中和活性，導入修飾到恆定區據認為不會影響此等性質。

【0814】 小鼠血漿中之安定性評估實施如下。將150 μL之200 mM磷酸鹽緩衝液(pH 6.7)添加到585 μL之小鼠血漿。然後加入疊氮化鈉作為抗菌劑，終濃度為0.1%。將各抗體(Hr9、H89/L118或H1009/L395-F1886s)以終濃度0.4 mg/mL添加到上述小鼠血漿。於此時點，收集一部分的樣本作為起始樣本。將其餘的樣本保存在40°C。保存1及2週之後，收集各樣本的一部分，並作為保存1週的樣本和保存2週的樣本。將所有樣本冷凍於-80°C並保存，直到各分析被實施。

【0815】 使用人CXCR2-表現細胞依類似實施例12-3的方法測量人IL-8中和活性。但此時用於確認抗人IL-8抗體之中和活性的人IL-8濃度為1.2 nM。

【0816】 使用人CXCR2-表現細胞及上述抗體的人IL-8抑制分析結果示於第28A圖，第28A圖顯示起始樣本(未經小鼠血漿中的保存處理)，第28B圖顯示針對40°C保存1週之樣本的結果，第28C圖顯示針對40°C保存2週之樣本的結果。

【0817】 結果，令人意外地，即便在小鼠血漿於40°C保存2週，H1009/L395-F1886s之人IL-8中和活性仍維持，IL-8中和活性比起H553/L118能更

穩定地維持。

【0818】 (14-3) 使用H1009/L395之小鼠PK分析法

依以下方法評估H1009/H395於小鼠中消除人IL-8的速率。使用H1009/L395、H553/L118與H998/L63作為抗體。對小鼠投藥、收集血及測量小鼠血漿中之人IL-8濃度，係以實施例11所示之方法實施。

【0819】 血漿中之人IL-8濃度結果示於第29圖，從小鼠血漿之人IL-8廓清率(CL)值示於表23。

【0820】 [表 23]

	人 IL-8 CL (mL d kg)		
抗體名	H998/L63	H553/L118	H1009/L395
#1	21.4	773.2	705.0
#2	27.5	497.6	777.3
#3	24.7	879.8	737.7
平均 (N=3)	24.5	716.9	740.0
標準偏差	3.0	197.2	36.2

【0821】 結果當H1009/L395之投予量為2 mg/kg，小鼠中之人IL-8消除速率等同於H553/L118，顯示H1009/L395在內體中到達幾乎100%游離的IL-8。廓清率(CL)值係定量地代表從小鼠血漿中消除人IL-8之速率，其顯示高於H998/L63約30倍。

【0822】 並非特別限定，增加人IL-8消除速率的效果可理解如下。一般，於活體，抗原維持在幾乎一定的濃度，抗原的產生速率及消除速率也將維持在幾乎一定的值。當抗體於如此的條件投予，即便此抗原產生速率未受影響，抗原消除速率可能因為抗原和抗體形成複合體而改變。一般，由於抗原消除速率大於抗體消除速率，於此情形，已和抗體形成複合體的抗原的消除速率減少。當此抗原消除速率減少，血漿中的抗原濃度增加，但於此情形中增加的程度也可由抗原單獨存在時的消除速率相對於抗原形成複合體時的消除速率的比加以定義。即，相較於抗原單獨存在時的消除速率，若形成複合體時的消除速率會

降低成十分之一，被投予抗體之生物的血漿中之抗原濃度可能會比抗體投予前增加至約10倍之多。在此，廓清率(CL)可用作為消除速率。更具體而言，抗體投予生物後發生之抗原濃度增加(抗原累積)，可定義為:在各條件下，抗體投予前與抗體投予後的抗原CL。

【0823】 在此，當H998/L63與H1009/L395投予時，人IL-8之CL存在約30倍之差異，暗示當此等抗體對人投予時，血漿中之人IL-8濃度增加水平會有約30倍差異。又，血漿中的人IL-8濃度產生30倍的差異代表在各條件下，為了完全阻斷人IL-8的生物學活性的抗體量也約相差30倍。即相較於H998/L63，H1009/L395能以約1/30的量阻斷血漿中之IL-8之生物學活性，此抗體量是非常小量。又當H1009/L395與H998/L63個別地以同樣劑量對人投予，H1009/L395能以較大強度阻斷IL-8之生物學活性較久。為了長時間阻斷IL-8之生物學活性，需要IL-8中和活性穩定地維持。如實施例14，使用小鼠血漿之實驗已闡明H1009/L395可長時間維持其人IL-8中和活性。有如此的顯著性質的H1009/L395，從活體內中和IL-8的觀點來看，亦顯示為具有優越效果的抗體。

[實施例15]

【0824】 使用pH依賴性IL-8結合抗體H1009/L395評估胞外基質結合

實施例14所示之H1009/L395於消除人IL-8之高30倍的優異效果是令人意外的效果。據知投予pH依賴性抗原結合抗體時，抗原消除的速率取決於攝取抗體抗原複合體進入細胞的速率。即若pH依賴性抗原結合抗體攝取進入細胞的速率增加，相較於未形成複合體，形成了抗原-抗體複合體時，pH依賴性抗體之抗原消除效果會增加。已知用於增加攝取抗體進入之細胞之速率的方法，包括:賦予抗體在中性pH條件之FcRn結合能力(WO 2011/122011)、增進抗體對FcγR之結合能力的方法(WO 2013/047752)，及促進形成包括多價抗體與多價抗原之複合體的方法(WO 2013/081143)。

【0825】 但上述技術並不使用在H1009/L395之恆定區。又，雖已知IL-8會形成同型二元體，但由H1009/L395結合的人IL-8據發現是以單元體形式存在，原因為H1009/L395會辨識人IL-8之同型二元體形成表面。故此抗體不會形成多價複合體。

【0826】 更具體而言，雖上述技術未使用於H1009/L395，H1009/L395仍顯示高達30倍之人IL-8消除效果。

【0827】 然後發明人進行以下討論，作為可能帶來以H1009/L395為代表之pH依賴性IL-8結合抗體的上述性質的可能因子。但以下只是發明人基於技術背景的可能推測，揭示C之內容不限定於以下討論內容。

【0828】 人IL-8是有高等電點(pI)的蛋白，依已知方法算出的理論等電點為約10。即在中性pH條件，人IL-8是電荷偏向正側的蛋白。以H1009/L395為代表的pH依賴性IL-8結合抗體，也是電荷偏向正側的蛋白，且H1009/L395之理論等電點約9。即藉由結合H1009/L395(有高等電點且原本富含正電)於人IL-8(有高等電點)所形成的複合體的等電點，會比H1009/L395單獨時高。

【0829】 如實施例3，增加抗體等電點，包括使此抗體上正電數增加及/或負電數減少，據認為增加非專一性攝取此抗體-抗原複合體進入細胞。由抗-IL-8抗體與人IL-8(有高等電點)形成的複合體的等電點，相較於抗-IL-8抗體單獨時會較高，且此複合體可更容易進入細胞。

【0830】 如前述，針對胞外基質之親和性亦為可能影響攝取進入細胞之因子。然後檢查抗體單獨時與人IL-8-抗體複合時，胞外基質結合是否會有差異。

【0831】 利用ECL(電致發光)方法評估抗體結合於胞外基質之量

使用TBS (Takara, T903)將胞外基質(BD Matrigel 基膜基質/ BD製造)稀釋成2 mg/mL。將已稀釋的胞外基質以每井5 μL分配到MULTI-ARRAY 96井板，高結合、裸板(Meso Scale Discovery製: MSD)，於4°C固定化隔夜。然後使用含150 mM

NaCl、0.05% Tween20、0.5% BSA、0.01% NaN_3之20 mM ACES 緩衝液(pH 7.4)阻斷。

【0832】 待評估的抗體以如下方式製備。單獨添加的抗體樣本係利用將緩衝液1 (20 mM ACES緩衝液，含150 mM NaCl、0.05% Tween20、及0.01% NaN_3，pH 7.4)稀釋成9 μg/mL，再使用緩衝液2 (20 mM ACES緩衝液，含有150 mM NaCl、0.05% Tween20、0.1% BSA及0.01% NaN_3，pH 7.4)稀釋成終濃度3 μg/mL加以製備。

【0833】 另一方面，欲添加作為和人IL-8之複合體的抗體樣本以下列方式製備:將莫耳濃度為抗體10倍的人IL-8添加到抗體樣本，然後使用緩衝液-1稀釋各抗體，以使抗體濃度分別為9 μg/mL，然後使用緩衝液-2進一步稀釋成終抗體濃度為3 μg/mL。於此時點，人IL-8濃度約0.6 μg/mL。將其於室溫振盪1小時以供複合體形成。

【0834】 然後將單獨只有抗體之溶液或以複合體形式的抗體加到已移除阻斷溶液的板，於室溫振盪1小時。然後移除單獨只有抗體之溶液或複合體溶液後，加入含0.25% Glutaraldehyde之緩衝液-1。然後使板靜置10分鐘，以含0.05% Tween20之DPBS (Wako Pure Chemical Industries製)清洗。供ECL檢測的抗體係藉由使用Sulfo-Tag NHS Ester (MSD製)將山羊抗人IgG (gamma) (manufactured by Zymed Laboratories)以磺基標記而製備。將供ECL檢測的抗體以緩衝液-2稀釋成1 μg/mL，加到板，於於室溫於暗處振盪1小時。將供ECL檢測的抗體移除，加入使用超純水將MSD Read Buffer T(4x) (MSD製)稀釋2倍的溶液，以SECTOR Imager 2400 (MSD製)測量發光量。

【0835】 結果示於第30圖。有趣地，全部的抗IL-8抗體例如H1009/L395，當抗體單獨(-IL8)時，於胞外基質幾乎不會顯示任何結合，但是當和人IL-8形成複合體時((+hIL8))，會結合於胞外基質。

【0836】 如上述，尚未有人闡明利用結合於人IL-8而獲得對於胞外基質之親和性的抗-IL-8抗體的性質。又，未受限制的，組合如此的性質與pH依賴性IL-8結合抗體可有效率地增加IL-8消除速率。

[實施例16]

【0837】 使用非FcRn結合抗體之小鼠PK分析法

使用以下方法確認是否形成了人IL-8與pH依賴性IL-8結合抗體之複合體，及在小鼠中是否增加攝取複合體進入細胞中。

【0838】 首先製造一抗體變體，其包括H1009/L395之可變區及欠缺對各種Fc受體之結合親和性之Fc區。具體而言，作為刪除於酸性pH條件之對人FcRn之結合能力之修飾，將重鏈H1009-IgG1依照EU編號法之253位之異白胺酸取代成丙胺酸，254位之絲胺酸取代為天冬胺酸。又，作為刪除結合於小鼠FcγR(s)之修飾，將235位之白胺酸取代成精胺酸，236位之甘胺酸取代成精胺酸，239位之絲胺酸取代成離胺酸。製作H1009-F1942m (SEQ ID NO:93)作為含4個此等修飾的重鏈。又，製造H1009/L395-F1942m，其包含H1009-F1942m作為重鏈及L395-k0MT作為輕鏈。

【0839】 因有此Fc區之抗體於酸性pH條件缺少FcRn結合親和性，不會從內體轉移到血漿。故如此的抗體會相較於包括天然的Fc區之抗體，更快在活體內從血漿被消除。於此情形，當包括天然的Fc區之抗體被攝取進入細胞內，只有部分未被FcRn搶救(salvage)者會在轉移到溶小體後被降解，但若抗體包括不具FcRn結合親和性之Fc區，則所有被攝取進入細胞內的抗體會在溶小體內被降解。更具體而言，包括如此的經修飾的Fc區的抗體，從血漿消除被投予抗體的速率，可能等同於進入細胞的速率。即已刪除FcRn結合親和性之抗體之胞內攝取速率，也可藉由測量此抗體從血漿消除的速率加以確認。

【0840】 然後測試相較於單獨攝取H1009/L395-F1942m，胞內攝取

H1009/L395-F1942m與人IL-8形成的複合體是否有所增加。具體而言，測試當抗體單獨投予及當抗體和人IL-8形成複合體後投予時，從血漿消除此抗體的速率是否會改變。

【0841】 對於當單獨投予抗人IL-8抗體到人FcRn基因轉殖小鼠(B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg line 32 +/+ 小鼠; Jackson Laboratories; Methods Mol. Biol. 602:93-104 (2010))，及當人IL-8與抗人IL-8抗體同時投予給人FcRn基因轉殖小鼠之抗人IL-8抗體之各生物動力學進行評估。將抗人IL-8抗體溶液 (200 μg/mL)及人IL-8 (10 μg/mL)與抗人IL-8抗體 (200 μg/mL)的混合溶液個別地對於尾靜脈以10 mL/kg投予一次。於此情形，因抗人IL-8抗體對於人IL-8存在足夠過量，據認為幾乎全部人IL-8結合於此抗體。投予後5分鐘、2小時、7小時、1天、與2天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4°C離心15分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-20°C或更低溫冷凍保存直到測量。

【0842】 小鼠血漿中之抗人IL-8抗體濃度以電致化學發光方法測量。首先對於已使用含5% BSA (w/v)之PBS-Tween溶液於室溫阻斷隔夜的鏈黴親和素Gold Multi-ARRAY板 (Meso Scale Discovery)，使抗人Kappa輕鏈山羊IgG Biotin (IBL)於室溫反應1小時以製造抗人抗體固定化板。製備供校正曲線之樣本，在血漿中含抗人IL-8抗體的濃度為3.20、1.60、0.800、0.400、0.200、0.100及0.0500 μg/mL，並製備供小鼠血漿測量之樣本，係稀釋100倍或更高。將各樣本和人IL-8混合，然後以每井50 μL分配到抗人抗體固定化板，然後於室溫攪拌1小時。調整人IL-8成終濃度333 ng/mL。

【0843】 然後將含小鼠IgG恆定區之抗人IL-8抗體 (於廠內製備)添加到板，使其於室溫反應1小時。又將經釕-SULFO-TAG NHS Ester (Meso Scale Discovery)標定的抗小鼠IgG (BECKMAN COULTER)添加到板，使其反應1小時。然後於將Read Buffer T(x1) (Meso Scale Discovery)分配到板後，立即使用

SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)進行測量。抗人IL-8抗體濃度係使用分析軟體SOFTmax PRO (Molecular Devices)依據校正曲線中的回應計算。

【0844】 小鼠血漿中之抗體濃度的結果示於第31圖，於各條件之此抗體廓清率示於表24。

【0845】 [表 24]

抗體名	IL8	CL
	μg/kg	mL/d/kg
H1009/L395-F1942m	-	134
H1009/L395-F1942m	100	291

【0846】 相較於H1009/L395-F1942m之胞內攝取速率，H1009/L395-F1942m與人IL-8之複合體之胞內攝取速率顯示增加至少2.2倍。在此標記為"至少2.2倍"是因以下理由:其一為包括實際值為5倍、10倍或30倍之可能性。由於相較於從小鼠血漿消除H1009/L395-F1942m之速率，消除人IL-8的速率相當快，血漿中之結合於人IL-8之H1009/L395-F1942m的比例在投予後快速減少。更具體而言，即便同時投予人IL-8，並非全部血漿中之H1009/L395-F1942m以人IL-8結合型存在，實際上，在投予約7小時後，它們大部分已以游離型存在。由於攝取速率係以如此的條件評估，即便相較於H1009/L395-F1942m之攝取速率，H1009/L395-F1942m與人IL-8之複合體之胞內攝取速率實際增加5倍、10倍或30倍，但結果只有部分反映於實驗系;故呈現的效果可能是2.2倍等。故從獲得之結果，雖然H1009/L395與IL-8之複合體之胞內攝取速率相較於活體內H1009/L395之胞內攝取速率增加，此效果不限定於增加2.2倍之值。

【0847】 並非特別限定，可從至今的發現獲得以下推論。當為pH依賴性IL-8結合抗體之H1009/L395和人IL-8形成複合體時，複合體比起抗體單獨存在時有較高等電點，且更偏向正電。同時比起抗體單獨的親和性，複合體向胞外基質之親和性更增加。例如提高等電點及增進胞外基質結合據認為是促進抗體攝

取進入活體細胞內的因子。又從小鼠實驗，H1009/L395與人IL-8之複合體之胞內攝取，比起H1009/L395之攝取速率增加2.2倍或更多。由上，理論解釋以及試管內性質及活體內現象一致地支持以下假說:H1009/L395與人IL-8形成複合體以促進攝取複合體到細胞內，並導致人IL-8的消除明顯增加。

【0848】 至今已有一些對抗IL-8之抗體被報告，但並無關於和IL-8形成複合體後對胞外基質之結合親和性增加且增加攝取複合體到細胞內的報告。

【0849】 又，基於觀察到抗體和IL-8形成複合體時，胞內攝取此抗IL-8抗體增加，可認為:血漿中之已和IL-8形成複合體的抗IL-8抗體會快速進入細胞，而未和IL-8形成複合體的游離的抗體傾向於滯留於血漿中而未進入細胞。於此情形，當此抗IL-8抗體為pH依賴性，已進入細胞的抗-IL-8抗體會在細胞中釋放IL-8分子並回到細胞外，然後其可結合於另一IL-8分子;故形成複合體後之胞內攝取增加會有更強地消除IL-8的效果。即，選擇對胞外基質之結合增加的抗-IL-8抗體或攝取進入細胞增加的抗-IL-8抗體，也可為揭示C之另一實施方案。

[實施例17]

【0850】 使用電腦模擬系統進行pH依賴性IL-8結合抗體H1009/L395之免疫原性預測

然後依類似實施例13-1之方法預測H1009/L395之免疫原性分數及產生ADA之頻率。結果示於表25及第32圖。於第32圖，H1009/L395標記為"H1009L395"。

【0851】 [表 25]

	重鏈		輕鏈		合計	
抗體名	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數	EpiMatrix 分數	tReg 調整的 Epx 分數
hWS-4	62.44	12.18	22.64	-23.89	85.08	-11.71
H1004/L395	10.79	-39.47	7.79	-38.74	18.58	-78.21
H1009/L395	9.62	-40.64	7.79	-38.74	17.41	-79.38

【0852】 表25之結果顯示H1009/L395和H1004/L395有相同程度的低免疫

原性分數。又，第32圖中，針對H1009/L395預測之ADA產生頻率的結果為0%，針對H1004/L395的亦類似。

【0853】 故，相較於已知的抗人IL-8抗體hWS-4，H1009/L395的預測的免疫原性大幅降低。故H1009/L395被認為在人類中有非常低的免疫原性，可安定地長期維持抗-IL-8中和活性。

[實施例18]

【0854】 使用於酸性pH條件有增進的FcRn結合能力的H89/L118變體進行馬來猴PK分析法

如前面實施例所述，於有天然的IgG1作為恆定區的抗體中，pH依賴性IL-8結合抗體H1009/L395為有優越性質的抗體。如此的抗體也可作為在恆定區含胺基酸取代之抗體，如實施例5例所示包含於酸性pH有增進之FcRn結合的Fc區。故使用H89/L118以確認於酸性pH有增進FcRn結合之Fc區者也可作為pH依賴性IL-8結合抗體。

【0855】 (18-1) 製造於酸性pH有增進之FcRn結合的H89/L118 Fc區修飾抗體

將實施例5-1記載之針對增進FcRn結合的各種修飾導入到H89/L118之Fc區。具體而言，藉由導入在F1847m、F1848m、F1886m、F1889m、F1927m、與F1168m使用的修飾到H89-IgG1之該Fc區以製作以下變體:(a) H89/L118-IgG1，包括H89-IgG1m (SEQ ID NO:94)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈; (b) H89/L118-F1168m 包括H89-F1168m (SEQ ID NO:95)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈; (c) H89/L118-F1847m，包括H89-F1847m (SEQ ID NO:96)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈; (d) H89/L118-F1848m，包括H89-F1848m (SEQ ID NO:97)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈; (e) H89/L118-F1886m，包括H89-F1886m (SEQ ID NO:98)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈; (f) H89/L118-F1889m，包括

H89-F1889m (SEQ ID NO:99)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈；及 (g) H89/L118-F1927m，包括H89-F1927m (SEQ ID NO:100)作為重鏈及L118-K0MT作為輕鏈。使用此等抗體之馬來猴PK分析法係依下式方法實施。

【0856】 (18-2) 新穎的含有Fc區變體之抗體之馬來猴PK分析法

投予抗人IL-8抗體到馬來猴後，評估抗人IL-8抗體之生物動力學。將抗人IL-8抗體溶液以2 mg/kg靜脈內地投予1次。投予後5分鐘、4小時、1天、2天、3天、7天、10天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、與56天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4°C離心10分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-60°C或更低溫冷凍保存直到測量。

【0857】 馬來猴血漿中之抗人IL-8抗體濃度以電致化學發光方法測量。首先將抗hKappa Capture Ab (Antibody Solutions)分配到MULTI-ARRAY 96井板(Meso Scale Discovery)，於室溫攪拌1小時。然後使用含5% BSA (w/v)之PBS-Tween溶液於室溫阻斷2小時以製備抗人抗體固定化板。製備供校正曲線之樣本，其在血漿中含有之抗人IL-8抗體濃度為40.0、13.3、4.44、1.48、0.494、0.165及0.0549 μg/mL，並製備供馬來猴血漿測量之樣本，係稀釋500倍或更多。將50 μL的溶液分配到抗人抗體固定化板之各井，將溶液於室溫攪拌1小時。然後將抗hKappa Reporter Ab，Biotin conjugate (Antibody Solutions)添加到前述板，使其於室溫反應1小時。進一步添加SULFO-TAG 標記的鏈黴親和素 (Meso Scale Discovery)並使其於室溫反應1小時，將Read Buffer T(x1) (Meso Scale Discovery)分配到板，使用SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)立即進行測量。抗人IL-8抗體濃度係使用分析軟體SOFTmax PRO (Molecular Devices)依校正曲線中的回應進行計算。

【0858】 針對各抗體，獲得之半衰期(t1/2)與廓清率(CL)之結果示於表26，馬來猴血漿中之抗體濃度之改變示於第33圖。

【0859】 [表 26]

抗體名	t1/2 day	CL mL/d/kg
H89/L118-IgG1	11.9	2.95
H89/L118-F1168m	24.1	3.21
H89/L118-F1847m	27.9	2.09
H89/L118-F1848m	25.3	1.74
H89/L118-F1886m	45.1	1.34
H89/L118-F1889m	39.5	1.75
H89/L118-F1927m	30.3	2.13

【0860】 以上結果證實了全部的Fc區變體比較起有天然的IgG1之Fc區之抗體，顯示較長的血漿中滯留。特別是，H89/L118-F1886m有最理想的血中動力學。

[實施例19]

【0861】 對FcγRs之結合能力較低的Fc區

已知天然人IgG1之Fc區在免疫系統的各種細胞中會結合於Fcγ受體(以下稱為FcγR)，且對於標靶細胞顯示效應子功能，例如ADCC與ADCP。

【0862】 另一方面，IL-8為可溶性細胞介素，使用抗-IL-8抗體作為醫藥主要是期待藉由中和IL-8的功能在IL-8過量存在的位置以顯示藥理作用。IL-8過量存在的位置不特別限定，例如可為發炎部位。已知一般在如此的發炎部位，各種免疫細胞聚集及活化。經Fc受體傳送之預期外的活化信號到這些細胞，並於預期外的細胞中引起如ADCC與ADCP的活性並非總是有利的。故不特別限定，從安全性的觀點，宜為在活體內投予的抗-IL-8抗體對FcγR有低親和性。

【0863】 (19-1) 製造對FcγR有較低結合的修飾抗體

為了減少對各種人與馬來猴FcγR之結合能力，進一步導入胺基酸修飾到H1009/L395-F1886m之Fc區。具體而言，藉由對H1009-F1886m重鏈實施以下取代以製作H1009-F1886s (SEQ ID NO:81):依照EU編號法，將235位之L取代為R、

236位之G取代為R、239位之S取代為K。同樣，對H1009-F1886m進行以下取代以製作H1009-F1974m (SEQ ID NO:80)：依照EU編號法，將235位之L取代為R，236位之G取代為R，將依照EU編號法，將從327位至331位之區域取代為天然的人IgG4序列。H1009/L395-F1886s與H1009/L395-F1974m製造為有此等重鏈及有L395-k0MT作為輕鏈之抗體。

【0864】 (19-2) 確認對各種人FcγR之親和性

然後依以下方法確認於人或馬來猴中，H1009/L395-F1886s或H1009/L395-F1974m對可溶性型FcγRIa或FcγRIIIa之親和性。

【0865】 使用BIACORE T200 (GE Healthcare)針對H1009/L395-F1886s或H1009/L395-F1974m於人或馬來猴中對FcγRIa或FcγRIIIa之可溶性型之結合實施分析。在人與馬來猴兩者中的可溶性FcγRIa與FcγRIIIa，係依該技術領域中有通常知識者已知方法，以His標記分子的方式製作。以胺偶聯法將適量rProtein L (BioVision)固定在感應晶片CM4 (GE Healthcare)上，並捕捉關注抗體。然後將可溶性FcγRIa或FcγRIIIa和運行緩衝液(作為參考溶液)一起注射，使其和捕捉在感應晶片的抗體進行交互作用。使用HBS-EP+ (GE Healthcare) 作為運行緩衝液，也使用HBS-EP+稀釋可溶性FcγRIa或FcγRIIIa。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM 甘胺酸-HCl。所有測量實施於20°C。

【0866】 結果示於第34圖。在此，人FcγRIa、人FcγRIIIa、馬來猴FcγRIa及馬來猴FcγRIIIa之標記依序為hFcγRIa、hFcγRIIIa、cynoFcγRIa及cynoFcγRIIIa。H1009/L395-F1886m顯示結合於全部的FcγR，但H1009/L395-F1886s與H1009/L395-F1974m確認不結合於任一FcγR。

【0867】 (19-3) Fc變體之小鼠IL-8消除分析法

然後針對H1009/L395-F1886s與H1009/L395-F1974m，依以下實驗確認人IL-8消除速率及抗體於小鼠血漿中之滯留。在此使用3種劑量的H1009/L395-

F1886s，即2 mg/kg、5 mg/kg、與10 mg/kg於評估，故也可評估抗體劑量增加對H1009/L395-F1886s的影響。

【0868】 對於人FcRn基因轉殖小鼠 (B6.mFcRn-/-.hFcRn Tg line 32 +/+ 小鼠; Jackson Laboratories; Methods Mol. Biol. 602:93-104 (2010))同時投予人IL-8及抗人IL-8抗體後，評估人IL-8之生物動力學。經尾靜脈單次投予10 mL/kg之人IL-8 (10 μg/mL)與抗人IL-8抗體 (200 μg/mL, 500 μg/mL或1000 μg/mL)之混合溶液。於此情形，因抗人IL-8抗體較人IL-8足夠地過量存在，幾乎全部的人IL-8被認為已結合於此抗體。投予後5分鐘、2小時、4小時、7小時、1天、2天、3天、7天、14天、21天、與28天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4°C離心15分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-20°C或更低溫冷凍保存直到測量。

【0869】 小鼠血漿中之人IL-8濃度以類似實施例11之方法測量。血漿中之人IL-8濃度結果示於第35圖，從小鼠血漿之人IL-8廓清率(CL)值示於表27。

【0870】 首先，當比較投予量2 mg/kg之組別，含天然的IgG1之Fc區的H1009/L395，與含經修飾的Fc區之H1009/L395-F1886s顯示同等的人IL-8消除效果。

【0871】 然後當改變H1009/L395-F1886s抗體的劑量，雖投予1天後血漿中之IL-8濃度有些微差異，但2 mg/kg與10 mg/kg 劑量的人IL-8廓清率值無明顯差異。此強烈暗示即便抗體以高劑量投予，包括H1009/L395之可變區之抗體顯示足夠的IL-8消除效果。

【0872】 [表 27]

抗體名	劑量	人 IL-8 CL (mL/d/kg)
H1009/L395	2 mg/kg	740
H1009/L395-F1886s	2 mg/kg	628
H1009/L395-F1886s	5 mg/kg	458
H1009/L395-F1886s	10 mg/kg	560

【0873】 (19-4) Fc變體之馬來猴PK分析法

然後依以下方法使用H1009/L395-F1886s或H1009/L395-F1974m驗證馬來猴中之抗體之血漿滯留。

【0874】 於對馬來猴單獨投予抗人IL-8抗體的情形，及同時投予人IL-8與抗人IL-8抗體的情形，評估抗人IL-8抗體之生物動力學。將抗人IL-8抗體溶液 (2 mg/mL)或人IL-8 (100 μg/kg)及抗人IL-8抗體 (2 mg/kg)之混合溶液，以單次1 mL/kg靜脈內地投予。投予後5分鐘、4小時、1天、2天、3天、7天、10天、14天、21天、28天、35天、42天、49天、與56天收集血。將收集的血立即在15,000 rpm與4℃離心10分鐘以獲得血漿。將分離的血漿在-60℃或更低溫冷凍保存直到測量。

【0875】 馬來猴血漿中之抗人IL-8抗體濃度依實施例18的方法測量。血漿中之抗人IL-8抗體濃度之結果示於第36圖，抗人IL-8抗體之半衰期($t_{1/2}$)及從馬來猴血漿廓清率(CL)之值示於表28。

【0876】 首先，比起有天然的人IgG1之Fc區之Hr9與H89/L118，有增進功能之Fc區的H1009/L395-F1886s顯示有顯著較長的血漿滯留。

【0877】 又當H1009/L395-F1886s和人IL-8同時投予，血漿中之濃度改變等同於單獨投予此抗體的情形。並非特別限定，由上述發現可得出以下討論。如上述，相較於H1009/L395單獨的情形，H1009/L395與人IL-8之複合體的胞內攝取顯示有增加。一般，據認為高分子量的蛋白以非專一性或受體依賴性方式進入細胞，然後轉移到溶小體，由溶小體存在的各種降解酵素降解。故若蛋白攝取進入細胞的速率增加，蛋白的血漿滯留也可能惡化。但若抗體有在內體藉由FcRn回到血漿的性質;只要有足夠的FcRn補救功能，則即便胞內攝取速率加快，仍不會影響血漿滯留。在此，即便對於馬來猴同時投予H1009/L395-F1886s與人IL-8，仍不影響血漿滯留。此顯示以下可能性:即便針對H1009/L395-F1886s抗體攝取進入細胞之速率增加，仍可藉由FcRn足以補救，使其能回到血漿。

【0878】 又另一Fc變體H1009/L395-F1974m相對於H1009/L395-F1886s 也

顯示同等的血漿滯留。此等Fc變體已導入如上對於各種FcγR之結合能力減小的不同修飾，但未顯示對抗體本身之血漿滯留有影響。由上，H1009/L395-F1886s與H1009/L395-F1974m在馬來猴之血漿滯留皆顯示明顯延長，且相較於有天然的IgG1之Fc區之抗體，是極令人滿意的。

【0879】 [表 28]

	t1/2	CL
	day	mL/d/kg
Hr9	20.26	3.72
H89/L118	11.88	2.95
H1009/L395-F1886s	35.75	1.64
H1009/L395-F1886s +hIL-8	72.24	1.11
H1009/L395-F1974m +hIL-8	43.78	1.60

【0880】 如上述實施例所證明，藉由包括pH依賴性IL-8結合能力及和IL-8形成複合體而快速攝取進入細胞的特性，H1009/L395成為首次顯著增加活體內增加人IL-8消除速率的抗體。又，此抗體在中性pH條件之IL-8結合親和性相較於已知之hWS-4抗體亦為增加，此抗體在中性pH條件，例如血漿中，能更強地中和人IL-8。此外，其係在血漿條件下具有優良安定性的抗體，且在活體內投予後其IL-8中和活性不減少。又，基於Hr9而建構的H1009/L395，相較於hWS-4，其產生水平大幅改進，從製造水平的觀點來看，其為適合製造的抗體。再者，於電腦模擬的免疫原性預測，此抗體就免疫原性顯示非常低的分數，此分數相較於已知的hWS-4抗體及數種其他市售抗體是顯著較低的分數。即可預期H1009/L395不易在人中產生ADA，能夠安全地長期使用。故相較於已知的抗人IL-8抗體，H1009/L395於各種方面顯示改善，作為醫藥品非常有用。

【0881】 如上述，有天然的IgG之Fc區之H1009/L395足夠有用;但，包括功能上改良的Fc區的H1009/L395的變體也可適當使用於作為有增進的用途的抗體。具體而言，能增加於酸性pH條件之FcRn結合以延長血漿滯留並且長期維持效果。又可使用包括導入修飾於Fc區以減少對FcγR之結合能力之變體以作為高

安全性的治療性抗體，而避免不欲之免疫細胞活化及在投予生物體時產生細胞毒性活性。作為如此的Fc變體，在此利用的F1886s或F1974m的用途特別是有利，但不限於此等Fc變體;只要該Fc變體有類似功能，可使用包括其他經修飾的Fc區之治療性抗體作為揭示C之實施方案。

【0882】 因此，由本發明精細研究產生之包括H1009/L395-F1886s與H1009/L395-F1974m之揭示C之抗體能維持如下條件:人IL-8的生物學活性安全且長期地被強烈抑制。在此，已了解已知抗-IL-8抗體無法達成的水平，且揭示C之抗體可預期使用於作為高品質的完成的抗-IL-8抗體醫藥。

[實施例20]

【0883】 抗第IXa因子/第X因子雙專一性抗體

揭示於WO2012/067176之人化抗第IXa因子/第X因子雙專一性抗體會結合於人第IXa因子與第X因子，並誘發血之共同聚集活性。利用WO2012/067176記載的人化抗第IXa因子/第X因子雙專一性抗體F8M(Q499-z121/J327-z119/L404-k:H鏈(SEQ ID NO:330)/H鏈(SEQ ID NO:331)/共通L鏈(SEQ ID NO:332))於此實施例，F8M包括2條不同的H鏈及2條共同的L鏈。F8M係依WO2012/067176之實施例記載的方法加以製造。

【0884】 (20-1) 製造抗第IXa因子/第X因子雙專一性抗體

基於F8M依參考實施例2之方法製造以下3種抗體作為抗第IXa因子/第X因子雙專一性抗體: (a) F8M-F1847mv，為一習知抗體，包括F8M-F1847mv1 (SEQ ID NO:323)與F8M-F1847mv2 (SEQ ID NO:324)作為重鏈及F8ML (SEQ ID NO:325)作為輕鏈; (b) F8M-F1868mv，為一習知抗體，包括F8M-F1868mv1 (SEQ ID NO:326)與F8M-F1868mv2 (SEQ ID NO:327)作為重鏈及F8ML (SEQ ID NO:325)作為輕鏈;及 (c) F8M-F1927mv，為一習知抗體，包括F8M-F1927mv1 (SEQ ID NO:328)與F8M-F1927mv2 (SEQ ID NO:329)作為重鏈及F8ML (SEQ ID NO:325)

作為輕鏈。

【0885】 該重鏈序列包括和實施例5提及之關於增進FcRn結合及減少類風濕性因子結合之相同Fc變體序列，如下:

【0886】 [表 29]

序列名	在實施例 5 中之名稱
F8M-F1847mv1 (SEQ ID NO:323)	F1847m
F8M-F1847mv2 (SEQ ID NO:324)	F1847m
F8M-F1868mv1 (SEQ ID NO:326)	F1868m
F8M-F1868mv2 (SEQ ID NO:327)	F1868m
F8M-F1927mv1 (SEQ ID NO:328)	F1927m
F8M-F1927mv2 (SEQ ID NO:329)	F1927m

【0887】 (20-2) 單株抗體、F8M-F1847mv、F8M-F1868mv、與F8M-F1927mv於馬來猴之藥物動力學研究

分別評估對於雄性馬來猴以0.6 mg/kg的劑量單藥丸(bolus)靜脈內地投予單株抗體、F8M-F1847mv、F8M-F1868mv、與F8M-F1927mv後的藥物動力學。F8M-F1847mv、F8M-F1868mv、與F8M-F1927mv之血漿濃度係以三明治ELISA決定。藥物動力學參數係使用WinNonlin ver 6.4軟體計算。如示於表 30，F8M-F1847mv、F8M-F1868mv、與F8M-F1927mv之半衰期各為29.3天、54.5天、與35.0天。使用馬來猴之F8M之PK研究係在不同天以6 mg/kg的劑量實施，結果顯示半衰期為19.4天。得知F8M-F1847mv、F8M-F1868mv、與F8M-F1927mv的半衰期長於F8M。此暗示抗第IXa因子/X雙專一性抗體之半衰期可能可藉由和實施例5所述之Fc區序列之相同修飾而延長。

【0888】 [表 30]

靜脈內對雄馬來猴投予後
F8M-F1847mv，F8M-F1868mv，及 F8M-F1927mv 及 F8M 之半衰期

	F8M-F1847mv	F8M-F1868mv	F8M-F1927mv	F8M
半衰期(天)	29.3	54.5	35.0	19.4

[實施例21]

【0889】 使用pI增加之Fab變體評估IgE從血漿之廓清率(clearance)

為了增進人IgE之廓清率，於此實施例使用pH依賴性抗原結合抗體評估抗體之Fab部分之pI增加之取代。加入胺基酸取代至此抗體可變區以增加pI之方法未特別限制，但可利用揭示於WO2007/114319或WO2009/041643之方法實施。導入可變區之胺基酸取代宜為會降低帶負電胺基酸(比如天冬胺酸與麩胺酸)之數目而且增加帶正電胺基酸(比如精胺酸與離胺酸)數目者。又，胺基酸取代可導入到此抗體可變區之任意位置。不特別限制，供導入胺基酸取代之部位宜為胺基酸側鏈可能暴露在抗體分子表面之位置。

【0890】 (21-1) 藉由修飾可變區之胺基酸以製造等電點值增加的抗體

待測抗體整理於表32與表33。

【0891】 重鏈Ab1H003(也稱為H003，SEQ ID NO:144)係藉由導入pI增加的取代H32R到Ab1H(SEQ ID NO:38)而獲得。其他重鏈變體也依參考實施例1所示方法，藉由導入表32呈現的各取代到Ab1H以製備。所有重鏈變體係以Ab1L(SEQ ID NO:39)作為輕鏈表現。此抗體之pH依賴性結合狀況整理於表5(Ab1)。

【0892】 同樣，吾人也評估輕鏈中的pI增加的取代。

【0893】 輕鏈Ab1L001T (也稱為L001, SEQ ID NO:164)係利用導入pI增加的取代G16K到Ab1L以製備。其他輕鏈變體也係依參考實施例1所示方法，導入表33所示各取代到Ab1L以實施。所有輕鏈變體以Ab1H作為重鏈表現。

【0894】 [表 32]

在本實施例評估的 Ab1H 的重鏈變體

			遺影	BIACORE
樣本名 (H 鏈 L 鏈)	變體		含	含
Ab1H/Ab1L	原始 Ab1		1.00	1.00
Ab1H003/Ab1L	H003	H32R	無資料	無資料
Ab1H005m/Ab1L	H005	P41R/G44R	1.73	0.92
Ab1H010/Ab1L	H010	T77R	1.68	1.05
Ab1H012/Ab1L	H012	D82aN/S82bR	2.71	0.96
Ab1H013/Ab1L	H013	D82aG/S82bR	2.95	1.02
Ab1H014/Ab1L	H014	D82aS/S82bR	2.36	0.91
Ab1H016/Ab1L	H016	E85G	1.51	1.04
Ab1H018/Ab1L	H018	A93K	0.00	-0.01
Ab1H026m/Ab1L	H026	P41R/G44R/T77R	0.76	無資料
Ab1H027/Ab1L	H027	T77R/D82aN/S82bR	2.78	1.21
Ab1H028/Ab1L	H028	T77R/D82aG/S82bR	3.04	1.37
Ab1H029/Ab1L	H029	T77R/D82aS/S82bR	1.80	1.33
Ab1H030/Ab1L	H030	T77R/E85G	1.50	1.27
Ab1H031m/Ab1L	H031	T77R/A93K	0.03	0.06
Ab1H032/Ab1L	H032	D82aG/S82bR/E85G	0.52	無資料
Ab1H034/Ab1L	H034	Q13K	1.12	1.21
Ab1H035/Ab1L	H035	G15R	0.06	1.28
Ab1H039/Ab1L	H039	S64K	0.77	1.57
Ab1H041m/Ab1L	H041	Q105R	1.03	1.52
Ab1H045/Ab1L	H045	S82bR	2.00	0.76

【0895】 [表 33]

在本實施例評估的 Ab1L 的額外變體

樣本名 (H 鏈 L 鏈)	變體		這影 倍	BIACORE 倍
Ab1H/Ab1L	原始 Ab1		1.00	1.00
Ab1H/Ab1L001	L001	G16K	2.11	1.03
Ab1H/ Ab1L002	L002	Q24R/E27Q	1.43	1.03
Ab1H/ Ab11.003	L003	Q24R/E27R	3.14	1.09
Ab1H/ Ab1L004	L004	Q24K/E27K	1.42	1.01
Ab1H/ Ab1L005	L005	A25K/S26K	1.82	0.84
Ab1H/ Ab1L006	L006	A25R/S26R	6.82	1.18
Ab1H/ Ab11.007	L007	Q37R	1.82	1.06
Ab1H/ Ab11.008	L008	G41R/Q42K	1.70	1.07
Ab1H/ Ab1L009	L009	L46R/Y49K	0.02	-0.02
Ab1H/ Ab1L010	L010	S52R/S56R	2.72	0.98
Ab1H/ Ab1L011	L011	S52K/S56K	1.21	1.02
Ab1H/ Ab11.012	L012	S65R/T69R	1.28	0.97
Ab1H/ Ab1L013	L013	T74K/S77R	3.31	1.70
Ab1H/ Ab1L014	L014	S76R/Q79K	4.47	1.08
Ab1H/ Ab1L015	L015	G16K/Q24R/E27R	2.11	1.25
Ab1H/ Ab11.016	L016	Q24R/E27R/Q37R	3.33	1.36
Ab1H/ Ab11.017	L017	Q24R/E27R/G41R/Q42K	2.90	1.27
Ab1H/ Ab1L018	L018	Q24R/E27R/L46R/Y49K	0.01	0.07
Ab1H/ Ab1L019	L019	Q24R/E27R/S52R/S56R	3.88	1.17
Ab1H/ Ab1L020	L020	Q24R/E27R/S52K/S56K	4.61	1.22
Ab1H/ Ab11.021	L021	Q24R/E27R/S65R/T69R	11.43	1.36
Ab1H/ Ab11.022	L022	Q24R/E27R/T74K/S77R	19.05	1.45
Ab1H/ Ab11.023	L023	Q24R/E27R/S76R/Q79K	13.15	1.39
Ab1H/ Ab1L024	L024	G16K/A25R/S26R	0.73	無資料
Ab1H/ Ab11.025	L025	A25R/S26R/Q37R	2.03	1.39
Ab1H/ Ab11.026	L026	A25R/S26R/G41R/Q42K	1.28	無資料
Ab1H/ Ab11.028	L028	A25R/S26R/S52R/S56R	6.33	1.46
Ab1H/ Ab1L029	L029	A25R/S26R/S52K/S56K	9.84	1.23
Ab1H/ Ab1L030	L030	A25R/S26R/S65R/T69R	7.19	1.16
Ab1H/ Ab11.032	L032	A25R/S26R/S76R/Q79K	2.67	無資料
Ab1H/ Ab11.033	L033	Q24R/E27R/G41R/Q42K/S65R/T69R	6.68	1.26
Ab1H/ Ab1L034	L034	Q24R/E27R/S52R/S56R/S65R/T69R	9.81	1.71
Ab1H/ Ab1L035	L035	Q24R/E27R/S65R/T69R/T74K/S77R	19.56	1.49
Ab1H/ Ab11.036	L036	Q24R/E27R/S65R/T69R/S76R/Q79K	17.04	1.48
Ab1H/ Ab11.037	L037	Q24R/E27R/G41R/Q42K/T74K/S77R	8.62	1.38
Ab1H/ Ab11.038	L038	Q24R/E27R/S52R/S56R/T74K/S77R	15.13	1.47
Ab1H/ Ab1L039	L039	Q24R/E27R/T74K/S76R/S77R/Q79K	26.95	0.99
Ab1H/ Ab1L040	L040	Q24R/E27R/G41R/Q42K/S76R/Q79K	5.29	1.23
Ab1H/ Ab11.041	L041	Q24R/E27R/S52R/S56R/S76R/Q79K	11.86	1.35
Ab1H/ Ab11.061	L061	Q42K/S76R	4.86	1.02
Ab1H/ Ab1L062	L062	S65R/Q79K	2.93	0.98

【0896】 (21-2) 使用pI增加的變體利用BIACORE實施人FcγRIIb結合分析法

關於已產製的含有Fc區變體之抗體，使用BIACORE T200 (GE Healthcare)，

使用結合分析法實施可溶性人FcγRIIb及抗原-抗體複合體間的結合。可溶性人FcγRIIb(NCBI accession NM_004001.3)係以該技術領域已知方法以His標記分子的形式製得。將適量抗His抗體，使用His捕捉套組(GE Healthcare)以胺偶法固定在感應晶片CM5 (GE Healthcare)以捕捉人FcγRIIb。然後注射抗體-抗原複合體與運行緩衝液(作為參考溶液)，且和已捕捉在感應晶片上之人FcγRIIb發生交互作用。使用20 mM N-(2-乙醯胺)-2-胺基乙磺酸、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$及0.05% (w/v) Tween 20，pH 7.4，作為運行緩衝液，也以各緩衝液稀釋可溶性人FcγRIIb。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM 甘胺酸-HCl。所有測量於25°C實施。分析係基於來自由測量獲得之感應圖計算的結合(RU)，以及當Ab1H/Ab1L之結合量(原始Ab1)定義為1.00之相對值加以實施。為了計算參數，使用BIACORE T100 Evaluation Software (GE Healthcare)。

【0897】 SPR分析結果整理於表32與33。一些變體顯示對於固定在BIACORE感應晶片上的人FcγRIIb具有增進之結合。

【0898】 藉由導入pI增加之修飾到抗體可變區而製得之抗體，係可變區帶有比起導入修飾前更多正電者。故可認為可變區(正電)與感應晶片表面(負電)間的庫侖交互作用藉由pI增加的修飾而強化。又，如此的效果可預期也同樣在帶負電的細胞膜表面會發生;故可預期也會顯示加快攝取進入細胞活體內之效果。

【0899】 在此，比起結合原始Ab1於hFcγRIIb，有約1.2倍或更多結合於hFcγRIIb之此變體，據認為是結合抗體至感應晶片上的hFcγRIIb有強電荷效果。

【0900】 pI增加的重鏈變體中，有單獨或組合Q13K、G15R、S64K、T77R、D82aN、D82aG、D82aS、S82bR、E85G或Q105R之取代(依照Kabat編號法)之抗體，對於hFcγRIIb顯示較高結合。單一胺基酸取代或組合此等取代於重鏈推測對於結合於感應晶片上之hFcγRIIb有強電荷效果。故預期會藉由導入pI增加的修飾到抗體重鏈可變區而有加快攝取進入細胞活體內速度或速率之一或多個位置可

包括，例如依照Kabat編號法之位置13、15、64、77、82a、82b、85與105。導入到如此的位置的胺基酸取代可為天冬醯胺酸、甘胺酸、絲胺酸、精胺酸或離胺酸，宜為精胺酸或離胺酸。

【0901】 於pI-增加之輕鏈變體，單獨或組合帶有G16K、Q24R、A25R、S26R、E27R、Q37R、G41R、Q42K、S52K、S52R、S56K、S56R、S65R、T69R、T74K、S76R、S77R、Q79K (依照Kabat編號法)之取代的抗體，對於人FcγRIIb顯示較高的結合。單一胺基酸取代或組合此等取代於輕鏈推測對於結合於感應晶片上之人FcγRIIb有強電荷效果。故預期會藉由導入pI增加的修飾到抗體輕鏈可變區而有加快攝取進入細胞活體內速度或速率之一或多個位置可包括，例如依照Kabat編號法之位置16、24、25、26、27、37、41、42、52、56、65、69、74、76、77、與79。導入到如此的位置的胺基酸取代可為精胺酸或離胺酸。

【0902】 (21-3) pI-增加之含Fab區變體之抗體之細胞攝取

為了使用製造的含Fab區變體之抗體評估胞內攝取進入hFcγRIIb-表現細胞株之速率，實施類似上述(4-5)之分析法，惟攝取的抗原量以相對於Ab1H/Ab1L (原始Ab1)值(令為1.00)之相對值代表。

【0903】 細胞攝取之定量結果整理於表32與33。細胞中來自此抗原的強螢光在各種Fc變體中觀察到。在此，將比起原始Ab1之螢光強度，有約1.5倍或更多攝取進入此變體之細胞之抗原的螢光強度時，認為抗原進入細胞有強電荷效果。

【0904】 pI增加的重鏈變體中，單獨或組合帶有P41R、G44R、T77R、D82aN、D82aG、D82aS、S82bR或E85G取代(依照Kabat編號法)之抗體，顯示較強之抗原攝取進入細胞。單一胺基酸取代或組合取代於重鏈推測在抗原抗體複合體攝取進入細胞方面有強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體重鏈可變區而導致攝取抗原-抗體複合體進入細胞更快或更多的一或多個位置，可包

括例如依照Kabat編號法之位置41、44、77、82a、82b或85。導入到如此的位置的胺基酸取代可為天冬醯胺酸、甘胺酸、絲胺酸、精胺酸或離胺酸，宜為精胺酸或離胺酸。

【0905】 於pI增加之輕鏈變體，單獨或組合G16K、Q24R、A25R、A25K、S26R、S26K、E27R、E27Q、E27K、Q37R、G41R、Q42K、S52K、S52R、S56R、S65R、T69R、T74K、S76R、S77R或Q79K之取代(依照Kabat編號法)的抗體，顯示較強之抗原攝取進入細胞。單一胺基酸取代或組合此等取代於輕鏈據推測在抗原抗體複合體攝取進入細胞方面有強電荷效果。有4或更多個胺基酸取代之變體傾向於比起有較少胺基酸取代之變體顯示較強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體輕鏈可變區而導致攝取抗原-抗體複合體進入細胞更快或更多的一或多個位置，可包括例如依照Kabat編號法之位置16、24、25、26、27、37、41、42、52、56、65、69、74、76、77或79。導入到如此的位置的胺基酸取代可為麩醯胺酸、精胺酸或離胺酸，宜為精胺酸或離胺酸。

【0906】 雖不受限於特定理論，此結果可解釋如下:加到細胞培養液之抗原及抗體在培養液中形成抗原-抗體複合體。此抗原-抗體複合體經由抗體Fc區結合於在細胞膜上表現的人FcγRIIb，且以受體依賴性方式攝取進入細胞。此實驗中使用的抗體以pH依賴性方式結合於抗原;故此抗體可從細胞內的內體(酸性pH條件)中的抗原解離。因為已解離的抗原會運送到溶小體並累積，會在細胞內發螢光。故細胞內的強螢光強度據認為表示攝取抗原-抗體複合體進入細胞發生地更快或更多。

【0907】 (21-4) 於小鼠共注射(co-injection)模型之人IgE之廓清率評估

在小鼠共注射模型中測試一些有pH依賴性抗原結合之抗IgE抗體(原始Ab1、Ab1H/Ab1L013、Ab1H/Ab1L014、Ab1H/Ab1L007)以評估其加快從血漿移除IgE之廓清率的能力。於共注射模型，對於C57BL6J小鼠(Jackson Laboratories)

以單次靜脈內注射投予已和抗IgE抗體預混的IgE。所有的組別接受到0.2 mg/kg IgE和1.0 mg/kg抗IgE抗體。總IgE血漿濃度以抗IgE ELISA決定。首先將抗人IgE(選殖體107, MABTECH)分配到微井板(Nalge nunc International)，於室溫靜置2小時或於4°C靜置隔夜以製備抗人IgE抗體固定化板。將針對標準曲線的樣本及樣本和過量抗IgE抗體 (於廠內製造)混合以形成免疫複合體之均質結構。將此等樣本添加到抗人IgE抗體固定化板，使其於4°C留置隔夜。然後此等樣本依序和人GPC3核蛋白(於廠內製造)、生物素化抗GPC3抗體 (於廠內製造)、鏈黴親和素Poly HRP80接合體 (Stereospecific Detection Technologies)反應1小時。然後加入SuperSignal(註冊商標) ELISA Pico化學發光受質(Thermo Fisher Scientific)。以SpectraMax M2 (Molecular Devices)讀取化學發光。人IgE濃度使用SOFTmax PRO (Molecular Devices)計算。第37圖記載C57BL6J小鼠中之IgE血漿濃度時間曲線。

【0908】 投予有pH依賴性抗原結合之pI增加之Fab變體後，血漿總IgE濃度低於原始Ab1的血漿總IgE濃度。此等結果顯示有pH依賴性抗原結合之高pI變體之此抗原-抗體免疫複合體，會更強地結合於血漿膜受體例如FcγR，增加細胞攝取抗原-抗體免疫複合體。被攝取進細胞之此抗原可在內體有效地從抗體釋出，加快消除IgE。於試管內實驗顯示微弱的效力之經Ab1H/Ab1L007處理的小鼠的IgE濃度，高於其他含pI增加之Fab變體的抗體。此等結果也暗示若為了推測在活體內血漿之抗原廓清率之評估，以上述InCell Analyzer 6000使用之螢光強度之試管內系統的靈敏度，會高於上述使用試管內BIACORE系統之靈敏度。

[實施例22]

【0909】 使用pI-增加之Fab變體評估C5從血漿之廓清率

為了增進人IgE之廓清率，在本實施例使用pH依賴性抗原結合抗體評估在抗體之Fab部分之pI增加之取代。

【0910】 (22-1) 製備C5 [表現與純化重組人C5]

重組人C5 (NCBI GenBank 存取號: NP_001726.2, SEQ ID NO:207)使用FreeStyle293-F細胞株 (Thermo Fisher, Carlsbad, CA, USA)暫時性表現。將表現人C5之調整過的培養基以等體積milliQ水稀釋，然後施用於Q-sepharose FF或Q-sepharose HP陰離子交換管柱(GE healthcare, Uppsala, Sweden)，再以NaCl梯度洗提。將含人C5之級分合併(pool)，然後將鹽濃度與pH各調為80mM NaCl與pH6.4。將得到的樣本施用在SP-sepharose HP陽離子交換管柱(GE healthcare, Uppsala, Sweden)，以NaCl梯度洗提。合併含人C5之級分，施用於CHT陶瓷羥磷灰石管柱(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)。將人C5洗提物施用於Superdex 200凝膠過濾管柱(GE healthcare, Uppsala, Sweden)。將含人C5之級分合併，保存在-150°C。使用廠內製備的重組人C5或來自人C5之血漿(CALBIOCHEM, Cat#204888)在此研究。

【0911】 表現與純化重組馬來猴C5 (NCBI GenBank 存取號: XP_005580972, SEQ ID NO:208)，以和人部分完全一樣的方式進行。

【0912】 (22-2) 製備合成鈣庫(calcium libary)

使用抗體重鏈可變區之基因庫作為由10個重鏈庫所組成的合成的人重鏈庫。依生殖系在人B細胞庫存中的頻率及V基因家族的生物物理性質選擇生殖系列框架VH1-2、VH1-69、VH3-23、VH3-66、VH3-72、VH4-59、VH4-61、VH4-b、VH5-51、與VH6-1為庫。合成的人重鏈庫在模擬人B細胞抗體庫的抗體結合部位存有多樣性。

【0913】 設計抗體輕鏈可變區之基因庫，其具鈣結合模體且在可能貢獻抗原識別的位置存有多樣性，參照人B細胞抗體庫。展現針對鈣依賴性結合抗原之特性的抗體輕鏈可變區之基因庫的設計，記載於WO 2012/073992。

【0914】 將重鏈可變區庫與輕鏈可變區庫之組合插入噬粒(phagemid)載體，並建構噬菌體庫，參照(de Heard et al., Meth. Mol. Biol. 178:87-100 (2002))。

將胰蛋白酶切開部位導入噬粒載體中介於Fab與pIII蛋白間的連結子區。使用具有胰蛋白酶切開部位於基因III之N2與CT域間的修飾M13KO7輔助噬菌體作為Fab呈現的噬菌體製備。

【0915】 (22-3) 單離鈣依賴性抗C5抗體

將噬菌體呈現庫以補充BSA與$CaCl_2$之TBS稀釋成終濃度各為4%與1.2 mM。作為淘選方法，參照一般實驗步驟，使用習知的磁珠選擇法(Junutula et al., J. Immunol. Methods 332(1-2):41-52 (2008), D'Mello et al., J. Immunol. Methods 247 (1-2):191-203 (2001), Yeung et al., Biotechnol. Prog. 18(2):212-220 (2002), Jensen et al., Mol. Cell Proteomics 2(2):61-69 (2003)。磁珠使用NeutrAvidin包被珠(Sera-Mag SpeedBeads NeutrAvidin包被)或鏈黴親和素包被珠(Dynabeads M-280 鏈黴親和素)。人C5 (CALBIOCHEM, Cat#204888)以EZ-Link NHS-PEG4-Biotin (PIERCE, Cat No. 21329)標記。

【0916】 起始回合的噬菌體選擇，將噬菌體呈現庫和生物素化的人C5 (312.5 nM)一起於室溫培育60分鐘。然後使用磁珠捕捉呈現結合Fab變體之噬菌體。

【0917】 和磁珠於室溫培育15分鐘後，將磁珠以含1.2 mM $CaCl_2$與0.1% Tween20之1 mL TBS洗3次，再將磁珠以含1.2 mM $CaCl_2$之1 mL TBS洗2次，藉由將磁珠以含1 mg/mL胰蛋白酶之TBS懸浮15分鐘以洗提噬菌體。將洗提的噬菌體以ER2738感染，並以輔助噬菌體援救(rescue)。將援救的噬菌體以聚乙二醇沉澱，以補充BSA與$CaCl_2$終濃度各為4%與1.2 mM之TBS再懸浮成，使用於下一回合的淘選。

【0918】 第1回合淘選後，依鈣依賴性選擇噬菌體，其中此抗體於鈣離子存在下更強結合於C5。於第2及第3回合淘選，以和第1回合以同樣方式實施，除了以下不同點:使用50 nM (第2回合)或12.5 nM (第3 回合)生物素化的抗原，且最

後以0.1 mL洗提緩衝液(50mM MES、2mM EDTA、150mM NaCl，pH5.5)洗提，並和1 μL 100 mg/mL 胰蛋白酶接觸以選擇其鈣依賴性。選擇後，將選出的噬菌體選殖體轉變為IgG格式。

【0919】 以2種不同條件評量已轉變的IgG抗體對人C5之結合能力:結合與解離於1.2 mM $CaCl_2$-pH 7.4 (20 mM MES、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$)，結合於1.2 mM $CaCl_2$-pH 7.4 (20 mM MES、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$)及解離於3μM $CaCl_2$-pH 5.8 (20 mM MES、150 mM NaCl、3 μM $CaCl_2$)，於30°C，使用Octet RED384系統(Pall Life Sciences)。單離出pH-鈣依賴性抗原結合選殖體共25個。此等抗體之感應圖示於第38圖。

【0920】 (22-4) 鑑別抗C5雙專一性抗體

由實施例B-3單離的選殖體，選出9個pH或鈣依賴性抗C5抗體選殖體用於進一步分析(CFP0008、、0011、0015、0016、0017、0018、0019、0020、0021)。有些胺基酸取代利用該技術領域中有通常知識者已知的方法導入CFP0016重鏈可變區以改良此抗體的性質，比如物化性質。CFP0016變體，即CFP0016H019使用於進一步分析，而非CFP0016。此等9個抗體的VH與VL區之胺基酸序列記載於表34。於此表中，以括弧括起的名稱代表縮寫名稱。

【0921】 [表 34]

選定抗體的選殖體名及胺基酸序列

選殖體名	VH 名	VH SEQ ID	VL 名	VL SEQ ID
CFP0008 (08)	CFP0008H (08H)	NO: 209	CFP0008L (08L)	NO: 210
CFP0011 (11)	CFP0011H (11H)	NO: 211	CFP0011L (11L)	NO: 212
CFP0015 (15)	CFP0015H (15H)	NO: 213	CFP0015L (15L)	NO: 214
CFP0016H019 (16H019)	CFP0016H019 (16H019)	NO: 215	CFP0016L (16L)	NO: 216
CFP0017 (17)	CFP0017H (17H)	NO: 217	CFP0017L (17L)	NO: 218
CFP0018 (18)	CFP0018H (18H)	NO: 219	CFP0018L (18L)	NO: 220
CFP0019 (19)	CFP0019H (19H)	NO: 221	CFP0019L (19L)	NO: 222
CFP0020 (20)	CFP0020H (20H)	NO: 223	CFP0020L (20L)	NO: 224
CFP0021 (21)	CFP0021H (21H)	NO: 225	CFP0021L (21L)	NO: 226

【0922】 依該技術領域中有通常知識者已知之一般方法合成與製備有編

碼為抗體重鏈與輕鏈之核苷酸序列的全長基因。重鏈與輕鏈表現載體係藉由插入獲得之質體片段到載體內製備以供在哺乳動物細胞表現。獲得之表現載體依該技術領域中有通常知識者已知的一般方法定序。針對抗體表現，將製備的質體暫時轉染到FreeStyle293-F細胞株(Thermo Fisher Scientific)。從已調整之培養基將表現抗體純化，係以該技術領域中有通常知識者已知的一般方法，使用rProtein A Sepharose Fast Flow(GE Healthcare)實施。

【0923】 (22-5)pH依賴性抗C5雙專一性抗體之產生及定性

識別C5之2種不同抗原決定基之雙專一性抗體，利用CFP0020與CFP0018的組合製造。雙專一性抗體係使用該技術領域中有通常知識者已知的一般方法，製備為在抗體之各結合部位之Fab有2個不同選殖體之IgG格式。於此雙專一性IgG抗體，2個重鏈包括互不同之重鏈恆定區 (G1dP1，SEQ ID NO:227與G1dN1，SEQ ID NO:228)，以便有效率地形成2個重鏈之異二元體。包括抗C5 MAb "X"與抗C5 MAb "Y"之結合部位的抗C5雙專一性抗體，以"X//Y"表示。

【0924】 藉由該技術領域中有通常知識者已知的一般方法導入一些胺基酸取代到重鏈與輕鏈CDR，吾人獲得了20//18之輕鏈共有變體，命名為'最適化的20//18'（由2個重鏈組成：CFP0020H0261-G1dP1，SEQ ID NO:229與CFP0018H0012-G1dN1，SEQ ID NO:230，及共同輕鏈: CFP0020L233-k0，SEQ ID NO:231)。

【0925】 對抗重組人C5之最適化20//18的動力參數以2種不同條件於37°C使用BIACORE T200儀器(GE Healthcare)評估(例如(A)結合與解離於pH 7.4，(B)結合於pH 7.4，解離於pH 5.8)。將蛋白A/G (Pierce, Cat No. #21186)或抗人IgG (Fc)抗體(在人抗體捕捉套組內; GE Healthcare, Cat No. BR-1008-39)利用胺偶聯法固定在Series S CM4 (GE Healthcare, Cat No. BR-1005-34)。抗C5抗體捕捉在固定化分子上，然後注射人C5。使用的運行緩衝液為ACES pH 7.4與pH 5.8 (20 mM

ACES、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$、0.05% Tween 20)。兩種pH條件之動力參數皆藉由使用BIACORE T200評估軟體，第2.0版 (GE Healthcare)，藉由擬合感應圖與1:1結合-RI(無大量效果調整)模型以決定。動力參數，即pH 7.4之結合速率(ka)、解離速率(kd)及結合親和性(KD)，與只藉由計算在各pH條件之解離相決定的解離速率(kd)，記載於表 35。最適化20//18，比起在pH 7.4之解離速率，於pH 5.8對人C5之解離較快。

【0926】 [表 35]

在兩種不同條件下 20//18 變體對於人 C5 之動力參數

	pH 7.4			pH 7.4	pH 5.8
	ka	kd	KD	kd (慢解離)	
最適化的 20//18	3.17E+05	1.87E-04	5.89E-10	1.36E-04	4.84E-02

【0927】 (22-6) 藉由修飾可變區之胺基酸以製造等電點值增加的抗體

受測抗體整理於表36與37。

【0928】 重鏈，CFP0020H0261-001-G1dP1(也稱為20H001，SEQ ID NO:232)，藉由導入pI增加的P41R/G44R取代到CFP0020H0261-G1dP1 (SEQ ID NO:229)加以製備。同樣，重鏈，CFP0018H0012-002-G1dN1 (也稱為18H002，SEQ ID NO:251)，藉由導入pI增加的T77R/E85R取代到CFP0018H0012-G1dN1 (SEQ ID NO:230)加以製備。其他重鏈變體也藉由依照參考實施例1所示方法導入表36所示之各取代到CFP0020H0261-G1dP1與CFP0018H0012-G1dN1加以製備。CFP0020H0261-G1dP1變體與CFP0018H0012-G1dN1變體之兩種重鏈變體和作為輕鏈之CFP0020L233-k0(SEQ ID NO:231)一起表現以獲得雙專一性抗體。

【0929】 同樣，吾人也評估於輕鏈之pI增加的取代。輕鏈，CFP0020L233-001-k0 (也稱為20L233-001，SEQ ID NO:271)藉由導入pI增加的取代G16K到CFP0020L233-k0加以製備。其他輕鏈變體也依參考實施例1所示方法，藉由導入表37所示各取代到CFP0020L233-k0加以製備。所有的輕鏈變體和

作為重鏈之CFP0020H0261-G1dP1與CFP0018H0012-G1dN1一起表現以獲得雙專一性抗體。

【0930】 [表 36]

在本實施例評估之 CFP0020H0261-001-G1dP1 及 CFP0018H0012-001- G1dN1 之重鏈變體

樣本名 (重鏈 1/重鏈 2/輕鏈)	變體	突變 (重鏈 1)	突變 (重鏈 2)	造影 倍	BIACORE 倍
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-k0	原始 Ab2			1.00	1.00
CFP0020H0261-001-G1dP1 /CFP0018H0012-002-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H001/ 18H002	P41R/G44R	T77R/E85G	2.27	0.91
CFP0020H0261-002-G1dP1 /CFP0018H0012-002-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H002/ 18H002	Q77R/A85R	T77R/E85G	2.46	1.09
CFP0020H0261-003-G1dP1 /CFP0018H0012-003-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H003/ 18H003	L18R	G8R	1.69	0.97
CFP0020H0261-005-G1dP1 /CFP0018H0012-005-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H005/ 18H005	S15R	G15R	1.36	0.96
CFP0020H0261-008-G1dP1 /CFP0018H0012-008-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H008/ 18H008	G32R	Y32R	0.00	0.20
CFP0020H0261-009-G1dP1 /CFP0018H0012-009-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H009/ 18H009	Q39K	Q39K	1.45	1.01
CFP0020H0261-013-G1dP1 /CFP0018H0012-013-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H013/ 18H013	L63R	F63R	2.64	1.52
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-014-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H/ 18H014	-	Q64K	0.86	0.80
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-016-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H/ 18H016	-	F63R/Q64K	1.90	1.08
CFP0020H0261-018-G1dP1 /CFP0018H0012-018-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H018/ 18H018	Q77R	T77R	2.80	0.96

CFP0020H0261-019-G1dP1 /CFP0018H0012-019-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H019/ 18H019	L82K	L82K	2.47	1.61
CFP0020H0261-020-G1dP1 /CFP0018H0012-020-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H020/ 18H020	S82aN/S82bR	S82aN/S82bR	1.45	0.93
CFP0020H0261-021-G1dP1 /CFP0018H0012-021-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H021/ 18H021	S82aG/S82bR	S82aG/S82bR	0.74	0.85
CFP0020H0261-022-G1dP1 /CFP0018H0012-022-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H022/ 18H022	S82bR	S82bR	1.25	0.86
CFP0020H0261-023-G1dP1 /CFP0018H0012-023-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H023/ 18H023	V82cR	L82cR	0.58	0.52
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-024-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H/ 18H024	-	E85G	0.99	0.72
CFP0020H0261-025-G1dP1 /CFP0018H0012-025-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H025/ 18H025	D86G	D86G	0.68	0.76
CFP0020H0261-026-G1dP1 /CFP0018H0012-026-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H026/ 18H026	A93K	A93K	0.01	0.23
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-027-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H/ 18H027	-	Q105R	1.22	0.79
CFP0020H0261-032-G1dP1 /CFP0018H0012-032-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H032/ 18H032	L82K/S82bR	L82K/S82bR	1.47	2.25
CFP0020H0261-035-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H035/ 18H	S82bR/T83R	-	1.03	1.15
CFP0020H0261-036-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H036/ 18H	T83R	-	2.02	1.05
CFP0020H0261-037-G1dP1 /CFP0018H0012-037-G1dN1 /CFP0020L233-k0	20H037/ 18H037	V71R/A85G	A71R/E85G	0.34	0.49

【0931】 [表 37]

在本實施例中評估之 CFP0020L233 之輕鏈變體

樣本名	變體	突變	造影	BIACORE
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-k0	原始 Ab2		1.00	1.00
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-001-k0	20L233-001	G16K	2.20	1.59
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1	20L233-002	Q27R	1.08	0.92

/CFP0020L233-002-k0				
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-003-k0	20L233-003	A25R/S26R	0.38	0.32
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-004-k0	20L233-004	S52K/S56K	1.24	0.75
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-005-k0	20L233-005	T74K/S77R	3.32	1.83
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-006-k0	20L233-006	S76R/Q79K	4.85	1.89
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-007-k0	20L233-007	Q27K	1.18	0.95
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-008-k0	20L233-008	A25K/S26K	0.29	0.29
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-009-k0	20L233-009	Q37R	0.99	0.78
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-010-k0	20L233-010	G41R	1.77	1.01
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-011-k0	20L233-011	L46R/Y49K	0.00	0.14
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-012-k0	20L233-012	S52R/S56R	1.02	0.68
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-013-k0	20L233-013	S65R/T69R	1.24	No data
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-016-k0	20L233-016	G41R/T74K/S77R	6.58	1.96
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-017-k0	20L233-017	L46R/Y49K/T74K/S77R	0.00	0.18
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-018-k0	20L233-018	S52R/S56R/T74K/S77R	46.97	1.43
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-019-k0	20L233-019	S65R/T69R/T74K/S77R	53.25	7.72
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-021-k0	20L233-021	Q27R/S76R/Q79K	20.90	1.77
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-022-k0	20L233-022	G41R/S76R/Q79K	27.3	2.04

CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-023-k0	20L233-023	L46R/Y49K/S76R/Q79K	0.2	0.18
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-024-k0	20L233-024	S52R/S56R/S76R/Q79K	114.7	2.16
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-025-k0	20L233-025	S65R/T69R/S76R/Q79K	75.6	3.18
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-027-k0	20L233-027	Q27R/G41R/T74K/S77R	4.1	2.24
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-028-k0	20L233-028	G41R/S52R/S56R/T74K/S77R	18.1	1.94
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-029-k0	20L233-029	G41R/S65R/T69R/T74K/S77R	28.8	9.63
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-031-k0	20L233-031	Q27R/S52R/S56R/T74K/S77R	21.0	1.78
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-032-k0	20L233-032	S52R/S56R/S65R/T69R/T74K/S77R	64.1	11.09
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-034-k0	20L233-034	Q27R/S65R/T69R/T74K/S77R	30.5	8.61
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-036-k0	20L233-036	Q27R/G41R/S76R/Q79K	14.5	2.45
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-037-k0	20L233-037	G41R/S52R/S56R/S76R/Q79K	53.0	2.43
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-038-k0	20L233-038	G41R/S65R/T69R/S76R/Q79K	45.9	4.24
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-040-k0	20L233-040	Q27R/S52R/S56R/S76R/Q79K	61.6	2.32
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-041-k0	20L233-041	S52R/S56R/S65R/T69R/S76R/Q79K	96.2	5.28
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-043-k0	20L233-043	Q27R/S65R/T69R/S76R/Q79K	49.3	3.51
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-044-k0	20L233-044	S76R	1.61	1.25
CFP0020H0261-G1dP1 /CFP0018H0012-G1dN1 /CFP0020L233-045-k0	20L233-045	S65R/Q79K	3.66	1.46

【0932】 (22-7) 使用pI增加的變體利用BIACORE之人FcγRIIb結合分析

關於製造的含有Fc區變體之抗體，使用BIACORE T200 (GE Healthcare)實施可溶性hFcγRIIb與抗原-抗體複合體之結合分析。可溶性hFcγRIIb依該技術領域已知的方法以His標記分子之形式形成。利用胺偶聯法使用His捕捉套組(GE

Healthcare)將適量抗His抗體固定在感應晶片CM5(GE Healthcare)上以捕捉hFcγRIIb。然後將抗體-抗原複合體與運行緩衝液(作為參考溶液)注入，使其和捕捉在感應晶片上的hFcγRIIb發生交互作用。使用20 mM N-(2-乙醯胺)-2-胺基甲磺酸、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$及0.05% (w/v) Tween 20，pH 7.4作為運行緩衝液，並使用各緩衝液以稀釋可溶性hFcγRIIb。為了再生感應晶片，使用pH 1.5之10 mM 甘胺酸-HCl。所有測量於25°C實施，分析係基於測量所獲感應圖計算出的結合(RU)加以實施，並顯示當CFP0020H0261-G1dP1/ CFP0018H0012-G1dN1/ CFP0020L233-k0 (原始Ab2)結合量定義為1.00時的相對值。為了計算參數，使用BIACORE T100評估軟體 (GE Healthcare)。

【0933】 SPR分析結果整理於表36與37。有一些變體顯示對於固定在BIACORE感應晶片上的hFcγRIIb有增進的結合。在此變體結合於hFcγRIIb相較於原始Ab2結合於hFcγRIIb為約1.2倍或更多時，認為抗體對感應晶片上之hFcγRIIb之結合有強電荷效果。

【0934】 pI增加的重鏈變體之中，帶有L63R、F63R、L82K或S82bR取代(依照Kabat編號法)之抗體對於hFcγRIIb顯示較高結合。單一胺基酸取代或組合此等取代於重鏈據推測對於在感應晶片之hFcγRIIb之結合有強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體重鏈可變區而導致活體內攝取進入細胞更快或更多的一或多個位置，可包括例如依照Kabat編號法之位置63、82或82b。導入到如此位置的胺基酸取代可為精胺酸或離胺酸。

【0935】 於pI增加的輕鏈變體，帶有G16K、Q27R、G41R、S52R、S56R、S65R、T69R、T74K、S76R、S77R或Q79K取代(依照Kabat編號法)之抗體對於hFcγRIIb顯示較高結合。於輕鏈中的單一胺基酸取代或此等取代的組合被認為對於在感應晶片之人FcγRIIb之結合有強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體輕鏈可變區而導致活體內攝取進入細胞更快或更多的一或多個位置，可

包括例如依照Kabat編號法之位置16、27、41、52、56、65、69、74、76、77或79之位置。導入到如此位置的胺基酸取代可為精胺酸或離胺酸。有4或更多個胺基酸取代之變體比起有較少胺基酸取代之變體傾向於顯示較強的電荷效果。

【0936】 (22-8) pI-增加之含Fab區變體之抗體之細胞攝取

為了使用製造的含Fab區變體之抗體評估胞內攝取進入hFcγRIIb-表現細胞株之速率，實施以下分析。

【0937】 依已知方法製作持續表現hFcγRIIb之MDCK (Madin-Darby犬腎)細胞株。使用此等細胞評估抗原-抗體複合體之胞內攝取。具體而言，使用Alexa555 (Life Technlogies)依照已建立的實驗步驟標記人C5，於抗體濃度10 mg/mL與抗原濃度10 mg/mL之培養液中形成抗原-抗體複合體。將含抗原-抗體複合體之培養液添加到持續表現hFcγRIIb之上述MDCK細胞之培養板，培育1小時，然後使用InCell Analyzer 6000 (GE healthcare)定量攝取進入細胞之抗原之螢光強度。攝取的抗原量係以相對於原始Ab2值的值表示，原始Ab2值被作為1.00。

【0938】 細胞攝取之定量結果示於表36與37。在一些重鏈與輕鏈變體觀察到細胞中來自此抗原的強螢光。在此，相較於原始Ab2之螢光強度，抗原攝取進入變體之細胞之螢光強度為約1.5倍或更多時，認為是抗原攝取進入細胞有強電荷效果。

【0939】 pI增加的重鏈變體中，帶有G8R、L18R、Q39K、P41R、G44R、L63R、F63R、Q64K、Q77R、T77R、L82K、S82aN、S82bR、T83R、A85R或E85G取代(依照Kabat編號法)之抗體顯示抗原攝取進入細胞較強。單一胺基酸取代或組合此等取代於重鏈據推測對於抗原抗體複合體攝取進入細胞有強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體重鏈可變區而導致抗原-抗體複合體攝取進入細胞更快或更多的一或多個位置，可包括例如依照Kabat編號法之位置8、18、39、41、44、63、64、77、82、82a、82b、83或85。導入到如此的位置的

胺基酸取代可為天冬醯胺酸、甘胺酸、絲胺酸、精胺酸或離胺酸及宜為精胺酸或離胺酸。

【0940】 於pI-增加之輕鏈變體中，有G16K、Q27R、S27R、G41R、S52R、S56R、S65R、T69R、T74K、S76R、S77R或Q79K取代(依照Kabat編號法)之抗體顯示較強的攝取抗原進入細胞。單一胺基酸取代或組合此等取代於輕鏈據推測對於抗原抗體複合體攝取進入細胞有強電荷效果。有4或更多個胺基酸取代之變體比起較少胺基酸取代之變體傾向於有更強電荷效果。如實施例21、(21-3)，組合42K與76R取代在IgE抗體係為有效。於C5抗體之情形，Kabat編號法42位之胺基酸已是離胺酸，故吾人可藉由單一取代76R觀察到42K/76R之電荷效果。帶有76R取代之變體有強電荷效果之事實，顯示無論抗原，在C5抗體也顯示42K/76R組合有強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體輕鏈可變區而導致抗原-抗體複合體攝取進入細胞更快或更多的一或多個位置，可包括例如依照Kabat編號法之位置16、27、41、52、56、65、69、74、76、77或79。導入到如此位置的胺基酸取代可為精胺酸或離胺酸。

【0941】 (22-9) 評估C5於小鼠共注射模型之廓清率

測試小鼠共注射模型之一些抗C5雙專一性抗體 (原始Ab2、20L233-005、20L233-006與20L233-009)以評估加快從血漿移除C5之廓清率之能力。於共注射模型，對於C57BL6J小鼠 (Jackson Laboratories)以單次靜脈內注射投予已和抗C5雙專一性抗體預混的C5。所有的組別接受到0.1 mg/kg的C5和1.0 mg/kg的抗C5雙專一性抗體。總C5血漿濃度以抗C5 ELISA決定。首先將抗人C5小鼠IgG分配到ECL板，於5°C隔夜以製備抗人C5小鼠IgG固定化板。將供標準曲線的樣本及樣本和抗人C5兔IgG混合。將此等樣本添加到抗人C5小鼠IgG固定化板，於室溫放置1小時。然後使此等樣本和已接合(conjugate)HRP之抗兔IgG (Jackson Immuno Research)反應。將板於室溫培育1小時後，加入接合硫基標記的抗HRP抗體。以

Sector Imager 2400 (Meso Scale discovery)讀取ECL信號。使用SOFTmax PRO (Molecular Devices)從標準曲線中的ECL信號計算人C5濃度。第39圖記載C57BL6J小鼠中之C5血漿濃度時間曲線。

【0942】 相較於原始Ab2，在此研究測試的全部有pI-增加之取代的雙專一性抗體證明從血漿有快速的C5廓清率。故暗示於輕鏈之T74K/S77R、S76R/Q79K及Q37R胺基酸取代也在活體內會加快消除C5-抗體免疫複合體。又，20L233-005與20L233-006之C5消除快於20L233-009，與試管內造影與BIACORE分析一致。此等結果暗示即便是在活體內、於試管系統使用InCell Analyzer 6000測定螢光強度或上述試管內BIACORE系統中似乎不大可能貢獻於血漿之抗原廓清率的位置，仍可利用更靈敏的活體內系統找出有貢獻者。此等結果也暗示:為了推測活體內從血漿清除抗原之廓清率，使用上述InCell Analyzer 6000的螢光強度之試管內系統靈敏度，可能比起上述試管內BIACORE系統高。

[實施例23]

【0943】 使用pI-增加之Fc變體評估IgE在血漿之廓清率

為了增進人IgE或人C5之廓清率，使用pH依賴性抗體評估抗體之Fc部之pI-增加之取代。加成胺基酸取代到抗體恆定區以增加pI之方法未特別限制，例如可依WO2014/145159記載之方法實施。

【0944】 (23-1) 藉由在恆定區之單一胺基酸修飾製造有增加之pI的抗體

受測抗體整理於表38。重鏈，Ab1H-P1394m (SEQ ID NO:307)，藉由導入pI增加的取代Q311K到Ab1H加以製備。其他重鏈變體也藉由依參考實施例1所示方法導入表38所示各取代於Ab1H以製備。表現全部的重鏈變體，和作為輕鏈之Ab1L。

【0945】 [表 38]

			造影	BIACORE
抗體名 (重鏈 輕鏈)	變體	突變	倍	倍
Ab1H/Ab1L	原始 Ab1	—	1.00	1.00
Ab1H-P1394m/Ab1L	P1394m	Q311K	1.31	1.18
Ab1H-P1398m/Ab1L	P1398m	D413K	3.45	1.23
Ab1H-P1466m/Ab1L	P1466m	Q311R	1.90	1.22
Ab1H-P1468m/Ab1L	P1468m	N315R	1.42	1.13
Ab1H-P1469m/Ab1L	P1469m	N315K	1.93	1.13
Ab1H-P1470m/Ab1L	P1470m	N384R	1.50	1.19
Ab1H-P1471m/Ab1L	P1471m	N384K	0.71	1.19
Ab1H-P1480m/Ab1L	P1480m	Q342R	1.08	1.03
Ab1H-P1481m/Ab1L	P1481m	Q342K	1.83	1.08
Ab1H-P1482m/Ab1L	P1482m	P343R	4.90	1.46
Ab1H-P1483m/Ab1L	P1483m	P343K	1.99	1.02
Ab1H-P1512m/Ab1L	P1512m	D401R	2.98	1.24
Ab1H-P1513m/Ab1L	P1513m	D401K	2.57	1.21
Ab1H-P1514m/Ab1L	P1514m	G402R	1.22	1.20
Ab1H-P1515m/Ab1L	P1515m	G402K	0.93	1.19
Ab1H-P1653m/Ab1L	P1653m	D413R	3.96	0.79

【0946】 (23-2) 使用含有pI增加之Fc區變體之抗體以BIACORE進行人FcγRIIb結合分析

為了使用表38記載之抗體評估形成之抗原-抗體複合體在FcRγRIIb結合之電荷效果，以類似於實施例21、(21-2)記載的方式實施FcRγRIIb結合分析。分析結果示於表38。在此，比起原始Ab1結合於hFcγRIIb，變體結合於hFcγRIIb為約1.2倍或更多時，可認為抗體結合於感應晶片上之hFcγRIIb有強電荷效果。

【0947】 於相對原始Ab1有單一胺基酸取代之pI增加的變體之中，一些變體例如P1398m、P1466m、P1482m、P1512m、P1513m及P1514m形成的抗原-抗體複合體對於hFcγRIIb之結合最高。D413K、Q311R、P343R、D401R、D401K、G402R、Q311K、N384R、N384K或G402K單一胺基酸取代據推測對於感應晶片上之hFcγRIIb之結合有強電荷效果。故預期藉由導入pI增加之修飾到抗體恆定區或Fc區而導致加快攝取進入細胞的一或多個位置，可包括例如依照Kabat編號法之位置311、343、384、401、402或413，依照EU編號法。導入到如此的位置的

胺基酸取代可為精胺酸或離胺酸。

【0948】 (23-3) pI-增加之含有Fc區變體之抗體之細胞攝取

為了評估表38記載之抗體形成的抗原-抗體複合體之胞內攝取，以類似實施例21、(21-3)記載的細胞造影分析法實施。分析結果示於表38。在此，相較於原始Ab1之螢光強度，抗原進入細胞之變體有約1.5倍或更多之螢光強度，齊被認為是對抗原進入細胞有強電荷效果。

【0949】 於相對原始Ab1有單一胺基酸取代之pI增加的變體之中，一些變體例如P1398m、P1466m、P1469m、P1470m、P1481m、P1482m、P1483m、P1512m、P1513m及P1653m顯示抗原攝取進入細胞較強。在D413K、Q311R、N315K、N384R、Q342K、P343R、P343K、D401R、D401K或D413R 之單一胺基酸取代據推測於抗原抗體複合體攝取進入細胞有強電荷效果。故期待藉由導入pI增加的修飾到抗體之恆定區或Fc區以導致攝取抗原-抗體複合體到細胞內更快或更多的位置可包括例如依照EU編號法之位置311、315、342、343、384、401或413。導入到如此的位置的胺基酸取代可為精胺酸或離胺酸。

【0950】 (23-4) 評估小鼠共注射模型中之人IgE之廓清率

測試小鼠共注射模型之一些有pH依賴性抗原結合之抗IgE抗體 (原始Ab1、P1466m、P1469m、P1470m、P1480m、P1482m、P1512m、P1653m)以評估其加快從血漿清除IgE的能力。分析法以類似實施例21、(21-4)之方式實施。第40圖記載C57BL6J小鼠中之血漿濃度時間曲線。

【0951】 投予有pH依賴性抗原結合之高pI變體(只有單一胺基酸取代)後，除了P1480m外，血漿總IgE濃度皆低於原始濃度。P1480m，在兩個試管內研究皆顯示微弱的效力，未能加快消除IgE，於以不具pH依賴性抗原結合之高pI變體處理的小鼠，血漿總IgE濃度顯著高於有pH依賴性抗原結合之高pI變體(資料未顯示)。此等結果顯示抗原-抗體免疫複合體的細胞攝取藉由導入pI增加的修飾

而增加。攝取到細胞中與pH依賴性抗原結合抗體複合的抗原可於內體中有效地從抗體釋放，而加快消除IgE。此等結果暗示即便於上述試管內BIACORE系統檢驗之取代位置似乎不大會貢獻於活體內從血漿消除抗原的廓清率，仍可使用更靈敏的活體內系找到有貢獻者。此等結果也暗示為了推測於活體內從血漿清除抗原的廓清率，使用上述InCell Analyzer 6000於試管內系測定螢光強度的靈敏度可能高於上述試管內BIACORE系。

【0952】 參考實施例1

建構胺基酸取代之IgG抗體之表現載體

使用附帶的說明手冊記載的方法使用QuickChange Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene)製備突變體。將含此突變體的質體片段插入到動物細胞表現載體以建構所望的H鏈與L鏈表現載體。獲得之表現載體之核苷酸序列依該技術領域已知的方法決定。

【0953】 參考實施例2

表現與純化IgG抗體

抗體使用以下方法表現。將來自人胚腎癌細胞的HEK293H細胞株(Invitrogen)懸浮於補充了10%胎牛血清 (Invitrogen)之DMEM培養基(Invitrogen)。將細胞以每皿10 mL接種，針對黏附細胞(直徑10 cm; CORNING)，細胞密度為5至6 x 10^5細胞/mL，並於CO_2培養箱(37℃、5% CO_2)培養1天。然後抽取以移除培養基，加入6.9 mL CHO-S-SFM-II培養基(Invitrogen)。將製備好的質體以脂染(lipofection)法導入細胞。收集獲得之培養上清，離心(約2,000 g，5分鐘，室溫)以移除細胞，利用經0.22-μm濾器MILLEX (註冊商標)-GV (Millipore)過濾除菌以獲得上清。利用該技術領域已知方法使用rProtein A Sepharose™ Fast Flow (Amersham Biosciences)從獲得的培養上清純化抗體。為了測定純化抗體的濃度，使用分光光度計測量280nm之吸光。依Pace et al., Protein Science

4:2411-2423 (1995)記載的方法，從測定的值使用吸光係數計算抗體濃度。

【0954】 參考實施例3

製備可溶性人IL-6受體

為抗原的重組可溶性人IL-6受體依下述方法製備。使用該技術領域已知方法建構持續表現可溶性人IL-6受體之CHO細胞株，表現可溶性人IL-6受體從N端起由第1至357號胺基酸之胺基酸序列組成，如Mullberg et al., J. Immunol. 152:4958-4968 (1994)報告。可溶性人IL-6受體藉由培養此CHO細胞株以表現。可溶性人IL-6受體由獲得之CHO細胞株的培養上清以2步驟純化: Blue Sepharose 6 FF管柱層析及凝膠過濾管柱層析。使用最終步驟中洗提為主峰的級分作為最終純化產物。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 中外製藥股份有限公司 CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> IL-8 結合抗體及其用途

<130> C1-A1502Y1P2-TWD2

<150> JP 2015-185254
<151> 2015-09-18

<160> 332

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Vk1

<400> 1

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 Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 2
<211> 112
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Vk2

<400> 2

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu Arg Asn Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Gln
100 105 110

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

<220>
<223> Vk3

<400> 3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

〈210〉 4
〈211〉 112
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Vk4

〈400〉 4

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


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


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


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


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


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


Tyr Tyr Arg Ala Pro Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Lys
            100                 105                 110
```

〈210〉 5
〈211〉 121
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 6RL#9-IgG1

〈400〉 5

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Asp Asp Pro Gly Gly Gly Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

〈210〉 6
〈211〉 126
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

<223> 6KC4-1#85-IgG1

<400> 6

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ala Pro Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Ala
            100                 105                 110

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 鈣結合域

<400> 7

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly
1 5 10 15

Asp Lys Val Asn Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Ala Ile Phe Ile Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 8
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

Gly Ala Leu Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 10
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

Ala Arg Val Leu Ala Arg Ile Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

```
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415
```

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

〈210〉 11
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 11

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
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〉 12
〈211〉 433
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 12

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
115 120 125

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
130 135 140

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
145 150 155 160

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
165 170 175

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
180 185 190

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
195 200 205

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
210 215 220

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
225 230 235 240

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
245 250 255

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
260 265 270

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
275 280 285

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
290 295 300

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
305 310 315 320

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

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
340 345 350

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

355 360 365

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
370 375 380

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
385 390 395 400

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
405 410 415

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
420 425 430

Lys

〈210〉 13
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 13

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
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〉 14
〈211〉 445
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 14

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

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

Glu Met His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
        115                 120                 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140
```

```
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
                165                 170                 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
            180                 185                 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
        195                 200                 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
    210                 215                 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                 230                 235                 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                245                 250                 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
            260                 265                 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
        275                 280                 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
    290                 295                 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                 310                 315                 320
```

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

〈210〉 15
〈211〉 219
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 15

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

```
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30

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

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

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

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
```

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 16
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 16

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Asp Gly Tyr Asp Asp Gly Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu 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 Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

〈210〉 17
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 17

```
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 Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Glu Ser 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> 18
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
```

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 19
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

〈210〉 20
〈211〉 377
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr

195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

〈210〉 21
〈211〉 327
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 21

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

```
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
```

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

〈210〉 22
〈211〉 107
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 22

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

〈210〉 23
〈211〉 105
〈212〉 PRT
〈213〉 智人

〈400〉 23

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

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

〈210〉 24
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 VH3-IgG1

〈400〉 24

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 25
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 VH3(High_pI)-IgG1

〈400〉 25

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 26
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-IgG1-F939

<400> 26

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

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

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

```
Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

```
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
```

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Tyr His Val Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 27
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3(High_pI)-F939

<400> 27

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro
225 230 235 240

Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Tyr His Val Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 28
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-IgG1-F1180

<400> 28

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Tyr Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 29
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3(High_pI)-F1180

<400> 29

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Tyr Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 30
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

<223> VH3-IgG1-F11

<400> 30

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Tyr His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 31
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3(High_pI)-F11

<400> 31

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Tyr His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VL3-CK

<400> 32

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

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

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

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu 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> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VL3(High_pI)-CK

<400> 33

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 Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30

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

Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
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> 34
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H54

<400> 34

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
```

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 35
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L28

<400> 35

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

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

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

Tyr Tyr Gly Ser Glu Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu 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〉 36

〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H(WT)

〈400〉 36

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

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

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

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
```

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 37
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L(WT)

〈400〉 37

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
                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> 38
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H

<400> 38

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 39
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1L

<400> 39

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 40
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab2H

<400> 40

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

```
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Phe Asn
            20                  25                  30

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

Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Ala Val Asp Leu Lys Ile Thr
65                  70                  75                  80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val Asp
                85                  90                  95

Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu 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 Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

〈210〉 41
〈211〉 218
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab2L

〈400〉 41

Ala Ile Glu Met Thr Gln Thr Pro Phe Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

```
        35                  40                  45

Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
    50                  55                  60

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Phe Ile Ser Ser
                85                  90                  95

Thr Asp Phe Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205
```

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 42
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab3H

〈400〉 42

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Thr Ser Val Phe Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Ala Cys Val Tyr Ala Thr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Trp Ala
50 55 60

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
65 70 75 80

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Gly Ile Tyr Gly Gly Asp Gly Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 43
〈211〉 217
〈212〉 PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab3L

〈400〉 43

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Ser Asn Trp
            20                  25                  30

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

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

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

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Pro Ser Ile Ile
                85                  90                  95

Asp Gly Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
```

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 44
〈211〉 32
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 hGPC3 衍生胜肽

〈400〉 44

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

Glu Ile Ser Thr Phe His Asn Leu Gly Asn Val His Ser Pro Leu Lys
20 25 30

〈210〉 45

〈400〉 45
000

〈210〉 46
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 VH3-IgG1m

〈400〉 46

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
```

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 47
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-YTE

〈400〉 47

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr
                245                 250                 255

Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 48
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 VH3-LS

〈400〉 48

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 49
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-N434H

<400> 49

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

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

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

```
Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His His His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 50
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-F1847m

<400> 50

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 51
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-F1848m

<400> 51

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Ala His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

〈210〉 52
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 VH3-F1886m

〈400〉 52

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 53
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

〈223〉 VH3-F1889m

〈400〉 53

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 54
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 VH3-F1927m

〈400〉 54

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 55
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-F1168m

<400> 55

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

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

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

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 56
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBH-IgG1

<400> 56

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 57
<211> 218
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBL-CK

<400> 57

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 Gln Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Asp Phe Asn Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 58
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBH-LS

<400> 58

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 59
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBH-N434A

<400> 59

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 60
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBH-F1847m

<400> 60

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 61
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBH-F1848m

<400> 61

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 62
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> OHBH-F1886m

<400> 62

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
50 55 60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 63
〈211〉 447
〈212〉 PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 OHBH-F1889m

〈400〉 63

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
```

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 64
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 OHBH-F1927m

〈400〉 64

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Ala Val Ser Thr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Lys Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Val Asp Ser Ser Gly Trp Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
```

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 65
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3-F1718

<400> 65

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

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

```
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val 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 Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
```

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Tyr His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 66
〈211〉 77
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 IL8 分子

〈400〉 66

Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu Arg Cys Gln Cys Ile Lys
1 5 10 15

Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe Ile Lys Glu Leu Arg Val
20 25 30

Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr Glu Ile Ile Val Lys Leu
35 40 45

Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro Lys Glu Asn Trp Val Gln
50 55 60

Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala Glu Asn Ser
65 70 75

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> WS4 的 HVR-H1

<400> 67

Asp Tyr Tyr Leu Ser
1 5

<210> 68
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> WS4 的 HVR-H2

<400> 68

Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

〈220〉
〈223〉 WS4 的 HVR-H3

〈400〉 69

Glu Asn Tyr Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr
1 5 10

〈210〉 70
〈211〉 11
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 WS4 的 HVR-L1

〈400〉 70

Arg Ala Ser Glu Ile Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

〈210〉 71
〈211〉 7
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 WS4 的 HVR-L2

〈400〉 71

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
1 5

〈210〉 72
〈211〉 9
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

<223> WS4 的 HVR-L3

<400> 72

Gln His His Phe Gly Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 73
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H1009 的 HVR-H2

<400> 73

Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Tyr His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H1009 的 HVR-H3

<400> 74

Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr
1 5 10

<210> 75
<211> 7
<212> PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L395 的 HVR-L2

〈400〉 75

Lys Ala Lys Thr His Ala Asp
1 5

〈210〉 76
〈211〉 9
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L395 的 HVR-L3

〈400〉 76

Lys His His Phe Gly Phe Pro Arg Thr
1 5

〈210〉 77
〈211〉 122
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Hr9 的重鏈可變域

〈400〉 77

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

〈210〉 78
〈211〉 122
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H1009 的重鏈可變域

〈400〉 78

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Tyr His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L395 的輕鏈可變域

<400> 79

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys His His Phe Gly Phe Pro Arg
85 90 95

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

<210> 80
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H1009-F1974m

<400> 80

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Tyr His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg
225 230 235 240

Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 81
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H1009-F1886s

<400> 81

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Tyr His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg
225 230 235 240

Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 82
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L395-k0MT

<400> 82

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys His His Phe Gly Phe Pro Arg

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〉 83
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 hWS4H-IgG1

〈400〉 83

```
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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 84
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> hWS4L-kOMT

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Phe Pro Arg
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> 85
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Hr9-IgG1

<400> 85

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

```
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430
```

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 86
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H89-IgG1

<400> 86

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Ser Pro
450

<210> 87
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L63-k0MT

<400> 87

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Phe Gly Phe Pro Arg
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〉 88
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L118-k0MT

〈400〉 88

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

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

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys His His Phe Gly Phe Pro Arg
                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> 89
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H998-IgG1

<400> 89

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Leu Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

```
Tyr Cys Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270
```

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Ser Pro
450

<210> 90
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H553-IgG1

<400> 90

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro

450

〈210〉 91
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H1004-IgG1m

〈400〉 91

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Gly Tyr Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
```

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

〈210〉 92
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H1009-IgG1m

〈400〉 92

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Tyr His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 93
<211> 450
<212> PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 1009-F1942m

〈400〉 93

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Asp Asn Tyr His Thr Pro Glu Tyr Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg
225                 230                 235                 240

Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ala Asp Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320
```

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 94
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> H89-IgG1m

<400> 94

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335
```

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

〈210〉 95
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H89-F1168m

〈400〉 95

```
Gln 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 Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 96
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H89-F1847m

<400> 96

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 97
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H89-F1848m

<400> 97

Gln 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 Asp Tyr

20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Ala His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 98
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H89-F1886m

<400> 98

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
    50                  55                  60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 99
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H89-F1889m

<400> 99

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
```

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Leu His Glu Ala Leu His Ala His Val Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 100
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H89-F1927m

<400> 100

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Arg Glu Tyr Ser Ala
50 55 60

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

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 101
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H496-IgG1

<400> 101

Gln 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 Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Glu Asn His Arg Tyr Asp Val Glu Leu Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

```
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415
```

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H1

<400> 102

Ser Tyr Gly Met Leu
1 5

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H2

<400> 103

Asp Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H3

<400> 104

Asp Arg Ile Ala Val Ala Asp Tyr
1 5

<210> 105
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L1

<400> 105

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

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L2

<400> 106

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

〈210〉 107
〈211〉 8
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-L3

〈400〉 107

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Phe Thr
1 5

〈210〉 108
〈211〉 5
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-H1

〈400〉 108

Asn Tyr Gly Met His
1 5

〈210〉 109
〈211〉 17
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-H2

〈400〉 109

Val Ile Tyr Phe Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Asn Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H3

<400> 110

Ser Pro Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Tyr
1 5

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L1

<400> 111

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asp Tyr Asn Tyr Leu His
1 5 10

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L2

<400> 112

Gly Thr Phe Ile Arg Ala Thr

1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L3

<400> 113

Gln Gln Phe Gly Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H1

<400> 114

Ser Tyr Gly Met Leu
1 5

<210> 115
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H2

<400> 115

Asp Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H3

<400> 116

Asp Arg Ile Ala Val Ala Asp Tyr
1 5

<210> 117
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L1

<400> 117

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

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L2

<400> 118

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L3

<400> 119

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 120
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H1

<400> 120

Gly Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 121
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H2

<400> 121

Glu Val Ile His His Gly Ser Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H3

<400> 122

Gly Gly Ala Ala Ala Ala Leu Asp Ser
1 5

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L1

<400> 123

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Arg Lys Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L2

<400> 124

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L3

<400> 125

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H1

<400> 126

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H2

〈400〉 127

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

〈210〉 128
〈211〉 7
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-H3

〈400〉 128

Glu Leu Leu His Ala Val Tyr
1 5

〈210〉 129
〈211〉 11
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-L1

〈400〉 129

Thr Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr Ile Ser
1 5 10

〈210〉 130
〈211〉 6
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> HVR-L2

<400> 130

Thr Ser Thr Leu Gln Pro
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L3

<400> 131

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
1 5

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H1

<400> 132

Asn Tyr Trp Ile Val
1 5

<210> 133
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> HVR-H2

<400> 133

Asp Leu Tyr Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Phe Tyr Ser Glu Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 134
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H3

<400> 134

Ser Gly Tyr Asp Arg Thr Trp Phe Ala His
1 5 10

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L1

<400> 135

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Glu Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 136
<211> 7
<212> PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-L2

〈400〉 136

Tyr Ala Thr Arg Leu Ala Asp
1 5

〈210〉 137
〈211〉 9
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-L3

〈400〉 137

Leu Gln His Gly Glu Ser Pro Pro Thr
1 5

〈210〉 138
〈211〉 5
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 HVR-H1

〈400〉 138

His Tyr Gly Met Tyr
1 5

〈210〉 139
〈211〉 17
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> HVR-H2

<400> 139

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Tyr Glu Tyr Asn Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-H3

<400> 140

Asp Arg Val Gly Leu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 141
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L1

<400> 141

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

<210> 142

<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L2

<400> 142

Gly Pro Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HVR-L3

<400> 143

Gln Gln Tyr Ala Gly Ser Leu Thr
1 5

<210> 144
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H003

<400> 144

Gln 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 Leu Ser Asn Arg
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 145
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H005

<400> 145

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Lys Arg Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser

50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 146
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H010

<400> 146

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430
```

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 147
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H012

〈400〉 147

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

Gln Ile Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 148

〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H013

〈400〉 148

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

Gln Ile Gly Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
```

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 149
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H014

〈400〉 149

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
```

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 150
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H016

<400> 150

Gln 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 Leu Ser Asn His

20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 151
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H018

<400> 151

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 152
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H026

<400> 152

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Lys Arg Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
```

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 153
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H027

〈400〉 153

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

Gln Ile Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 154
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H028

〈400〉 154

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

Gln Ile Gly Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
```

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 155
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H029

〈400〉 155

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

```
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335
```

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 156
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H030

〈400〉 156

Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 157
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H031

<400> 157

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

```
Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 158
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H032

<400> 158

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

```
Gln Ile Gly Arg Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
```

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 159
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H034

<400> 159

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

〈210〉 160
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H035

〈400〉 160

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 161
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

〈223〉 H039

〈400〉 161

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 162
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 H041

〈400〉 162

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

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

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 163
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H045

<400> 163

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

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

Gln Ile Asp Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 164
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L001

<400> 164

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 165
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L002

〈400〉 165

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
```

145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 166
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L003

〈400〉 166

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 167

〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L004

〈400〉 167

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
```

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 168
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L005

<400> 168

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 169
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L006

〈400〉 169

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
```

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 170
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L007

<400> 170

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
```

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 171
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L008

<400> 171

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 172
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L009

〈400〉 172

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Gly

20 25 30

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

Lys Asp His Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 173
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L010

<400> 173

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 174
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L011

<400> 174

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

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

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

Tyr Asp His Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 175
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L012

<400> 175

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 176
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L013

〈400〉 176

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Ser Arg Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 177
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L014

<400> 177

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 178
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

〈223〉 L015

〈400〉 178

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Lys
1               5                  10                  15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 179
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L016

〈400〉 179

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 180
〈211〉 217
〈212〉 PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L017

〈400〉 180

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
```

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 181
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L018

〈400〉 181

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

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

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

Lys Asp His Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 182
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L019

〈400〉 182

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
```

130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 183
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L020

〈400〉 183

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

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

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

Tyr Asp His Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

〈210〉 184
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L021

〈400〉 184

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 185
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L022

<400> 185

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Ser Arg Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205
```

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 186
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L023

〈400〉 186

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 187
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L024

〈400〉 187

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190
```

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 188
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L025

<400> 188

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 189
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L026

〈400〉 189

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

```
1               5                   10                  15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
```

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 190
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L028

<400> 190

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His

85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 191
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L029

〈400〉 191

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

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

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

Tyr Asp His Lys Thr Leu Ala Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
```

165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 192
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L030

<400> 192

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 193
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L032

〈400〉 193

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 194
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L033

〈400〉 194

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 195
〈211〉 217

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L034

〈400〉 195

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
```

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 196
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L035

<400> 196

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

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

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

```
Tyr Asp His Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Ser Arg Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
            180                 185                 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
        195                 200                 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

〈210〉 197
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L036

〈400〉 197

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125
```

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 198
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L037

〈400〉 198

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Ser Arg Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 199
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L038

〈400〉 199

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Ser Arg Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu

115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 200
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L039

<400> 200

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Lys Ile Arg Arg Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val

195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 201
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L040

〈400〉 201

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 202
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L041

〈400〉 202

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 203
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L061

<400> 203

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
85 90 95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
115 120 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145 150 155 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

〈210〉 204
〈211〉 217
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L062

〈400〉 204

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

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

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

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

Arg Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Lys Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ala Asp Tyr Ala His His
                85                  90                  95

Ser Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
            100                 105                 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
        115                 120                 125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
```

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207
<211> 1676
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 重組的人類 C5

<400> 207

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
20 25 30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
35 40 45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
50 55 60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65 70 75 80

Asn Ser Ala Ile Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
85 90 95

Asn Pro Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
100 105 110

Lys Ser Lys Arg Met Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
115 120 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
130 135 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145 150 155 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Val Asp Met Val Glu Glu
165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
180 185 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Lys Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
195 200 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Tyr Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu

210 215 220

Pro His Phe Ser Val Ser Ile Glu Pro Glu Tyr Asn Phe Ile Gly Tyr
225 230 235 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
245 250 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
260 265 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
275 280 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Gln Val Thr Phe Asp Ser Glu
290 295 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305 310 315 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
325 330 335

Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
340 345 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
355 360 365

Tyr Pro Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ser Leu Asp Gln Leu Val Gly
370 375 380

```
Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385                 390                 395                 400

Thr Ser Asp Leu Asp Pro Ser Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
                405                 410                 415

Val Ala Ser Phe Val Leu Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
            420                 425                 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Glu Glu Asn Gln Ala
        435                 440                 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
    450                 455                 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465                 470                 475                 480

His Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
                485                 490                 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
            500                 505                 510

Gly Thr Arg Glu Lys Phe Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
        515                 520                 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
    530                 535                 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545                 550                 555                 560
```

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

Pro Asp Ala Asp Ala Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Ala Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Ala Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Gly Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Leu Arg Pro Arg Arg Thr Leu Gln Lys Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685

Lys Tyr Lys His Ser Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Ala Cys
690 695 700

Val Asn Asn Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Leu
705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Ile Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Ile Ser His Lys Asp Met Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
850 855 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865 870 875 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
885 890 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe

900 905 910

Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
915 920 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
930 935 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945 950 955 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
965 970 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
980 985 990

Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
995 1000 1005

Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His
1010 1015 1020

Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro
1025 1030 1035

Leu Ile Glu Lys Gln Lys Leu Lys Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met
1040 1045 1050

Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val
1055 1060 1065

Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu
1070 1075 1080

Arg Val Leu Gly Gln Val Asn Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn
1085 1090 1095

Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu
1100 1105 1110

Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys
1115 1120 1125

Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr
1130 1135 1140

Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile
1145 1150 1155

Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Asn
1160 1165 1170

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu
1175 1180 1185

Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro
1190 1195 1200

Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val
1205 1210 1215

Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Asn Leu Gln
1220 1225 1230

His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val
1235 1240 1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp
1250 1255 1260

Ile Asn Tyr Val Asn Pro Val Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln
1265 1270 1275

Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala
1280 1285 1290

Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg
1295 1300 1305

Leu Ser Met Asp Ile Asp Val Ser Tyr Lys His Lys Gly Ala Leu
1310 1315 1320

His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val
1325 1330 1335

Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Ile Val Ser Thr Gly Phe Gly
1340 1345 1350

Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr
1355 1360 1365

Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr
1370 1375 1380

Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp
1385 1390 1395

Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Arg Glu
1400 1405 1410

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu
1415 1420 1425

Pro Thr Gly Ile Ser Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val
1430 1435 1440

Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
1445 1450 1455

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val

1550 1555 1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

〈210〉 208
〈211〉 1676
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 馬來猴 C5

〈400〉 208

```
Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1               5                  10                  15

Trp Gly Gln Glu Gln Thr Tyr Val Ile Ser Ala Pro Lys Ile Phe Arg
            20                  25                  30

Val Gly Ala Ser Glu Asn Ile Val Ile Gln Val Tyr Gly Tyr Thr Glu
        35                  40                  45

Ala Phe Asp Ala Thr Ile Ser Ile Lys Ser Tyr Pro Asp Lys Lys Phe
    50                  55                  60

Ser Tyr Ser Ser Gly His Val His Leu Ser Ser Glu Asn Lys Phe Gln
65                  70                  75                  80

Asn Ser Ala Val Leu Thr Ile Gln Pro Lys Gln Leu Pro Gly Gly Gln
                85                  90                  95

Asn Gln Val Ser Tyr Val Tyr Leu Glu Val Val Ser Lys His Phe Ser
            100                 105                 110

Lys Ser Lys Lys Ile Pro Ile Thr Tyr Asp Asn Gly Phe Leu Phe Ile
        115                 120                 125

His Thr Asp Lys Pro Val Tyr Thr Pro Asp Gln Ser Val Lys Val Arg
    130                 135                 140

Val Tyr Ser Leu Asn Asp Asp Leu Lys Pro Ala Lys Arg Glu Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu Thr Phe Ile Asp Pro Glu Gly Ser Glu Ile Asp Met Val Glu Glu
```

165 170 175

Ile Asp His Ile Gly Ile Ile Ser Phe Pro Asp Phe Lys Ile Pro Ser
180 185 190

Asn Pro Arg Tyr Gly Met Trp Thr Ile Gln Ala Lys Tyr Lys Glu Asp
195 200 205

Phe Ser Thr Thr Gly Thr Ala Phe Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu
210 215 220

Pro His Phe Ser Val Ser Val Glu Pro Glu Ser Asn Phe Ile Gly Tyr
225 230 235 240

Lys Asn Phe Lys Asn Phe Glu Ile Thr Ile Lys Ala Arg Tyr Phe Tyr
245 250 255

Asn Lys Val Val Thr Glu Ala Asp Val Tyr Ile Thr Phe Gly Ile Arg
260 265 270

Glu Asp Leu Lys Asp Asp Gln Lys Glu Met Met Gln Thr Ala Met Gln
275 280 285

Asn Thr Met Leu Ile Asn Gly Ile Ala Glu Val Thr Phe Asp Ser Glu
290 295 300

Thr Ala Val Lys Glu Leu Ser Tyr Tyr Ser Leu Glu Asp Leu Asn Asn
305 310 315 320

Lys Tyr Leu Tyr Ile Ala Val Thr Val Ile Glu Ser Thr Gly Gly Phe
325 330 335

```
Ser Glu Glu Ala Glu Ile Pro Gly Ile Lys Tyr Val Leu Ser Pro Tyr
            340                 345                 350

Lys Leu Asn Leu Val Ala Thr Pro Leu Phe Leu Lys Pro Gly Ile Pro
        355                 360                 365

Tyr Ser Ile Lys Val Gln Val Lys Asp Ala Leu Asp Gln Leu Val Gly
    370                 375                 380

Gly Val Pro Val Thr Leu Asn Ala Gln Thr Ile Asp Val Asn Gln Glu
385                 390                 395                 400

Thr Ser Asp Leu Glu Pro Arg Lys Ser Val Thr Arg Val Asp Asp Gly
                405                 410                 415

Val Ala Ser Phe Val Val Asn Leu Pro Ser Gly Val Thr Val Leu Glu
            420                 425                 430

Phe Asn Val Lys Thr Asp Ala Pro Asp Leu Pro Asp Glu Asn Gln Ala
        435                 440                 445

Arg Glu Gly Tyr Arg Ala Ile Ala Tyr Ser Ser Leu Ser Gln Ser Tyr
    450                 455                 460

Leu Tyr Ile Asp Trp Thr Asp Asn His Lys Ala Leu Leu Val Gly Glu
465                 470                 475                 480

Tyr Leu Asn Ile Ile Val Thr Pro Lys Ser Pro Tyr Ile Asp Lys Ile
                485                 490                 495

Thr His Tyr Asn Tyr Leu Ile Leu Ser Lys Gly Lys Ile Ile His Phe
            500                 505                 510
```

Gly Thr Arg Glu Lys Leu Ser Asp Ala Ser Tyr Gln Ser Ile Asn Ile
515 520 525

Pro Val Thr Gln Asn Met Val Pro Ser Ser Arg Leu Leu Val Tyr Tyr
530 535 540

Ile Val Thr Gly Glu Gln Thr Ala Glu Leu Val Ser Asp Ser Val Trp
545 550 555 560

Leu Asn Ile Glu Glu Lys Cys Gly Asn Gln Leu Gln Val His Leu Ser
565 570 575

Pro Asp Ala Asp Thr Tyr Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Leu Asn Met
580 585 590

Val Thr Gly Met Asp Ser Trp Val Ala Leu Thr Ala Val Asp Ser Ala
595 600 605

Val Tyr Gly Val Gln Arg Arg Ala Lys Lys Pro Leu Glu Arg Val Phe
610 615 620

Gln Phe Leu Glu Lys Ser Asp Leu Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Leu
625 630 635 640

Asn Asn Ala Asn Val Phe His Leu Ala Gly Leu Thr Phe Leu Thr Asn
645 650 655

Ala Asn Ala Asp Asp Ser Gln Glu Asn Asp Glu Pro Cys Lys Glu Ile
660 665 670

Ile Arg Pro Arg Arg Met Leu Gln Glu Lys Ile Glu Glu Ile Ala Ala
675 680 685

Lys Tyr Lys His Leu Val Val Lys Lys Cys Cys Tyr Asp Gly Val Arg
690 695 700

Ile Asn His Asp Glu Thr Cys Glu Gln Arg Ala Ala Arg Ile Ser Val
705 710 715 720

Gly Pro Arg Cys Val Lys Ala Phe Thr Glu Cys Cys Val Val Ala Ser
725 730 735

Gln Leu Arg Ala Asn Asn Ser His Lys Asp Leu Gln Leu Gly Arg Leu
740 745 750

His Met Lys Thr Leu Leu Pro Val Ser Lys Pro Glu Ile Arg Ser Tyr
755 760 765

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
770 775 780

Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Val Thr Thr Trp Glu Ile Gln
785 790 795 800

Gly Val Gly Ile Ser Asn Ser Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Ile Lys
805 810 815

Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
820 825 830

Val Val Arg Gly Glu Gln Val Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
835 840 845

Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly

```
    850                 855                 860

Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
865                 870                 875                 880

Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Asn His Leu Val
                885                 890                 895

Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu Gln Asn Ile Asn Phe
            900                 905                 910

Ser Leu Glu Thr Ser Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Ser Leu Arg
        915                 920                 925

Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Leu
    930                 935                 940

Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
945                 950                 955                 960

Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
                965                 970                 975

Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
            980                 985                 990

Ser Arg Glu Gly Ile Asn Ile Leu  Thr His Leu Pro Lys  Gly Ser Ala
        995                 1000                1005

Glu Ala  Glu Leu Met Ser Val  Val Pro Val Phe Tyr  Val Phe His
    1010                1015                1020
```

Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His Trp Asn Ile Phe His Ser Asp Pro
1025 1030 1035

Leu Ile Glu Lys Arg Asn Leu Glu Lys Lys Leu Lys Glu Gly Met
1040 1045 1050

Val Ser Ile Met Ser Tyr Arg Asn Ala Asp Tyr Ser Tyr Ser Val
1055 1060 1065

Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser Thr Trp Leu Thr Ala Phe Ala Leu
1070 1075 1080

Arg Val Leu Gly Gln Val His Lys Tyr Val Glu Gln Asn Gln Asn
1085 1090 1095

Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu Trp Leu Val Glu Asn Tyr Gln Leu
1100 1105 1110

Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu Asn Ser Gln Tyr Gln Pro Ile Lys
1115 1120 1125

Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val Glu Ala Arg Glu Asn Ser Leu Tyr
1130 1135 1140

Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile Gly Ile Arg Lys Ala Phe Asp Ile
1145 1150 1155

Cys Pro Leu Val Lys Ile Asn Thr Ala Leu Ile Lys Ala Asp Thr
1160 1165 1170

Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu Pro Ala Gln Ser Thr Phe Thr Leu
1175 1180 1185

Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu Ser Leu Gly Asp Lys Thr His Pro
1190 1195 1200

Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser Ala Leu Lys Arg Glu Ala Leu Val
1205 1210 1215

Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr Arg Phe Trp Lys Asp Ser Leu Gln
1220 1225 1230

His Lys Asp Ser Ser Val Pro Asn Thr Gly Thr Ala Arg Met Val
1235 1240 1245

Glu Thr Thr Ala Tyr Ala Leu Leu Thr Ser Leu Asn Leu Lys Asp
1250 1255 1260

Ile Asn Tyr Val Asn Pro Ile Ile Lys Trp Leu Ser Glu Glu Gln
1265 1270 1275

Arg Tyr Gly Gly Gly Phe Tyr Ser Thr Gln Asp Thr Ile Asn Ala
1280 1285 1290

Ile Glu Gly Leu Thr Glu Tyr Ser Leu Leu Val Lys Gln Leu Arg
1295 1300 1305

Leu Asn Met Asp Ile Asp Val Ala Tyr Lys His Lys Gly Pro Leu
1310 1315 1320

His Asn Tyr Lys Met Thr Asp Lys Asn Phe Leu Gly Arg Pro Val
1325 1330 1335

Glu Val Leu Leu Asn Asp Asp Leu Val Val Ser Thr Gly Phe Gly
1340 1345 1350

Ser Gly Leu Ala Thr Val His Val Thr Thr Val Val His Lys Thr
1355 1360 1365

Ser Thr Ser Glu Glu Val Cys Ser Phe Tyr Leu Lys Ile Asp Thr
1370 1375 1380

Gln Asp Ile Glu Ala Ser His Tyr Arg Gly Tyr Gly Asn Ser Asp
1385 1390 1395

Tyr Lys Arg Ile Val Ala Cys Ala Ser Tyr Lys Pro Ser Lys Glu
1400 1405 1410

Glu Ser Ser Ser Gly Ser Ser His Ala Val Met Asp Ile Ser Leu
1415 1420 1425

Pro Thr Gly Ile Asn Ala Asn Glu Glu Asp Leu Lys Ala Leu Val
1430 1435 1440

Glu Gly Val Asp Gln Leu Phe Thr Asp Tyr Gln Ile Lys Asp Gly
1445 1450 1455

His Val Ile Leu Gln Leu Asn Ser Ile Pro Ser Ser Asp Phe Leu
1460 1465 1470

Cys Val Arg Phe Arg Ile Phe Glu Leu Phe Glu Val Gly Phe Leu
1475 1480 1485

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys

1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Thr Cys Lys Cys Ile Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Lys Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Asn Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ile Ile Thr Ser Ile Thr Thr Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Thr Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

〈210〉 209
〈211〉 126
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0008H

〈400〉 209

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 Glu 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 Gly Val His Ile Lys Tyr Met Ile Gln Tyr Tyr Tyr Gly Ala
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

〈210〉 210
〈211〉 107
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0008L

〈400〉 210

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 Glu Asp Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

〈210〉 211
〈211〉 127

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0011H

〈400〉 211

```
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 Glu 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 Asp Met Ser Glu Phe Leu Gly Trp Ser Asn Tyr Tyr Ser Tyr
            100                 105                 110

Pro Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

〈210〉 212
〈211〉 107
〈212〉 PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0011L

〈400〉 212

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

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

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

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

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

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

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

〈210〉 213
〈211〉 123
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0015H

〈400〉 213

Gln 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 Arg Gly Asp Gln Ile Trp Tyr Asp Gln Trp Tyr Tyr Phe Asp Met
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

〈210〉 214
〈211〉 107
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0015L

〈400〉 214

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 Glu Asp Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

〈210〉 215
〈211〉 122
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0016H019

〈400〉 215

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Tyr Tyr Ser Tyr Pro Trp Ser Thr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0016L

<400> 216

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 Glu Asp Asp

20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 217
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0017H

<400> 217

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 Glu 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 Gly Gly Trp Trp Gly Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 218
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0017L

<400> 218

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 Glu Asp Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 219
<211> 119
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H

<400> 219

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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 220
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018L

<400> 220

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 Ser Asp Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

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

<210> 221
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0019H

<400> 221

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Val Trp Leu Gly Gly Pro Thr Tyr Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 222
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0019L

<400> 222

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 Glu Asp Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 223
<211> 122
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H

<400> 223

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 224
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L

<400> 224

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 Ser Asp Asp
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 225

〈211〉 122
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0021H

〈400〉 225

```
Gln 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 Asp His
            20                  25                  30

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

Gly Arg Thr Arg Asn Lys Ala Asn Ser Tyr Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
    50                  55                  60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
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 Ala Arg Thr Gly Met Met Tyr Trp Gly Ile Phe Asp Val Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

〈210〉 226
〈211〉 107

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0021L

〈400〉 226

```
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 Glu Asp Asp
            20                  25                  30

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

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

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

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

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

〈210〉 227
〈211〉 328
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 G1dP1

〈400〉 227

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
```

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

〈210〉 228
〈211〉 328
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 G1dN1

〈400〉 228

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 229
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-G1dP1_最適化 20 重鏈

<400> 229

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

```
Ala Arg His Asp Pro Thr Trp Tyr His His Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270
```

```
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445
```

Ser Pro
450

<210> 230
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-G1dN1_最適化 18 重鏈

<400> 230

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

Ser 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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 231

〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-k0_最適化 20//18 輕鏈

〈400〉 231

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 232
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-001-G1dP1

<400> 232

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 233
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-002-G1dP1

<400> 233

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 234
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-003-G1dP1

<400> 234

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 235
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-005-G1dP1

<400> 235

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 236
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-008-G1dP1

<400> 236

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro
450

<210> 237
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-009-G1dP1

<400> 237

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

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

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 238
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-013-G1dP1

<400> 238

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Arg
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

```
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    370                 375                 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385                 390                 395                 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                405                 410                 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            420                 425                 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Ser Pro
    450
```

〈210〉 239
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020H0261-018-G1dP1

〈400〉 239

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300
```

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 240
<211> 450

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020H0261-019-G1dP1

〈400〉 240

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

〈210〉 241
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

〈223〉 CFP0020H0261-020-G1dP1

〈400〉 241

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Arg Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

〈210〉 242
〈211〉 450
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020H0261-021-G1dP1

〈400〉 242

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Gly Arg Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 243
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-022-G1dP1

<400> 243

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350
```

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 244
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-023-G1dP1

<400> 244

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
            20                  25                  30

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            260                 265                 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        275                 280                 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    290                 295                 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305                 310                 315                 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                325                 330                 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            340                 345                 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
        355                 360                 365
```

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 245
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-025-G1dP1

<400> 245

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Gly Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 246
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-026-G1dP1

<400> 246

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

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

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

```
Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

Lys Arg His Asp Pro Thr Trp Tyr His His Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 247
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-032-G1dP1

<400> 247

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 248
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-035-G1dP1

<400> 248

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 249
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-036-G1dP1

<400> 249

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 250
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020H0261-037-G1dP1

<400> 250

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Lys Lys Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu 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 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro
450

<210> 251
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-002-G1dN1

<400> 251

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Arg Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

〈210〉 252
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0018H0012-003-G1dN1

〈400〉 252

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Arg 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

Ser 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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 253
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

<223> CFP0018H0012-005-G1dN1

<400> 253

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

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

Ser 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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 254
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-008-G1dN1

<400> 254

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 Arg
20 25 30

Ser 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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 255
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-009-G1dN1

<400> 255

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

Ser Ile Ser Trp Val Arg Lys 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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
```

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 256
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-013-G1dN1

<400> 256

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

Ser 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 Arg
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 257
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-014-G1dN1

<400> 257

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

Ser 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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

〈210〉 258
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0018H0012-016-G1dN1

〈400〉 258

```
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

Ser 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 Arg
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 259
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

〈223〉 CFP0018H0012-018-G1dN1

〈400〉 259

```
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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Arg 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 260
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-019-G1dN1

<400> 260

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 261
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-020-G1dN1

<400> 261

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

```
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380
```

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 262
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-021-G1dN1

<400> 262

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 263
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-022-G1dN1

<400> 263

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 264
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-023-G1dN1

<400> 264

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 265
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-024-G1dN1

<400> 265

```
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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
```

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 266
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0018H0012-025-G1dN1

〈400〉 266

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 267
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-026-G1dN1

<400> 267

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

```
Ser 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 Glu 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

Lys Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 268
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-027-G1dN1

<400> 268

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

Ser 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 Glu 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 Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 269
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-032-G1dN1

<400> 269

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

Ser 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 Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

```
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 270
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0018H0012-037-G1dN1

<400> 270

```
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

Ser 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 Arg Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Gln Leu Tyr Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
```

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

<210> 271
<211> 214
<212> PRT

〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-001-k0

〈400〉 271

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 272
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-002-k0

<400> 272

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 Arg Ser Ile His Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 273
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-003-k0

〈400〉 273

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 274
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-004-k0

<400> 274

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 275
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-005-k0

〈400〉 275

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 276
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-006-k0

<400> 276

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 277
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-007-k0

<400> 277

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 Lys Ser Ile His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 278
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-008-k0

〈400〉 278

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 Lys Lys Gln Ser Ile His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 279
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-009-k0

<400> 279

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 280
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-010-k0

〈400〉 280

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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 281
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-011-k0

<400> 281

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr

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〉 282
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-012-k0

〈400〉 282

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 283
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-013-k0

<400> 283

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 284
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

〈223〉 CFP0020L233-016-k0

〈400〉 284

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 285
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-017-k0

<400> 285

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 286
〈211〉 214

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-018-k0

〈400〉 286

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 287
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-019-k0

<400> 287

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 288
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-021-k0

〈400〉 288

```
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 Arg Ser Ile His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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〉 289
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-022-k0

〈400〉 289

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 His Asn Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 290
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-023-k0

〈400〉 290

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 291
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-024-k0

<400> 291

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 292
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-025-k0

<400> 292

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 293
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-027-k0

<400> 293

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 Arg Ser Ile His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 294
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-028-k0

<400> 294

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 295
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-029-k0

〈400〉 295

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 296
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-031-k0

<400> 296

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 Arg Ser Ile His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 297
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-032-k0

〈400〉 297

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 298
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-034-k0

<400> 298

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 Arg Ser Ile His Asn Asp
20 25 30

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

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

Arg Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 299
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-036-k0

〈400〉 299

```
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 Arg Ser Ile His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 300
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-037-k0

<400> 300

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 His Asn Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 301

〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-038-k0

〈400〉 301

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 302
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-040-k0

<400> 302

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 Arg Ser Ile His Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Glu Ala Arg Glu Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 303
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-041-k0

〈400〉 303

```
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 His Asn Asp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Glu Ala Arg Glu Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Arg Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 304
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-043-k0

<400> 304

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 Arg Ser Ile His Asn Asp
20 25 30

```
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Glu Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Arg Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Lys Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
                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> 305
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> CFP0020L233-044-k0

<400> 305

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 His Asn Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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〉 306
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 CFP0020L233-045-k0

〈400〉 306

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 His Asn Asp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Glu Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Lys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Tyr
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> 307
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1394m

<400> 307

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Lys Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 308
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab1H-P1398m

〈400〉 308

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 309
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

<223> Ab1H-P1466m

<400> 309

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 310
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab1H-P1468m

〈400〉 310

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Arg Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 311
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1469m

<400> 311

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Lys Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 312
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1470m

<400> 312

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Arg Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 313
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1471m

<400> 313

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

```
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Lys Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

〈210〉 314
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab1H-P1480m

〈400〉 314

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125
```

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Arg Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 315
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉

〈223〉 Ab1H-P1481m

〈400〉 315

```
Gln 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 Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
        35                  40                  45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Lys Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 316
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1482m

<400> 316

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 317
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 Ab1H-P1483m

〈400〉 317

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val

35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Lys Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 318
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1512m

<400> 318

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Arg Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 319
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1513m

<400> 319

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Lys Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 320
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1514m

<400> 320

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
```

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Arg Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 321
〈211〉 447
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1515m

<400> 321

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Lys Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 322
<211> 447
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ab1H-P1653m

<400> 322

Gln 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 Leu Ser Asn His
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Ile Ile Asn Thr Tyr Gly Asn His Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Ser
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Ile Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Thr His His Gly Ser Ser Gly Ile Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Arg Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 323
<211> 448
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F8M-F1847mv1

<400> 323

Gln 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 Tyr Tyr
20 25 30

```
Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu 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 Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
```

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Arg Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 324
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F8M-F1847mv2

<400> 324

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Thr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 325
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F8ML

<400> 325

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro 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〉 326
〈211〉 448
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 F8M-F1868mv1

〈400〉 326

```
Gln 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 Tyr Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu 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 Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
```

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Arg Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430

Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 327
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F8M-F1868mv1

<400> 327

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Thr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 328
<211> 448
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F8M-F1927mv1

<400> 328

Gln 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 Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu 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 Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Arg Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430

Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 329
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> F8M-F1927mv2

<400> 329

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 330
<211> 448
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Q499-z121

<400> 330

Gln 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 Tyr Tyr
20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu 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 Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

〈210〉 331

〈211〉 444
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 J327-z119

〈400〉 331

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
            20                  25                  30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
    50                  55                  60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140
```

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

〈210〉 332
〈211〉 214
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 L404-k

〈400〉 332

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro 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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種單離的抗IL-8抗體，其結合於人類IL-8，該抗IL-8抗體包括：(a) HVR-H1，包括SEQ ID NO:67之胺基酸序列；(b) HVR-H2，包括SEQ ID NO:73之胺基酸序列；(c) HVR-H3，包括SEQ ID NO:74之胺基酸序列；(d) HVR-L1，包括SEQ ID NO:70之胺基酸序列；(e) HVR-L2，包括SEQ ID NO:75之胺基酸序列；以及(f) HVR-L3，包括SEQ ID NO:76之胺基酸序列，

其中該抗IL-8抗體包括人IgG之Fc區，其包括Gly446及Lys447的刪除(EU編號法)。

【請求項2】 一種單離的抗IL-8抗體，其結合於人類IL-8，該抗IL-8抗體包括：(a) HVR-H1，包括SEQ ID NO:67之胺基酸序列；(b) HVR-H2，包括SEQ ID NO:73之胺基酸序列；(c) HVR-H3，包括SEQ ID NO:74之胺基酸序列；(d) HVR-L1，包括SEQ ID NO:70之胺基酸序列；(e) HVR-L2，包括SEQ ID NO:75之胺基酸序列；以及(f) HVR-L3，包括SEQ ID NO:76之胺基酸序列，

其中該抗IL-8抗體之pH 5.8與pH 7.4之間的解離常數比[KD(pH 5.8)/KD(pH 7.4)]為100或更多。

【請求項3】 如請求項1或2所述之抗IL-8抗體，其中該抗IL-8抗體為人化抗IL-8抗體。

【請求項4】 如請求項1或2所述之抗IL-8抗體，其中該抗IL-8抗體為小鼠抗體衍生的人化抗IL-8抗體。

【請求項5】 一種單離的核酸，其編碼為如請求項1至4中任一項所述之抗IL-8抗體。

【請求項6】 一種載體，包括如請求項5所述之核酸。

【請求項7】 一種寄主細胞，包括如請求項6所述之載體。

【請求項8】 一種製造抗IL-8抗體之方法，包括培養如請求項7所述之寄主細胞。

【請求項9】 如請求項8所述之方法，更包括從寄主細胞培養液分離該抗體。

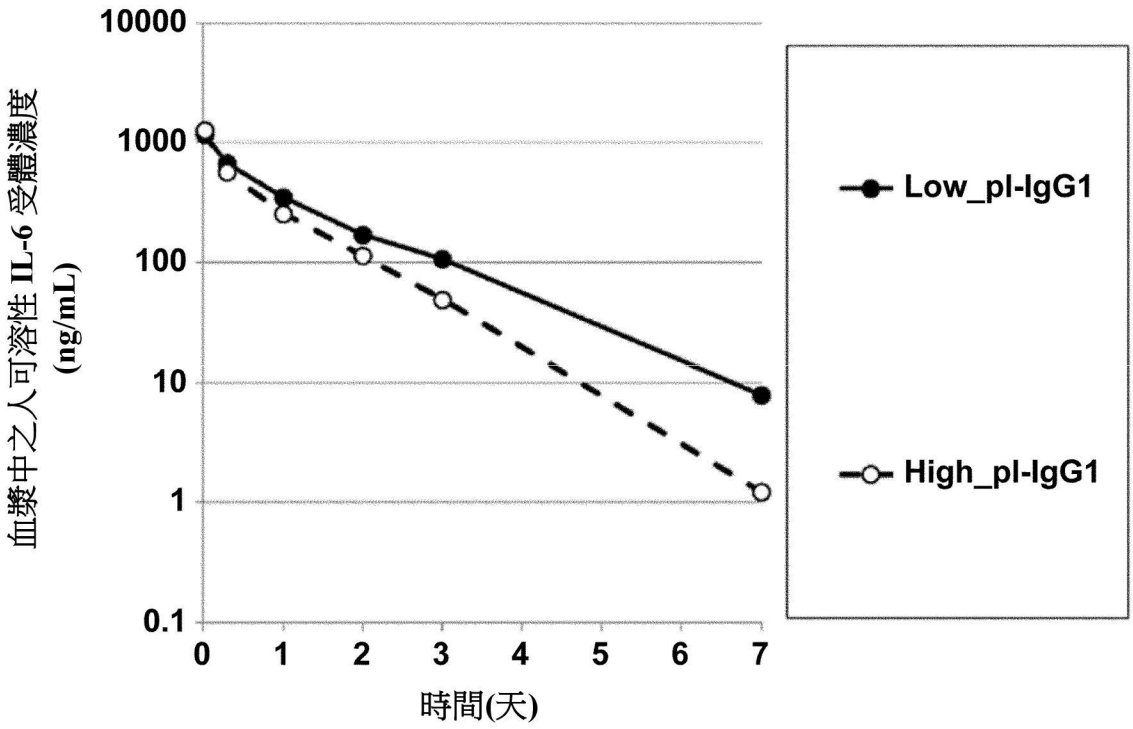
【請求項10】一種醫藥組合物，包括如請求項1至4中任一項所述之抗IL-8抗體以及醫藥上可接受之載體。

【請求項11】一種如請求項1至4中任一項所述之抗IL-8抗體之用途，其係用於製造用以治療過量IL-8存在之病症的醫藥組合物。

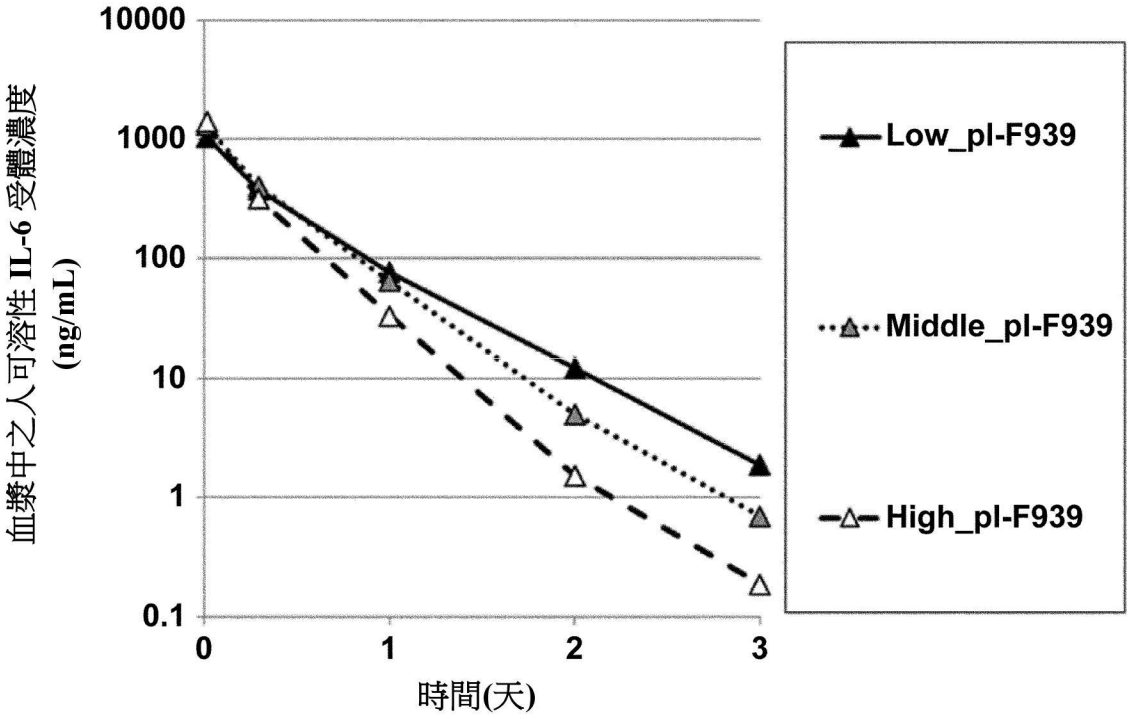
【請求項12】一種如請求項1至4中任一項所述之抗IL-8抗體之用途，其係用於製造抑制血管新生的醫藥組合物。

【請求項13】一種如請求項1至4中任一項所述之抗IL-8抗體之用途，其係用於製造抑制嗜中性粒細胞遷移促進的醫藥組合物。

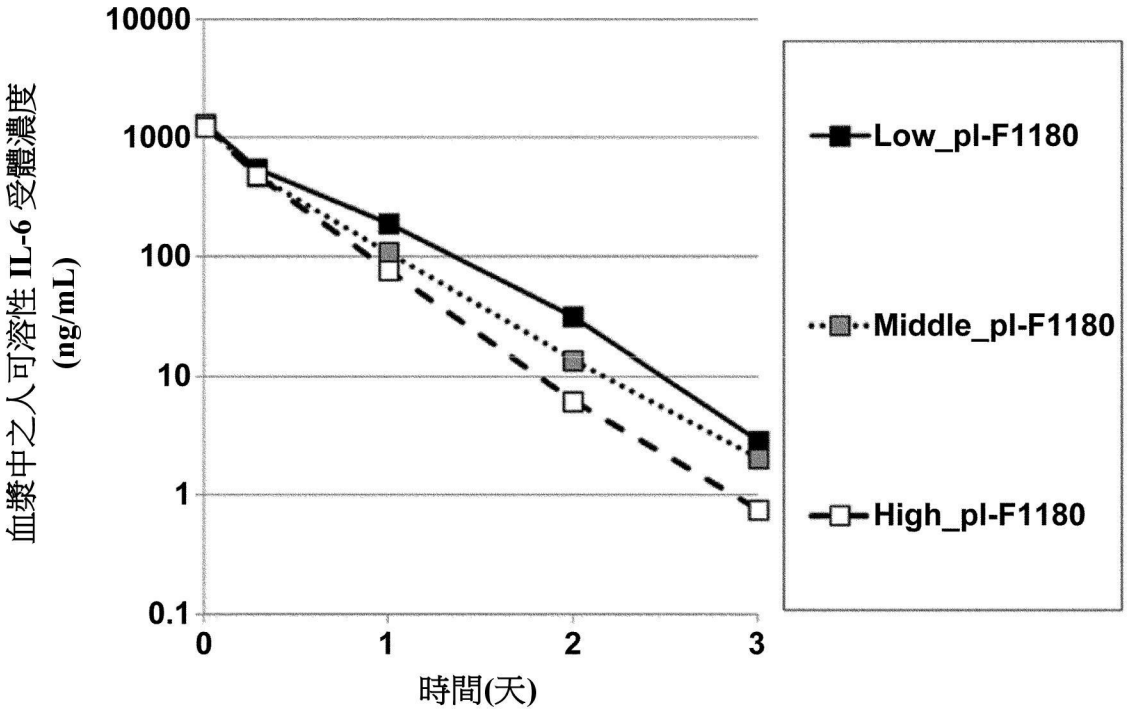
【發明圖式】


10000
1000
100
10
1
0.1
血漿中之人可溶性 IL-6 受體濃度 (ng/mL)
0
1
2
3
4
5
6
7
時間(天)
Low_pI-IgG1
High_pI-IgG1

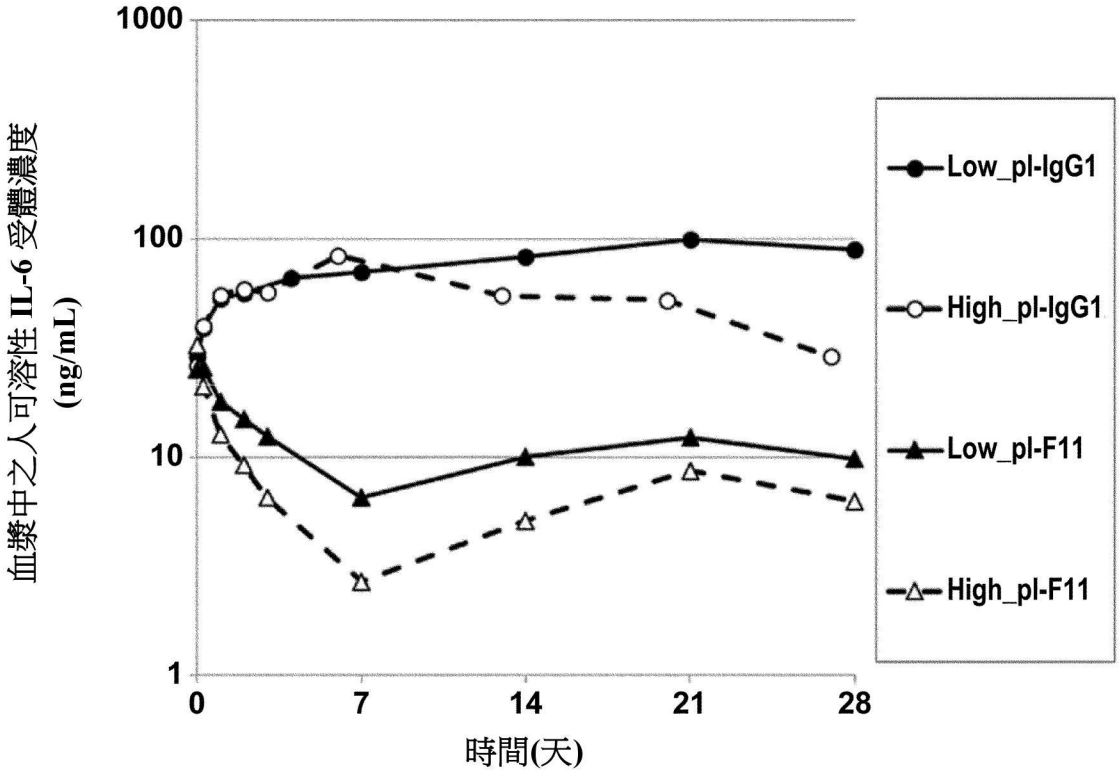
第 1 圖


10000
1000
100
10
1
0.1
0
1
2
3
血漿中之人可溶性 IL-6 受體濃度 (ng/mL)
時間(天)
Low_pl-F939
Middle_pl-F939
High_pl-F939

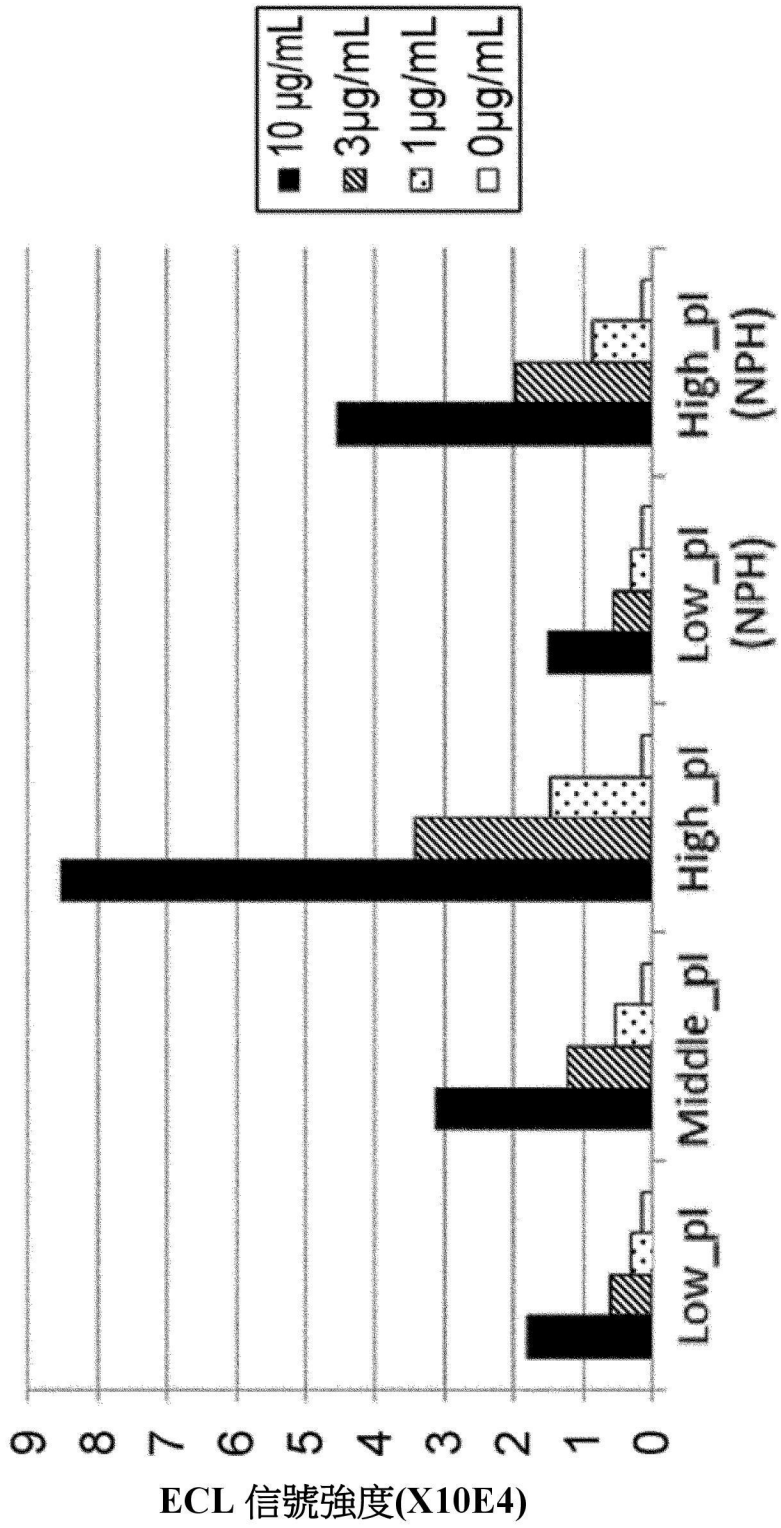
第 2 圖


10000
1000
100
10
1
0.1
0
1
2
3
血漿中之人可溶性 IL-6 受體濃度 (ng/mL)
時間(天)
Low_pl-F1180
Middle_pl-F1180
High_pl-F1180

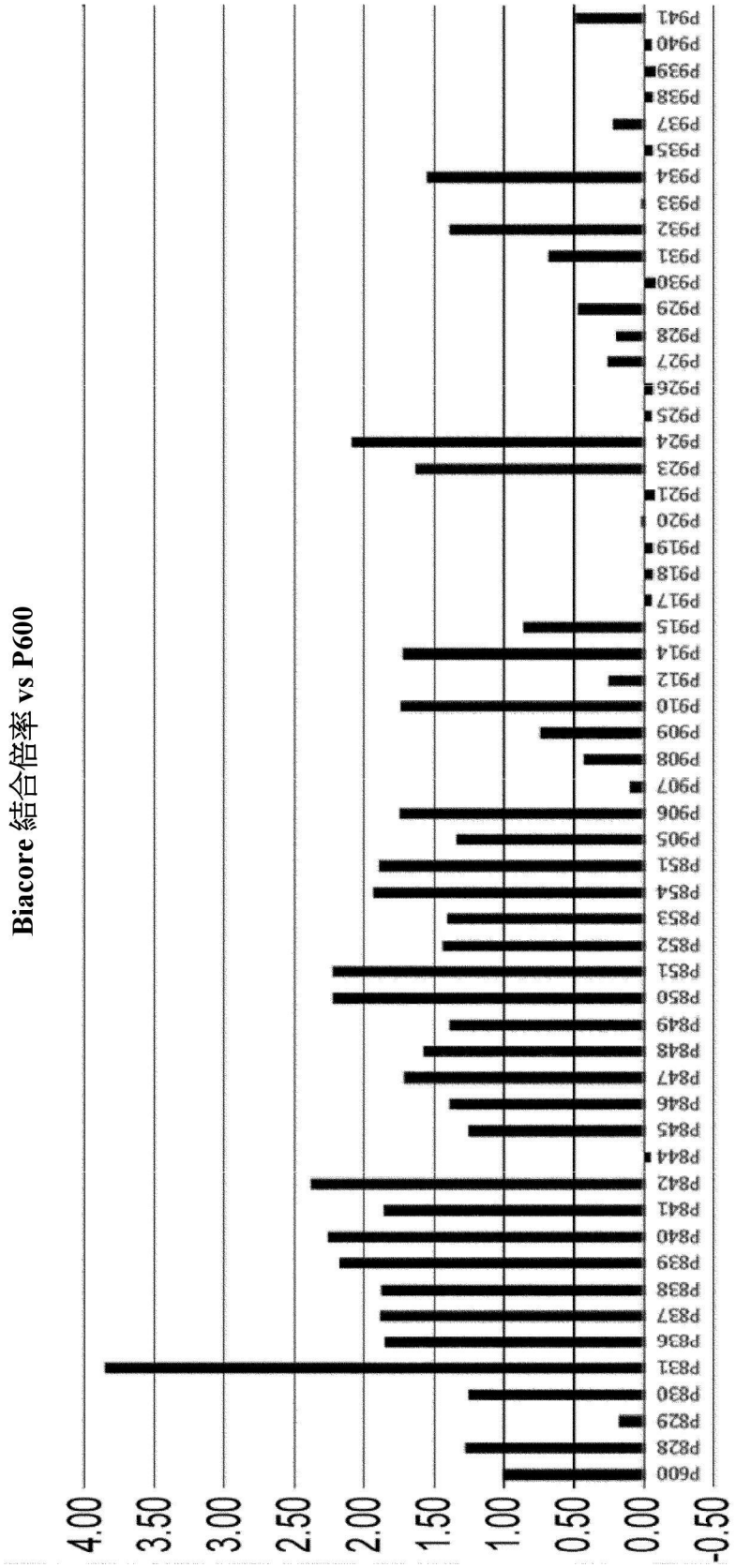
第 3 圖


1000
100
10
1
0
7
14
21
28
時間(天)
血漿中之人可溶性 IL-6 受體濃度 (ng/mL)
Low_pI-IgG1
High_pI-IgG1
Low_pI-F11
High_pI-F11

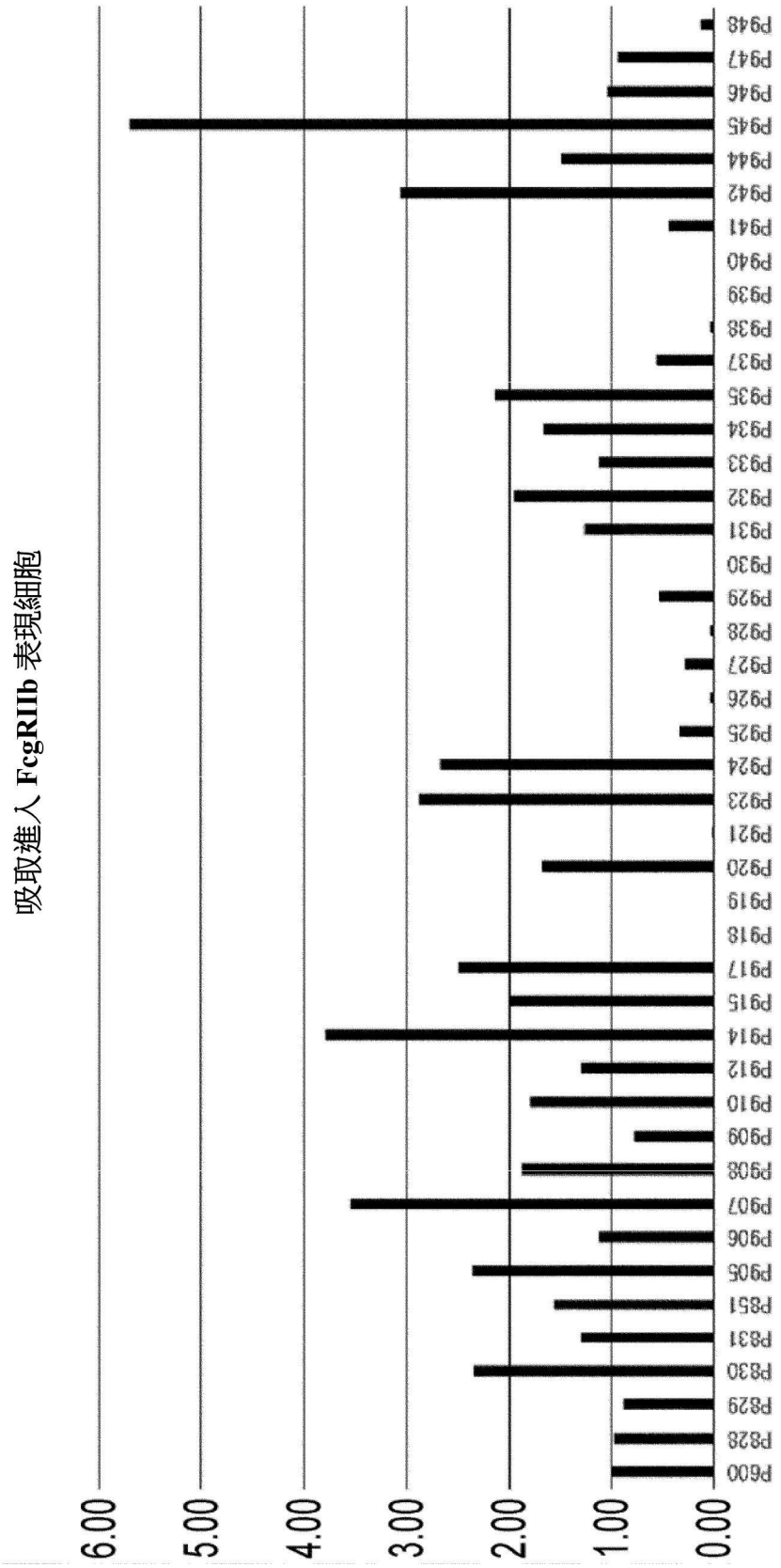
第 4 圖


10 µg/mL
3µg/mL
1µg/mL
0µg/mL
High_pI (NPH)
Low_pI (NPH)
High_pI
Middle_pI
Low_pI
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ECL 信號強度(X10E4)

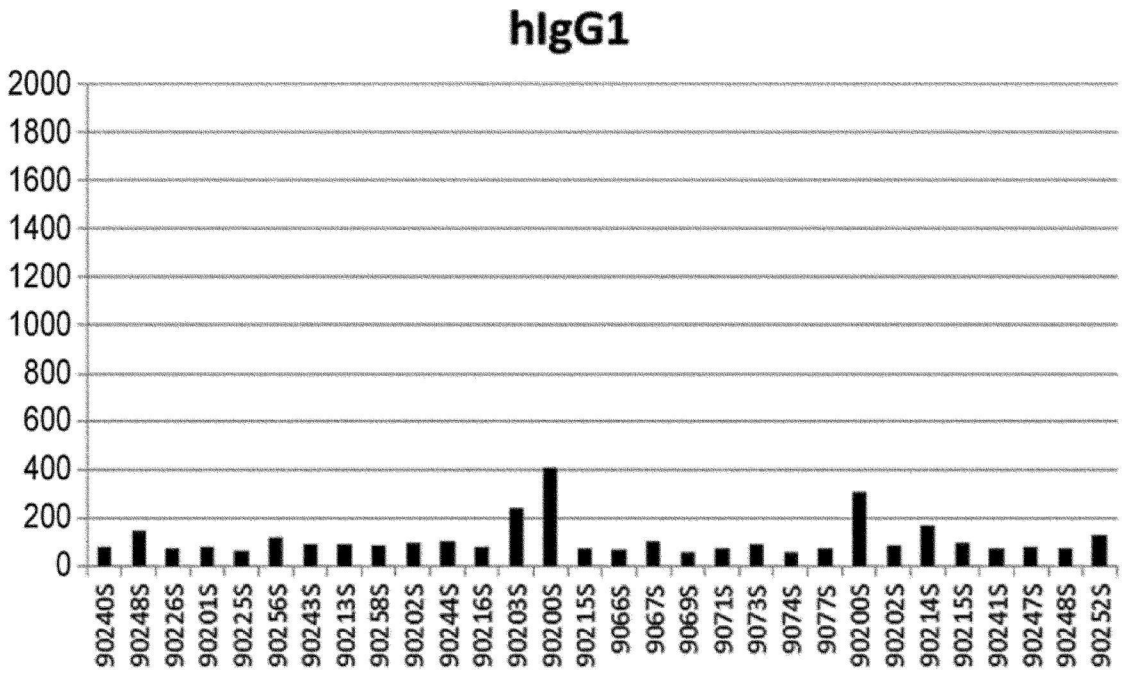
第 5 圖


Biacore 結合倍率 vs P600
P941
P940
P939
P938
P937
P935
P934
P933
P932
P931
P930
P929
P928
P927
P926
P925
P924
P923
P921
P920
P919
P918
P917
P915
P914
P912
P910
P909
P908
P907
P906
P905
P851
P854
P853
P852
P851
P850
P849
P848
P847
P846
P845
P844
P842
P841
P840
P839
P838
P837
P836
P831
P830
P829
P828
P600
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
-0.50

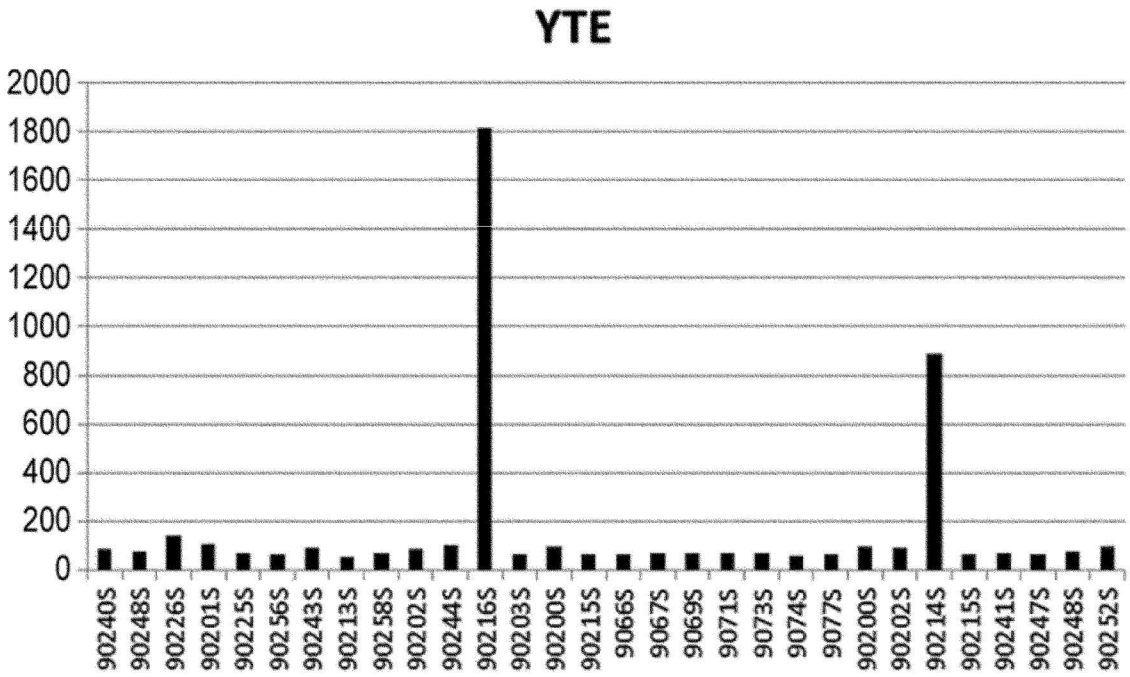
第 6 圖


吸取進入 FcgRIIb 表現細胞
6.00
5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
P948
P947
P946
P945
P944
P942
P941
P940
P939
P938
P937
P935
P934
P933
P932
P931
P930
P929
P928
P927
P926
P925
P924
P923
P921
P920
P919
P918
P917
P915
P914
P912
P910
P909
P908
P907
P906
P905
P851
P831
P830
P829
P828
P600

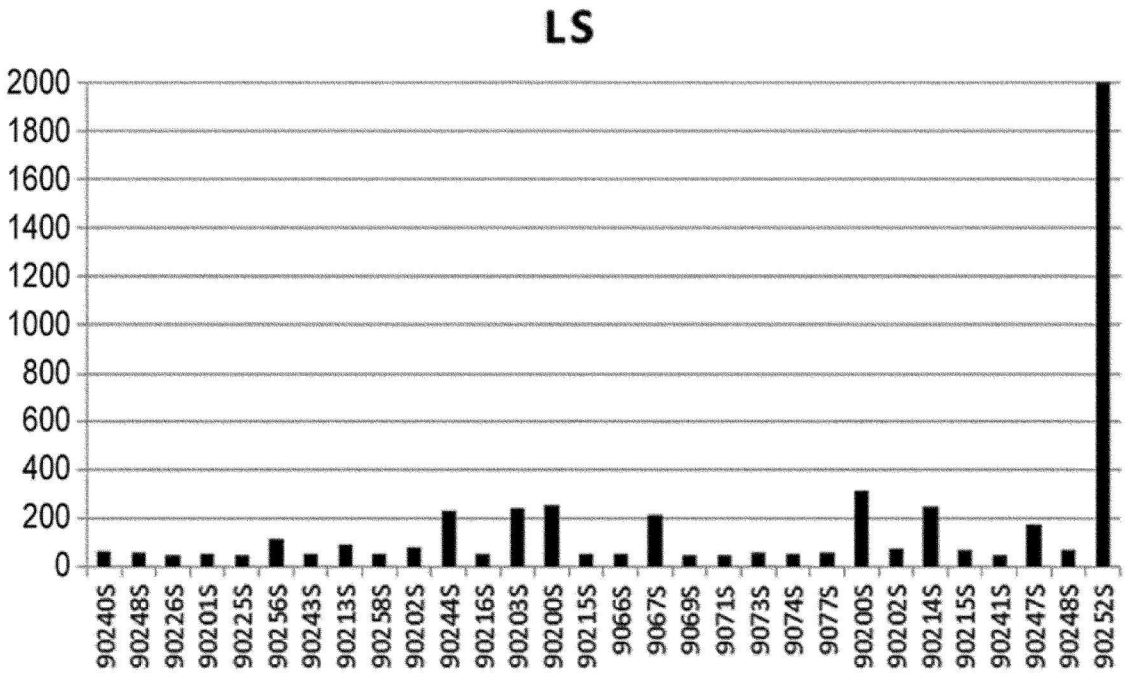
第 7 圖


hIgG1
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
90066S
90067S
90069S
90071S
90073S
90074S
90077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

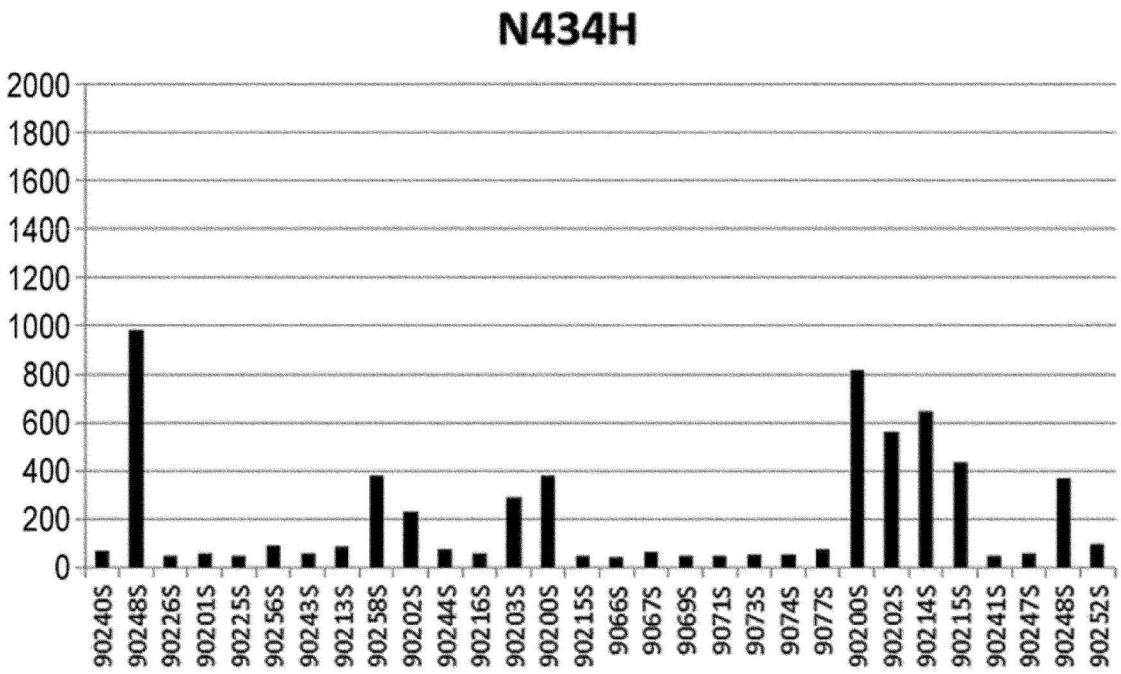
第 8 圖


YTE
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
9066S
9067S
9069S
9071S
9073S
9074S
9077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

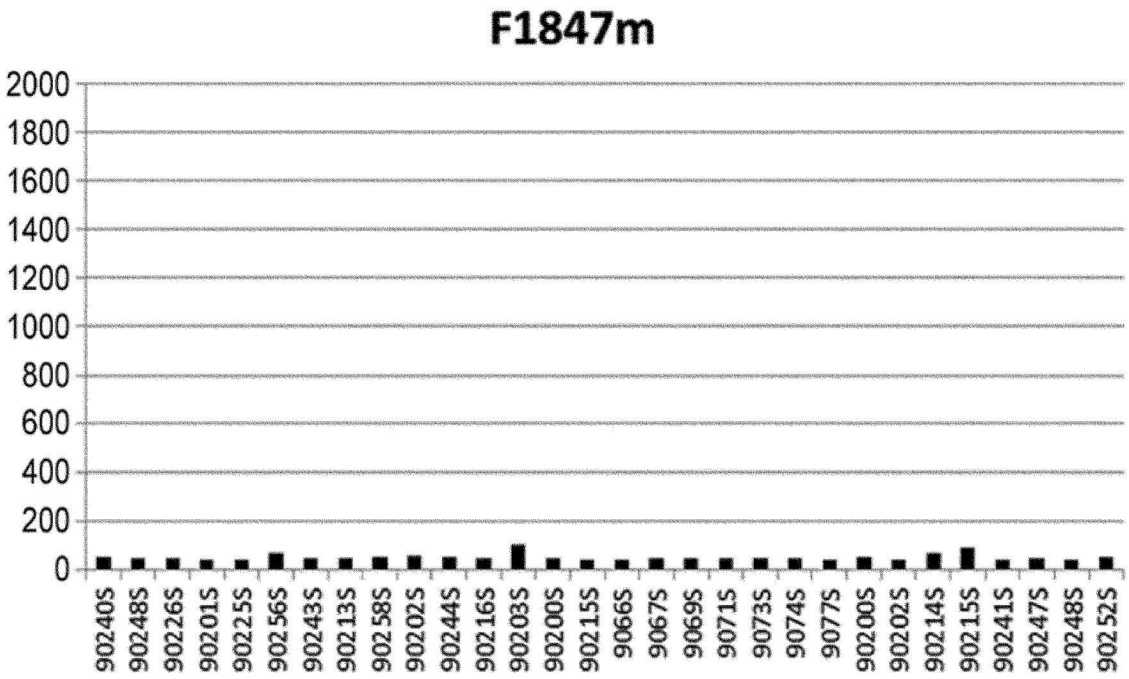
第 9 圖


LS
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
902405
902485
902265
902015
902255
902565
902435
902135
902585
902025
902445
902165
902035
902005
902155
90665
90675
90695
90715
90735
90745
90775
902005
902025
902145
902155
902415
902475
902485
902525

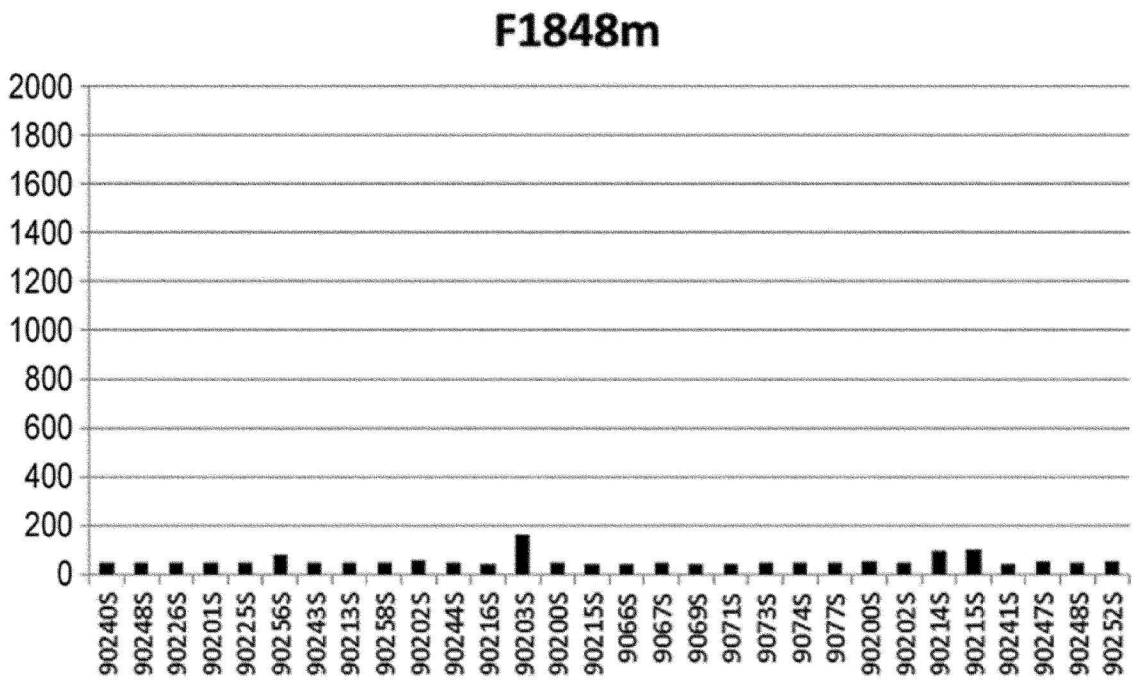
第 10 圖


N434H
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
90066S
90067S
90069S
90071S
90073S
90074S
90077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

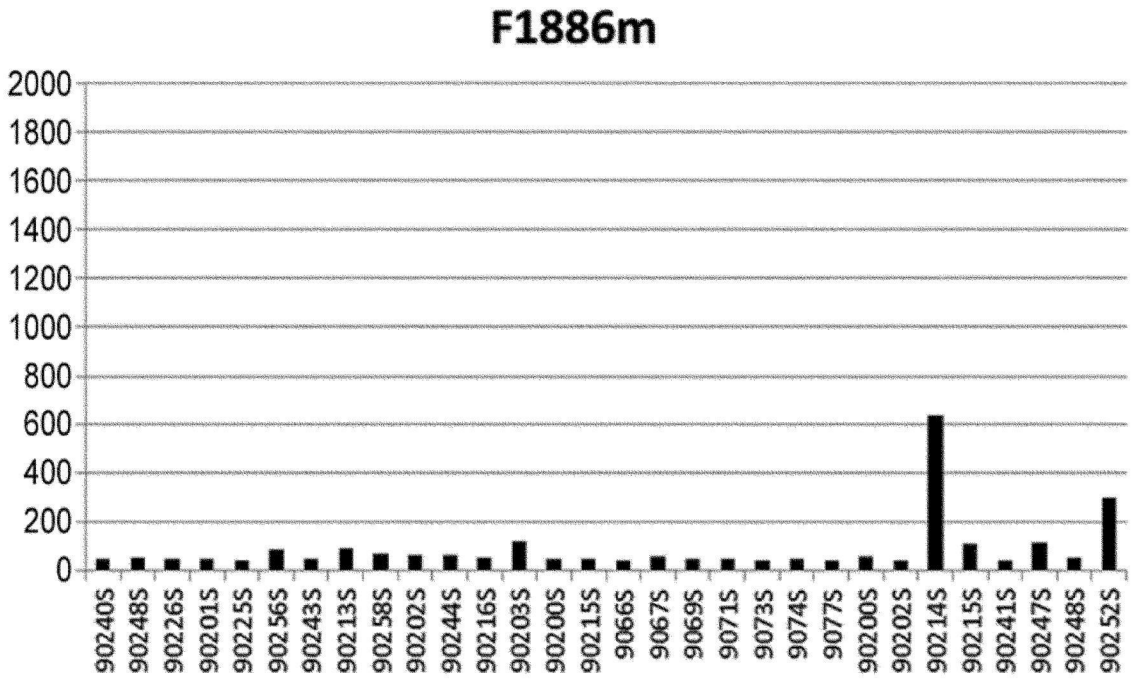
第 11 圖


F1847m
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
9066S
9067S
9069S
9071S
9073S
9074S
9077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

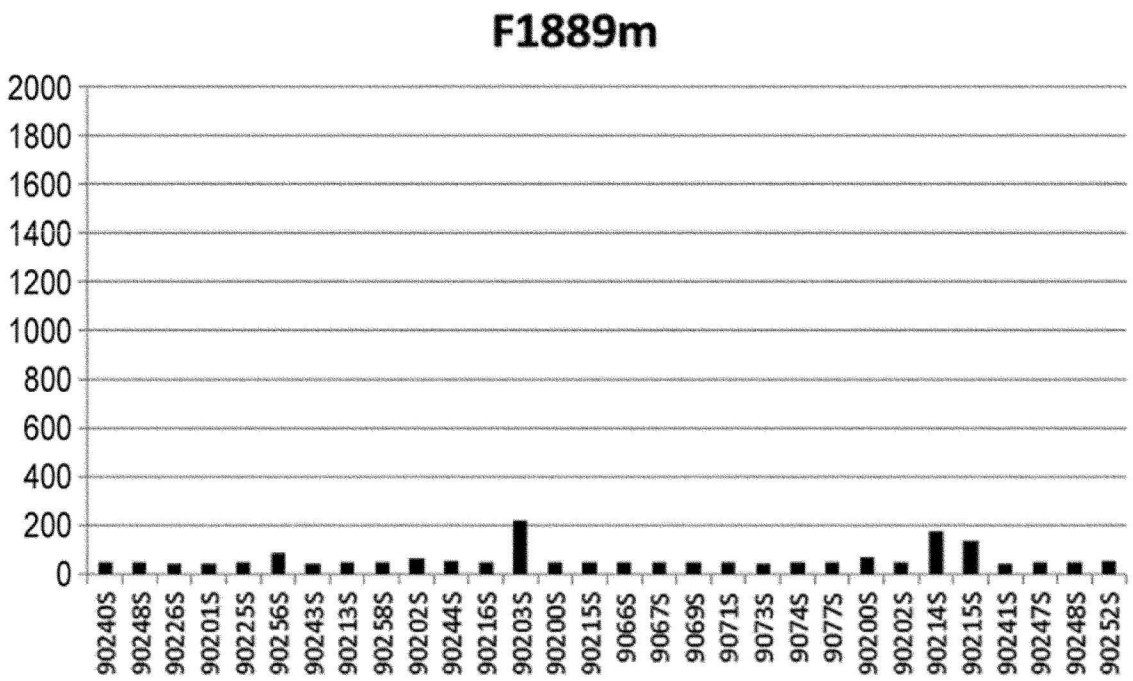
第 12 圖


F1848m
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
902405
902485
902265
902015
902255
902565
902435
902135
902585
902025
902445
902165
902035
902005
902155
90665
90675
90695
90715
90735
90745
90775
902005
902025
902145
902155
902415
902475
902485
902525

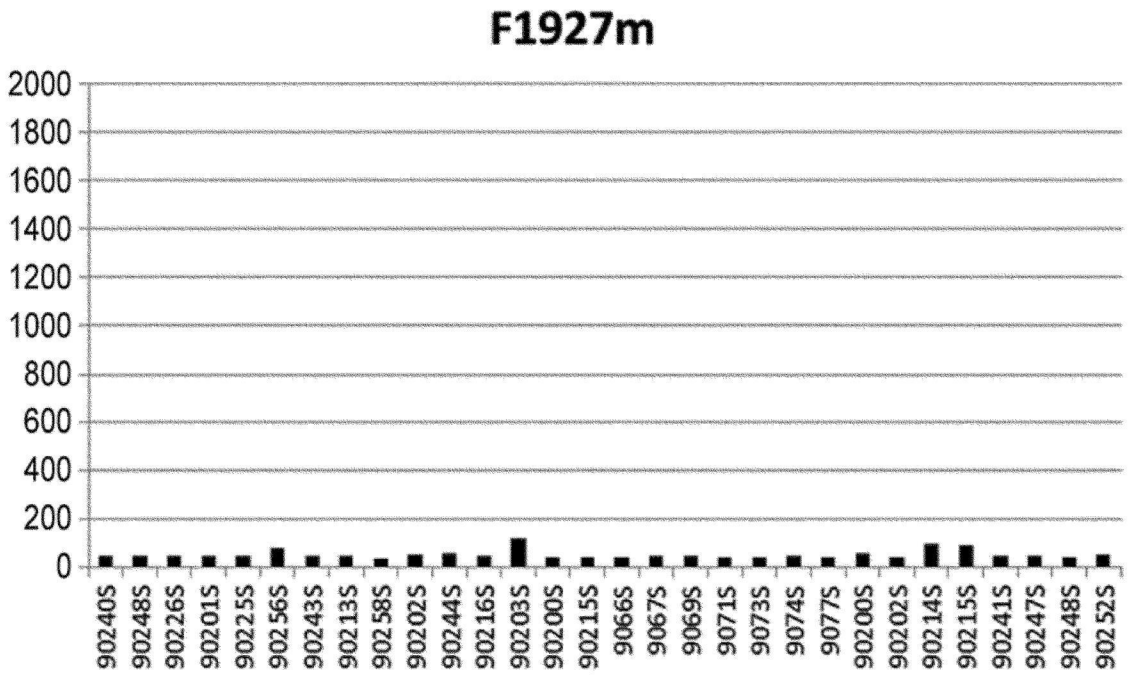
第 13 圖


F1886m
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
9066S
9067S
9069S
9071S
9073S
9074S
9077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

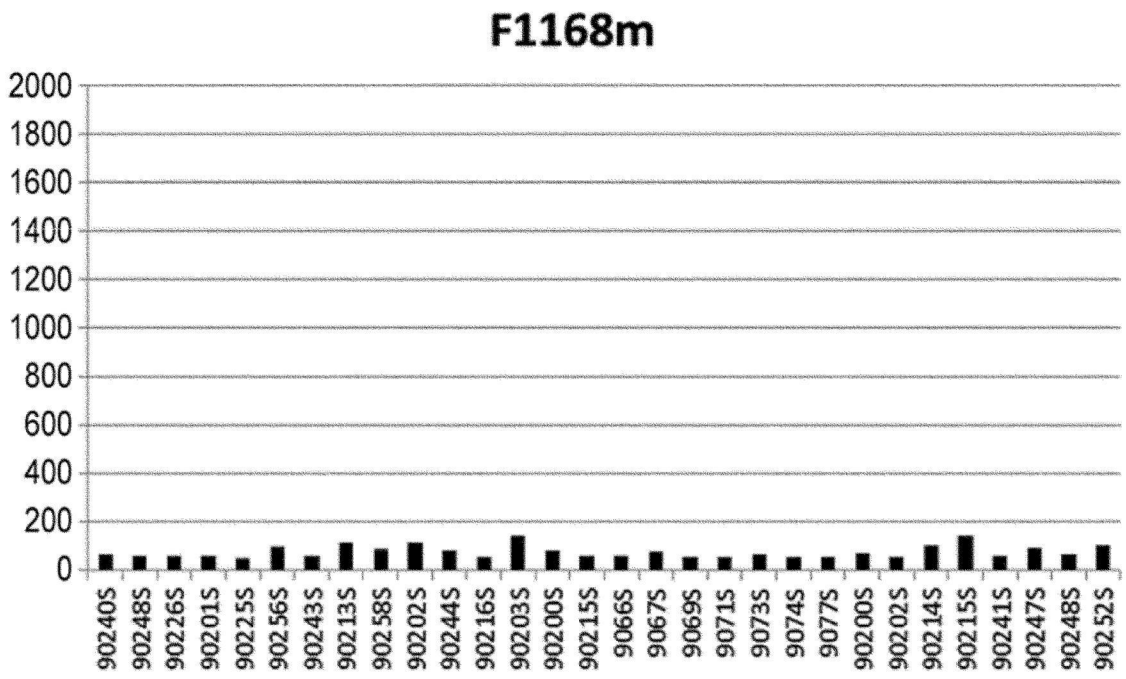
第 14 圖


F1889m
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
9066S
9067S
9069S
9071S
9073S
9074S
9077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

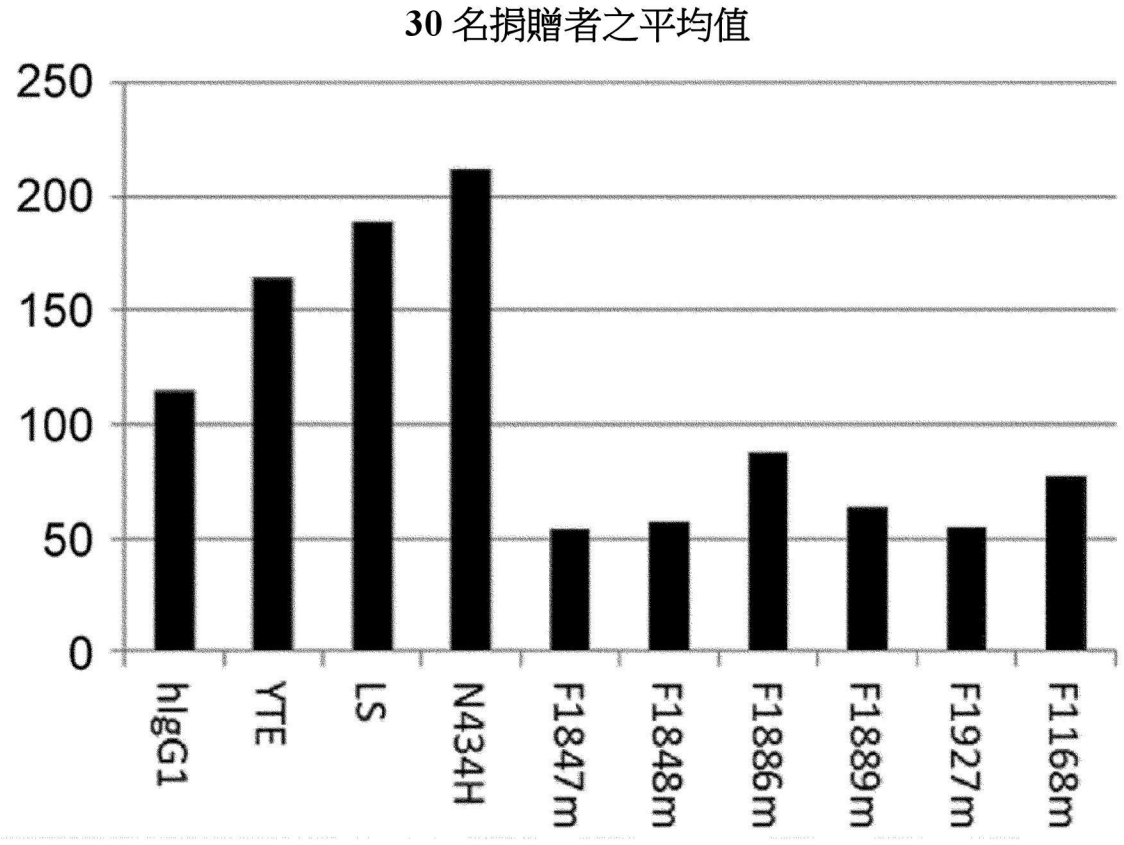
第 15 圖


F1927m
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
90066S
90067S
90069S
90071S
90073S
90074S
90077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

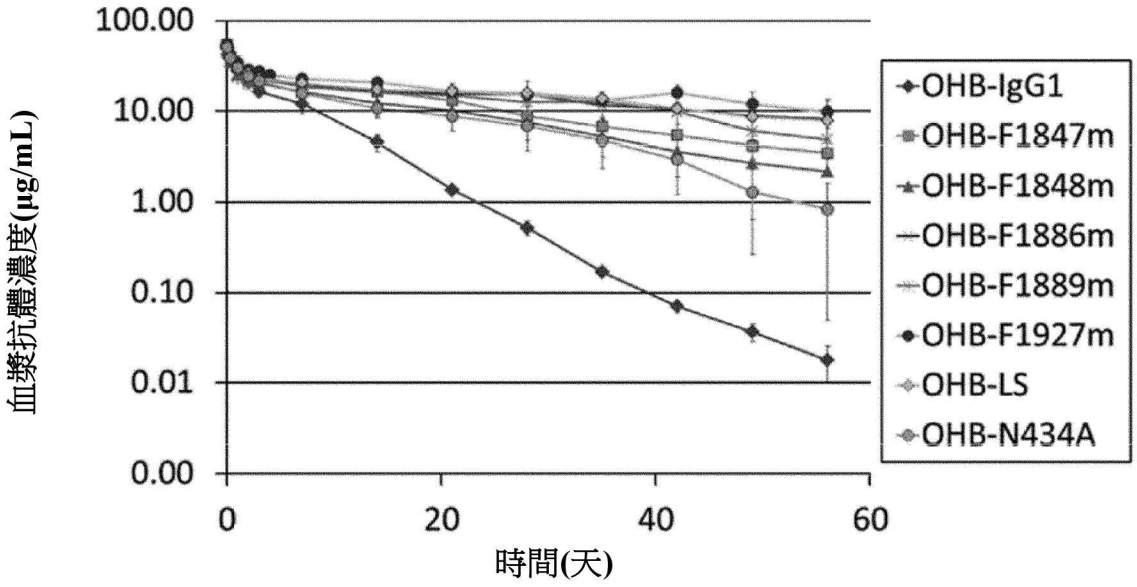
第 16 圖


F1168m
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
90240S
90248S
90226S
90201S
90225S
90256S
90243S
90213S
90258S
90202S
90244S
90216S
90203S
90200S
90215S
9066S
9067S
9069S
9071S
9073S
9074S
9077S
90200S
90202S
90214S
90215S
90241S
90247S
90248S
90252S

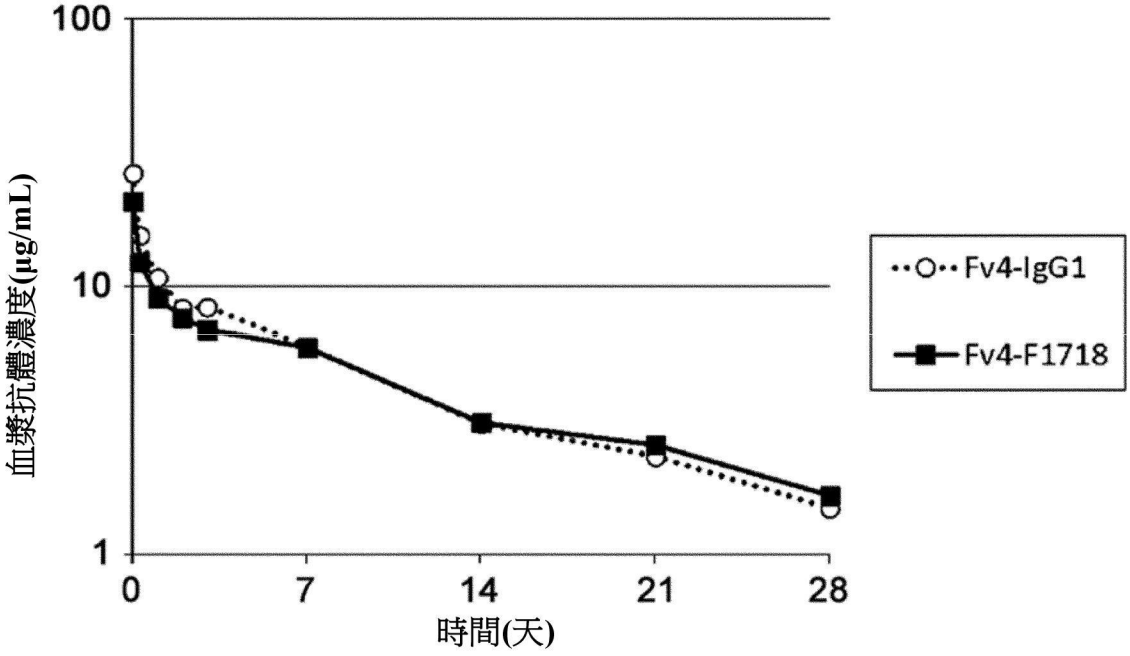
第 17 圖


30 名捐贈者之平均值
250
200
150
100
50
0
hIgG1
YTE
LS
N434H
F1847m
F1848m
F1886m
F1889m
F1927m
F1168m

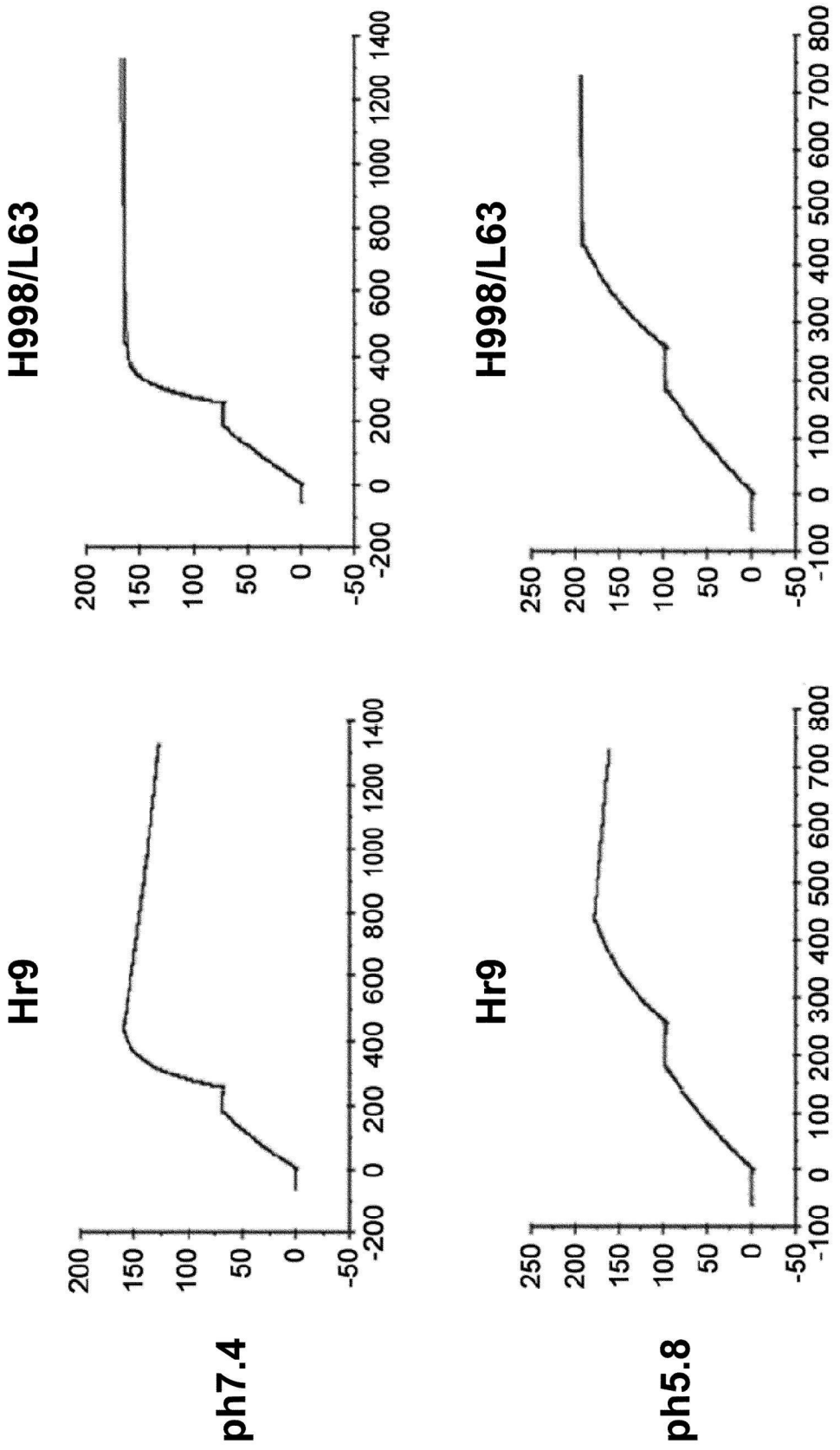
第 18 圖


100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
0.00
0
20
40
60
血漿抗體濃度(μg/mL)
時間(天)
OHB-IgG1
OHB-F1847m
OHB-F1848m
OHB-F1886m
OHB-F1889m
OHB-F1927m
OHB-LS
OHB-N434A

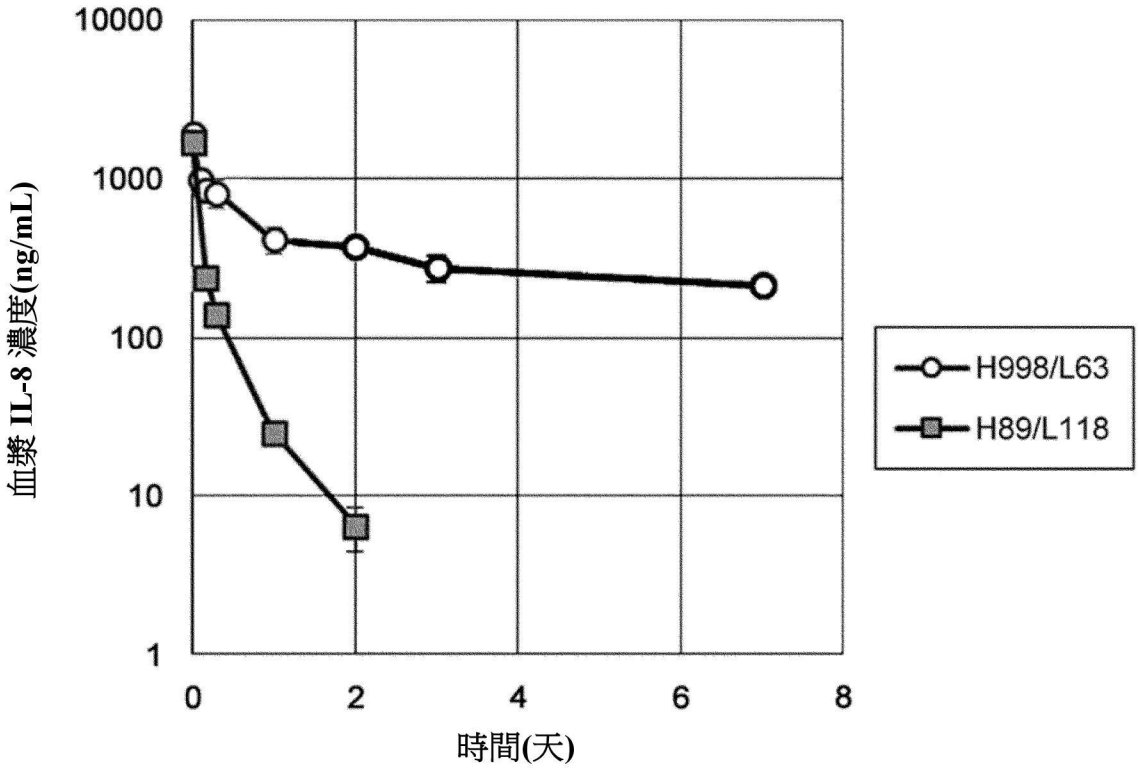
第 19 圖



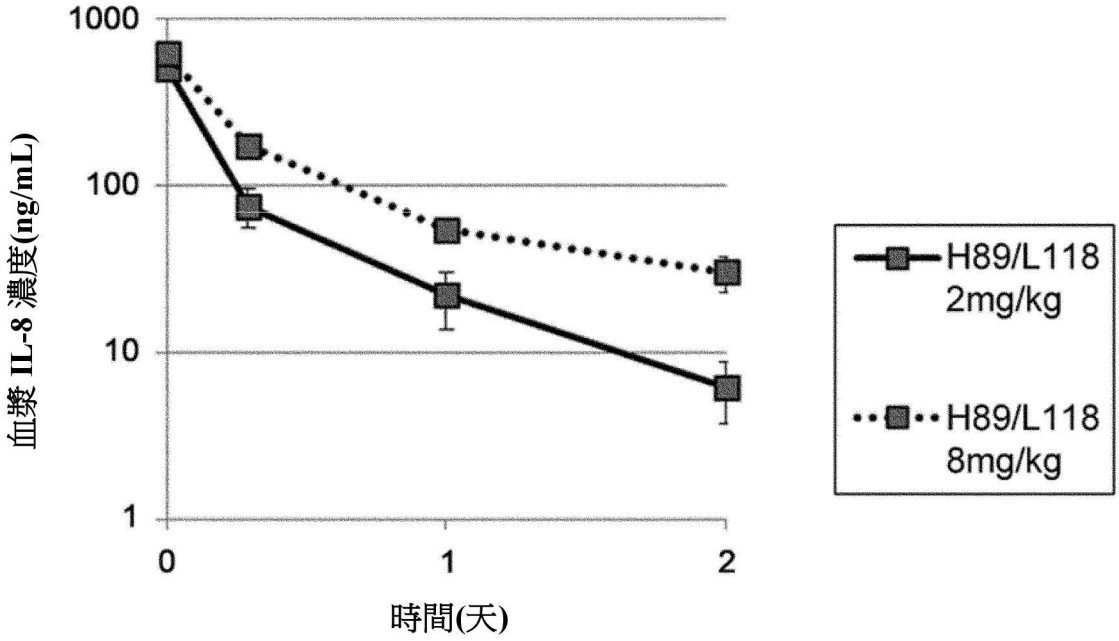
第 20 圖



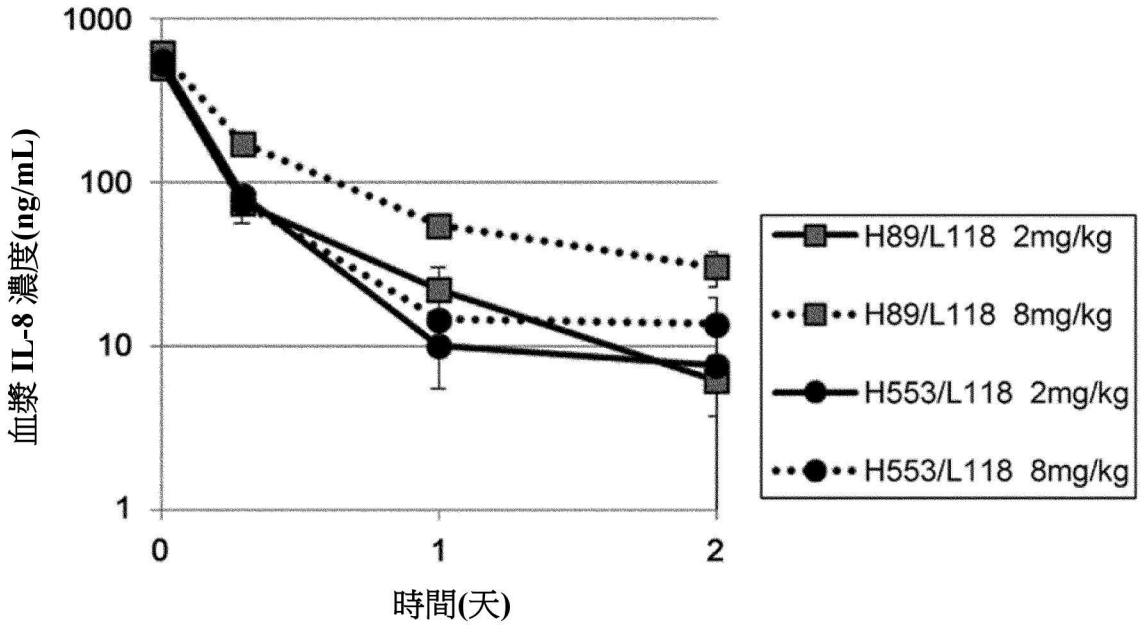
第 21 圖



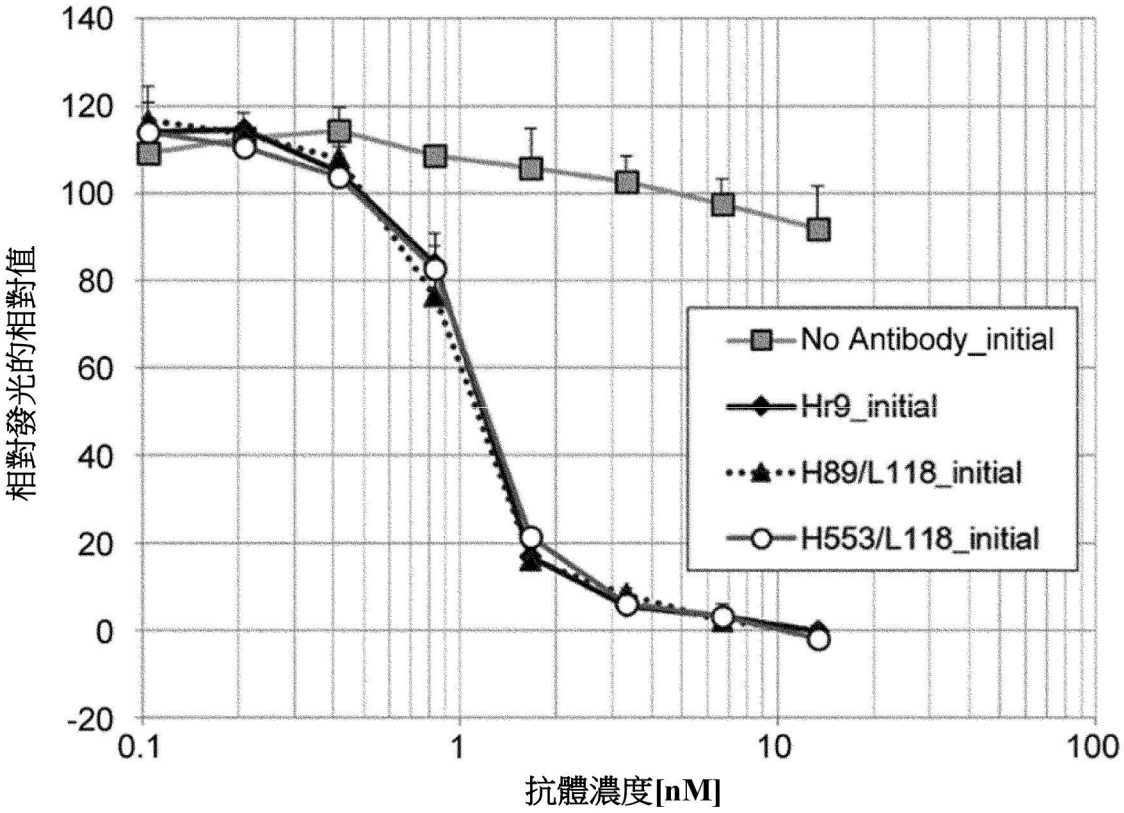
第 22 圖


1000
100
10
1
血漿 IL-8 濃度(ng/mL)
0
1
2
時間(天)
H89/L118
2mg/kg
H89/L118
8mg/kg

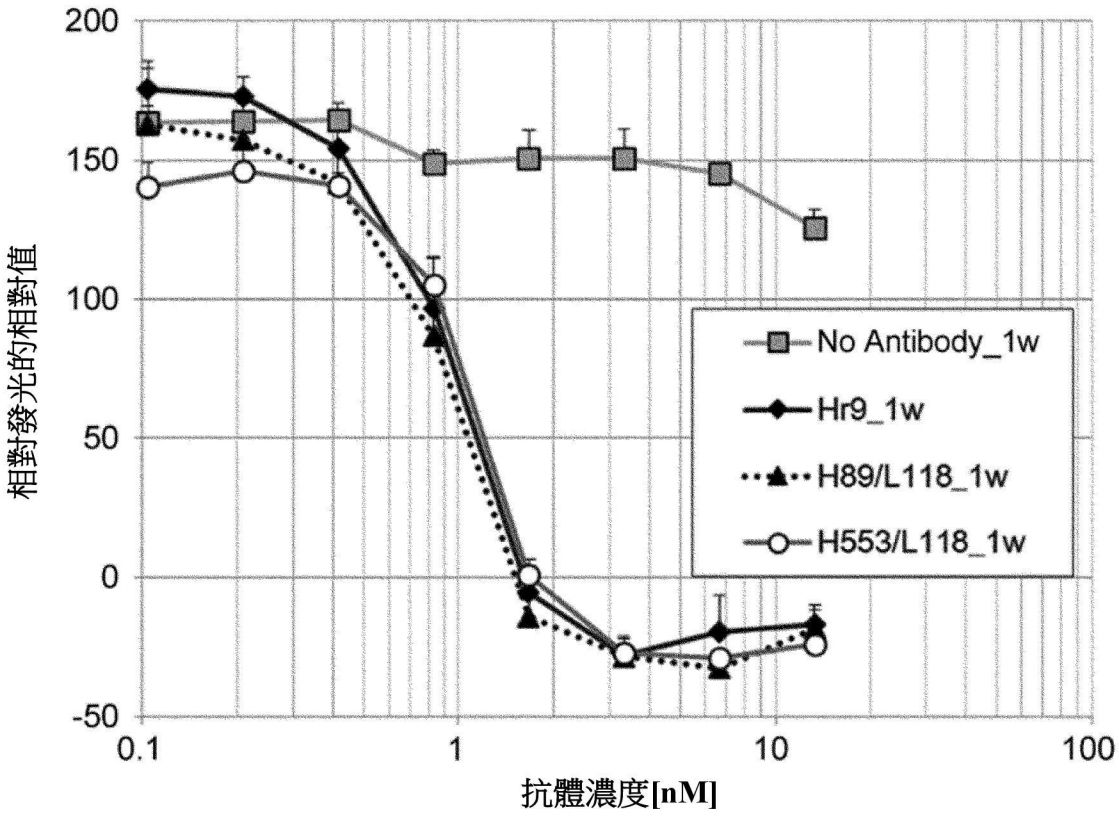
第 23 圖


1000
100
10
1
血漿 IL-8 濃度(ng/mL)
0
1
2
時間(天)
H89/L118 2mg/kg
H89/L118 8mg/kg
H553/L118 2mg/kg
H553/L118 8mg/kg

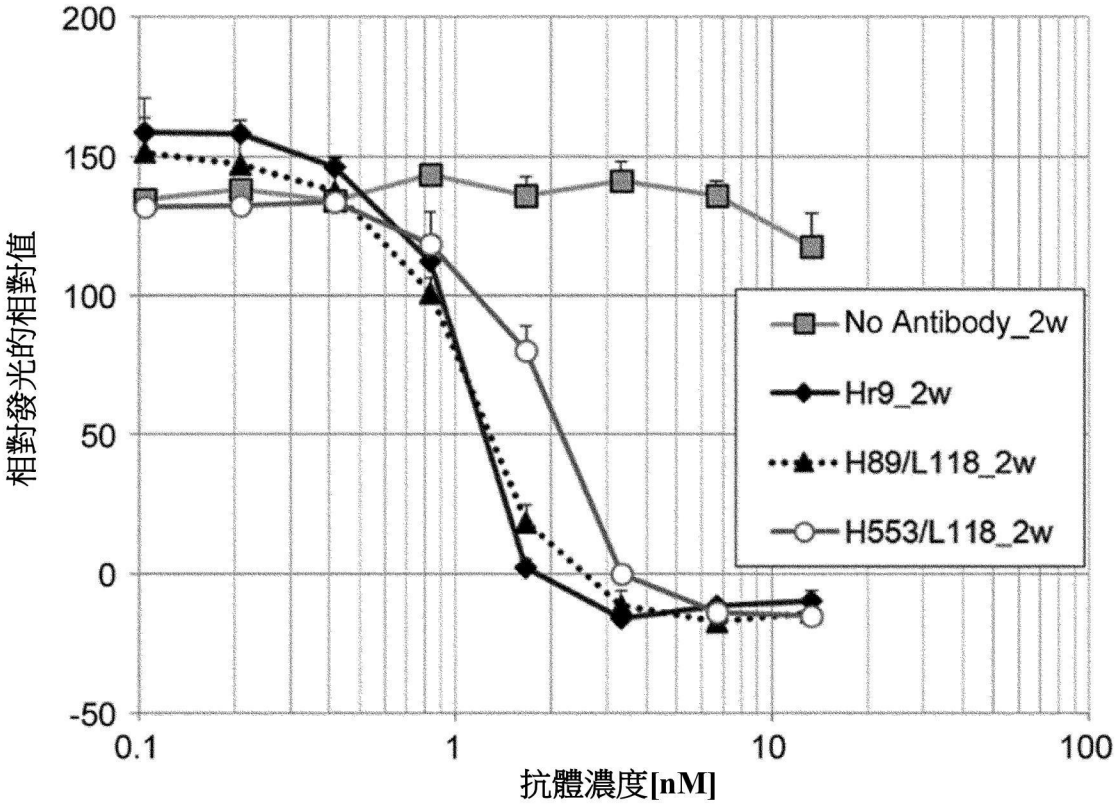
第 24 圖


140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.1
1
10
100
相對發光的相對值
抗體濃度[nM]
No Antibody_initial
Hr9_initial
H89/L118_initial
H553/L118_initial

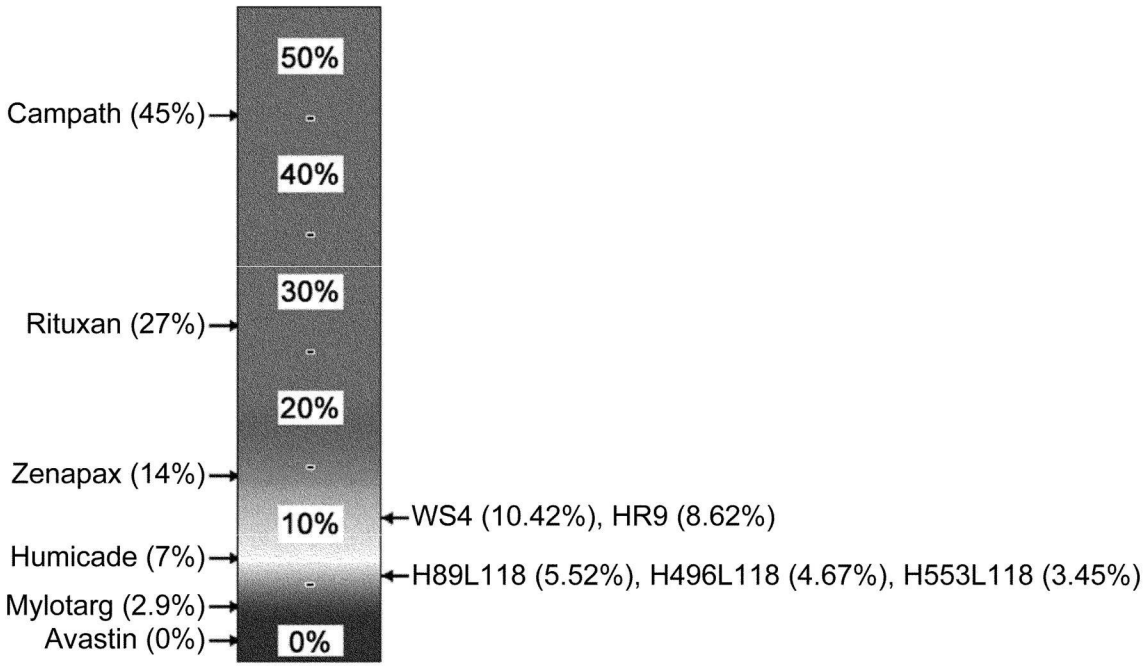
第 25A 圖


200
150
100
50
0
-50
0.1
1
10
100
相對發光的相對值
抗體濃度[nM]
No Antibody_1w
Hr9_1w
H89/L118_1w
H553/L118_1w

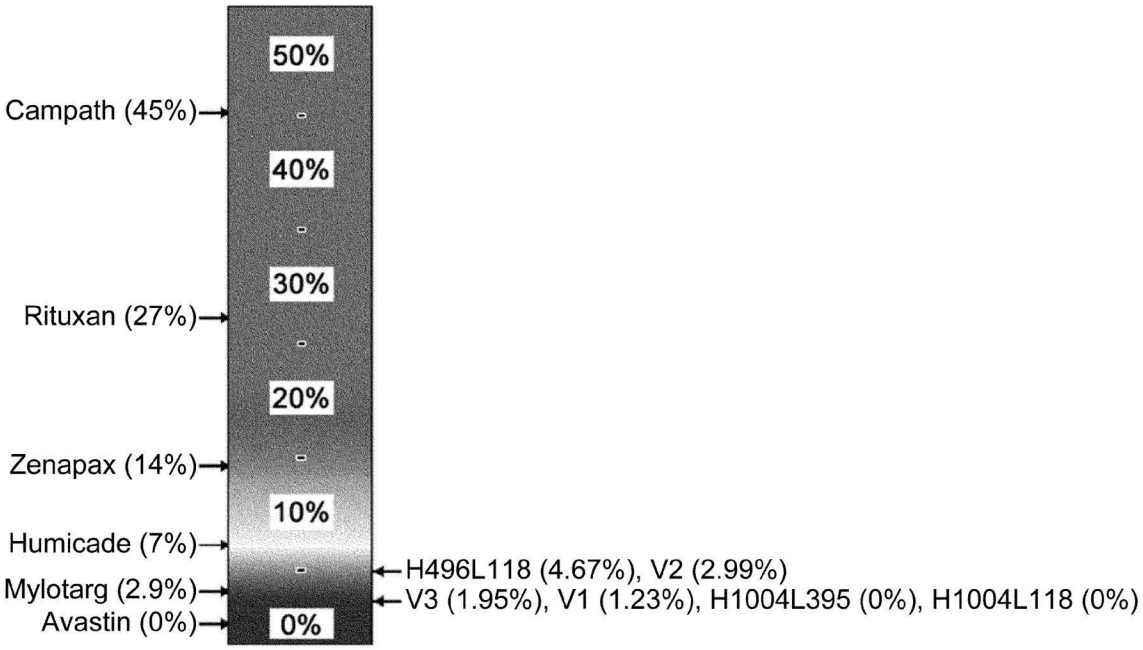
第 25B 圖


200
150
100
50
0
-50
0.1
1
10
100
相對發光的相對值
抗體濃度[nM]
No Antibody_2w
Hr9_2w
H89/L118_2w
H553/L118_2w

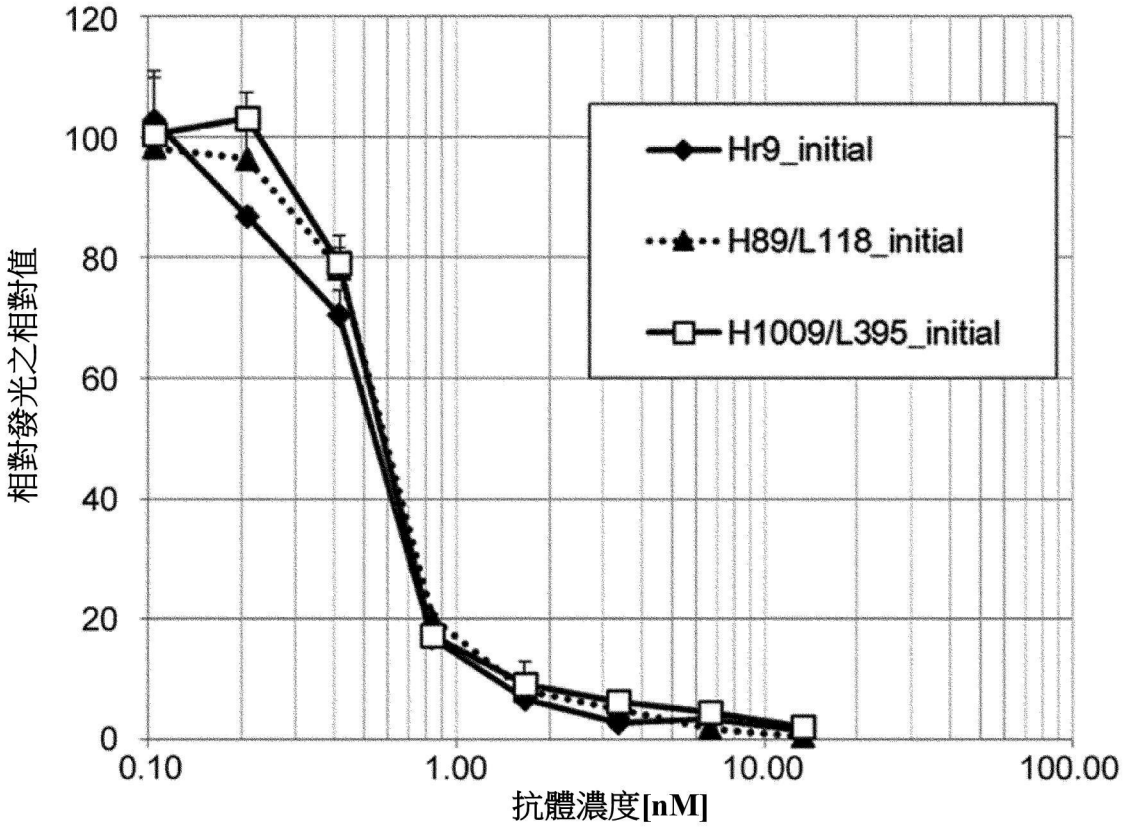
第 25C 圖


50%
Campath (45%)
40%
30%
Rituxan (27%)
20%
Zenapax (14%)
10%
WS4 (10.42%), HR9 (8.62%)
Humicade (7%)
H89L118 (5.52%), H496L118 (4.67%), H553L118 (3.45%)
Mylotarg (2.9%)
Avastin (0%)
0%

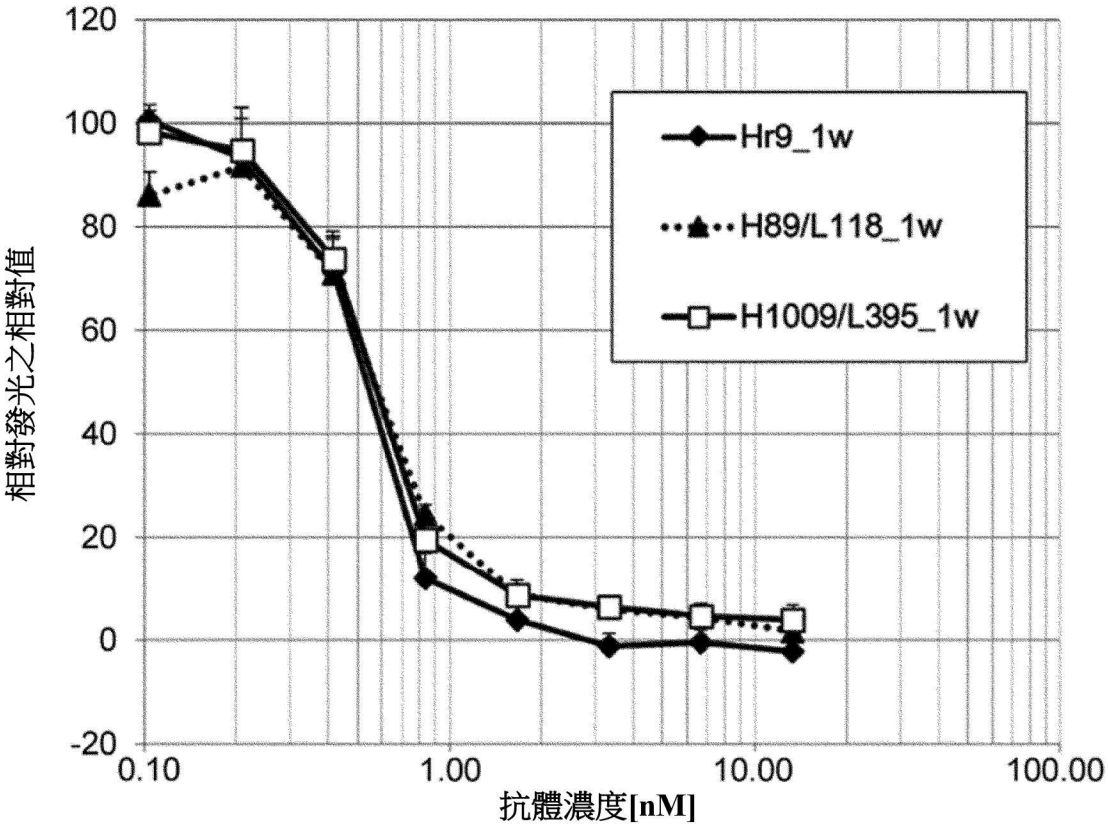
第 26 圖


50%
40%
30%
20%
10%
0%
Campath (45%)
Rituxan (27%)
Zenapax (14%)
Humicade (7%)
Mylotarg (2.9%)
Avastin (0%)
H496L118 (4.67%), V2 (2.99%)
V3 (1.95%), V1 (1.23%), H1004L395 (0%), H1004L118 (0%)

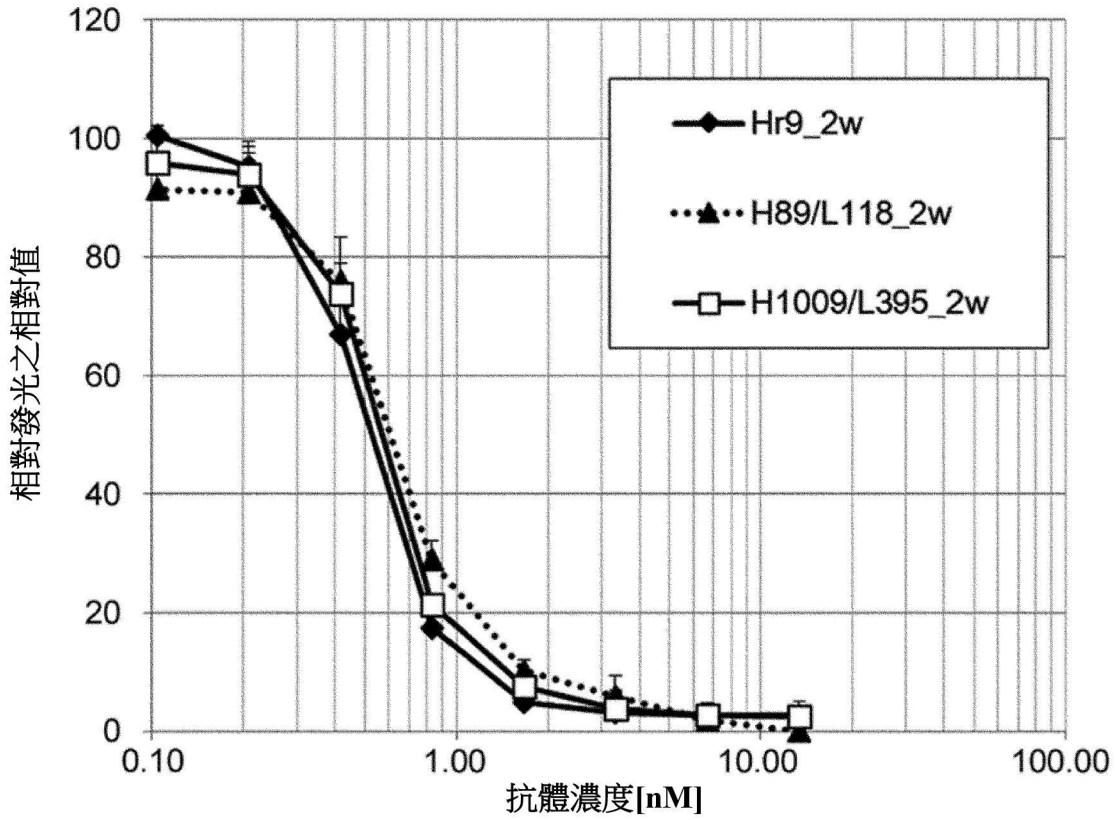
第 27 圖


120
100
80
60
40
20
0
0.10
1.00
10.00
100.00
相對發光之相對值
抗體濃度[nM]
Hr9_initial
H89/L118_initial
H1009/L395_initial

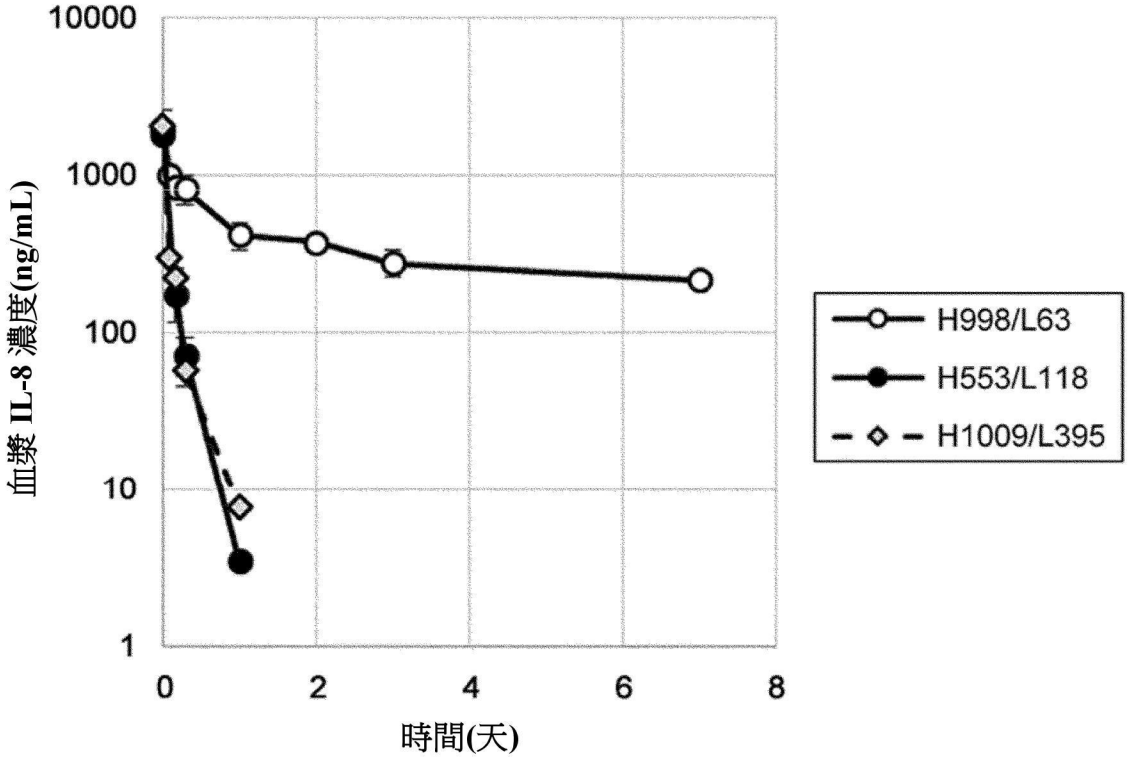
第 28A 圖


120
100
80
60
40
20
0
-20
0.10
1.00
10.00
100.00
相對發光之相對值
抗體濃度[nM]
Hr9_1w
H89/L118_1w
H1009/L395_1w

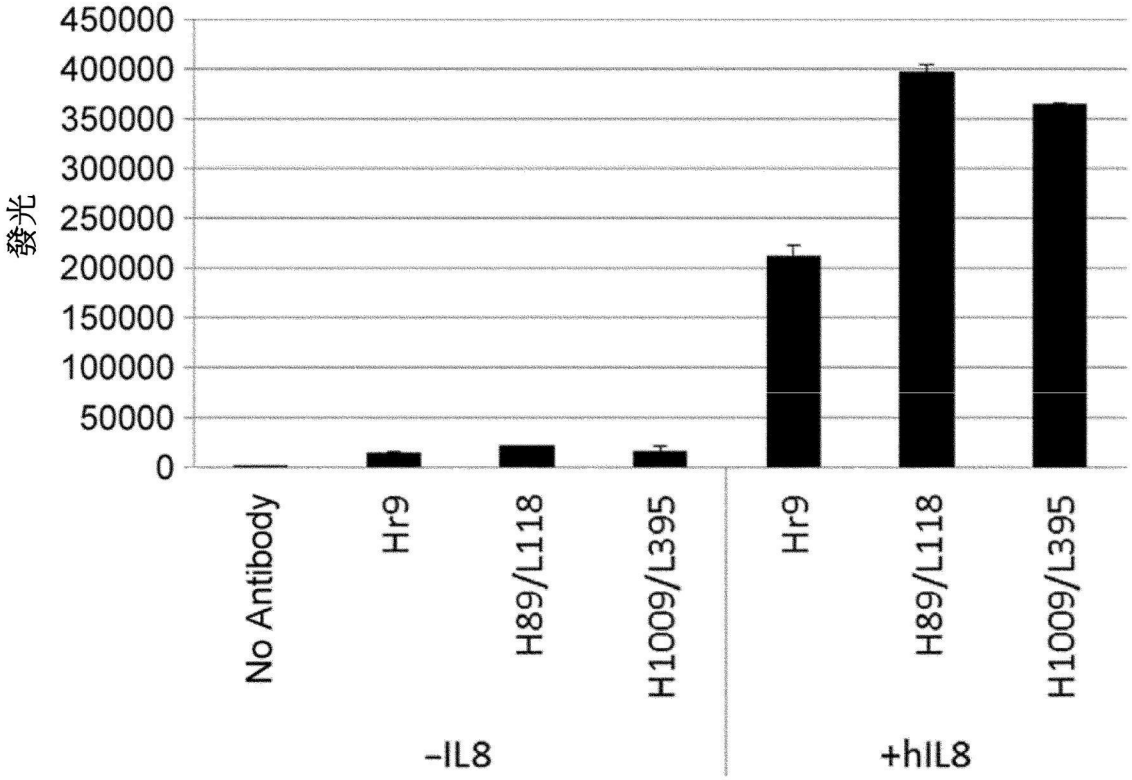
第 28B 圖


120
100
80
60
40
20
0
0.10
1.00
10.00
100.00
相對發光之相對值
抗體濃度[nM]
Hr9_2w
H89/L118_2w
H1009/L395_2w

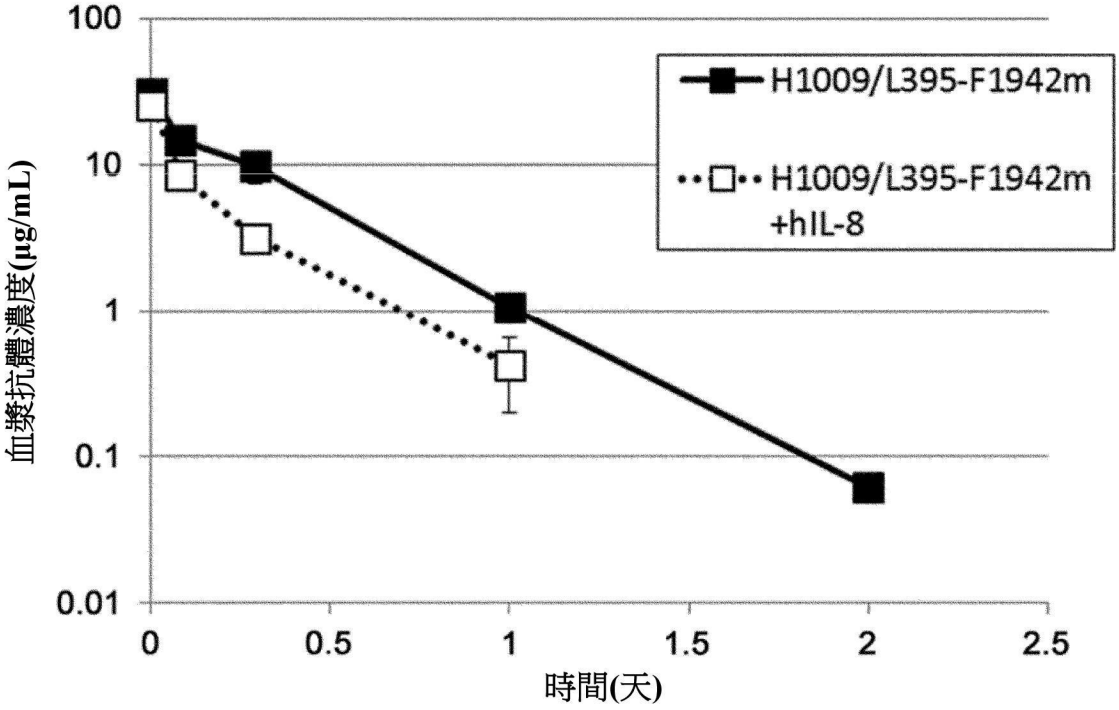
第 28C 圖


10000
1000
100
10
1
血漿 IL-8 濃度(ng/mL)
0
2
4
6
8
時間(天)
H998/L63
H553/L118
H1009/L395

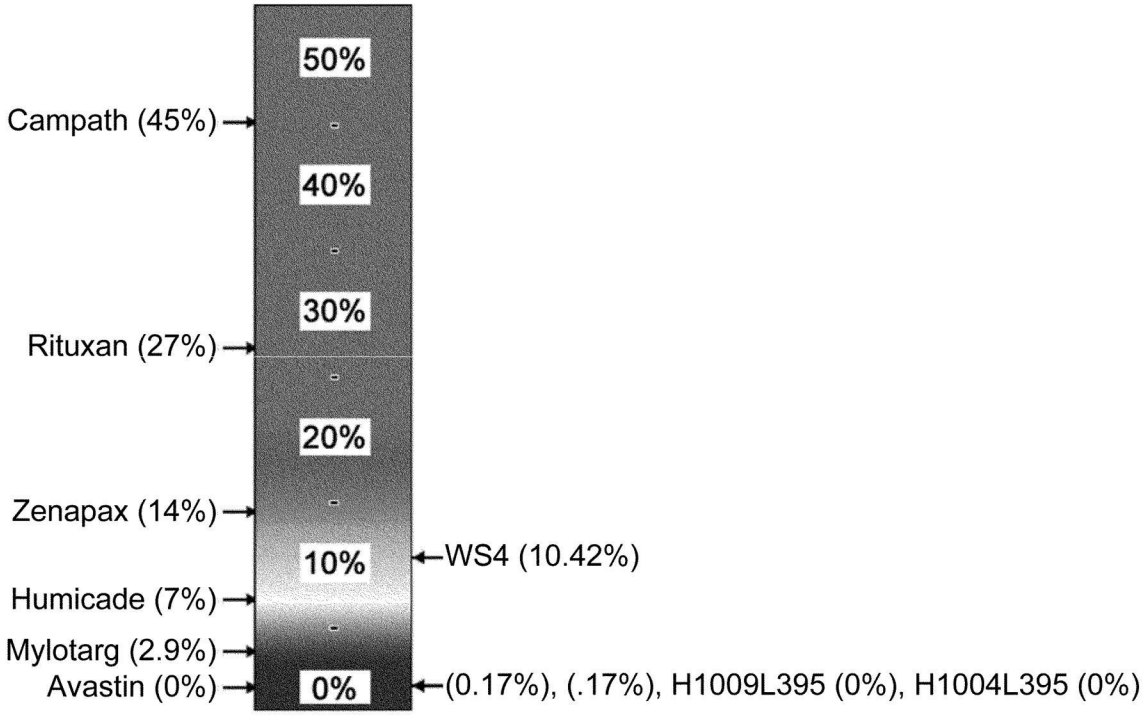
第 29 圖


450000
400000
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
發光
No Antibody
Hr9
H89/L118
H1009/L395
Hr9
H89/L118
H1009/L395
-IL8
+hIL8

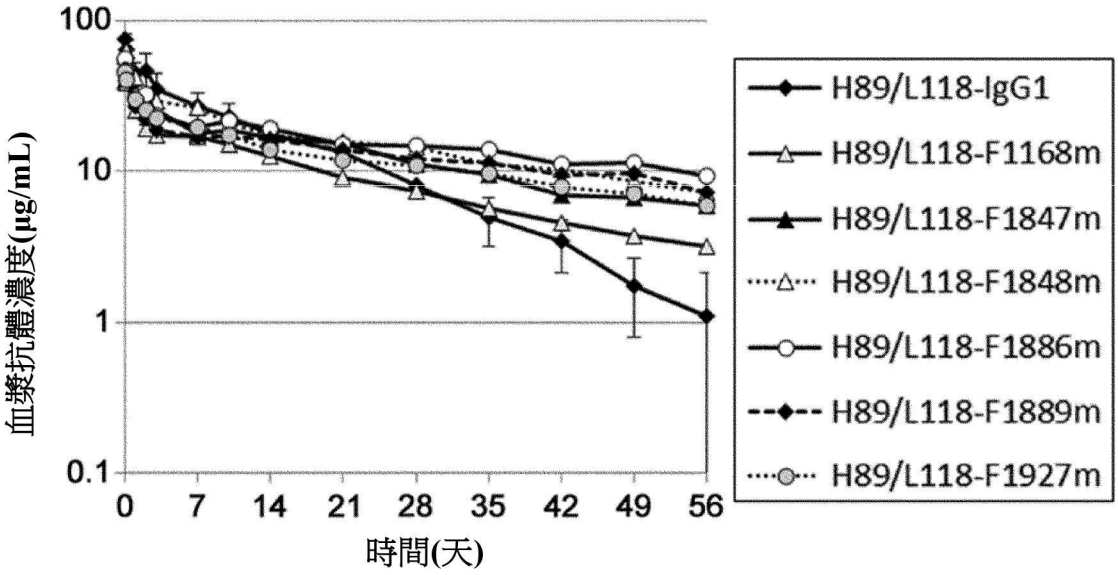
第 30 圖


100
10
1
0.1
0.01
血漿抗體濃度(μg/mL)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
時間(天)
H1009/L395-F1942m
H1009/L395-F1942m
+hIL-8

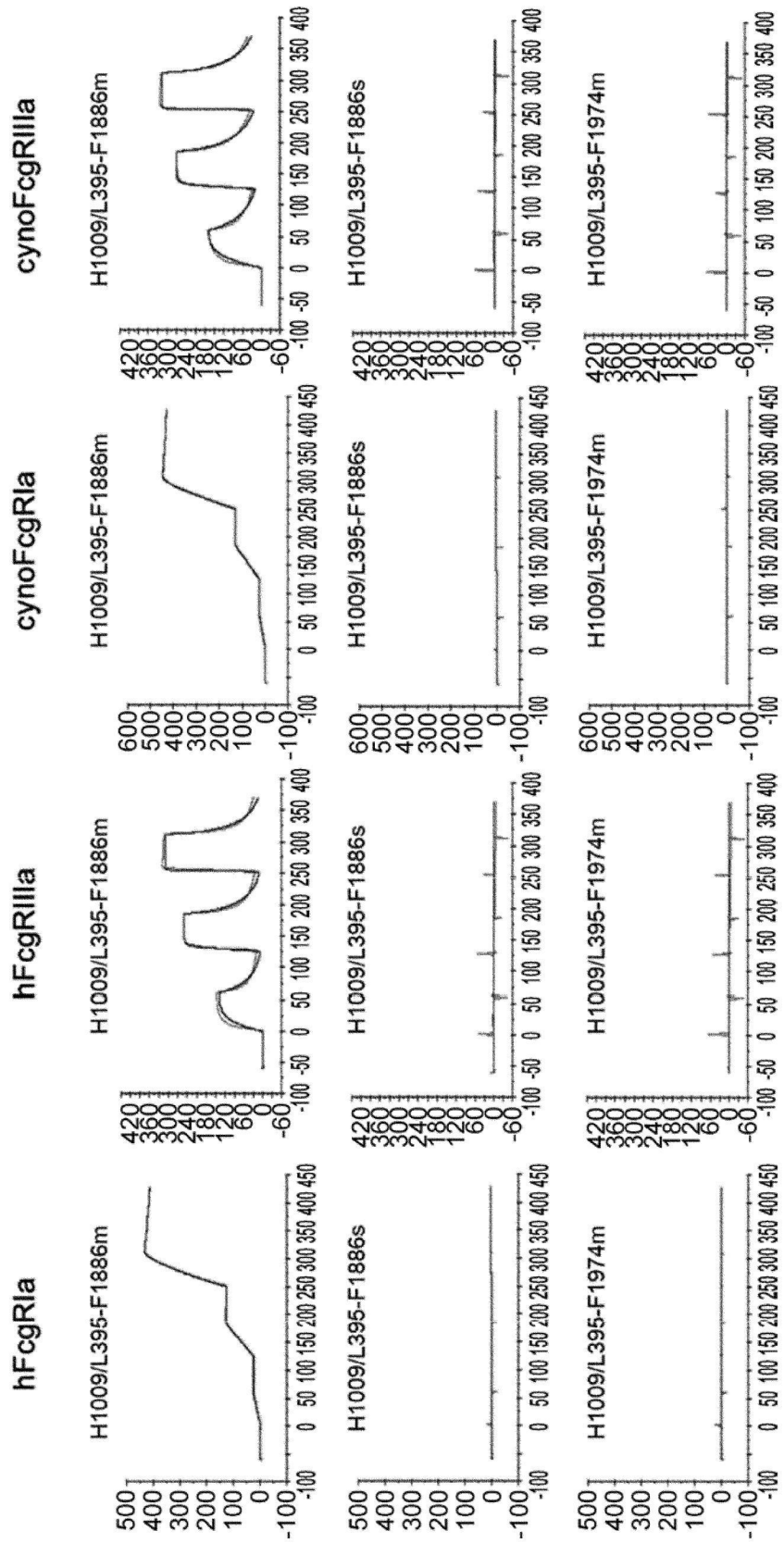
第 31 圖


50%
40%
30%
20%
10%
0%
Campath (45%)
Rituxan (27%)
Zenapax (14%)
Humicade (7%)
Mylotarg (2.9%)
Avastin (0%)
WS4 (10.42%)
(0.17%), (.17%), H1009L395 (0%), H1004L395 (0%)

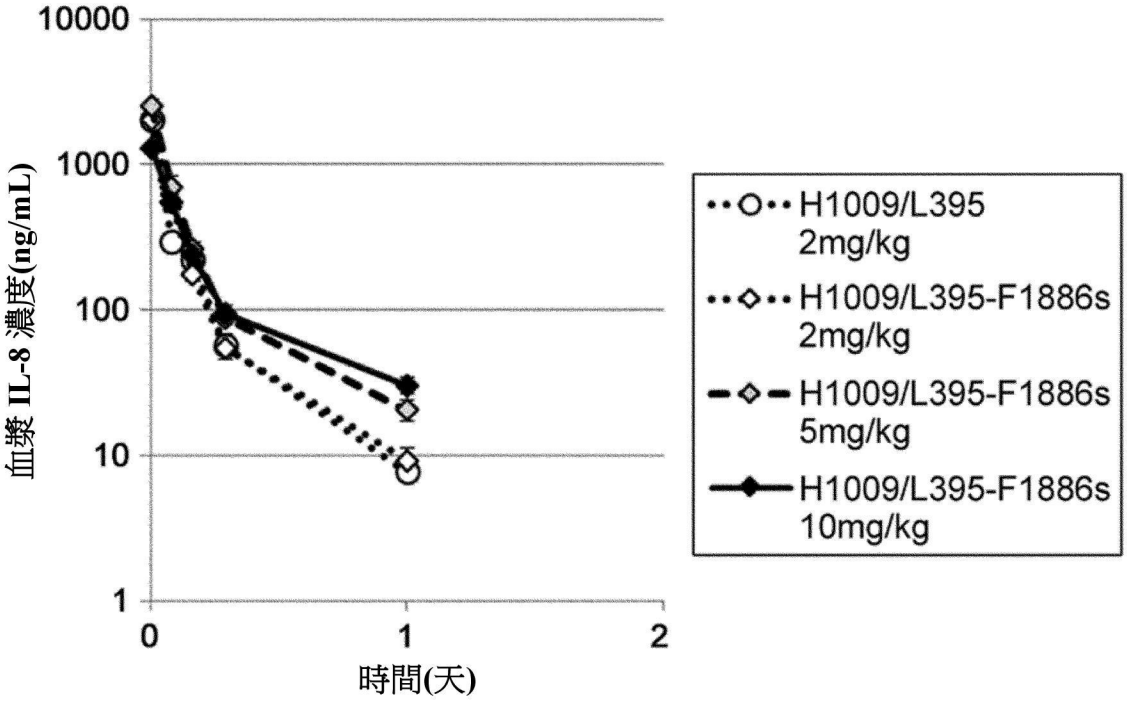
第 32 圖


100
10
1
0.1
血漿抗體濃度(μg/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
時間(天)
H89/L118-IgG1
H89/L118-F1168m
H89/L118-F1847m
H89/L118-F1848m
H89/L118-F1886m
H89/L118-F1889m
H89/L118-F1927m

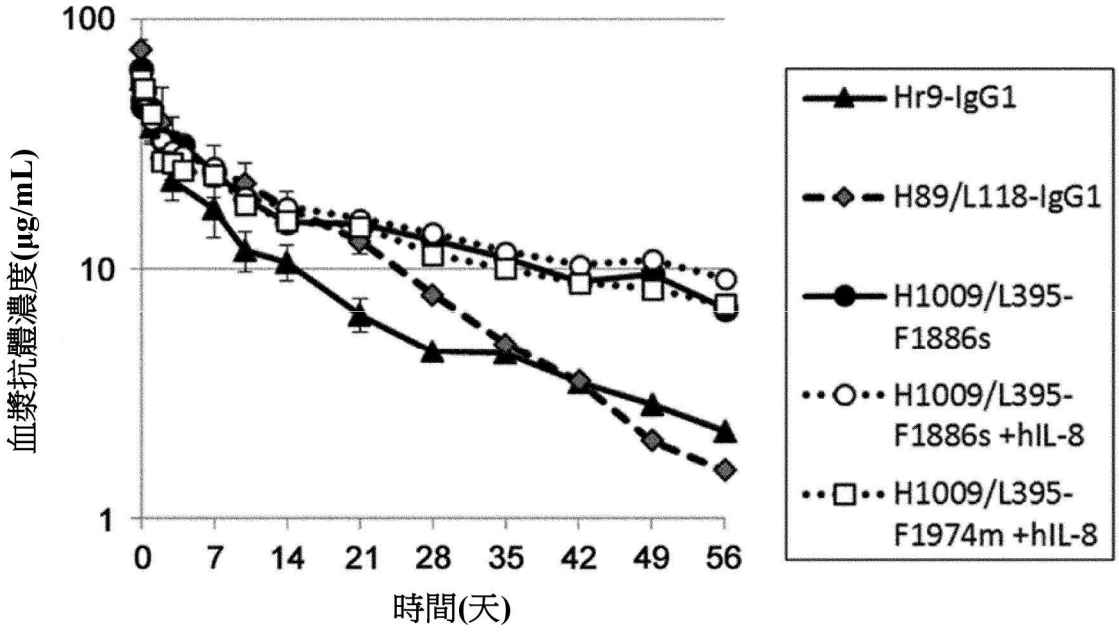
第 33 圖


hFcgRIa
hFcgRIIIa
cynoFcgRIa
cynoFcgRIIIa
H1009/L395-F1886m
H1009/L395-F1886s
H1009/L395-F1974m

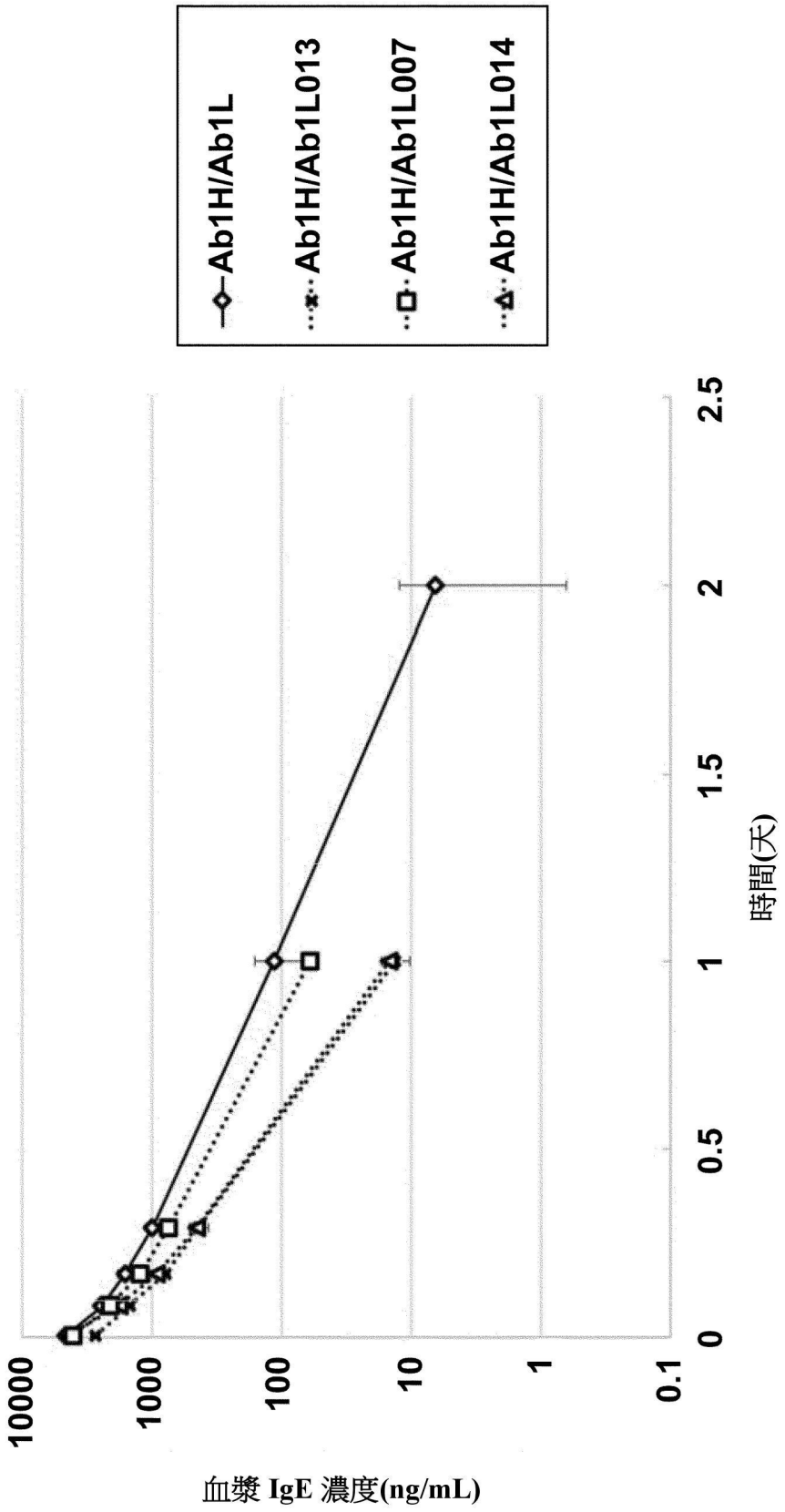
第 34 圖


10000
1000
100
10
1
0
1
2
血漿 IL-8 濃度(ng/mL)
時間(天)
H1009/L395 2mg/kg
H1009/L395-F1886s 2mg/kg
H1009/L395-F1886s 5mg/kg
H1009/L395-F1886s 10mg/kg

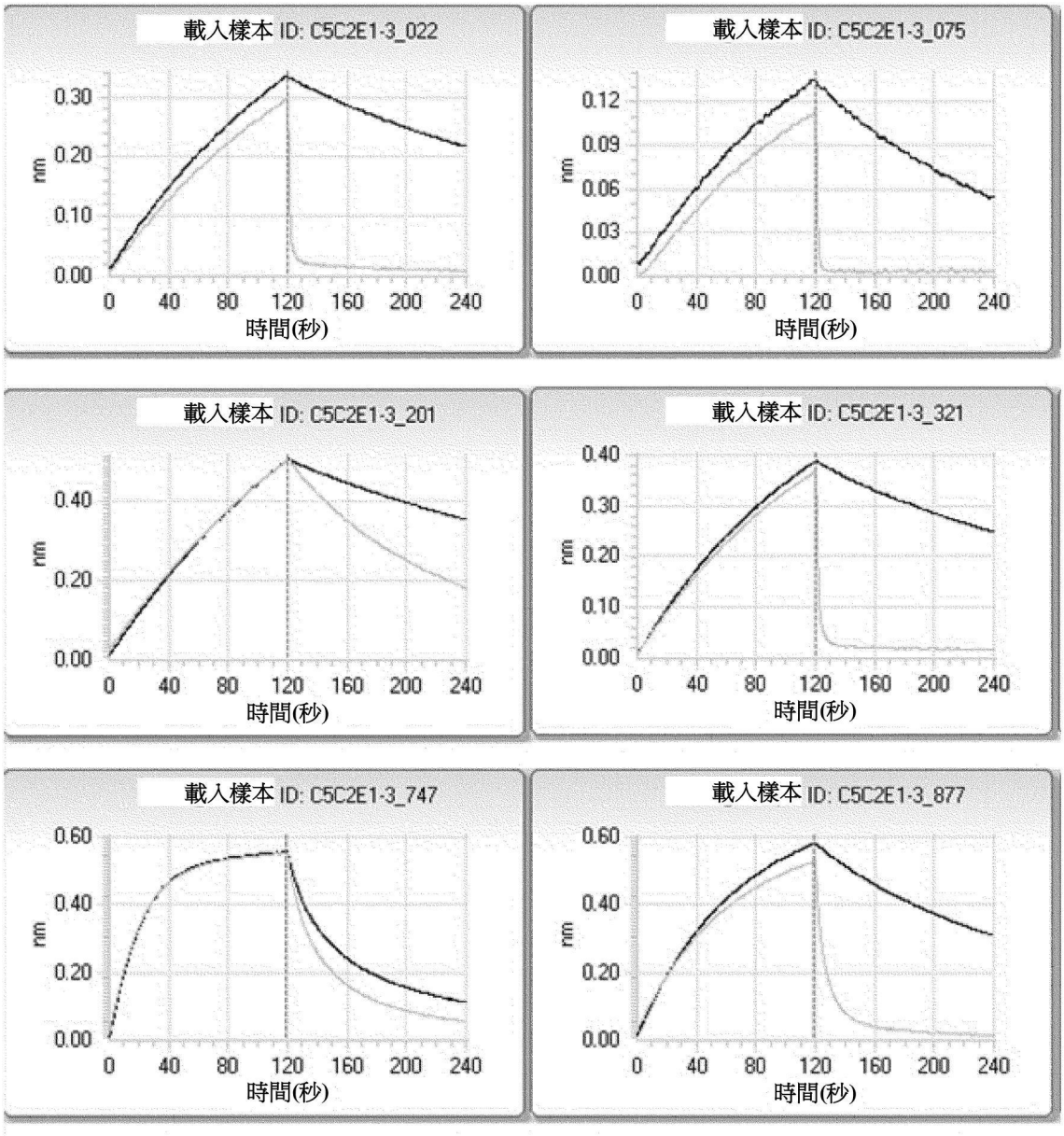
第 35 圖


100
10
1
血漿抗體濃度(μg/mL)
0
7
14
21
28
35
42
49
56
時間(天)
Hr9-IgG1
H89/L118-IgG1
H1009/L395-F1886s
H1009/L395-F1886s +hIL-8
H1009/L395-F1974m +hIL-8

第 36 圖

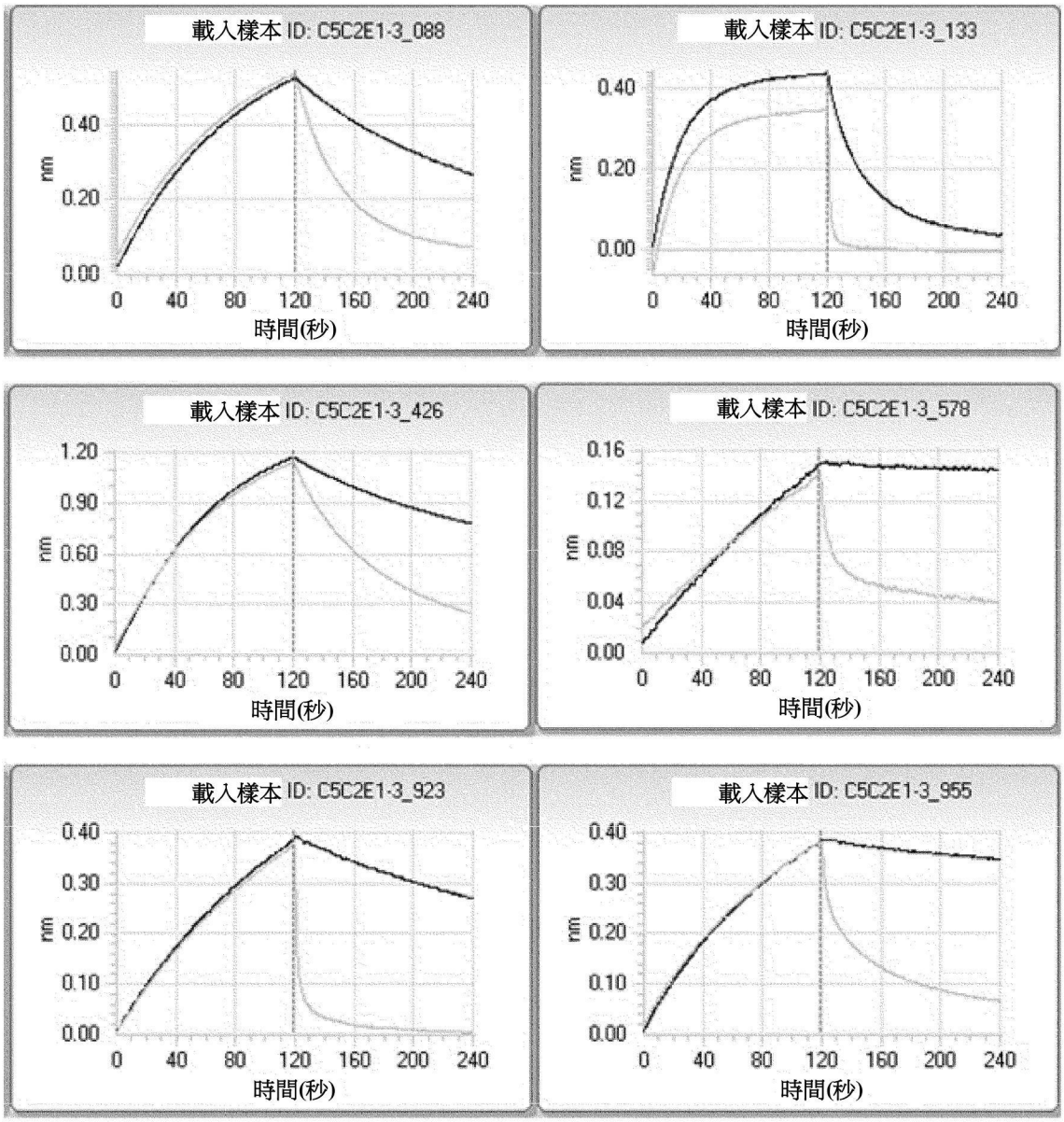

Ab1H/Ab1L
Ab1H/Ab1L013
Ab1H/Ab1L007
Ab1H/Ab1L014
10000
1000
100
10
1
0.1
0
0.5
1
1.5
2
2.5
時間(天)
血漿 IgE 濃度(ng/mL)

第 37 圖



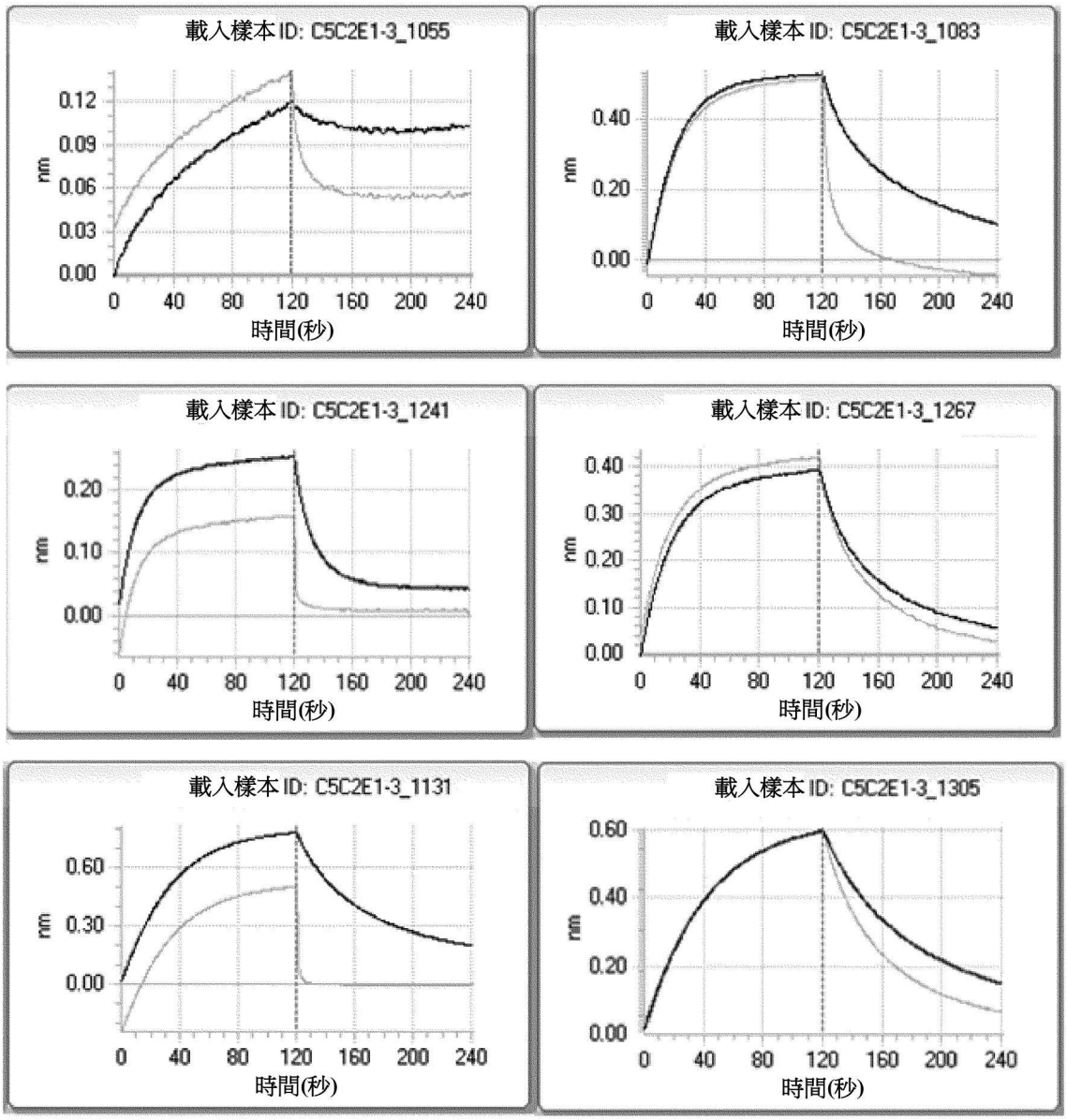
結合 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4, 解離 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4
結合 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4, 解離 ：3μM $CaCl_2$-pH5.8

第 38A 圖



結合 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4, 解離 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4
結合 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4, 解離 ：3μM $CaCl_2$-pH5.8

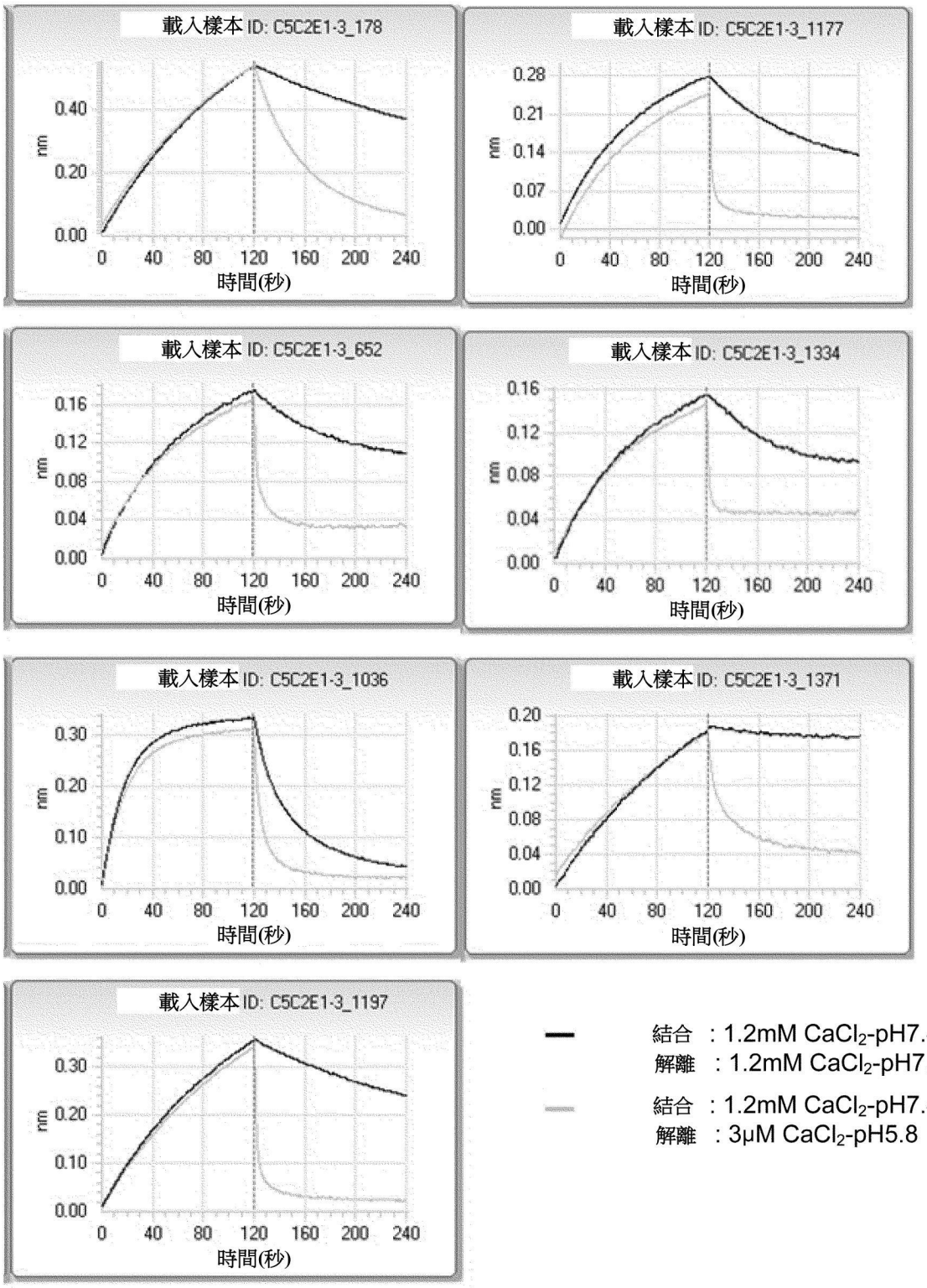
第 38B 圖



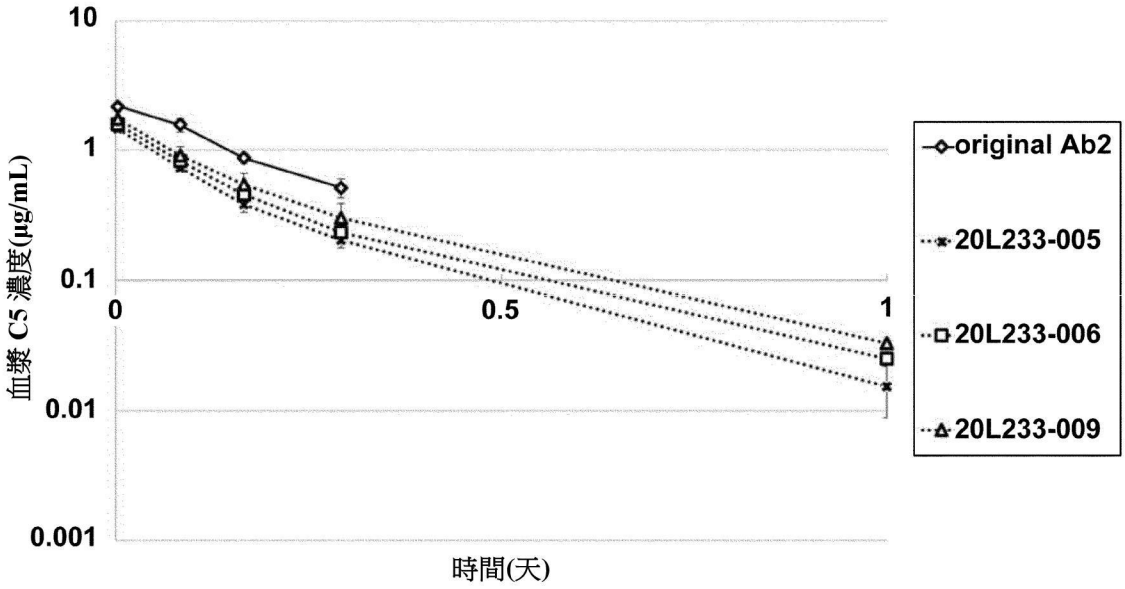
— 結合 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4, 解離 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4

— 結合 ：1.2mM $CaCl_2$-pH7.4, 解離 ：3μM $CaCl_2$-pH5.8

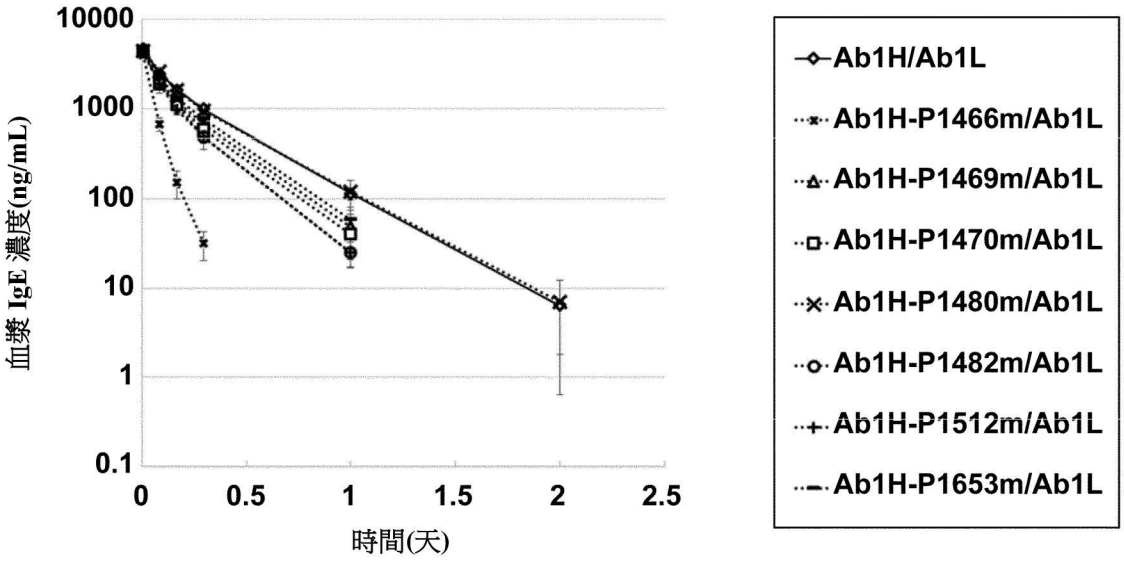
第 38C 圖


載入樣本 ID: C5C2E1-3_178
載入樣本 ID: C5C2E1-3_1177
載入樣本 ID: C5C2E1-3_652
載入樣本 ID: C5C2E1-3_1334
載入樣本 ID: C5C2E1-3_1036
載入樣本 ID: C5C2E1-3_1371
載入樣本 ID: C5C2E1-3_1197
nm
時間(秒)
結合 ：1.2mM CaCl2-pH7.4,
解離 ：1.2mM CaCl2-pH7.4
結合 ：1.2mM CaCl2-pH7.4,
解離 ：3μM CaCl2-pH5.8

第 38D 圖


10
1
0.1
0.01
0.001
0
0.5
1
血漿 C5 濃度(μg/mL)
時間(天)
original Ab2
20L233-005
20L233-006
20L233-009

第 39 圖


10000
1000
100
10
1
0.1
血漿 IgE 濃度(ng/mL)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
時間(天)
Ab1H/Ab1L
Ab1H-P1466m/Ab1L
Ab1H-P1469m/Ab1L
Ab1H-P1470m/Ab1L
Ab1H-P1480m/Ab1L
Ab1H-P1482m/Ab1L
Ab1H-P1512m/Ab1L
Ab1H-P1653m/Ab1L

第 40 圖