202413420

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202413420 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：112122840 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：

2016/04/15	美國	62/323,193
2016/05/31	美國	62/343,355
2016/07/19	美國	62/363,917
2016/07/19	美國	62/363,925
2016/07/19	美國	62/363,929
2016/07/19	美國	62/363,931
2016/07/19	美國	62/364,073
2016/07/21	美國	62/365,081
2016/07/21	美國	62/365,087
2016/07/21	美國	62/365,085
2016/07/21	美國	62/365,102
2016/07/21	美國	62/365,166
2016/08/09	美國	62/372,362
2016/09/09	美國	62/385,627
2016/09/09	美國	62/385,785
2016/09/09	美國	62/385,805
2016/09/09	美國	62/385,871
2016/09/09	美國	62/385,888
2016/09/09	美國	62/385,893
2016/10/11	美國	62/406,632
2016/11/22	美國	62/425,184

(71)申請人：莫利　麥可 (美國) MOLLOY, MICHAEL (US)
美國
羅斯泰恩　傑 (美國) ROTHSTEIN, JAY (US)
美國
皮齊尼克　多弗 (美國) PECHENICK, DOV (US)
美國
席德　琳達 (美國) SNYDER, LINDA (US)
美國
鮑爾斯　葛登 (美國) POWERS, GORDON (US)
美國

(72)發明人：莫利　麥可 MOLLOY, MICHAEL (US)；羅斯泰恩　傑 ROTHSTEIN, JAY (US)；皮齊尼克　多弗 PECHENICK, DOV (US)；席德　琳達 SNYDER, LINDA (US)；鮑爾斯　葛登 POWERS, GORDON (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

TW 202413420 A

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：9 項　圖式數：19　　共 712 頁

(54)名稱

抗人類 VISTA 抗體及其用途

(57)摘要

本發明提供拮抗性及促效性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段。該等拮抗劑抗體及抗體片段可用於抑制或阻斷 VISTA 對 T 細胞免疫之抑止作用且由此促進 T 細胞免疫。該等促效劑抗體及抗體片段可用於加強或增強或模擬 VISTA 對 T 細胞免疫之抑止作用且由此抑止 T 細胞免疫。該等拮抗劑抗體及抗體片段尤其適用於治療癌症及感染性病況。該等促效劑抗體及抗體片段尤其適用於治療自體免疫、過敏、發炎性病況、GVHD、敗血症及移植受者。本發明亦提供用於識別該等促效劑之篩檢分析。

The invention provides antagonistic and agonistic anti-human VISTA antibodies and antibody fragments. These antagonist antibodies and antibody fragments may be used to inhibit or block VISTA's suppressive effects on T cell immunity and thereby promote T cell immunity. These agonist antibodies and antibody fragments may be used to potentiate or enhance or mimic VISTA's suppressive effects on T cell immunity and thereby suppress T cell immunity. These antagonist antibodies and antibody fragments are especially useful in the treatment of cancer and infectious conditions. These agonist antibodies and antibody fragments are especially useful in the treatment of autoimmunity, allergy, inflammatory conditions, GVHD, sepsis and transplant recipients. Screening assays for identifying these agonists are also provided.

202415420

【發明摘要】

【中文發明名稱】抗人類 VISTA 抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-HUMAN VISTA ANTIBODIES AND USE THEREOF

【中文】

本發明提供拮抗性及促效性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段。該等拮抗劑抗體及抗體片段可用於抑制或阻斷 VISTA 對 T 細胞免疫之抑止作用且由此促進 T 細胞免疫。該等促效劑抗體及抗體片段可用於加強或增強或模擬 VISTA 對 T 細胞免疫之抑止作用且由此抑止 T 細胞免疫。該等拮抗劑抗體及抗體片段尤其適用於治療癌症及感染性病況。該等促效劑抗體及抗體片段尤其適用於治療自體免疫、過敏、發炎性病況、GVHD、敗血症及移植受者。本發明亦提供用於識別該等促效劑之篩檢分析。

【英文】

The invention provides antagonistic and agonistic anti-human VISTA antibodies and antibody fragments. These antagonist antibodies and antibody fragments may be used to inhibit or block VISTA's suppressive effects on T cell immunity and thereby promote T cell immunity. These agonist antibodies and antibody fragments may be used to potentiate or enhance or mimic VISTA's suppressive effects on T cell immunity and thereby suppress T cell immunity. These antagonist antibodies and antibody fragments are especially useful in the treatment of cancer and infectious conditions. These agonist antibodies and antibody fragments are especially useful in the treatment of autoimmunity, allergy, inflammatory conditions, GVHD, sepsis and transplant recipients. Screening assays for identifying these agonists are also provided.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】抗人類 VISTA 抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-HUMAN VISTA ANTIBODIES AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本申請主張 2016 年 4 月 15 日申請之美國臨時申請案第 62/323,193 號、2016 年 5 月 31 日申請之美國臨時申請案第 62/343,355 號、2016 年 8 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/372,362 號、2016 年 9 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/385,627 號、2016 年 11 月 22 日申請之美國臨時申請案第 62/425,184 號、2016 年 7 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/363,929 號、2016 年 7 月 21 日申請之美國臨時申請案第 62/365,085 號、2016 年 9 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/385,805 號、2016 年 7 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/363,931 號、2016 年 7 月 21 日申請之美國臨時申請案第 62/365,102 號、2016 年 9 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/385,871 號、2016 年 7 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/363,917 號、2016 年 7 月 21 日申請之美國臨時申請案第 62/365,081 號、2016 年 9 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/385,888 號、2016 年 7 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/364,073 號、2016 年 7 月 21 日申請之美國臨時申請案第 62/365,166 號、2016 年 9 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/385,893 號、2016 年 7 月 19 日申請之美國臨時申請案第 62/363,925 號、2016 年 7 月 21 日申請之美國臨時申請案第 62/365,087 號、2016 年 9 月 9 日申請之美國臨時申請案第 62/385,785 號、2016 年 10 月 11 日申請之美國臨時申請案第

62/406,632 號之優先權，其各自及全部均以引用之方式併入本文中。本申請案係關於 2017 年 4 月 14 申請之 PCT 申請案 PCT/US2017/027800，「ANTI-HUMAN VISTA ANTIBODIES AND USE THEREOF」(代理人案號 43260.2214)，其以引用之方式併入且亦主張其優先權。

【0002】 本發明係關於識別新穎抗人類 VISTA 抗體及抗體片段，亦即抗人類 VISTA (T 細胞活化之含 V 區免疫球蛋白抑制因子(1))、(「VISTA」)抗體及抗體片段。更特定言之，本申請提供新穎人類 VISTA 促效劑，亦即刺激或促進人類 VISTA 對免疫性，尤其對 T 細胞免疫之抑止作用的抗人類 VISTA 抗體及抗體片段。又，本發明係關於該等促效劑增強或模擬 VISTA 對免疫性之抑止作用，諸如其對 $CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞增殖、$CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞活化之抑止作用及其對產生免疫細胞激素(尤其促炎性細胞激素)之抑止作用的用途。本發明亦係關於該等促效性抗體及抗體片段作為預防劑或治療劑之特定用途，尤其在治療其中預防或抑制 T 細胞免疫及表現促炎性細胞激素具有治療益處之病況(諸如自體免疫、炎症、過敏性病症、敗血症、GVHD)中或在緩解某些病況(諸如癌症)之發炎性副作用中。

【0003】 本申請亦提供新穎拮抗劑，亦即拮抗或抑制人類 VISTA 對免疫性之抑止作用，尤其 VISTA 對 T 細胞免疫之作用的抗人類 VISTA 抗體及抗體片段。又，本發明係關於該等新穎拮抗劑阻斷或抑制 VISA 對免疫性之抑止作用，亦即其對 $CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞增殖、$CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞活化及產生免疫細胞激素之抑止作用的用途。又，本發明亦係關於該等拮抗性抗體及抗體片段作為預防劑或治療劑之特定用途，尤其在治療其中促進 T 細胞免疫具有治療益處之病況中，諸如在治療癌症及感染性疾病中。

【先前技術】

【0004】 已證明免疫負性檢查點調節子(NCR)路徑在治療人類免疫相關疾病中係特殊臨床標靶。使用單株抗體(mAb)阻斷兩種 NCR (CTLA-4 及 PD-1)以增強腫瘤免疫性正使對癌症之治療發生變革，且已確定該等路徑作為人類疾病中之臨床有效標靶。觸發 NCR 路徑之可溶形式之 NCR 配位體亦已作為免疫抑止藥物進入臨床用以治療自體免疫(亦即，用於類風濕性關節炎之 AMP-110/B7-H4-Ig)。

【0005】 VISTA (參見參考文獻 1)係一種 NCR 配位體，其最接近之譜系關係為 PD-L1。VISTA 與 PD-L1 具有同源性，但展示侷限於造血室之獨特表現圖案。特定言之，VISTA 在 $CD11b^{高}$骨髓細胞上組成性且高度地表現，而在 $CD4^+$及 $CD8^+$ T 細胞上以較低之水準表現。如同 PD-L1，VISTA 係一種極度抑止免疫性之配位體(參考文獻 1)，且如同 PD-L1，阻斷 VISTA 使得治療免疫性在臨床前腫瘤模型中發展成癌症(參見參考文獻 2)。然而，阻斷 VISTA 增強免疫性，尤其 $CD8^+$及 $CD4^+$介導之 T 細胞免疫，用 VISTA 之細胞外域之可溶性 Ig 融合蛋白(VISTA-Ig)治療抑止免疫性且已證實阻止多種鼠科模型之自體免疫性疾病之發展。

【0006】 明確之科學證據已證實，VISTA 係一種誘發極度 T 細胞抑止作用之配位體。不同團體(包括 Dartmouth College 及 Jannsen)已報導多種拮抗性抗人類 VISTA 抗體。該等抗體適用於治療病況，其中需要抑止 VISTA 對 T 細胞免疫之免疫抑止作用，諸如癌症及感染。然而，就發明人之知識而言，先前尚無確認刺激人類 VISTA 之作用的抗人類 VISTA 抗體或抗體片段。該

等促效性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段將有利於治療其中需要抑止免疫性，尤其 T 細胞免疫之病況及/或其中 VISTA 表現異常下調之病況。

【發明內容】

【0007】 本發明之一目標在於提供特異性地結合至人類 VISTA 及其變異體之新穎抗體及抗體片段，例如特異性地結合至人類 VISTA 且促進或模擬人類 VISTA 對免疫性之作用的嵌合、人類、人源化或多特異性抗人類 VISTA 抗體。

【0008】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段結合至與圖 4 中所示之具有 CDR 與可變重鏈及輕鏈多肽之抗人類 VISTA 抗體中之任一者相同或重疊之抗原決定基。

【0009】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至 T 細胞活化之人類 V 結構域 Ig 抑制因子(人類 VISTA)之抗原結合區之經分離之抗體或其抗體片段，其中該抗體或抗體片段刺激或促進 VISTA 對免疫性之一或多種作用，例如包含人類 IgG2 恆定區或人類 IgG2 Fc 區，視情況其中人類 IgG2 恆定區或 Fc 區結合至包括人類 CD32A 之 Fcγ 受體及/或含有包含結合至 Fcγ 受體之天然人類 IgG2 之人類 IgG2 恆定區或 Fc 區及/或結合至包括 hFcγRI(CD64)、FcγRIIA 或 hFcγRIIB、(CD32 或 CD32A)及 FcγRIIIA (CD16A)或 FcγRIIIB (CD16B)中一或多者之 FcγR 的 IgG2。

【0010】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段

結合至包括由具有圖 4 之序列之任何抗人類 VISTA 抗體所結合之抗原決定基或與該抗原決定基重疊之 VISTA 抗原決定基。

【0011】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段結合包含 LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH 殘基之抗原決定基之一或多個殘基或與該等殘基相互作用。

【0012】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段結合包含 79EVQTCSERRPIR90、48NVTLTCRLLGPV60、153HHHSEHRVHGAM164、52LTCRLLGPV60、56LLGPVDKGHDVTFYK70、113LAQRHGLESASDHHG127、93TFQDLHLHHGGHQAA107、146CLVVEIRHHHSEH158、53TCRLLGPVDKG63 及/或 123SDHHG127 中一或多個殘基之抗原決定基之一或多個殘基或與該等殘基相互作用。

【0013】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段結合包含 79EVQTCSERRPIR90 之一或多個殘基之抗原決定基的一或多個殘基或與該等殘基相互作用。

【0014】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段促進或增強人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用，例如其對 T 細胞免疫、活化單核細胞、誘導 T 細胞增殖中任一或多者之抑止作用；誘導或抑止細

胞激素表現、增加單核細胞之存活、誘導在表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及誘導在表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

【0015】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區，其中該抗體或抗體片段包含與具有圖 4 中所示之 CDR 與可變重鏈及輕鏈多肽之抗人類 VISTA 抗體中之任一者具有相同 CDR 多肽的可變重鏈及輕鏈序列，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0016】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或片段之抗體，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0017】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段包含與選自 VSTB49-VSTB116 中任一者之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽具有至少 90%序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或片段，則該抗體或抗體片段

不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0018】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區，其中該促效性抗體或抗體片段包含與選自 VSTB49-VSTB116 中任一者之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽具有至少 95%序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0019】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段包含與選自 VSTB49-VSTB116 中任一者之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽具有至少 96-99%序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0020】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中該促效性抗體或抗體片段包含與選自 VSTB49-VSTB116 之一之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及

/或可變輕鏈多肽相同之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0021】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區的拮抗性抗體或其抗體片段，其拮抗或阻斷人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用。

【0022】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其刺激或促進人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用。

【0023】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其包含人類恆定域。

【0024】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其包含選自 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 之人類恆定域，其視情況例如藉由刪除、取代或添加突變或前述任意組合進行修飾。

【0025】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其中抗體片段包含 Fab、F(ab')2 或 scFv 抗體片段或為 Fab、F(ab')2 或 scFv 抗體片段。

【0026】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之拮抗性抗體或其抗體片段，其阻斷或抑

止人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用，例如選自其對 T 細胞免疫、活化單核細胞或 T 細胞增殖之抑止作用；誘發或抑止細胞激素表現、增加單核細胞之存活率、抑止表現 VISTA 之細胞之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及抑止表現 VISTA 之細胞之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

【0027】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其促進或增強人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用，例如選自其對 T 細胞免疫、活化單核細胞、抑止 T 細胞增殖之抑止作用；誘發或抑止細胞激素表現、增加單核細胞之存活率、抑止表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及抑止表現 VISTA 之細胞之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

【0028】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其包含人類 IgG2 恆定區或 Fc 區。

【0029】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其促進或增強人類 VISTA 對免疫性之抑止作用，例如其對 T 細胞免疫、單核細胞活化、T 細胞增殖中任一或多者之作用；細胞激素表現、單核細胞存活、表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

【0030】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其抑制 T 細胞免疫及/或促炎性細胞激素表現。

【0031】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其為包含人類 Fc 區(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 或前述任意者之嵌合體)的人類、人源化或嵌合抗體。

【0032】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其為嵌合、人類或人源化的。

【0033】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其包含潛在地可能經突變之人類 IgG2 恆定域或 Fc 區。

【0034】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其包含人類 IgG2 恆定域或其片段或 hIgG1、hIgG3、hIgG4、IgA、IgD、IgE 或 IgM，其中該抗體之整個或實質上整個鉸鏈及 CH1 結構域以及視情況整個或實質上整個輕鏈恆定區已由相應整個或實質上整個輕鏈以及 hIgG2 之鉸鏈及 CH1 結構域(「H2 區」或「H2 結構域」)置換。

【0035】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其(i)包含 IgG2 Fc 區，其中位於 127 位之重鏈半胱胺酸殘基及位於 214 位之輕鏈半胱

胺酸殘基(其中編號係根據 Kabat)各自或兩者均經刪除或改變為不同之胺基酸殘基，導致所得經修飾抗體之促效特性相對於其中該等殘基無變化之抗體而言增加；(ii)位於該抗體之 H2 區中之 214 位之半胱胺酸殘基經突變或經另一胺基酸取代及/或位於重鏈之 127 位、232 位或 233 位之一或多個半胱胺酸殘基經刪除或經另一胺基酸取代；(iii)其包含人類 IgG2 恆定域，其中至少一個半胱胺酸殘基經刪除或改變為另一胺基酸；(iv)其與人類 VISTA 上與 VSTB95 相同之抗原決定基競爭或與其結合(圖 4 中所示之可變重鏈及輕鏈序列)。

【0036】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其：

(i) 包含 SEQ ID NO:100、101 及 102 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:103、104 及 105 之 V_L CDR；

(ii) 包含 SEQ ID NO:110、111 及 112 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:113、114 及 115 之 V_L CDR；

(iii) 包含 SEQ ID NO:120、121 及 122 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:123、124 及 125 之 V_L CDR；

(iv) 包含 SEQ ID NO:130、131 及 132 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:133、134 及 135 之 V_L CDR；

(v) 包含 SEQ ID NO:140、141 及 142 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:143、144 及 145 之 V_L CDR；

(vi) 包含 SEQ ID NO:150、151 及 152 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:153、154 及 155 之 V_L CDR；

(vii) 包含 SEQ ID NO:160、161 及 162 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:163、164 及 165 之 V_L CDR；

(viii) 包含 SEQ ID NO:170、171 及 172 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:173、174 及 175 之 V_L CDR；

(ix) 包含 SEQ ID NO:180、181 及 182 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:183、184 及 185 之 V_L CDR；

(x) 包含 SEQ ID NO:190、191 及 192 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:193、194 及 195 之 V_L CDR；

(xi) 包含 SEQ ID NO:200、201 及 202 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:203、204 及 205 之 V_L CDR；

(xii) 包含 SEQ ID NO:210、211 及 212 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:213、214 及 215 之 V_L CDR；

(xiii) 包含 SEQ ID NO:220、221 及 222 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:223、224 及 225 之 V_L CDR；

(xiv) 包含 SEQ ID NO:230、231 及 232 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:233、234 及 235 之 V_L CDR；

(xv) 包含 SEQ ID NO:240、241 及 242 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:243、244 及 245 之 V_L CDR；

(xvi) 包含 SEQ ID NO:250、251 及 252 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:253、254 及 255 之 V_L CDR；

(xvii) 包含 SEQ ID NO:260、261 及 262 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:263、264 及 265 之 V_L CDR；

(xviii) 包含 SEQ ID NO:270、271 及 272 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:273、274 及 275 之 V_L CDR；

(xix) 包含 SEQ ID NO:280、281 及 282 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:283、284 及 285 之 V_L CDR；

(xx) 包含 SEQ ID NO:290、291 及 292 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:293、294 及 295 之 V_L CDR；

(xxi) 包含 SEQ ID NO:300、301 及 302 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:303、304 及 305 之 V_L CDR；

(xxii)包含 SEQ ID NO:310、311 及 312 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:313、314 及 315 之 V_L CDR；

(xxiii) 包含 SEQ ID NO:320、321 及 322 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:323、324 及 325 之 V_L CDR；

(xxiv) 包含 SEQ ID NO:330、331 及 332 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:333、334 及 335 之 V_L CDR；

(xxv) 包含 SEQ ID NO:340、341 及 342 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:343、344 及 345 之 V_L CDR；

(xxvi) 包含 SEQ ID NO:350、351 及 352 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:353、354 及 355 之 V_L CDR；

(xxvii) 包含 SEQ ID NO:360、361 及 362 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:363、364 及 365 之 V_L CDR；

(xxviii) 包含 SEQ ID NO:370、371 及 372 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:373、374 及 375 之 V_L CDR；

(xxix) 包含 SEQ ID NO:380、381 及 382 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:383、384 及 385 之 V_L CDR；

(xxx) 包含 SEQ ID NO:390、391 及 392 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:393、394 及 395 之 V_L CDR；

(xxxi) 包含 SEQ ID NO:400、401 及 402 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:403、404 及 405 之 V_L CDR；

(xxxii) 包含 SEQ ID NO:410、411 及 412 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:413、414 及 415 之 V_L CDR；

(xxxiii) 包含 SEQ ID NO:420、421 及 422 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:423、424 及 425 之 V_L CDR；

(xxxiv) 包含 SEQ ID NO:430、431 及 432 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:433、434 及 435 之 V_L CDR；

(xxxv) 包含 SEQ ID NO:440、441 及 442 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:443、444 及 445 之 V_L CDR；

(xxxvi) 包含 SEQ ID NO:450、451 及 452 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:453、454 及 455 之 V_L CDR；

(xxxvii) 包含 SEQ ID NO:460、461 及 462 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:463、464 及 465 之 V_L CDR；

(xxxviii) 包含 SEQ ID NO:470、471 及 472 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:473、474 及 475 之 V_L CDR；

(xxxix) 包含 SEQ ID NO:480、481 及 482 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:483、484 及 485 之 V_L CDR；

(xl) 包含 SEQ ID NO:490、491 及 492 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:493、494 及 495 之 VL CDR 多肽；

(xli) 包含 SEQ ID NO:500、501 及 502 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:503、504 及 505 之 VL CDR 多肽；

(xlii) 包含 SEQ ID NO:510、511 及 512 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:513、514 及 515 之 VL CDR 多肽；

(xliii) 包含 SEQ ID NO:520、521 及 522 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:523、524 及 525 之 VL CDR 多肽；

(xliv) 包含 SEQ ID NO:530、531 及 532 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:533、534 及 535 之 VL CDR 多肽；

(xlv) 包含 SEQ ID NO:540、541 及 542 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:543、544 及 545 之 VL CDR 多肽；

(xlvi) 包含 SEQ ID NO:550、551 及 552 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:553、554 及 555 之 VL CDR 多肽；

(xlvii) 包含 SEQ ID NO:560、561 及 562 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:563、564 及 565 之 V_L CDR；

(xlviii) 包含 SEQ ID NO:570、571 及 572 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:573、574 及 575 之 V_L CDR；

(xlix) 包含 SEQ ID NO:580、581 及 582 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:583、584 及 585 之 V_L CDR；

(l) 包含 SEQ ID NO:590、591 及 592 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:593、594 及 595 之 V_L CDR；

(li) 包含 SEQ ID NO:600、601 及 602 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:603、604 及 605 之 V_L CDR；

(lii) 包含 SEQ ID NO:610、611 及 612 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:613、614 及 615 之 V_L CDR；

(liii) 包含 SEQ ID NO:620、621 及 622 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:623、624 及 625 之 V_L CDR；

(liv) 包含 SEQ ID NO:630、631 及 632 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:633、634 及 635 之 V_L CDR；

(lv) 包含 SEQ ID NO:640、641 及 642 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:643、644 及 645 之 V_L CDR；

(lvi) 包含 SEQ ID NO:650、651 及 652 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:653、654 及 655 之 V_L CDR；

(lvii) 包含 SEQ ID NO:660、661 及 662 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:663、664 及 665 之 V_L CDR；

(lviii) 包含 SEQ ID NO:670、671 及 672 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:673、674 及 675 之 V_L CDR；

(lix) 包含 SEQ ID NO:680、681 及 682 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:683、684 及 685 之 V_L CDR；

(lx) 包含 SEQ ID NO:690、691 及 692 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:693、694 及 695 之 V_L CDR；

(lxi) 包含 SEQ ID NO:700、701 及 702 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:703、704 及 705 之 V_L CDR；

(lxii) 包含 SEQ ID NO:710、711 及 712 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:713、714 及 715 之 V_L CDR；

(lxiii) 包含 SEQ ID NO:720、721 及 722 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:723、724 及 725 之 V_L CDR；

(lxiv) 包含 SEQ ID NO:730、731 及 732 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:733、734 及 735 之 V_L CDR；

(lxv) 包含 SEQ ID NO:740、741 及 742 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:743、744 及 745 之 V_L CDR；

(lxvi) 包含 SEQ ID NO:750、751 及 752 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:753、754 及 755 之 V_L CDR；

(lxvii) 包含 SEQ ID NO:760、761 及 762 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:763、764 及 765 之 V_L CDR；

(lxviii) 包含 SEQ ID NO:770、771 及 772 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:773、774 及 775 之 V_L CDR；

(lxix) 包含 SEQ ID NO:780、781 及 782 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:783、784 及 785 之 V_L CDR；

(lxx) 包含 SEQ ID NO:790、791 及 792 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:793、794 及 795 之 V_L CDR；

(lxxi) 包含 SEQ ID NO:800、801 及 802 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:803、804 及 805 之 V_L CDR；

(lxxii) 包含 SEQ ID NO:810、811 及 812 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO: 813、814 及 815 之 V_L CDR。

【0037】 本發明之一目標在於提供根據前述任一者之 VISTA 促效劑，其：

(i) 包含 SEQ ID NO:106 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:108 之 V_L 多肽；

(ii) 包含 SEQ ID NO:116 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:118 之 V_L 多肽；

(iii) 包含 SEQ ID NO:126 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:128 之 V_L 多肽；

(iv) 包含 SEQ ID NO:136 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:138 之 V_L 多肽；

(v) 包含 SEQ ID NO:146 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:148 之 V_L 多肽；

(vi) 包含 SEQ ID NO:156 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:158 之 V_L 多肽；

(vii) 包含 SEQ ID NO:166 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:168 之 V_L 多肽；

(viii) 包含 SEQ ID NO:176 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:178 之 V_L 多肽；

(ix) 包含 SEQ ID NO:186 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:188 之 V_L 多肽；

(x) 包含 SEQ ID NO:196 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:198 之 V_L 多肽；

(xi) 包含 SEQ ID NO:206 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:208 之 V_L 多肽；

(xii) 包含 SEQ ID NO:216 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:218 之 V_L 多肽；

(xiii) 包含 SEQ ID NO:226 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:228 之 V_L 多肽；

(xiv) 包含 SEQ ID NO:236 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:238 之 V_L 多肽；

(xv) 包含 SEQ ID NO:246 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:248 之 V_L 多肽；

(xvi) 包含 SEQ ID NO:256 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:258 之 V_L 多肽；

(xvii) 包含 SEQ ID NO:266 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:268 之 V_L 多肽；

(xviii) 包含 SEQ ID NO:276 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:278 之 V_L 多肽；

(xix) 包含 SEQ ID NO:286 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:288 之 V_L 多肽；

(xx) 包含 SEQ ID NO:296 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:298 之 V_L 多肽；

(xxi) 包含 SEQ ID NO:306 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:308 之 V_L 多肽；

(xxii) 包含 SEQ ID NO:316 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:318 之 V_L 多肽；

(xxiii) 包含 SEQ ID NO:326 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:328 之 V_L 多肽；

(xxiv) 包含 SEQ ID NO:336 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:338 之 V_L 多肽；

(xxv) 包含 SEQ ID NO:346 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:348 之 V_L 多肽；

(xxvi) 包含 SEQ ID NO:356 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:358 之 V_L 多肽；

(xxvii) 包含 SEQ ID NO:366 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:368 之 V_L 多肽；

(xxviii) 包含 SEQ ID NO:376 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:378 之 V_L 多肽；

(xxix) 包含 SEQ ID NO:386 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:388 之 V_L 多肽；

(xxx) 包含 SEQ ID NO:396 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:398 之 V_L 多肽；

(xxxi) 包含 SEQ ID NO:406 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:408 之 V_L 多肽；

(xxxii) 包含 SEQ ID NO:416 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:418 之 V_L 多肽；

(xxxiii) 包含 SEQ ID NO:426 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:428 之 V_L 多肽；

(xxxiv) 包含 SEQ ID NO:436 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:438 之 V_L 多肽；

(xxxv) 包含 SEQ ID NO:446 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:448 之 V_L 多肽；

(xxxvi) 包含 SEQ ID NO:456 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:458 之 V_L 多肽；

(xxxvii) 包含 SEQ ID NO:466 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:468 之 V_L 多肽；

(xxxviii) 包含 SEQ ID NO:476 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:478 之 V_L 多肽；

(xxxix) 包含 SEQ ID NO:486 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:488 之 V_L 多肽；

(xl) 包含 SEQ ID NO:496 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:498 之 V_L 多肽；

(xli) 包含 SEQ ID NO:506 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:508 之 V_L 多肽；

(xlii) 包含 SEQ ID NO:516 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:518 之 V_L 多肽；

(xliii) 包含 SEQ ID NO:526 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:528 之 V_L 多肽；

(xliv) 包含 SEQ ID NO:536 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:533、534 及 535 之 V_L 多肽；

(xlv) 包含 SEQ ID NO:546 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:548 之 V_L 多肽；

(xlvi) 包含 SEQ ID NO:556 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:558 之 V_L 多肽；

(xlvii) 包含 SEQ ID NO:566 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:568 之 V_L 多肽；

(xlviii) 包含 SEQ ID NO:576 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:578 之 V_L 多肽；

(xlix) 包含 SEQ ID NO:586 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:588 之 V_L 多肽；

(l) 包含 SEQ ID NO:596 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:598 之 V_L 多肽；

(li) 包含 SEQ ID NO:606 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:608 之 V_L 多肽；

(lii) 包含 SEQ ID NO:616 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:618 之 V_L 多肽；

(liii) 包含 SEQ ID NO:626 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:628 之 V_L 多肽；

(liv) 包含 SEQ ID NO:636 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:638 之 V_L 多肽；

(lv) 包含 SEQ ID NO:646 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:648 之 V_L 多肽；

(lvi) 包含 SEQ ID NO:656 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:658 之 V_L 多肽；

(lvii) 包含 SEQ ID NO:666 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:668 之 V_L 多肽；

(lviii) 包含 SEQ ID NO:676 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:678 之 V_L 多肽；

(lix) 包含 SEQ ID NO:686 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:688 之 V_L 多肽；

(lx) 包含 SEQ ID NO:696 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:698 之 V_L 多肽；

(lxi) 包含 SEQ ID NO:706 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:708 之 V_L 多肽；

(lxii) 包含 SEQ ID NO:716 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:718 之 V_L 多肽；

(lxiii) 包含 SEQ ID NO:726 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:728 之 V_L 多肽；

(lxiv) 包含 SEQ ID NO:736 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:738 之 V_L 多肽；

(lxv) 包含 SEQ ID NO:746 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:748 之 V_L 多肽；

(lxvi) 包含 SEQ ID NO:756 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:758 之 V_L 多肽；

(lxvii) 包含 SEQ ID NO:766 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:768 之 V_L 多肽；

(lxviii) 包含 SEQ ID NO:776 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:778 之 V_L 多肽；

(lxix) 包含 SEQ ID NO:786 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:788 之 V_L 多肽；

(lxx) 包含 SEQ ID NO:796 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:798 之 V_L 多肽；

(lxxi) 包含 SEQ ID NO:806 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:808 之 V_L 多肽；及

(lxxii) 包含 SEQ ID NO:816 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO: 818 之 V_L 多肽。

【0038】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其包含人類 IgG2 恆定域，其中視情況至少一個半胱胺酸殘基經刪除或改變為另一胺基酸。

【0039】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段，其介導以下免疫抑制作用中之任一者或至少一者之組合：(i)減少免疫反應，(ii)減少 T 細胞活化，(iii)降低細胞毒性 T 細胞活性，(iv)降低天然殺手(NK)細胞活性，(v)降低 T 細胞活性，(vi)減少促炎性細胞激素分泌，(vii)減少 IL-2 分泌；(viii)減少干擾素-γ 產生，(ix)減少 Th1 反應，(x)減少 Th2 反應，(xi)增加調節性 T 細胞之細胞數量及/或活性，(xii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者，(xiii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者的活性，(xiii)增加 M2 巨噬細胞，(xiv)

增加 M2 巨噬細胞活性，(xv)增加 N2 嗜中性白血球，(xvi)增加 N2 嗜中性白血球活性，(xvii)增加對 T 細胞活化之抑制作用，(xviii)增加對 CTL 活化之抑制作用，(xix)增加對 NK 細胞活化之抑制作用，(xx)增加 T 細胞損耗，(xxi)減少 T 細胞反應，(xxii)降低細胞毒性細胞之活性，(xxiii)減少抗原特異性記憶反應，(xxiv)抑制細胞凋亡或細胞溶解，(xxv)減少對細胞之細胞毒性或細胞生長抑制作用，(xxvi)減少細胞之直接殺死，(xxvii)降低 Thl7 活性，及/或(xxviii)減少補體依賴性細胞毒性及/或抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，其限制條件在於該抗-VISTA 抗體或抗原結合片段可引發與(i)-(xxviii)中之一或多者相反之作用且視情況用於治療自體免疫、過敏、發炎、移植或敗血症。

【0040】 本發明之一特定目標在於提供一種醫藥性或診斷性組合物，其包含根據前述任一者之包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之促效性抗體或其抗體片段。

【0041】 本發明之一特定目標在於提供一種治療及/或診斷方法，或含有至少一種根據前述請求項中任一者之拮抗性抗體或抗體片段的組合物用於診斷或治療用途之用途，該方法或用途包括向有需要之受檢者投與至少一種包含治療或診斷有效量之至少一種根據前述任一者之拮抗性抗體或抗體片段之劑量或組合物，例如癌症或感染性病症，視情況其中該癌症為血癌或實性瘤，例如由包含骨髓細胞、T 細胞或骨髓細胞與 T 細胞之組合之腫瘤基質包圍之腫瘤或選自白血病、淋巴瘤、脊髓發育不良症候群或骨髓瘤、肺癌或其組合之癌症，或包括急性淋巴母細胞白血病(ALL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性骨髓(骨髓性)白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)；

毛細胞白血病、T 細胞幼淋巴細胞白血病、大顆粒淋巴細胞白血病或成人 T 細胞白血病之白血病。

【0042】 本發明之一特定目標在於提供一種治療及/或診斷方法或含有至少一種根據前述請求項中任一者之促效性抗體或抗體片段之組合物用於診斷或治療用途之用途，該方法或用途包括向有需要之受檢者投與至少一種包含治療或診斷有效量之至少一種根據前述任一者之促效性抗體或抗體片段或根據前述任一者之含有其之組合物之劑量或組合物。

【0043】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之任何促效性抗體或抗體片段用於經活體外及/或活體內實現以下免疫抑制作用中之任一者或至少一者之組合的方法或用途：(i)減少免疫反應，(ii)減少 T 細胞活化，(iii)降低細胞毒性 T 細胞活性，(iv)降低天然殺手(NK)細胞活性，(v)降低 T 細胞活性，(vi)減少促炎性細胞激素分泌，(vii)減少 IL-2 分泌；(viii)減少干擾素-γ 產生，(ix)減少 Th1 反應，(x)減少 Th2 反應，(xi)增加調節性 T 細胞之細胞數量及/或活性，(xii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者，(xiii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者的活性，(xiii)增加 M2 巨噬細胞，(xiv)增加 M2 巨噬細胞活性，(xv)增加 N2 嗜中性白血球，(xvi)增加 N2 嗜中性白血球活性，(xvii)增加對 T 細胞活化之抑制作用，(xviii)增加對 CTL 活化之抑制作用，(xix)增加對 NK 細胞活化之抑制作用，(xx)增加 T 細胞損耗，(xxi)減少 T 細胞反應，(xxii)降低細胞毒性細胞之活性，(xxiii)減少抗原特異性記憶反應，(xxiv)抑制細胞凋亡或細胞溶解，(xxv)減少對細胞之細胞毒性或細

胞生長抑制作用，(xxvi)減少細胞之直接殺死，(xxvii)降低 Thl7 活性及/或(xxviii)減少補體依賴性細胞毒性及/或抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，其限制條件在於該抗-VISTA 抗體或抗原結合片段可引發與(i)-(xxviii)中之一或多者相反之作用且視情況用於治療自體免疫、過敏、發炎、移植或敗血症。

【0044】 本發明之一特定目標在於提供根據前述任一者之任何促效性抗體或抗體片段用於治療或預防過敏、自體免疫、移植、基因治療、發炎、癌症、GVHD 或敗血症或用於治療或預防人類受檢者中與前述任一者相關之發炎、自體免疫或過敏性副作用的方法或用途。

【0045】 根據前述任一者之抗-VISTA 抗體或抗原結合片段或組合物或方法或用途進一步包含另一種免疫調節性抗體或融合蛋白，其選自靶向 CTLA4、PD-1、PDL-1、LAG-3、TIM-3、BTLA、B7-H4、B7-H3、VISTA 中一或多者之免疫抑制性抗體或融合蛋白及/或靶向 CD40、CD137、OX40、GITR、CD27、CD28 或 ICOS 中一或多者之促效性抗體或融合蛋白。

【0046】 前述任一者之方法或用途包括在治療之前、同時及/或之後藉由個體之細胞或在體液中分析 VISTA 蛋白。

【0047】 前述任一者之方法或用途包括分析造血細胞上之 VISTA 水準。

【0048】 前述任一者之方法或用途包括分析選自骨髓譜系細胞及/或淋巴細胞、單核細胞或嗜中性白血球、T 細胞、B 細胞、天然殺手(NK)細胞或天然殺手 T (NKT)細胞中任一或多者之造血細胞上的 VISTA 水準。

【0049】 前述任一者之方法或用途，其中該促效劑抗人類 VISTA 抗體或片段包含與選自 VSTB49-VSTB116 之抗體相同之 CDR 及視情況可突變之

人類 IgG2 Fc 區，或其中該 IgG2 恆定區或 Fc 區保持天然 FcR 結合及/或保持結合 CD32A 之能力。

【0050】 前述任一者之抗體、組合物、方法或用途，其中如藉由表面電漿共振在 37℃下所確定，該抗人類 VISTA 抗體或片段對人類 VISTA 具有 50M 或 50M 以下之親和力或 KD。

【0051】 前述任一者之抗體、組合物、方法或用途，其中如藉由表面電漿共振在 37℃下所確定，抗人類 VISTA 抗體或片段對人類 VISTA 具有 1nM 或 1nM 以下之親和力或 KD。

【0052】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之經分離的拮抗性及促效性抗人類 VISTA 抗體及促效性抗體片段，其中該抗體或抗體片段包含具有具有圖 4 中所示序列之抗人類 VISTA 抗體中任一者之 CDR 多肽的可變重鏈及輕鏈序列，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0053】 本發明之一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之經分離的拮抗性及促效性抗人類 VISTA 抗體及促效性抗體片段，其中該等抗體或抗體片段包含具有選自 VSTB49-VSTB116 之抗人類 VISTA 抗體之 CDR 多肽的可變重鏈及輕鏈序列，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗性抗人類 VISTA 抗體或抗人類 VISTA 抗體片段，則該抗人類 VISTA 抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0054】 本發明之另一特定目標在於提供包含選自 VSTB49-VSTB116 之抗人類 VISTA 抗體之 CDR 之經分離的拮抗性及促效性抗體及抗體片段，其包含與 VSTB49-VSTB116 之可變重鏈及輕鏈多肽序列具有至少 90%、95%或 96-99%之序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗性抗人類 VISTA 抗體或片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0055】 本發明之另一特定目標在於提供包含與 VSTB49-VSTB116 中任一者相同之 CDR 之經分離的拮抗性及促效性抗體或抗體片段，其包含與 VSTB49-VSTB116 之可變重鏈及輕鏈多肽序列相同之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗性抗人類 VISTA 抗體或片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0056】 本發明之另一特定目標在於提供包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區之經分離的拮抗性或促效性嵌合、人類、人源化、多特異性(例如雙特異性)抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其包含具有包含圖 4 中所揭示之 CDR 及可變重鏈及輕鏈多肽之抗人類 VISTA 抗體中任一者之 CDR 多肽的可變重鏈及輕鏈序列，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗性抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

【0057】 本發明之另一特定目標在於提供新穎之免疫抑止劑，亦即抗人類 VISTA 抗體及抗體片段，例如含有人類 IgG2 恆定域或 IgG2 Fc 區之彼等抗體及抗體片段，視情況其中人類 IgG2 恆定域或 IgG2 Fc 區之 FcR 結合能力與野生型人類 IgG2 恆定域或 IgG2 Fc 區相比保持或增強，其刺激、引發或模擬人類 VISTA 對免疫性之作用，例如其對 T 細胞活性、分化及增殖之抑止作用及其對促炎性細胞激素表現之抑止作用。

【0058】 本發明之另一特定目標在於提供新穎之拮抗劑，亦即新穎之抗人類 VISTA 抗體及抗體片段，其拮抗或阻斷人類 VISTA 對免疫性之作用，尤其為其對 T 細胞活性、分化及增殖之抑止作用及其對促炎性細胞激素表現之抑止作用。

【0059】 本發明之另一特定目標在於提供新穎之免疫抑止抗體及抗體片段，其增強或模擬 VISTA 對 T 細胞免疫之抑止作用，亦即其抑止 $CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞增殖、$CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞活化及其對產生免疫細胞激素(尤其為促炎性細胞激素，諸如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-17、TNF-α 及/或 GM-CSF(顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子))之抑止作用，及其對表現趨化因子或化學引誘劑(諸如 KC (角質細胞化學引誘劑)或 MIP-2 (巨噬細胞發炎蛋白 2))之促進作用。

【0060】 本發明之另一特定目標在於提供新穎之抗體及抗體片段，其阻斷或減少 VISTA 對 T 細胞免疫之抑止作用，亦即其增強 $CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞增殖、$CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞活化及其對產生促炎性免疫細胞激素(尤其為促炎性細胞激素，諸如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-17、TNF-α 及/或 GM-CSF(顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子))之抑止作用，及其對表現趨化因子或化學引誘

劑(諸如 KC (角質細胞化學引誘劑)或 MIP-2 (巨噬細胞發炎蛋白 2))之促進作用。

【0061】 本發明之另一特定目標在於提供具有特定抗原決定基特異性或與特異性抗人類 VISTA 抗體競爭結合至人類 VISTA 之新穎免疫抑止性或促效性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段。

【0062】 本發明之另一特定目標在於提供具有特定抗原決定基特異性或與特異性抗人類 VISTA 抗體競爭結合至人類 VISTA 之新穎免疫抑止性或促效性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段，該等特異性抗人類 VISTA 抗體刺激(增強、引發或模擬)VISTA 對免疫性之抑止作用(例如其對 T 細胞免疫(亦即 $CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞增殖、$CD4^+$或 $CD8^+$ T 細胞活化)之抑止作用)及/或抑止產生促炎性免疫細胞激素(諸如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-17、TNF-α 及/或 GM-CSF(顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子))及其對表現趨化因子或化學引誘劑(諸如 KC (角質細胞化學引誘劑)或 MIP-2 (巨噬細胞發炎蛋白 2))之促進作用。

【0063】 又，本發明亦係關於該等促效性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段作為預防劑或治療劑，尤其在治療病況中及/或在治療移植或細胞療法受者(例如 CAR-T 受者)中或在緩解某些病況(諸如癌症)之發炎性副作用中之特定用途，其中預防或抑制或減少免疫反應在治療上係有利的，且更特定而言其中預防或抑制或減少 T 細胞免疫(或更特定而言為 $CD4^+$或 $CD8^+$介導之 T 細胞免疫)在治療上係有益的，諸如自體免疫、發炎、過敏病症、敗血症、GVHD。

【0064】 又，本發明係關於新穎拮抗性抗人類 VISTA 抗體及抗體片段作為預防劑或治療劑，尤其在治療病況中之用途，其中需要促進免疫性，例如 T 細胞免疫或 $CD4^+$或 $CD8^+$介導之 T 細胞免疫在治療上係有益的，諸如癌症及感染性疾病。

【0065】 本發明之另一特定目標在於提供根據本發明之促效劑或拮抗劑抗人類 VISTA 抗體，其附著有可偵測之標記、連接子或治療性部分。

【0066】 本發明之另一特定目標在於提供一種診斷性或治療性組合物，其包含診斷或治療有效量之根據本發明之促效劑或拮抗劑抗人類 VISTA 抗體，例如適用於人類治療之含有與具有圖 4 中所示序列之任何抗體相同之 CDR 之組合物，諸如可靜脈內、皮下或肌肉內投藥之組合物。

【0067】 本發明之另一特定目標在於提供一種診斷或治療方法，其使用根據本發明之促效劑抗體聯合另一種免疫促效劑，例如 PD-1 或 PD-L1 促效劑，例如其中 PD-1 或 PD-L1 促效劑選自抗-PD-1 抗體或抗體片段、抗-PD-L1 抗體或抗體片段、可為單價或多聚體之 PD-L1 多肽或其片段、可為單價或多聚體之 PD-1 多肽或其片段、或包含以上任一者之複合物或融合蛋白。

【0068】 本發明之另一特定目標在於提供診斷或治療方法，其使用根據本發明之拮抗劑抗體聯合另一種免疫拮抗劑，例如 PD-1 或 PD-L1 拮抗劑，例如其中 PD-1 或 PD-L1 促效劑選自拮抗劑抗-PD-1 抗體或抗體片段、拮抗劑抗-PD-L1 抗體或抗體片段。

【0069】 本發明之另一特定目標在於提供使免疫細胞經活體外或活體內與根據本發明之拮抗劑或促效劑抗體(例如人類免疫細胞)接觸之方法，例如

其中將接觸之細胞注入人類受檢者體內，諸如患有癌症或感染性疾病之受檢者或患有發炎性、過敏性或自體免疫病況之受檢者。

【圖式簡單說明】

【0070】 圖 1A-D。此圖展示可用於識別抑止性 VISTA mAb 之活體外及活體內篩檢分析。A)在所示 mAb 存在下，歷時 72 小時將純化之 T 細胞塗於抗-CD3 頂部。藉由 H3 合併量測增殖。B)在所示抗體存在下，歷時 6 天藉由 ISQ 脈衝式 APC 刺激純化之 DO11.10 T 細胞。經由使用 CTV 稀釋染料量測增殖。C)藉由將 C57BL/6 細胞轉移至經輻射之 BALB/c 受者中誘發 GVHD。在轉移後第 0 天、第 2 天及第 4 天對小鼠經腹膜內(I.P.)注射 200 μg 抗體並分析存活率。D)在投與 ConA (15 mpk)之前 3 小時，以 10 mpk 所示抗體處理小鼠，且在電漿中藉由 Luminex 以 6 分析 IL-2。

【0071】 圖 2A-F。此圖展示促效劑 VISTA 抗體在多個自體免疫性疾病模型中具免疫抑止性。A)自 25 週開始，每週 3 次以 8G8 或 Ham Ig (200 μg) 處理 NZB/W F1 小鼠直至實驗結束。「X」表示對照處理組已全部犧牲時之時間點。B)在投與 15 mg/kg (mpk) ConA 之前 3 小時，以 200 μg 抗體處理小鼠，且歷時 80 小時追蹤存活率。C)相繼以膠原蛋白 II mAb、繼而以 LPS 處理小鼠且藉由量測腳爪腫脹來量測關節炎。每隔一天投與 3 次 8G8 及 Ham-Ig(200 μg)。D)每天向小鼠耳朵塗覆咪喹莫特(Imiquimod)。在第 14 天，每隔一天投與 8G8 或 Ham-Ig (200 μg)且以測徑規量測耳朵厚度。E、F)每天向小鼠後背塗覆咪喹莫特。在第 9 天，對小鼠施以安樂死且切割皮膚並染色以藉由 IHC 進行 CD3 表現。

【0072】 圖 3。此圖展示 VISTA 在 WT 及 hV-KI 小鼠中之表現。自 WT 及 VISTA KI 小鼠之淋巴結分離 CD4+ T 細胞、$CD8^+$ T 細胞、Treg ($CD4^+$ $FoxP3^+$) 及單核細胞、$CD11b^+$、$Ly6C^+$、$Ly6G^-$且以分別針對小鼠或人類蛋白之 αVISTA 抗體進行染色。

【0073】 圖 4 含有不同抗人類 VISTA 抗體之序列，包括 INX800、INX801 及 INX900-INX919 之彼等序列。

【0074】 圖 5 展示例示性抗人類 VISTA 抗體(亦即 INX800 及 INX801)在 ConA 肝炎模型中之作用，此評估其對於表現不同細胞激素、趨化因子及化學引誘劑之作用。

【0075】 圖 6 展示例示性抗人類 VISTA 抗體(亦即 INX800 及 INX801)在活體內移植物抗宿主疾病(GVHD)動物模型中之作用。

【0076】 圖 7 展示例示性促效性抗人類 VISTA 抗體(亦即 INX800 或 INX801)對於 CD3 驅使之 T 細胞免疫反應之作用。

【0077】 圖 8 展示例示性促效性抗人類 VISTA 抗體(亦即 INX800 或 INX801)對特異性 T 細胞群體數量或對總 T 細胞數量之作用。

【0078】 圖 9 比較例示性抗人類 VISTA 抗體在 ConA 分析中及對表現選擇促炎性細胞激素及發炎標記(亦即 IL-2、γ 干擾素及 IL-12p70)之作用。

【0079】 圖 10A-C：展示不同 IgG2 同功異型物。(A)二硫化物改組產生同功異型物 A 及 B，以及 A/B 之轉變(來自 Zhang, A.等人, 2015 之圖)。(B)同功異型物可由 RP-HPLC 來辨別。(C)關於 INX901 觀測之 RP-HPLC 層析圖。

【0080】 圖 11：展示 IgG2 A 或 B 同功異型物之化學富集。(黑線，頂部)層析圖展示定義 B 形式之最左側主峰。(紅線，底部)層析圖展示定義 A 形式之右側主峰。

【0081】 圖 12：相對於二硫化物改組而言比較 INX901 Fc-靜默變異體。(頂部) IgG2 骨架上之 INX901 展示 A、A/B 及 B 同功異型物之預期混合物。(中間)靜默 IgG1 骨架上之 INX901Si 以單一同功異型物之形式存在。(底部) INX901HSi 具備具有來自 IgG2 之 CH1/鉸鏈的 IgG1 靜默 Fc 區，這使得二硫化物改組等同於天然 IgG2。

【0082】 圖 13。生物化學偏斜之 INX901 形式仍可減少 MLR 中之細胞激素產生。在 72 小時時間點藉由 Luminex 分析來分析來自兩個單獨 MLR 之上清液的細胞激素產生。INX901 親本、A 偏斜及 B 偏斜均以劑量依賴性之方式減少 TNFα 及 IL-2 之產生。

【0083】 圖 14。遺傳鎖定之 INX901 形式仍可減少 MLR 中之細胞激素產生，但 Fc 靜默變異體不能。在 72 小時時間點藉由 Luminex 分析來分析來自每次 MLR 之上清液的細胞激素產生。INX901 親本、A 鎖及 B 鎖均以劑量依賴性之方式減少 TNFα 及 IL-2 之產生。含有使 Fc 結構域靜默之突變的 Si 及 HSi 變異體並不持續地抑止細胞激素產生。

【0084】 圖 15。遺傳學上鎖定之 INX908 形式仍可減少 MLR 中之細胞激素產生，但 Fc 靜默變異體不能。在 72 小時時間點藉由 Luminex 分析來分析來自每次 MLR 之上清液的細胞激素產生。INX908 親本、A 鎖及 B 鎖均以劑量依賴性之方式減少 TNFα 及 IL-2 之產生。含有使 Fc 結構域靜默之突變的 Si 及 HSi 變異體並不持續地抑止細胞激素產生。

【0085】 圖 16。此圖示意性地描述用於識別由促效劑抗人類 VISTA 抗體所結合之線性及不連續之抗原決定基的 Pepscan®技術。

【0086】 圖 17：此圖展示促效劑抗人類 VISTA 抗體結合至相同之核心序列。

【0087】 圖 18：此圖概述對根據本發明之不同抗人類 VISTA 抗體之抗原決定基分析。

【0088】 圖 19：此圖展示由促效劑抗人類 VISTA 抗體結合之抗原決定基且進一步識別結合中所包涵之重要殘基。

【實施方式】

【0089】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有一般熟習本發明所屬技術者通常所理解之相同含義。儘管在本發明中或在本發明之測試中可使用與本文所述之彼等類似或等效之方法及材料，但本文中描述合適之方法及材料。該等材料、方法及實例僅為說明性的，而非意欲限制。結合本文中所述之分析化學、合成有機化學及醫學與醫藥化學所用之術語及其實驗室程序及技術係此項技術中熟知且常用之彼等。可使用標準技術進行化學合成、化學分析、醫藥學製備、調配及傳遞以及治療患者。

【0090】 如本文說明書及下文整個申請專利範圍中所用，除非上下文另外明確指出，否則「一(a/an)」及「該」之含義包括複數個提及物。

【0091】 如本文所用之「活化受體」廣泛地係指結合抗原、複合抗原(例如在 MHC 分子之情形下)、Ig-融合蛋白、配位體或抗體之免疫細胞受體。活化受體包括(但不限於)T 細胞受體(TCR)、B 細胞受體(BCR)、細胞激素受體、LPS 受體、互補受體及 Fc 受體。例如，T 細胞受體存在於 T 細胞上且

與 CD3 分子相關。T 細胞受體在 MHC 分子之情形下受抗原刺激(以及受多株 T 細胞活化試劑刺激)。經由 TCR 之 T 細胞活化導致多種變化，例如蛋白磷酸化、膜脂質變化、離子流、環狀核苷酸改變、RNA 轉錄變化、蛋白合成變化及細胞體積變化。例如，T 細胞受體存在於 T 細胞上且與 CD3 分子相關。T 細胞受體在 MHC 分子之情形下受抗原刺激(以及受多株 T 細胞活化試劑刺激)。經由 TCR 之 T 細胞活化導致多種變化，例如蛋白磷酸化、膜脂質變化、離子流、環狀核苷酸改變、RNA 轉錄變化、蛋白合成變化及細胞體積變化。

【0092】 如本文所用之「佐劑」係指用於刺激免疫系統且增加對疫苗之反應而對本身無任何特異性抗原作用之藥劑。

【0093】 「促效劑」在本文中係指增強或模擬特異性分子對免疫性之作用的分子，通常為抗體或融合蛋白。在本申請中，此通常將係指增強或模擬人類 VISTA 對免疫性之作用的抗人類 VISTA 促效劑抗體及抗體片段，尤其 VISTA 對 T 細胞免疫(CD4+及/或 CD8+ T 細胞免疫)、促炎性細胞激素表現之抑止作用及其對特異性趨化因子及化學引誘劑之表現的作用。

【0094】 「有助於診斷」或「有助於偵測」疾病在本文中意謂單獨或結合一或多個其他標記偵測特定標記多肽或經表現之 RNA 的表現水準來評估受檢者是否具有具備特定疾病病況或特定疾病病況發作之特徵的細胞或受檢者是否包含免疫功能障礙，諸如以 VISTA 表現為特徵之免疫抑止或以具有 VISTA 水準降低之細胞為特徵之異常免疫上調，諸如在自體免疫、發炎或過敏性反應期間，例如在患有慢性及非慢性疾病之個體中。

【0095】 如本文所用之「過敏性疾病」廣泛地係指包含過敏性反應之疾病。更特定言之，「過敏性疾病」定義為識別到過敏原之疾病，其中在暴露於過敏原與病理變化發作之間存在強烈之相關性且其中已證明病理變化具有免疫學機制。本文中，免疫學機制意謂白血球對過敏原刺激展示免疫反應。

【0096】 如本文所用之「胺基酸」廣泛地係指天然產生及合成之胺基酸，以及以與天然產生之胺基酸類似之方式發揮作用之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然產生之胺基酸為由遺傳密碼編碼之彼等胺基酸以及後來經修飾之彼等胺基酸(例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷絲胺酸)。胺基酸類似物係指與天然產生之胺基酸具有相同之基礎化學結構(亦即碳結合氫、羧基、胺基)及 R 基(例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銕)之化合物。類似物可具有經修飾之 R 基(例如正白胺酸)或經修飾之肽骨架，但保留與天然產生之胺基酸相同之基礎化學結構。胺基酸模擬物係指具有與胺基酸之通用化學結構不同之結構，但以與天然產生之胺基酸類似之方式發揮作用的化合物。

【0097】 如本文所用之「無能」或「耐受性」或「延長之抗原-特異性 T 細胞抑止」或「延長之免疫抑止」廣泛地係指對活化受體介導之刺激的折射性。折射性通常為抗原特異性的且在停止暴露於耐受抗原後仍持續。例如，在 T 細胞中無能(與無反應性相反)之特徵在於缺乏細胞激素產生，例如 IL-2。當 T 細胞暴露於抗原且在不存在第二信號(共刺激信號)之情形下接收第一信號(T 細胞受體或 CD-3 介導之信號)時，發生 T 細胞無能。在該等條件下，使細胞再暴露於相同抗原(即使在共刺激分子存在下發生再暴露)導致

無法產生細胞激素，且因此無法增殖。然而，無能 T 細胞可增加對無關抗原之反應，且若與細胞激素(例如 IL-2)一起培養，則可增殖。例如，如藉由 ELISA 或藉由使用指示劑細胞株之增殖分析所量測缺少 T 淋巴細胞產生 IL-2，亦可觀測到 T 細胞無能。或者，可使用報導體基因構築體。例如，無能 T 細胞無法引發在 5' IL-2 基因強化子控制下由異源啟動子或由可在強化子中發現之 API 序列之多聚體誘發 IL-2 基因轉錄(Kang 等人(1992) Science 257: 1134)。調節共刺激信號導致對免疫細胞之效應功能之調節。

【0098】 「拮抗劑」在本文中係指阻斷或減少特異性分子對免疫性之作用的分子，通常為抗體或融合蛋白。通常在本申請中，此將係指阻斷或減少人類 VISTA 對免疫性之作用的抗人類 VISTA 拮抗劑抗體及抗體片段，尤其 VISTA 對 T 細胞免疫(CD4+及/或 CD8+ T 細胞免疫)、促炎性細胞激素之表現的抑止作用及 VISTA 對特異性趨化因子及化學引誘劑之表現的作用。

【0099】 如本文所用之「抗體」廣泛地係指抗體之「抗原結合部分」(亦可與「抗體部分」、「抗原結合片段」、「抗體片段」互換使用)以及完整之抗體分子。如本文所用之術語「抗原結合部分」係指保留特異性地結合抗原之能力之抗體的一或多個片段(例如 VISTA 或其特異性部分))。如本文提及之術語「抗體」包括完整多株及單株抗體及其任何抗原結合片段(亦即「抗原結合部分」)或單鏈以及雙特異性及多特異性抗體，例如結合至多個抗原或多個抗原抗原決定基之彼等抗體。「抗體」係指包含由雙硫鍵互連之至少兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈之糖蛋白或其抗原結合部分。每個重鏈包含至少一個重鏈可變區(本文中縮寫為 VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個結構域，C_{H1}、Cm 及 Cm-每個輕鏈包含至少一個輕鏈可變區(本文中縮寫為

V_L)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個結構域 CL-V_H及 V_L區可進一步再分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，其間穿插有更保守之區域，稱為框架區(FR)。每個 VH 及 VL 包含三個 CDR 及四個 FR，依以下次序自胺基末端至羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 及 FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子結合，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)。更一般來說，術語「抗體」欲包括含有任何多肽鏈之分子結構，其特異性形狀與抗原決定基相符且識別抗原決定基，其中一或多種非共價結合相互作用使分子結構與抗原決定基之間的複合物穩定。原型抗體分子為免疫球蛋白，且來自所有來源(例如人類、嚙齒動物、兔、奶牛、綿羊、豬、狗、其他哺乳動物、小雞、其他禽類等)之所有類型的免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA、IgE、IgD 等)被認為係「抗體」。

【0100】 抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來執行。術語抗體之「抗原結合部分」中所涵蓋之抗原結合片段之非限制性實例包括(a) Fab 片段，其為由 V_L、V_H、C_L及 C_{H1}結構域組成之單價片段；(b) $F(ab')_2$片段，其為包含在鉸鏈區由二硫鍵連接之兩個 Fab 片段之二價片段；(c) Fd 片段，其由 V_H及 C_{H1}結構域組成；(d) Fv 片段，其為由抗體之單臂之 VL 及 VH 結構域組成；(e) dAb 片段(Ward 等人(1989) *Nature* 341 : 544-546)，其由 V_H結構域組成；及(f)經分離之互補決定區(CDR)。此外，儘管 Fv 片段之兩個結構域 V_L及 V_H由單獨基因編碼，但其可使用重組方法由合成性連接子接合，該合成性連接子使其成為其中 V_L與 V_H區配對形成單價分子之單一蛋白鏈(稱為單鏈 Fv (scFv))。參見例如 Bird 等人(1988) *Science* 242: 423-426；Huston

等人(1988) *Proc Natl. Acad. Sci*. USA 85: 5879-5883；及 Osbourn 等人(1998) *Nat. Biotechnol*. 16: 778。單鏈抗體亦意欲涵蓋在術語抗體之「抗原結合部分」內。特異性 scFv 之任何 V_H 及 V_L 序列均可連接成人類免疫球蛋白恆定區 cDNA 或基因體序列，從而產生編碼完整 IgG 分子或其他同型之表現載體。VH 及 V_L 亦可用於使用蛋白化學或重組 DNA 技術產生免疫球蛋白之 Fab、Fv 或其他片段。亦涵蓋其他形式之單鏈抗體，諸如雙功能抗體。雙功能抗體為二價雙特異性抗體，其中 V_H 及 V_L 結構域在單一多肽鏈上表現，但使用太短而無法使同一鏈上之兩個結構域之間配對之連接子，由此迫使該等結構域與另一鏈之互補結構域配對且產生兩個抗原結合位點。參見例如 Holliger 等人(1993) *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448；Poljak 等人(1994) *Structure 2*: 1121-1123。更進一步地，抗體或其抗原結合部分(抗原結合片段、抗體片段、抗體部分)可為藉由抗體或抗體部分與一或多個其他蛋白或肽共價或非共價締合所形成之較大免疫黏附性分子之部分。免疫黏附性分子之實例包括使用抗生蛋白鏈菌素核心區形成四聚體 scFv 分子(Kipriyanov 等人(1995) *Hum. Antibodies Hybridomas* 6: 93-101)及使用半胱胺酸殘基、標記肽及 C 末端聚組胺酸標籤形成二價且經生物素標記之 scFv 分子。Kipriyanov 等人(1994) *Mol. Immunol*. 31: 1047-1058。抗體部分，諸如 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段，可使用習知技術，諸如分別以番木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化完整抗體而由完整抗體來製備。此外，抗體、抗體部分及免疫黏附性分子可如本文中所述使用標準重組 DNA 技術來獲得。抗體可為多株、單株、異種基因、同種異體、同種基因或其修飾形式，例如人源化、嵌合、雙特異性或多特異性抗體。

【0101】 「識別抗原之抗體」及「對抗原具有特異性之抗體」在本文中可與術語「特異性地結合至抗原之抗體」互換使用且係指特異性地結合抗原之免疫球蛋白或其片段。

【0102】 如本文所用之「抗原」廣泛地係指能夠由抗體結合之分子或分子部分，該抗體另外能夠誘發動物產生能夠結合至該抗原之抗原決定基之抗體。抗原可具有一個抗原決定基或具有一個以上抗原決定基。本文中提及之特異性反應表明該抗原將以高度選擇性之方式與其相應抗體反應，而不與可能由其他抗原引起之多個其他抗體反應。在對於所關注之特定抗原所需之增強免疫反應之情形下，抗原包括(但不限於)；例示為對其可引發保護性免疫反應之感染性疾病抗原。

【0103】 如本文所用之「抗原呈現細胞」廣泛地係指專職性抗原呈現細胞(例如 B 淋巴細胞、單核細胞、樹突細胞及郎格罕細胞(Langerhans cell))以及其他抗原呈現細胞(例如角質細胞、內皮細胞、星形膠質細胞、纖維母細胞及寡樹突膠細胞)。

【0104】 如本文所用之「反義核酸分子」廣泛地係指與「正義」核酸*互補之核苷酸序列，該「正義」核酸*編碼與 mRNA 序列互補或與基因之編碼鏈互補之蛋白(例如與雙鏈 cDNA 分子之編碼鏈互補)。因此，反義核酸分子可與正義核酸分子氫鍵結。

【0105】 如本文所用之「細胞凋亡」廣泛地係指可使用此項技術中已知之技術來表徵之漸進式細胞死亡。凋亡性細胞死亡可藉由在細胞分裂中達到頂點之細胞收縮、膜起泡及染色質凝集來表徵。經歷細胞凋亡之細胞亦展示核小體間 DNA 裂解之特徵性圖案。

【0106】 如本文所用之「自體免疫」或「自體免疫性疾病或病況」廣泛地係指由個體自身組織或其共分離或表現產生及針對個體自身組織或其共分離或表現之疾病或病症或由此產生的病況，且包括該等病況。本文中，自體免疫病況包括發炎性或過敏性病況，例如以針對潛在地與組織破壞相關之自身抗原之宿主免疫反應為特徵之慢性疾病，諸如類風濕性關節炎。

【0107】 如本文所用之「B 細胞受體(BCR)」廣泛地係指在 B 細胞上發現之膜 Ig (mIg)與其他跨膜多肽(例如 IgA.及 Ig)之間的複合物。藉由寡聚體或多聚體抗原交聯受體分子觸發 mlg 之信號轉導功能。B 細胞亦可由抗-免疫球蛋白抗體活化。經 BCR 活化後，B 細胞中發生多種變化，包括酪胺酸磷酸化。

【0108】 如本文所用之「癌症」廣泛地係指任何贅生性疾病(無論侵襲性或轉移性)，其特徵在於異常且不受控之細胞分裂，導致惡性生長或腫瘤(例如細胞生長失調)。如本文所用之術語「癌症」或「癌性」應理解為涵蓋任何贅生性疾病(無論侵襲性、非侵襲性或轉移性)，其特徵在於異常且不受控之細胞分裂，導致惡性生長或腫瘤，其非限制性實例在本文中有述。此包括哺乳動物中通常以細胞生長失調為特徵之任何生理學病況。癌症之實例在操作實例中例示。其他癌症包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。該等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(gastric cancer)或胃癌(stomach cancer)(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney cancer)或腎癌(renal cancer)、

肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌及各種類型之頭頸癌以及 B 細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴細胞(SL) NHL；中級/濾泡 NHL；中級瀰漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小非核裂細胞 NHL；巨塊病變 NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia))；慢性淋巴細胞白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；多發性骨髓瘤及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)。適合由本發明治療之其他癌症包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性腫瘤。該等癌症之更特定實例包括結腸直腸癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(包括胃腸癌)、胰臟癌、神經膠質母細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌及各種類型之頭頸癌以及 B 細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴細胞(SL) NHL；中級/濾泡 NHL；中級瀰漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小非核裂細胞 NHL；巨塊病變 NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症)；慢性淋巴細胞白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞性白血病；及移植後淋巴增殖性病症(PTLD)以及與斑痣性錯構瘤病、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯症候群(Meigs' syndrome)相關之異常血管增殖。癌症較佳選自以下疾病組成之群：結腸直腸癌、乳癌、結腸

直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、類癌、頭頸癌、黑素瘤、卵巢癌、間皮瘤及多發性骨髓瘤。在一例示性實施例中，癌症為早期或晚期(包括轉移性)膀胱癌、卵巢癌或黑素瘤。在另一實施例中，癌症為結腸直腸癌。適合於本發明治療之癌性病況包括表現或不表現 VISTA 之癌症且進一步包括非轉移性或非侵襲性以及侵襲性或轉移性癌症，其中由免疫、基質或患病細胞表現 VISTA 抑止抗腫瘤反應及抗侵襲性免疫反應。本發明之方法尤其適用於治療帶血管腫瘤。根據本發明之癌症包括表現或不表現 VISTA 之癌症且進一步包括非轉移性或非侵襲性以及侵襲性或轉移性癌症，其中由免疫、基質或患病細胞表現 VISTA 抑止抗腫瘤反應及抗侵襲性免疫反應，及以帶血管腫瘤為特徵之彼等癌症。

【0109】 如本文所用之「嵌合抗體」廣泛地係指其中恆定區或其部分經改變、替代或交換以使得抗原結合位點(可變區)與不同或改變類別、效應功能及/或種類之恆定區連接的抗體分子，或對嵌合抗體賦予新特性之完全不同之分子，例如酶、毒素、激素、生長因子、藥物，可變區或其部分經改變、替代或與具有不同或改變之抗原特異性的可變區交換。

【0110】 如本文所用之「編碼區」廣泛地係指包含轉譯為胺基酸殘基之密碼子的核苷酸序列區域，而術語「非編碼區」係指未轉譯為胺基酸之核苷酸序列區域(例如 5'及 3'非轉譯區)。

【0111】 如本文所用之「保守修飾變異體」適用於胺基酸及核酸序列，且對於特定核酸序列而言，廣泛地係指保守修飾變異體，係指編碼相同或基本上相同之胺基酸序列的彼等核酸，或其中該核酸不編碼胺基酸序列，基

本上相同之序列。由於遺傳密碼之簡併，大量功能等同之核酸編碼任何給定之蛋白。「靜默變化」為一類保守修飾之核酸變化。本文中編碼多肽之每個核酸序列亦描述該核酸之每種可能之靜默變化。熟習此項技術者將意識到，核酸中之每個密碼子(除 AUG (其通常為甲硫胺酸之唯一密碼子)及 TGG (其通常為色胺酸之唯一密碼子)以外)可經修飾以產生功能等同之分子。

【0112】 如本文所用之「互補決定區」、「高變區」或「CDR」廣泛地係指在抗體之輕鏈或重鏈之可變區中發現之高變區或互補決定區(CDR)中之一或多者。參見 Kabat 等人(1987) Sequences of Proteins of Immunological Interest National Institutes of Health, Bethesda, Md。該等表現包括如由 Kabat 等人(1983) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U. S. Dept. of Health and Human Services 定義之高變區或抗體之 3 維結構中之高變環。Chothia 及 Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917。每個鏈中之 CDR 由框架區保持緊密接近，且藉由另一鏈之 CDR 而有助於形成抗原結合位點。在 CDR 中選擇已描述為選擇性決定區(SDR)之胺基酸，其代表由 CDR 用於抗體-抗原相互作用中之關鍵接觸殘基(Kashmiri *Methods* 36: 25-34(2005))。

【0113】 如本文所用之「對照量」廣泛地係指可為與測試量之標記相比為任何量或量範圍之標記。例如，對照量之標記可為在患有特定疾病或病況之患者或未患該疾病或病況之人中的標記量。對照量可為絕對量(例如微克/ml)或相對量(例如相對信號強度)。

【0114】 如本文所用之「共刺激受體」廣泛地係指將共刺激信號傳輸至免疫細胞(例如 CD28 或 ICOS)之受體。如本文所用之術語「抑制性受體」包括將負信號傳輸至免疫細胞(例如 T 細胞或 NK 細胞)之受體。

【0115】 如本文所用之「共刺激」廣泛地係指共刺激分子提供誘發增殖或效應功能之第二非活化受體介導之信號(「共刺激信號」)之能力。例如，共刺激信號可導致細胞激素分泌(例如在已接收 T 細胞受體介導之信號之 T 細胞中)。已接收細胞受體介導之信號(例如，經由活化受體)之免疫細胞在本文中可稱為「活化免疫細胞」。關於 T 細胞，共刺激信號傳輸至 T 細胞包涵不受環孢素 A 抑制之信號轉導途徑。另外，共刺激信號可誘發 T 細胞中之細胞激素分泌(例如 IL-2 及/或 IL-10)及/或可防止誘發對抗原之無反應性、誘發無能或誘發 T 細胞中之細胞死亡。

【0116】 「共刺激多肽」或「共刺激分子」在本文中係指在與 T 細胞上之細胞表面分子相互作用之後調節 T 細胞反應之多肽。

【0117】 如本文所用之「共刺激信號轉導」為由抗原呈現細胞上之共刺激多肽與其在 T 細胞上之受體在抗原特異性 T 細胞反應期間之相互作用所產生之信號轉導活性。不希望受單一假設限制，咸信抗原特異性 T 細胞反應由兩種信號介導：1) T 細胞受體(TCR)與在 MHC 情形下呈現之抗原性肽嚙合(信號 1)，及 2)由不同共刺激受體/配位體對之間接觸所傳遞之第二抗原非依賴性信號(信號 2)。不希望受單一假設限制，此「第二信號」對於確定 T 細胞反應之類型(活化或抑制)以及該反應之強度及持續時間而言係重要的，且由來自共刺激分子(諸如 B7 家族之蛋白)之正信號及負信號來調節。

【0118】 「B7」多肽在本文中意思是共刺激 T 細胞之 B7 蛋白家族之成員，包括(但不限於) B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H5、B7-Hl、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H6、B7-S3 及其生物活性片段及/或變異體。代表性生物活性片段包括共刺激 T 細胞之胞外域或胞外域之片段。

【0119】 如本文所用之「細胞質結構域」廣泛地係指延伸至細胞之細胞質中之蛋白部分。

【0120】 如本文所用之「診斷性」廣泛地係指識別病理學病況之存在或性質。診斷方法之區別在於其敏感性及特異性。診斷分析之「敏感性」為測試陽性之患病個體之百分比(「真陽性」之百分比)。分析未偵測到之患病個體為「假陰性」。未患病且在分析中測試陰性之受檢者稱為「真陰性」。診斷分析之「特異性」為 1 減去假陽性率，其中「假陽性率」定義為測試陽性之未患病個體之比例。儘管特定診斷方法可能不提供對病況之明確診斷，但若該方法提供有助於診斷之陽性指示，則其滿足要求。

【0121】 如本文所用之「診斷」或「有助於診斷」廣泛地係指對疾病或症狀進行分類，及/或確定個體患疾病病況之可能性(例如基於不存在或存在 VISTA 表現及/或藉由免疫、基質及/或假定患病細胞增加或減少表現)；確定疾病之嚴重性、監控疾病進程、預測疾病結果及/或恢復前景。術語「偵測」亦可視情況涵蓋任何上述情形。在一些實施例中，根據本發明之診斷疾病可受到確定本發明之聚核苷酸或多肽在由受檢者獲得之生物樣品中之水準的影響，其中所確定之水準可與患病之傾向性或是否存在疾病相關。應注意，「由受檢者獲得之生物樣品」亦可視情況包含尚未自受檢者物理移除之樣品。

【0122】 如本文所用之「有效量」廣泛地係指在投與患者以用於治療疾病時足以實現對疾病之該種治療的化合物、抗體、抗原或細胞之量。有效量可為有效防治量及/或有效預防量。有效量可為有效減少徵象/症狀之量，有效預防徵象/症狀發生、減小發生徵象/症狀之嚴重性、消除徵象/症狀發生、減緩發生徵象/症狀之發展及/或影響對發生徵象/症狀之防治的量。「有效量」可視疾病及其嚴重性以及待治療之患者的年齡、體重、醫學史、易感性及先前已存在之病況而變化。對於本發明之目的而言，術語「有效量」與「治療有效量」同義。

【0123】 如本文所用之「胞外域」或「ECD」廣泛地係指自細胞表面延伸之蛋白部分。

【0124】 如本文所用之「表現載體」廣泛地係指用於在包括原核、酵母、真菌、植物、昆蟲或哺乳動物細胞之任何細胞中構成性地或誘導性地活體外或活體內表現本發明之核酸序列之目的的任何重組表現系統。該術語包括線性或環形表現系統。該術語包括保持游離體或整合至宿主細胞基因體中之表現系統。表現系統可具有自我複製或不自我複製之能力，亦即僅在細胞中驅使瞬時表現。該術語包括僅含有重組核酸轉錄所需之最小要素之重組表現序列盒。

【0125】 如本文所用之「家族」廣泛地係指本發明之多肽及核酸分子，其欲意謂具有共同之結構域或基元且具有如本文定義之足夠之胺基酸或核苷酸序列同源性之兩個或兩個以上多肽或核酸分子。家族成員可為天然或非天然產生且可來自相同或不同之物種。例如，家族可含有人類來源之第一

多肽以及人類來源之其他不同多肽，或者可含有非人類來源之同系物(例如猴多肽)。家族成員亦可具有共同之功能特徵。

【0126】 如本文所用之「Fc 受體」(FcR)廣泛地係指免疫球蛋白分子(Ig)之 Fc 部分之細胞表面受體。在參與免疫反應之多種細胞上均發現 Fc 受體。迄今已確認之人類 FcR 為識別 IgG (指定為 FcγR)、IgE (FceRI)、IgA (FcaR)及聚合 IgM/A (FcεμR)之彼等 FcR。在以下細胞類型中發現有 FcR：FceRI (肥大細胞)、FceRII (多種白血球)、FcaR (嗜中性白血球)及 FcμR (腺上皮，肝細胞)。(Hogg Immunol. Today 9: 185-86 (1988))。廣泛研究之 FcγR 在細胞免疫防禦中係主要的，且負責刺激在自體免疫性疾病之發病機制中所涉及之發炎調節子及水解酶之釋放。(Unkeless, Annu. Rev. Immunol. 6: 251-87 (1988))。FcγR 在效應細胞與分泌 Ig 之淋巴細胞之間提供重要聯繫，因為巨噬細胞/單核細胞、多形核白血球及天然殺手(NK)細胞 FcγR 為要素賦予由 IgG 介導之特異性識別。人類白血球對於 IgG 具有至少三種不同類型之 FcγR：hFcγRI(CD64)(發現於單核細胞/巨噬細胞上)、hFcγRIIA 或 hFcγRIIB (CD32 或 CD32A)(發現於單核細胞、嗜中性白血球、嗜酸性白血球、血小板、可能的 B 細胞及 K562 細胞株上)及 FcγRIIIA (CD16A)或 FcγRIIIB(CD16B)(發現於 NK 細胞、嗜中性白血球、嗜酸性白血球及巨噬細胞上)。

【0127】 如本文所用之「框架區」或「FR」廣泛地係指抗體之輕鏈及重鏈之可變區內的框架區中之一或多者。參見 Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest* National Institutes of Health, Bethesda, Md (1987)。

該等表現包括插入抗體之輕鏈及重鏈之可變區內的CDR之間之彼等胺基酸序列區。

【0128】 如本文所用之「異源」廣泛地係指核酸之部分表明核酸包含兩個或兩個以上在彼此之間本身存在之相同關係中未發現之子序列。例如，核酸通常經重組產生，具有兩個或兩個以上來自無關基因之序列排列成用以形成新功能核酸(例如，啟動子來自一種來源且編碼區來自另一來源)。類似地，異源蛋白表明蛋白包含兩個或兩個以上在彼此之間本身存在之相同關係中未發現之子序列(例如融合蛋白)。

【0129】 如本文所用之「高親和力」廣泛地係指對於標靶抗原或受體而言具有至少 10^{-6} M，更佳 10^{-7} M，甚至更佳至少 10^{-8} M 且甚至更佳至少 10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M 或 10^{-12} M 之 KD 的抗體或融合蛋白。IgG 抗體或融合蛋白之「高親和力」在本文中係指對於標靶抗原或受體而言具有 10^{-6} M 或 10^{-6} M 以下，更佳 10^{-7} M 或 10^{-7} M 以下，較佳 10^{-8} M 或 10^{-8} M 以下，更佳 10^{-9} M 或 10^{-9} M 以下且甚至更佳 10^{-10} M、10^{-11} M 或 10^{-12} M 或 10^{-12} M 以下之 KD 的抗體。尤其對於抗體而言，「高親和力」結合對於不同抗體同型而言可不同。例如，對於 IgM 同型而言之「高親和力」結合係指具有 10^{-7} M 或 10^{-7} M 以下、更佳 10^{-8} M 或 10^{-8} M 以下之 K_D 的抗體。

【0130】 如本文所用之「同源性」廣泛地係指核酸序列與參考核酸序列之間或多肽序列與參考多肽序列之間之類似程度。同源性可為部分或完全的。完全同源性表明核酸或胺基酸序列係相同的。部分同源性核酸或胺基酸序列係與參考核酸或胺基酸序列不相同之核酸或胺基酸序列。同源程度

可藉由例如使用國家生物技術信息中心(NCBI)使用默認參數之 BlastP 軟體進行序列對比來確定。術語「序列一致性」可與「同源性」互換使用。

【0131】 如本文所用之「宿主細胞」廣泛地係指其中引入有本發明之核酸分子，諸如本發明之重組表現載體之細胞。宿主細胞可為原核細胞(例如大腸桿菌(E. coli))或真核細胞，諸如酵母、昆蟲(例如 SF9)、兩棲動物或哺乳動物細胞，諸如 CHO、HeLa、HEK-293，例如培養細胞、移植物及活體內細胞。術語「宿主細胞」與「重組宿主細胞」在本文中可互換使用。應瞭解，該等術語不僅係指特定目標細胞，而且係指該細胞之後代或潛在之後代。由於因突變或環境影響可能在下一代中發生某些修飾，但後代實際上並不與親本細胞相同，但仍包括在如本文所用術語之範疇內。

【0132】 「人類單株抗體」係指展示單一結合特異性之抗體，其具有其中框架及 CDR 區源自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區。在一實施例中，人類單株抗體由融合瘤產生，該融合瘤包括由具有包含與永生化細胞融合之人類重鏈轉基因及輕鏈轉基因之基因體的轉基因非人類動物(例如轉基因小鼠)獲得之 B 細胞。此包括完全人類單株抗體及其結合物及變異體，例如其與諸如治療劑或診斷劑之效應劑結合。

【0133】 如本文所用之「人源化抗體」廣泛地係指包括由具有可變區及恆定區之非人類細胞製得之抗體，其已改變為將由人類細胞製得之更密切類似之抗體。例如，藉由改變非人類抗體胺基酸序列從而合併在人類生殖系免疫球蛋白序列中發現之胺基酸。本發明之人源化抗體可包括未經人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或位點特異性突變或藉由活體內體細胞突變引入之突變)，例如在 CDR 中。如本文所用之

術語「人源化抗體」亦包括其中源自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之 CDR 序列已移植至人類框架序列上之抗體。

【0134】 如本文所用之「雜交「廣泛地係指互補(包括部分互補)聚核苷酸鏈在該等鏈彼此反平行排列時藉由在互補核苷酸之間形成氫鍵而發生之物理相互作用。

【0135】 如本文所用之「IgV 結構域」及「IgC 結構域」廣泛地係指 Ig 超家族成員結構域。該等結構域對應於具有稱為 Ig 摺疊之獨特摺疊圖案之結構單元。Ig 摺疊包含兩個 β 薄片之夾層，其各自由 5 至 10 個胺基酸之反平行 β 鏈組成，在大部分(但並非所有)結構域中之兩個薄片之間具有保守之雙硫鍵。Ig、TCR 及 MHC 分子之 IgC 結構域共用相同類型之序列模式，且在 Ig 超家族中稱為 CI 組。其他 IgC 結構域屬於其他組。IgV 結構域亦共用序列模式且稱為 V 組結構域。IgV 結構域比 C-結構域長且形成另一對 β 鏈。

【0136】 如本文所用之「免疫細胞」廣泛地係指具有造血來源且在免疫反應中發揮作用之細胞。免疫細胞包括(但不限於)淋巴細胞，諸如 B 細胞及 T 細胞；天然殺手細胞；樹突細胞及骨髓細胞，諸如單核細胞、巨噬細胞、嗜酸性白血球、肥大細胞、嗜鹼細胞及顆粒球。

【0137】 如本文所用之「免疫分析」廣泛地係指使用抗體特異性地結合抗原之分析。免疫分析之特徵可在於使用特定抗體之特異性結合特性來分離、標靶及/或定量抗原。

【0138】 如本文所用之「免疫相關疾病(或病症或病況)」應理解為涵蓋選自包括(但不限於)以下之群的任何疾病病症或病況：與移植物移植排斥反應相關之自體免疫性疾病、發炎性病症及免疫病症，該移植物移植排斥反應

諸如器官移植、同種異體幹細胞移植、自體幹細胞移植、骨髓移植及移植物抗宿主疾病之急性及慢性排斥反應。

【0139】 如本文所用之「免疫反應」廣泛地係指受 T 細胞共刺激調節影響之 T 細胞介導及/或 B 細胞介導之免疫反應。例示性免疫反應包括 B 細胞反應(例如抗體產生)、T 細胞反應(例如細胞激素產生及細胞之細胞毒性)及細胞激素反應性細胞(例如巨噬細胞)之活化。如本文所用之關於免疫反應之術語「下調」包括消減任一或多種免疫反應，而關於免疫反應之術語「上調」包括增加任一或多種免疫反應。將瞭解，上調一種類型之免疫反應可能導致另一種類型之免疫反應相應下調。例如，上調某些細胞激素(例如 IL-10)之產生可導致細胞免疫反應下調。

【0140】 「免疫(Immunologic/immunological/immune)」反應在本文中係指針對接受患者體內之肽的體液(抗體介導)及/或細胞(由抗原特異性 T 細胞或其分泌產物介導)反應之發展。該反應可為藉由投與免疫原所誘發之主動反應或藉由投與抗體或預致敏 T 細胞所誘發之被動反應。不希望受單一假定限制，藉由呈現與 II 類或 I 類 MHC 分子締合之多肽抗原決定基分別來活化抗原-特異性 $CD4^+$ T 輔助細胞及/或 $CD8_+$細胞毒性 T 細胞來引發細胞免疫反應。反應亦可包涵活化單核細胞、巨噬細胞、NK 細胞、嗜鹼細胞、樹突細胞、星形膠質細胞、小膠質細胞、嗜酸性白血球，活化或募集嗜中性白血球或先天免疫之其他組分。可藉由增殖分析($CD4^+$ T 細胞)或 CTL (細胞毒性 T 淋巴細胞)分析來確定是否存在細胞介導之免疫反應。體液及細胞反應對免疫原之保護或治療作用的相對貢獻可藉由單獨地自免疫同基因型動物分離抗體及 T 細胞且量測第二受檢者體內之保護或治療作用來辨別。

【0141】 「免疫原性劑」或「免疫原」係在視情況結合佐劑投與至哺乳動物時能夠誘發針對其本身之免疫反應的部分。

【0142】 在本文中可互換使用之「發炎性病症」、「發炎性病況」及/或「發炎」廣泛地係指慢性或急性發炎性疾病，且明確包括發炎性自體免疫性疾病及發炎性過敏性病況。舉例而言，該等病況包括以對有害刺激(諸如病原體、受損細胞或刺激物)之免疫反應失調為特徵之發炎性異常狀況。發炎性病症引起多種人類疾病。在發炎過程中具有病因起源之非免疫疾病包括癌症、動脈粥樣硬化及缺血性心臟病。與發炎相關之病症實例包括：慢性前列腺炎、絲球體腎炎、過敏、骨盆發炎性疾病、再灌注損傷、類肉瘤病、血管炎、間質性膀胱炎、正常補體血症性蕁麻疹性血管炎、心包炎、肌炎、抗合成酶症候群、鞏膜炎、巨噬細胞活化症候群、貝賽特氏症候群(Behçet's Syndrome)、PAPA 症候群、布勞氏症候群(Blau's Syndrome)、痛風、成人及青少年斯蒂爾氏病(adult and juvenile Still's disease)、冷吡琳病(cryropyrinopathy)、穆克勒-威爾斯症候群(Muckle-Wells syndrome)、家族性寒冷誘發之自體發炎性症候群、新生兒發病多系統發炎性疾病、家族性地中海熱、慢性嬰兒神經系統、皮膚及關節症候群、全身性青少年特發性關節炎、超 IgD 症候群、施尼茨勒氏症候群(Schnitzler's syndrome)、TNF 受體相關週期性症候群(TRAPSP)、齒齦炎、牙周炎、肝炎、肝硬化、胰臟炎、心肌炎、血管炎、胃炎、痛風、痛風性關節炎及發炎性皮膚病，選自牛皮癬、異位性皮膚炎、濕疹、酒渣、蕁麻疹及痤瘡組成之群。

【0143】 如本文所用之「抑制信號」廣泛地係指經由免疫細胞上之抑制性受體分子傳輸之信號。信號經由活化受體(例如經由 TCR、CD3、BCR 或

Fc 分子)拮抗信號且例如可導致對以下之抑制作用：第二信使產生；增殖；或免疫細胞中之效應功能，例如減少吞噬作用、抗體產生或細胞之細胞毒性，或導致免疫細胞無法產生介體(例如細胞激素(例如 IL-2)及/或過敏反應之介體)；或發生無能。

【0144】 如本文所用之「經分離」廣泛地係指自其天然產生之初始環境移除之材料，且因此藉由手工自其天然環境發生改變且包括「重組」多肽。經分離之材料可為例如在載體系統中所包括之外源性核酸、在宿主細胞內所含之外源性核酸或已自其初始環境移除且因此手工發生改變之任何材料(例如「經分離之抗體」)。例如，如本文所用之「經分離」或「經純化」廣泛地係指實質上不含細胞材料或來自生物學物質所源自之細胞或組織來源的其他污染性蛋白，或當化學合成時實質上不含化學前驅體或其他化學品之蛋白、DNA、抗體、RNA 或其生物活性部分。如本文所用之術語「經分離」係指在不同於化合物天然產生之環境的環境中之所關注化合物(例如聚核苷酸或多肽)，例如諸如藉由將肽濃縮至其在自然界不存在之濃度而自其天然環境分離。「經分離」包括在實質上富集所關注化合物及/或其中所關注化合物部分或實質上經純化之樣品中之化合物。

【0145】 如本文所用之「經分離抗體」欲係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體(例如，特異性地結合 VISTA 之經分離抗體)，實質上不含特異性地結合除 VISTA 以外之抗原之抗體的抗體。此外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學品。

【0146】 「同型」在本文中係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別(例如 IgM 或 IgG1)。

【0147】 如本文所用之「K-assoc」或「Ka」廣泛地係指特定抗體-抗原相互作用之締合速率，而如本文所用之術語「Kdiss」或「Kd」係指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。

【0148】 如本文所用之術語「K_D」欲係指由 Kd 與 Ka 之比率(亦即 Kd/Ka)獲得且表述為莫耳濃度(M)之解離常數。抗體之 K_D 值可使用此項技術中確定之方法來測定，諸如電漿共振(BIAcore®)、ELISA 及 KINEXA。用於測定抗體之 K_D 之較佳方法係藉由使用表面電漿共振，較佳使用生物感應器系統，諸如 BIAcore®系統或藉由 ELISA。該等方法通常在 25℃或 37℃下起作用。當藉由表面電漿共振測定時，用於治療用途之抗體在 25℃或 37℃下通常將具有 50 nM 或 50 nM 以下，或更通常為 1nM 或 1nM 以下之 K_D。

【0149】 如本文所用之「標記」或「可偵測部分」廣泛地係指藉由光譜、光化學、生物化學、免疫化學、化學或其他物理方式可偵測之組合物。

【0150】 如本文所用之「低嚴格性」、「中等嚴格性」、「高嚴格性」或「極高嚴格性條件」廣泛地係指用於核酸雜交及洗滌之條件。用於進行雜交反應之指引可見於 Ausubel 等人, *Short Protocols in Molecular Biology* (第 5 版) John Wiley & Sons, NY (2002)中。例示性之特異性雜交條件包括(但不限於)：(1)低嚴格性雜交條件，在 6X 氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)中，在約 45℃下，繼而至少在 50℃下在 0. 2XSSC，0.1% SDS 中洗滌兩次。(對於低嚴格性條件而言，洗滌溫度可增加至 55℃)；(2)中等嚴格性雜交條件，在 6XSSC 中在約 45℃下，繼而在 60℃下在 0.2XSSC、0.1% SDS 中洗滌一或多次；(3)高嚴格性雜交條件，在 6XSSC 中在約 45℃下，繼而在 65℃下在 0.2XSSC、

0.1% SDS 中洗滌一或多次；及(4)極高嚴格性雜交條件為 0.5M 磷酸鈉、7% SDS，在 65℃下，繼而在 65℃下在 0.2XSSC 及 1% SDS 中洗滌一或多次。

【0151】 如本文所用之「哺乳動物」廣泛地係指哺乳類之任何及所有溫血脊椎動物，包括人類，其特徵在於皮膚上覆有毛髮且在雌性中具有產奶乳腺用於哺育幼仔。哺乳動物之實例包括(但不限於)羊駝、犰狳、水豚、貓、駱駝、黑猩猩、南美栗鼠、牛、狗、山羊、大猩猩、倉鼠、馬、人類、狐猴、美洲駝、小鼠、非人類靈長類動物、豬、大鼠、綿羊、鼬鼱、松鼠、貘及田鼠。哺乳動物包括(但不限於)牛科、犬科、馬科、貓科、鼠科、綿羊、豬科、靈長類及嚙齒類。哺乳動物亦包括在由位於華盛頓(Washington D. C)之美國國立自然歷史博物館史密森尼學會(National Museum of Natural History, Smithsonian Institution)維持之世界哺乳動物物種上所列之任何及所有彼等哺乳動物。

【0152】 「多特異性抗體」係指具有 2 個或 2 個以上抗原結合區之抗體。此包括雙特異性抗體。該等抗原結合區可結合至不同抗原或相同抗原之不同抗原決定基。

【0153】 如本文所用之「天然產生之核酸分子」廣泛地係指具有天然存在之核苷酸序列之 RNA 或 DNA 分子(例如編碼天然蛋白)。

【0154】 如本文所用之「核酸」或「核酸序列」廣泛地係指單鏈或雙鏈形式之脫氧核糖核苷酸或核糖核苷酸寡核苷酸。該術語涵蓋含有天然核苷酸之已知類似物的核酸，亦即寡核苷酸。該術語亦涵蓋具有合成骨架之核酸樣結構。除非另外指示，否則特定核酸序列亦暗示涵蓋其經保守修飾之變

異體(例如簡併密碼子取代)及互補序列以及明確指示之序列。術語核酸與基因、cDNA、mRNA、寡核苷酸及聚核苷酸可互換使用。

【0155】 如本文所用之「可操作性地連接」廣泛地係指當兩個 DNA 片段連接時使得由兩個 DNA 片段編碼之胺基酸序列保持同框。

【0156】 如本文所用之「互補位」廣泛地係指識別抗原之抗體部分(例如抗體之抗原結合位點)。互補位可為抗體之 Fv 區的小區域(例如 15 至 22 個胺基酸)且可含有抗體重鏈及輕鏈之部分。參見 Goldsby 等人，Antigens (第 3 章) Immunology (第 5 版) New York: W. H. Freeman and Company, 第 57 至 75 頁。

【0157】 「患者」或「受檢者」或「受者」、「個體」或「受治療個體」在本文中可互換使用，且廣泛地係指需要治療來緩解疾病狀態或預防疾病狀態發生或復發之任何動物。又，如本文所用之「患者」廣泛地係指具有風險因素、疾病史、易感性、症狀及徵象，先前已診斷、存在風險或為疾病患者群體之成員的任何動物。患者可為臨床患者，諸如人類，或獸醫患者，諸如陪伴、家養、家畜、外來或動物園動物。

【0158】 「多肽」、「肽」及「蛋白」可互換使用且廣泛地係指任何長度之胺基酸殘基之聚合物，而與修飾無關(例如磷酸化或糖基化)。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基為相應天然產生之胺基酸之類似物或模擬物之胺基酸聚合物以及適用於天然產生之胺基酸聚合物。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基為相應天然產生之胺基酸之人工化學模擬物之胺基酸聚合物以及適用於天然產生之胺基酸聚合物及非天然產生之胺基酸聚合

物。多肽可經修飾，例如藉由加成碳水化合物殘基以形成糖蛋白。術語「多肽」、「肽」及「蛋白」明確地包括糖蛋白以及非糖蛋白。

【0159】 如本文所用之「啟動子」廣泛地係指引導核酸轉錄之核酸序列陣列。如本文所用之啟動子包括接近轉錄起始位點之必要核酸序列，諸如在聚合酶 II 型啟動子之情形下為 TATA 元件。啟動子亦視情況包括遠端強化子或抑制子元件，其可位於距轉錄起始位點多達數千個鹼基對處。「構成性」啟動子為在大多數環境及發育條件下具有活性之啟動子。「誘導性」啟動子為在環境或發育調節下具有活性之啟動子。

【0160】 如本文所用之「預防有效量」廣泛地係指在投與患者用以預防疾病或預防疾病復發時足以實現對疾病或復發之該種預防作用的化合物之量。預防有效量可為有效預防發生徵象及/或症狀之量。「預防有效量」可視疾病及其嚴重性及待治療患者之年齡、體重、醫學史、對病況之易感性及先前已存在之病況而變化。

【0161】 「預防性疫苗」及/或「預防性疫苗接種」係指用於預防與諸如癌症或傳染性病況之疾病相關之疾病或症狀的疫苗。

【0162】 如本文所用之「預防」廣泛地係指其中徵象及/或症狀在患者中不存在、處於緩解期或先前在患者中存在之治療過程。預防包括防止疾病在對患者進行疾病治療後發生。另外，預防包括治療可能發生疾病之患者，尤其對疾病易感之患者(例如，存在風險因素或存在發生疾病風險之患者群體的成員)。

【0163】 如本文所用之關於產物之「重組」廣泛地係指例如細胞或核酸、蛋白或載體之產物，表明該細胞、核酸、蛋白或載體已藉由引入異源核酸

或蛋白或改變天然核酸或蛋白而經修飾，或細胞源自經如此修飾之細胞。因此，舉例而言，重組細胞表現在天然(非重組)形式之細胞中未發現之基因或表現經異常表現、表現不足或完全未表現之天然基因。

【0164】 如本文所用之術語「重組人類抗體」包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如(a)自對於人類免疫球蛋白基因或由其製備之融合瘤而言轉基因或轉染色體之動物(例如小鼠)分離之抗體(下文進一步描述)，(b)自經轉型用以表現人類抗體之宿主細胞(例如自轉染瘤)分離之抗體，(c)自重組之組合人類抗體庫分離之抗體，及(d)藉由包涵將人類免疫球蛋白基因序列拼接至其他 DNA 序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體具有可變區，其中框架區及 CDR 區源自人類生殖系免疫球蛋白序列。然而，在某些實施例中，該等重組人類抗體可經受活體外突變(或當使用對於人類 Ig 序列而言為轉基因之動物時，為活體內體細胞突變)，且因此重組抗體之 V_H 及 V_L 區之胺基酸序列為儘管源自人類生殖系 VH 及 VL 序列且與其相關，但在活體內人類抗體生殖系譜系中並不天然存在之序列。

【0165】 如本文所用之「信號序列」或「信號肽」廣泛地係指在分泌型且膜結合之多肽之 N 末端出現且含有大量疏水性胺基酸殘基之含有約 15 個或 15 個以上胺基酸之肽。例如，信號序列含有至少約 10 至 30 個胺基酸殘基、較佳約 15 至 25 個胺基酸殘基、更佳約 18 至 20 個胺基酸殘基且甚至更佳約 19 個胺基酸殘基，且具有至少約 35-65%、較佳約 38-50%且更佳約 40-45%之疏水性胺基酸殘基(例如纈胺酸、白胺酸、異白胺酸或苯丙胺酸)。「信號

序列」(此項技術中亦稱為「信號肽」)用以將含有該序列之多肽引導至脂質雙層且暗自裂解。

【0166】 如本文所用之「特異性地(或選擇性地)結合」至抗體或「特異性地(或選擇性地)與……具有免疫反應性」或「特異性地相互作用或結合」廣泛地係指蛋白或肽(其他抗原決定基),在一些實施例中係指決定在蛋白或其他生物體之異源群體中存在蛋白之結合反應。例如,在指定之免疫分析條件下,指定之抗體比背景(非特異性信號)至少大兩倍地結合至特定蛋白且實質上並未顯著量地結合至樣品中存在之其他蛋白。特異性或選擇性反應通常將為背景信號或雜訊之至少兩倍,且更通常為大於約 10 倍至 100 倍之背景。

【0167】 如本文所用之「特異性地可雜交」及「互補」廣泛地係指核酸可藉由傳統之沃森-克里克(Watson-Crick)或其他非傳統類型而與另一核酸序列形成氫鍵。核酸分子與其互補序列之結合自由能足以允許核酸進行其相關功能,例如 RNAi 活性。此項技術中熟知對核酸分子之結合自由能的測定。(參見例如 Turner 等人 *CSH Symp. Quant. Biol. LII*: 123-33 (1987);Frier 等人 *PNAS* 83: 9373-77 1986);Turner 等人 *J. Am. Chem. Soc*. 109:3783-85 (1987))。互補百分比指示可與第二核酸序列形成氫鍵(例如沃森-克里克鹼基配對)之核酸分子中連續殘基的百分比(例如 10 個中約至少 5 個、6 個、7 個、8 個、9 個、10 個,即約至少 50%、60%、70%、80%、90%及 100%互補,包括在內)。「完美互補」或 100%互補廣泛地係指核酸序列中之所有連續殘基與第二核酸序列中相同數目之連續殘基氫鍵結。

【0168】 「實質性互補」係指展示約至少 90%互補性之聚核苷酸鏈，除了被選擇為非互補之聚核苷酸鏈區域(諸如懸垂物)以外。特異性結合需要足夠程度之互補性以避免寡聚體化合物與非標靶序列在需要特異性結合之條件下(亦即在活體內分析或治療性處理情形下之生理學條件下或在活體外分析情形下在進行分析之條件下)之非特異性結合。非標靶序列通常可存在至少 5 個核苷酸不同。

【0169】 如本文所用之疾病之「徵象」廣泛地係指指示疾病、在患者檢查中可發現之任何異常；與作為疾病主觀適應症之症狀相反的疾病之客觀適應症。

【0170】 如本文所用之「固體支撐物」、「支撐物」及「基質」廣泛地係指提供另一材料可附接之固體或半固體結構的任何材料，包括(但不限於)光滑支撐物(例如金屬、玻璃、塑料、矽及陶瓷表面)以及紋理化及多孔材料。

【0171】 如本文所用之 VISTA 之「可溶性胞外域(ECD)」或「胞外域」或「可溶性 VISTA 蛋白/分子」意謂非細胞表面結合之 VISTA 分子或其任何部分，包括(但不限於)：VISTA 融合蛋白或 VISTA ECD-Ig 融合蛋白(其中 VISTA 之胞外域或其片段與免疫球蛋白(Ig)部分融合，使得融合分子可溶)或其片段及衍生物；VISTA 之胞外域與一部分生物活性或化學活性蛋白融合或接合之蛋白，諸如乳頭瘤病毒 E7 基因產物、黑素瘤相關抗原 p97 或 HIV env 蛋白或其片段及衍生物；雜合(嵌合)融合蛋白(諸如 VISTA-Ig)或其片段及衍生物。該等融合蛋白在下文中更詳細描述。

【0172】 「可溶性 VISTA 蛋白/分子」在本文中亦包括跨膜結構域經移除以使得蛋白可溶之 VISTA 分子或其片段及衍生物；其片段、部分或衍生物

及可溶性 VISTA 突變體分子。在根據本發明之至少一些實施例之方法中使用之可溶性 VISTA 分子可包括或不包括信號(前導)肽序列。

【0173】 在本文中關於治療或診斷之上下文中，「受檢者」或「患者」或「個體」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、貓、馬、奶牛、小雞、兩棲動物、爬行動物等，亦即適合根據本發明治療之任一者，包括(但不限於)禽類及哺乳動物受檢者且較佳為哺乳動物。需要根據本發明治療之任何哺乳動物受檢者均為合適的。根據本發明可治療兩種性別且處於任何發育階段之人類受檢者(亦即新生兒、嬰兒、青少年、青春期及成人)。本發明亦可在動物受檢者，尤其哺乳動物受檢者中進行，諸如小鼠、大鼠、狗、貓、牛、山羊、綿羊及馬，以用於獸醫學目的且用於藥物篩檢及藥物研發目的。「受檢者」與「個體」及「患者」可互換使用。

【0174】 如本文所用之「實質上不含化學前驅體或其他化學品」廣泛地係指 VISTA 蛋白製劑，其中蛋白自蛋白合成中所包涵之化學前驅體或其他化學品中分離。在一實施例中，語言表述「實質上不含化學前驅體或其他化學品」包括具有小於約 30% (以乾重量計)化學前驅體或非 VISTA 化學品、更佳小於約 20%化學前驅體或非 VISTA 化學品、又更佳小於約 10%化學前驅體或非 VISTA 化學品且最佳小於約 5%化學前驅體或非 VISTA 化學品之 VISTA 蛋白製劑。

【0175】 如本文所用之疾病之「症狀」廣泛地係指患者所經歷且指示疾病之任何病態現象或偏離正常之結構、功能或感覺。

【0176】 如本文所用之「T細胞」廣泛地係指CD4+ T細胞及CD8+ T細胞。術語T細胞亦包括T輔助1型T細胞及T輔助2型T細胞。

【0177】 如本文所用之「治療(Therapy/therapeutic/treating/treatment)」廣泛地係指治療疾病、阻止或減少疾病或其臨床症狀之發展及/或緩解疾病，致使疾病或其臨床症狀消退。治療涵蓋預防、治療、補救、減少、緩解及/或減輕疾病、徵象及/或疾病之症狀。治療涵蓋緩解正持續疾病徵象及/或症狀(例如發炎、疼痛)之患者的徵象及/或症。治療亦涵蓋「預防」。用於治療目的之術語「減少」廣泛地係指臨床上顯著減少徵象及/或症狀。治療包括治療反覆或復發之徵象及/或症狀(例如發炎、疼痛)。治療涵蓋(但不限於)任意次數地排除徵象及/或症狀外觀以及減少現有的徵象及/或症狀及消除現有的徵象及/或症狀。治療包括治療慢性疾病(「維持」)及急性疾病。例如，治療包括治療或預防徵象及/或症狀(例如發炎、疼痛)的反覆或復發。

【0178】 如本文所用之「Treg細胞」(有時亦稱為抑制因子T細胞或誘導性Treg細胞或iTreg)係指調節免疫系統且維持對自身抗原之耐受性且可終止自體免疫性疾病之T細胞亞群。$Foxp3^+$ $CD4^+CD25^+$調節性T細胞(Treg)對於在正常條件下維持外周耐受係重要的。

【0179】 如本文所用之「跨膜結構域」廣泛地係指橫跨質膜之長度為約15個胺基酸殘基之胺基酸序列。跨膜結構域更佳包括約至少20、25、30、35、40或45個胺基酸殘基且橫跨質膜。跨膜結構域富集疏水性殘基且通常具有a-螺旋結構。在一實施例中，跨膜結構域之至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或95%以上之胺基酸為疏水性的，例如白胺酸、異白胺酸、酪胺

酸或色胺酸。跨膜結構域例如在 Zagotta 等人 *Annu. Rev. Neurosci*. 19:235-263 (1996)中描述。

【0180】 如本文所用之「轉基因動物」廣泛地係指非人類動物，較佳為哺乳動物，更佳為小鼠，其中動物之一或多個細胞包括「轉基因」。術語「轉基因」係指整合至產生轉基因動物之細胞基因體中及保留在成熟動物基因體中例如用於引導經編碼之基因產物在轉基因動物之一或多種細胞類型或組織中表現的外源性 DNA。

【0181】 如本文所用之「無反應性」廣泛地係指免疫細胞對刺激，例如及對經由活化受體或細胞激素之刺激的折射性。無反應性例如可因暴露於免疫抑止劑或高劑量之抗原而發生。

【0182】 如本文所用之「可變區」或「VR」廣泛地係指在抗體與抗原之結合中直接涉及之抗體中的每一對輕鏈及重鏈中的結構域。每個重鏈一端具有可變結構域(V_H)，之後為多個恆定域。每個輕鏈一端具有可變結構域(V_L)且另一端具有恆定域；輕鏈之恆定域與重鏈之第一恆定域對準且輕鏈可變結構域與重鏈之可變結構域對準。

【0183】 如本文所用之「載體」廣泛地係指能夠運輸其所連接之另一核酸分子的核酸分子。一種類型之載體為「質體」，其係指其中可接合其他 DNA 區段之圓形雙鏈 DNA 環。另一種類型之載體為病毒載體，其中其他 DNA 區段可接合至病毒基因體中。某些載體能夠在其引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製來源之細菌載體及附加型哺乳動物載體)。其他載體(例如非附加型哺乳動物載體)在引入宿主細胞時整合至宿主細胞之基因體中，且由此與宿主基因體一起複製。此外，某些載體能夠引導其可操作性

地連接之基因的表現。載體在本文中稱為「重組表現載體」或簡稱為「表現載體」。一般而言，用於重組 DNA 技術中之表現載體常為質體之形式。在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用，因為質體係最常用形式之載體。然而，本發明欲包括該等其他形式之表現載體，諸如病毒載體(例如，複製缺陷型逆轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)，其發揮等效功能。該等技術及程序通常根據此項技術中熟知且如在本說明書通篇中所引用及論述之各種通用及更具體之參考文獻中所述之習知方法來進行。參見例如 Sambrook 等人 *Molec. Cloning: Lab. Manual* [第 3 版] Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)。標準技術可用於重組 DNA、寡核苷酸合成及組織培養與轉型(例如電穿孔、脂轉染)。酶促反應及純化技術可根據製造商之說明或如此項技術中通常實施或如本文中所述來進行。

【0184】 儘管已定義本申請案中所用之某些術語及短語，下文進一步描述本發明所涵蓋之抗-VISTA 抗體及抗原結合抗體片段及其產生方法及用途。

【0185】 本發明係關於包含結合至 T 細胞活化之 V 結構域 Ig 抑制因子(VISTA)之抗原結合區的抗體及抗體片段。VISTA 為負性抑止免疫反應之檢查點調節因子。參見 Wang 等人,「VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses,」*J. Exp. Med.*, 208(3) 577-92 (2011)。此蛋白在正常人類嗜中性白血球、單核細胞及 T 細胞子集上表現。另外，食蟹猴細胞以與正常人類細胞類似之模式表現 VISTA。VISTA 亦在例如癌症患者之外周血液細胞中表現。

【0186】 根據本發明，拮抗劑抗-VISTA 抗體或抗體片段與 VISTA 之結合將拮抗 VISTA 對免疫性之至少一種作用，由此抑止 VISTA 對免疫性之抑止

作用，例如 T 細胞免疫及/或細胞激素表現。相比而言，根據本發明，促效劑抗-VISTA 抗體或抗體片段與 VISTA 之結合將刺激、引發或模擬 VISTA 對免疫性之至少一種作用，由此促進 VISTA 對免疫性之至少一種抑止作用，例如抑止 T 細胞免疫或抑止特異性促炎性細胞激素之表現或其對某些化學引誘劑及趨化因子之表現的促進作用。

【0187】 該等抗體片段包括例如 Fab、$F(ab')_2$ 及 scFv 抗體片段。該等抗體或抗體片段可包含抗體恆定區或其片段或變異體。該等抗體及抗體片段包括結合至在造血及其他細胞(例如骨髓細胞及/或淋巴細胞、單核細胞、嗜中性白血球、T 細胞、天然殺手(NK)細胞、天然殺手 T (NKT)細胞、腫瘤細胞)上及/或在腫瘤微環境(TME)中表現之 VISTA 蛋白的彼等抗體及抗體片段。腫瘤微環境係腫瘤之細胞環境。其可包括周圍免疫細胞、纖維母細胞、血管、其他細胞、信號轉導分子及細胞外基質。

【0188】 阻斷或抑制 VISTA 之作用的抗體可用於增強人類免疫反應，尤其對惡性腫瘤及感染之免疫反應。相比而言，刺激 VISTA(諸如可溶性 VISTA)之分子(例如 VISTA-Ig)及本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體及片段可用於抑止不需要之人類免疫反應(諸如自體免疫、過敏性、GVHD、敗血症)或不利之發炎免疫反應。

【0189】 本申請提供新穎拮抗劑及促效劑抗人類 VISTA 抗體，包括包含與具有圖 4 中所示序列之任何抗人類 VISTA 抗體相同之 CDR 的彼等抗體。儘管在本發明之前，文獻中已報導多種拮抗劑抗人類 VISTA 抗體，但尚未報導促效性抗人類 VISTA 抗體或抗體片段。

【0190】 如下文之實驗性實例中所揭示，本發明人初始產生了 2 種源自鼠科抗人類 VISTA 抗體(具有圖 4 中之序列之 1E8)之嵌合抗人類 VISTA 抗體，其分別含有未經修飾之 IgG2 人類恆定區或 IgG2 恆定區，其中位於 κ 鏈之 127 位之半胱胺酸殘基變為絲胺酸殘基。如本文引用之實例及圖中所示，發現兩種抗體均刺激或模擬 VISTA 對免疫性之抑止作用，此至少係基於(i)其減少某些促炎性細胞激素(諸如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-17、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及腫瘤壞死因子-α (TNF-α))之表現以及減少某些趨化因子或化學引誘劑(諸如 KC (角質細胞衍生之趨化因子)或 MIP-2 (巨噬細胞發炎性蛋白-2))之表現；(ii)抑止 GVHD 模型中之 T 細胞活性；及(iii)抑止 CD3 驅使之 T 細胞反應的能力。

【0191】 另外，在分離該 2 種促效劑抗體之後，使用類似方法已獲得另外 10 種含有人類 IgG2 恆定區或 Fc 區之嵌合促效劑抗人類 VISTA 抗體。該等抗體源自在本文中稱為 GG8、VSTB95 (INX903)、VSTB103 (INX904)、VSTB53 (INX905)、VSTB92(INX908)、VSTB50(INX900)、VSTB56(INX901)、VSTB63(INX902)、VSTB54(INX906)及 VSTB66(INX907)(具有圖 4 中之序列)之抗體。

【0192】 特定而言，該等嵌合抗人類 VISTA 抗體具有圖 4 中所示之可變序列及人類 IgG2 恆定區。如下文彙總表 1 及 2 中所報導，當藉由使用抗體分箱(antibody binning)評估時，發現該等抗人類 VISTA 抗體結合至 2 種不同之抗原決定基組，指定為組 1 及組 2。如圖 4 中所示，對應於組 2 之抗原決定基包括在人類 VISTA 中存在之 2 種不同肽(亦即 NLTLLDSGL 及 VQTGKDAPSNC)中之殘基。

【0193】 如下文表 1 及 2 中所示，發現該等 12 種不同之抗人類 VISTA 抗體在至少一種免疫抑止模型具有免疫抑止性且多種抗體在若干種免疫抑止模型中具有免疫抑止性。特定而言，INX905、INX908、INX901、INX902 及 INX906 在 2 種不同之分析格式中展示免疫抑止性。儘管所有該等抗體均具有免疫抑止性且似乎引發、促進或刺激 VISTA 之免疫抑止作用，但 INX901、INX902 及 INX906 及 INX908 似乎最具免疫抑止性。

【0194】 又，包含含有圖 4 中所示之其他抗-VISTA 抗體之可變序列的人類 IgG2 恆定域之其他嵌合抗人類 VISTA 抗體將根據其免疫抑止特性及其刺激或模擬人類 VISTA 之免疫抑止及其他作用之能力來進行篩檢。基於迄今獲得之結果，此篩檢應識別其他促效劑抗人類 VISTA 抗體，尤其結合相同抗原決定基之彼等抗體。另外，根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體已證實在多種自體免疫及發炎性動物疾病模型中有效(免疫抑止)，包括關節炎、狼瘡或 SLE、GVHD、發炎性腸病(IBD)或結腸炎、慢性及急性感染性疾病或肝毒性及牛皮癬動物模型。基於以上內容，本發明之抗人類 VISTA 促效劑抗體應適用於治療性及預防性地治療自體免疫、過敏性及發炎性病況。

【0195】 如所示，具有圖 4 中所示序列之嵌合 IgG2 抗人類 VISTA 抗體已展示在不同免疫抑止模型中具有免疫抑止性。此外，該等抗體以特異性之免疫調節方式引發該等免疫抑止作用，而非藉由實現損耗特異性類型之 T 細胞或藉由一般而言之損耗 T 細胞。

【0196】 如實例中進一步所示，鉸鏈區中含有突變之嵌合 IgG2 促效性抗人類 VISTA 抗體對免疫性引發實質上相同之抑止作用，亦即 IgG2 恆定區

內之突變在測試實驗條件下似乎並未引發對抑止作用的增強。相反，IgG2A 與 IgG2 B 兩種形式及其混合物引發相同之免疫抑止作用。另外，基於實例中揭示之實驗，似乎 FcγR 結合可有助於本發明之抗人類 VISTA 抗體之促效劑特性。特定而言，發現包涵靜默 IgG2 恆定區消除了所測試促效劑抗體之免疫抑止特性。基於該等結果，假定一或多個 FcγR 可影響該等抗體之促效性特性且特定而言假定在本發明之促效劑抗體之促效劑特性中可能涉及 FcγRIIA (CD32 或 CD32A)或 FcγRIIB (CD32B)結合。

【0197】 使用該等相同方法，預期可獲得其他促效劑抗人類 VISTA IgG2 抗體，例如源自具有圖 4 中所示序列之抗人類 VISTA 抗體之其他抗體。如所提及，迄今已獲得 12 種促效劑抗人類 VISTA 抗體，包括具有圖 4 中所含序列之彼等抗體。基於該等結果，預期可產生其他促效性抗人類 VISTA 抗體且展示免疫抑止性。亦預期可產生結合至相同或重疊抗原決定基及/或與含有圖 4 中所示序列之任何抗體競爭之其他促效性抗人類 VISTA 抗體。在例示性實施例中，該等抗體將結合至對應於組 1 或組 2 抗體之抗原決定基或將與該等抗體競爭結合至人類 VISTA。

【0198】 此項技術中已知用於識別抗體所結合之特異性抗原決定基之方法。在操作實例中，申請人揭示對由根據本發明之多種抗-VISTA 抗體所結合之抗原決定基的說明。因此，在例示性實施例中，根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體將包含 A 形式、B 形式或上述之混合物的 IgG2 恆定區或其片段。在例示性實施例中，該等抗體將結合至一或多個 FcγR，例如其將結合至與完整或野生型人類 IgG2 Fc 區相同之 FcγR。在其他例示性實施例中，抗體將結合至 CD32 (CD32A 及/或 CD32B)。此可藉由使用結合至

CD32 (CD32A 及/或 CD32B)之野生型或經修飾 IgG2 恆定區來實現。此外，促效劑抗體可經修飾以合併另一多肽，諸如結合至 FcγR (諸如 CD32A 及/或 CD32B)之另一 Fc 多肽或抗原結合區。

【0199】 本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體中所含之 IgG2 Fc 或恆定區視情況可經修飾，例如用以改變效應功能，例如用以改變 FcR 結合、FcRN 結合、補體結合、糖基化及其類似功能。特定而言，本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體中所含之 IgG2 Fc 或恆定區視情況可藉由轉化位於 27 位之半胱胺酸或進一步視情況藉由將例如鉸鏈區中之另一半胱胺酸殘基或其他殘基轉化為另一胺基酸(例如絲胺酸)來進行修飾。下文揭示其他可能之 Fc 修飾。

【0200】 該等 VISTA 促效劑抗體可用於治療或預防疾病病況或用於治療或減少、緩解在治療或預防病況中與其相關之病理學作用(例如發炎)，其中抑止 T 細胞免疫或表現促炎性細胞激素及/或增加趨化因子及化學引誘劑之表現在治療或預防上均係有益的。該等病況特定而言包括自體免疫、過敏、發炎性病症、敗血症、GVHD 及用於抑制針對移植細胞、組織或器官之非吾人所樂見之 T 細胞免疫反應，諸如 CAR-T 細胞或基因療法構築體或其所含之細胞。

【0201】 如所提及，可使用根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體治療性或預防性地治療之例示性病況包括自體免疫病況、過敏性病況、發炎性病況、GVHD、移植及敗血症。如所提及，根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體已展示治療有效且在多種動物疾病模型中具有免疫抑止性，該等動物疾病模型包括關節炎、發炎性腸病(IBD)、狼瘡、GVHD、慢性急性感染/

肝毒性及牛皮癬疾病模型。因此，本發明之抗體應良好適用於治療病況，其中抑止免疫性，尤其 T 細胞免疫在治療上係需要的。

A. 促效性或拮抗性抗人類 VISTA 抗體及片段在治療及診斷中之用途

【0202】 根據本發明之含有促效劑之組合物可用於抑制 T 細胞免疫及用於治療此組合物在其中治療有利之病況，諸如自體免疫性、過敏性或發炎性病況。該等組合物將包含在有需要之受檢者體內有效抑止 T 細胞活化或增殖或 VISTA 之細胞激素表現或其他作用之量的根據本發明之促效劑抗體或抗體片段。該等自體免疫、發炎性及過敏性病況包括例如關節炎病況，諸如 RA、牛皮癬性關節炎、牛皮癬、硬皮病、多發性硬化、狼瘡、IBD、ITP、糖尿病、GVHD、類肉瘤病、過敏性哮喘、肝炎相關之肝毒性，且用於抑制針對移植細胞、組織或器官之非吾人所樂見之 T 細胞免疫反應，諸如 CAR-T 細胞或基因療法構築體或其所含之細胞及其類似物。

【0203】 本發明之抗體可單獨或與其他治療劑(尤其其他免疫抑止劑分子)組合用於其中之特定病況包括後天性免疫缺失症(AIDS)、後天性脾萎縮、急性前部葡萄膜炎、急性播散性腦脊髓炎(ADEM)、急性痛風性關節炎、急性壞死性出血性白質腦炎、急性或慢性鼻竇炎、急性化膿性腦膜炎(或其他中樞神經系統發炎性病症)、急性嚴重發炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、腎上腺炎、成人發作型糖尿病(II 型糖尿病)、成人發作型特發性副甲狀腺低能症(AOIH)、無 γ 球蛋白血症、無顆粒白血球增多症、血管炎(包括血管炎，視情況為大血管血管炎，視情況為風濕性多肌痛及巨細胞(高安氏(Takayasu's))關節炎)、過敏性病況、過敏性接觸性皮炎、過敏性皮炎、過敏性肉芽腫血管炎、過敏性過敏病症、過敏性神經炎、過敏性反應、斑禿、

全禿、奧爾波特氏症候群(Alport's syndrome)、肺泡炎(視情況為過敏性肺泡炎或纖維性肺泡炎)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、類澱粉變性病、肌萎縮性側索硬化(ALS；盧伽雷氏病(Lou Gehrig's disease))、嗜酸性粒細胞相關病症(視情況為嗜酸性粒細胞增多症)、過敏性反應、強直性脊椎炎、血管擴張、抗體介導之腎炎、抗-GBM/抗 TBM 腎炎、抗原-抗體複合物介導之疾病、抗腎小球基底膜疾病、抗磷脂抗體症候群、抗磷脂質症候群(APS)、口瘡、口瘡口炎、再生不良性貧血、心律不整、動脈硬化、動脈硬化性病症、關節炎(視情況為類風濕性關節炎，諸如急性關節炎或慢性類風濕性關節炎)、慢性進行性關節炎(arthritis chronica progrediente)、變形性關節炎、蛔蟲病、魶黴瘤、含有嗜酸性白血球之肉芽腫瘤、魶黴病、無精子產生症(aspermiogenegenese)、哮喘(視情況為細支氣管哮喘、支氣管性哮喘或自體免疫哮喘)、毛細血管擴張性失調、共濟失調硬化症、動脈粥樣硬化、自閉症、自體免疫血管性水腫、自體免疫再生不良性貧血、自體免疫萎縮性胃炎、自體免疫糖尿病、睪丸及卵巢之自體免疫疾病(包括自體免疫睪丸炎及卵巢炎)、與膠原病相關之自體免疫病症、自體免疫自主神經障礙、自體免疫耳病(視情況為自體免疫內耳病(AGED))、自體免疫內分泌疾病(包括甲狀腺炎，諸如自體免疫甲狀腺炎)、自體免疫腸病症候群、自體免疫性腺衰竭、自體免疫聽覺損失、自體免疫溶血反應、自體免疫肝炎、自體免疫肝病、自體免疫高脂血症、自體免疫免疫缺乏、自體免疫內耳病(AIED)、自體免疫心肌炎、自體免疫嗜中性球減少症、自體免疫胰臟炎、自體免疫多內分泌病變、自體免疫 I 型多腺性症候群、自體免疫視網膜病變、自體免疫血小板減少性紫癜(ATP)、自體免疫甲狀腺疾病、自體免疫蕁麻疹、自體免疫介

導之胃腸疾病、軸突及神經元神經病、巴洛病(Balo disease)、貝賽特氏病(Behçet's disease)、良性家族性及缺血性再灌注損傷、良性淋巴細胞血管炎、伯格氏病(Berger's disease)(IgA 腎病變)、養鳥人肺、失明、伯克氏病(Boeck's disease)、閉塞性細支氣管炎(非移植)相應的 NSIP、支氣管炎、支氣管肺麴菌病、布魯頓氏症候群(Bruton's syndrome)、大皰性類天疱瘡、卡普蘭氏症候群(Caplan's syndrome)、心肌症、心血管缺血、卡斯特曼氏症候群(Castleman's syndrome)、乳糜瀉、口炎性腹瀉(麩質性腸病)、小腦變性、腦缺血及伴隨有血管形成之疾病、查加斯病(Chagas disease)、通道病(視情況為癲癇、CNS 之通道病)、脈絡膜視網膜炎、脈絡膜炎、自體免疫血液病、慢性活動性肝炎或自體免疫慢性活動性肝炎、慢性接觸性皮炎、慢性嗜酸細胞性肺炎、慢性疲勞症候群、慢性肝炎、慢性過敏性肺炎、慢性發炎性關節炎、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病(CIDP)、慢性難治性發炎、慢性皮膚黏膜念珠菌病、慢性神經病、視情況 IgM 多發性神經病或 IgM 介導之神經病、慢性阻塞性氣道疾病、慢性肺發炎性疾病、慢性復發性多灶性骨髓炎(CRMO)、慢性甲狀腺炎(橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis))或亞急性甲狀腺炎、查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性類天疱瘡/良性黏膜類天疱瘡、CNS 發炎性病症、CNS 血管炎、乳糜瀉、科幹症候群(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、息肉狀結腸炎、結腸炎(諸如潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis))、潰瘍性結腸炎(colitis ulcerosa)、膠原性結腸炎、涉及 T 細胞浸潤及慢性發炎反應之病況、先天性心臟傳導阻滯、先天性風疹感染、庫姆氏試驗陽性貧血(Coombs positive anemia)、冠狀動脈疾病、柯薩奇心肌炎(Coxsackie myocarditis)、CREST 症候群(鈣質沈著、雷諾現象

(Raynaud's phenomenon))、克羅恩氏病(Crohn's disease)、冷凝球蛋白血症、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、睫狀體炎(視情況為慢性睫狀體炎、異時性睫狀體炎、虹膜睫狀體炎或富克斯睫狀體炎(Fuch's cyclitis)、囊腫性纖維化、細胞激素誘發之毒性、失聰、退化性關節炎、脫髓鞘病(視情況為自體免疫脫髓鞘病、脫髓鞘神經病)、登革病、疱疹樣皮炎及異位性皮炎、皮炎(包括接觸性皮炎)、皮肌炎、伴有急性發炎組分之皮膚病、德維克氏病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、糖尿病性大動脈病症、糖尿病性腎病變、糖尿病性視網膜病變、先天性純紅細胞再生障礙性貧血(Diamond Blackfan anemia)、瀰漫性間質性肺纖維化、擴張型心肌症、盤狀狼瘡、涉及白血球滲出之疾病、卓斯勒症候群(Dressler's syndrome)、掌腱膜攣縮症(Dupuytren's contracture)、埃可病毒感染、濕疹(包括過敏性或異位性濕疹)、腦炎(諸如拉斯姆森氏腦炎(Rasmussen's encephalitis)及邊緣及/或腦幹腦炎)、腦脊髓炎(視情況為過敏性腦脊髓炎或腦脊髓炎過敏及實驗性過敏性腦脊髓炎(EAE))、動脈內增生症、心內膜炎、內分泌性眼病、子宮內膜異位症、心內膜心肌纖維化、晶狀體過敏性眼內炎(endophthalmia phacoanaphylactica)、眼內炎、過敏性腸炎、嗜酸性粒細胞增多-肌痛症候群、嗜酸性筋膜炎、流行性角膜結膜炎、後天性水皰性表皮鬆解症(EBA)、外鞏膜、表層鞏膜炎、艾伯斯坦-巴爾病毒感染(Epstein-Barr virus infection)、持久性隆起紅斑、多形性紅斑、麻風結節性紅斑、結節性紅斑、胎兒紅血球母細胞增多症、食道運動功能障礙、特發性混合型冷球蛋白血症、篩骨、伊文氏症候群(Evan's syndrome)、實驗性過敏性腦脊髓炎(EAE)、因子 VIII 缺失症、農夫肺、發燒肌痛症、費爾蒂症候群(Felty's syndrome)、纖維肌痛、纖維性肺泡炎、絲蟲病、局灶節

段性腎小球硬化症(FSGS)、食物中毒、前額、胃萎縮、巨細胞關節炎(顳關節炎)、巨細胞肝炎、巨細胞多肌痛、腎小球腎炎、絲球體腎炎(GN)(其伴有及不伴有腎病症候群，諸如慢性或急性絲球體腎炎(例如原發性 GN))、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、痛風性關節炎、顆粒球輸血相關症候群、肉芽腫病(包括淋巴瘤樣肉芽腫病、伴有多血管炎之肉芽腫病(GPA)、肉芽腫葡萄膜炎)、格里夫氏病(Grave's disease)、格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)、滴狀牛皮癬、血紅蛋白尿症發作(hemoglobinuria paroxysmatica)、黑曼氏病(Hamman-Rich's disease)、橋本氏病、橋本氏腦炎、橋本氏甲狀腺炎、血色素沈著症、溶血性貧血或免疫溶血性貧血(包括自體免疫溶血性貧血(AIHA))、溶血性貧血、血友病 A、亨-舒氏紫癜(Henoch-Schönlein purpura)、妊娠疱疹、人類免疫缺乏病毒(HIV)感染、痛覺過敏、低伽瑪球蛋白血症、性腺功能低下症、副甲狀腺低能症、特發性尿崩症、特發性面癱、特發性甲狀腺低能症、特發性 IgA 腎病變、特發性膜質 GN 或特發性膜質腎病變、特發性腎臟症候群、特發性肺纖維化、特發性口炎性腹瀉、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、IgA 腎病變、IgE 介導之疾病(視情況為過敏性反應及過敏性或異位性鼻炎)、IgG4 相關硬化病、區域性迴腸炎、免疫複合型腎炎、與由細胞激素及 T-淋巴細胞介導之急性及延遲過敏相關之免疫反應、免疫介導之 GN、免疫調節脂蛋白(包括成人或急性呼吸窘迫症候群(ARDS))、包涵體肌炎、感染性關節炎、由於抗精子抗體引起之不孕症、整個或部分葡萄膜發炎、發炎性腸病(IBD)、發炎性過度增殖皮膚病、發炎性肌病、胰島素依賴性糖尿病(1 型)、胰島炎、間質性膀胱炎、間質性肺病、間質性肺纖維化、虹膜炎、缺血性再灌注症、關節發

炎、青少年關節炎、青少年皮肌炎、青少年糖尿病、青少年發作型(I 型)糖尿病(包括小兒胰島素依賴性糖尿病(IDDM))、青少年發作型類風濕性關節炎、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、乾性角膜結膜炎、錐蟲病(kypanosomiasis)、蘭伯特-伊頓症候群(Lambert-Eaton syndrome)、利什曼病(leishmaniasis)、麻風病、白細胞減少症、白細胞黏附缺陷症、白細胞破裂性血管炎、白血球減少症、扁平苔蘚、硬化性苔蘚、木樣結膜炎、線性 IgA 皮膚病、線性 IgA 病(LAD)、呂弗勒氏症候群(Loffler's syndrome)、狼瘡樣肝炎、狼瘡(包括腎炎、腦炎、兒科、非腎性、腎外、盤狀、禿頭症)、狼瘡(SLE)、播散性紅斑狼瘡、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、萊姆病(Lyme disease)、淋巴樣間質性肺炎、瘧疾、雄性及雌性自體免疫性不育症、上頜骨、中血管炎(包括川崎氏病及結節性多動脈炎)、膜-或膜質增殖性 GN (MPGN)(包括 I 型及 II 型以及快速進行性 GN)、膜質 GN (膜質腎病變)、美尼爾氏病(Meniere's disease)、腦膜炎、顯微鏡結腸炎、顯微鏡多血管炎、偏頭痛、微小病變性腎病、混合性結締組織病(MCTD)、傳染性單核細胞增多症、蠶食性角膜潰瘍(Mooren's ulcer)、穆-哈二氏病(Mucha-Habermann disease)、多灶性運動神經病、多發性內分泌不足、多器官損傷症候群(諸如敗血症、外傷或出血繼發之彼等多器官損傷症候群)、多器官損傷症候群、多發性硬化(MS)(諸如脊髓-眼睛 MS)、多發性硬化、流行性腮腺炎、肌肉失常、重症肌無力(諸如胸腺瘤相關重症肌無力)、重症肌無力、心肌炎、肌炎、發作性睡病、壞死性小腸結腸炎及透壁性結腸炎及自體免疫發炎性腸病、壞死性、皮膚性或過敏性血管炎、新生兒狼瘡症候群(NLE)、腎病、腎病症候群、神經病、視神經脊髓炎(德維克病(Devic's))、視神經脊髓炎、神經性肌強直、

嗜中性球減少症、非癌性淋巴球增多症、非肉芽腫葡萄膜炎、非惡性胸腺瘤、眼睛及眼眶發炎性病症、眼部疤痕性類天疱瘡、卵巢炎、交感性眼炎、斜視性眼陣攣-肌陣攣症候群(OMS)、斜視性眼陣攣或斜視性眼陣攣肌陣攣症候群(OMS)及感覺神經病、視神經炎或肉芽腫性唇炎、骨關節炎、復發性風濕病、胰臟炎、全血細胞減少症、PANDAS (與鏈球菌相關之小兒科自體免疫神經精神病)、副贅生性小腦變性、副贅生性症候群、副贅生性症候群(包括神經系統副贅生性症候群，視情況為蘭伯特-伊頓肌無力症候群或伊頓-蘭伯特症候群)、寄生蟲病(諸如利什曼原蟲病(Leishmania))、陣發性夜間血紅素尿(PNH)、帕-羅二氏症候群(Parry Romberg syndrome)、睫狀體平坦部炎(外周葡萄膜炎)、帕爾森-特納症候群(Parsonnage-Turner syndrome)、細小病毒感染、類天疱瘡(諸如大皰性類天疱瘡及皮膚類天疱瘡)、天疱瘡(包括尋常天疱瘡)、紅斑性天疱瘡、落葉性天疱瘡、天疱瘡黏液-膜類天疱瘡、天疱瘡、消化性潰瘍、週期性麻痹、外周神經病、靜脈周圍腦脊髓炎、惡性貧血(pernicious anemia/anemia perniciosa)、惡性貧血、晶狀體抗原性葡萄膜炎、肝硬變、POEMS 症候群、結節性多動脈炎(I 型、II 型及 III 型)、原發性慢性多關節炎、多軟骨炎(例如難治性或復發性多軟骨炎)、多內分泌自體免疫性疾病、多內分泌不足、多腺體症候群(視情況為自體免疫多腺體症候群(或多腺體內分泌病變症候群)、風濕性多肌痛、多肌炎、多肌炎/皮肌炎、多發性神經病、急性多發性神經根炎(polyradiculitis acuta)、賁門切開術後症候群、後葡萄膜炎或自體免疫葡萄膜炎、心肌梗塞後症候群、心包切開術後症候群、鏈球菌感染後腎炎、疫苗接種後症候群、早老性癡呆、原發性膽汁性肝硬化、原發性甲狀腺低能症、原發性特發性黏液腺瘤、原發性淋

巴球增多症(其包括單株 B 細胞淋巴球增多症，視情況為良性單株丙種球蛋白症及意義未定之單株丙種球蛋白症)、MGUS、原發性黏液腺瘤、原發進行型 MS (PPMS)及復發緩解型 MS (RRMS)、原發性硬化性膽管炎、孕酮性皮炎、進行性全身性硬化、增殖性關節炎、牛皮癬(諸如斑塊狀牛皮癬)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、肺泡蛋白沈積症、肺浸潤嗜酸性粒細胞增多症、純紅細胞性貧血或發育不全(PRCA)、純紅細胞性發育不全、化膿性或非化膿性鼻竇炎、膿皰性牛皮癬及指甲之牛皮癬、腎盂炎、壞疽性膿皮病、奎爾萬氏甲狀腺炎(Quervain's)、雷諾現象、反應性關節炎、復發性流產、血壓反應降低、交感神經反射障礙症、難治性口炎性腹瀉、瑞特病或症候群(Reiter's disease or syndrome)、復發性多軟骨炎、心肌或其他組織之再灌注損傷、再灌注損傷、呼吸窘迫症候群、不寧腿症候群、視網膜自體免疫、腹膜後纖維化、雷諾氏症候群(Reynaud's syndrome)、風濕性疾病、風濕熱、風濕病、類風濕性關節炎、類風濕性脊椎炎、風疹病毒感染、桑普特氏症候群(Sampter's syndrome)、類肉瘤病、血吸蟲病、施密特症候群(Schmidt syndrome)、SCID 及艾伯斯坦-巴爾病毒相關疾病、鞏膜、鞏膜炎、指趾硬皮病、硬皮病(視情況為全身性硬皮病)、硬化性膽管炎、播散性硬化、硬化症(諸如全身性硬化症)、感覺神經聽覺損失、血液反應陰性脊柱關節病、席漢氏症候群(Sheehan's syndrome)、舒曼氏症候群(Shulman's syndrome)、矽肺病、修格連氏症候群(Sjögren’s syndrome)、精液及睪丸自體免疫、蝶竇炎、史蒂芬斯-強森症候群(Stevens-Johnson syndrome)、僵人(stiff-man 或 stiff-person)症候群、亞急性細菌心內膜炎(SBE)、亞急性皮膚紅斑狼瘡、突發性聽覺損失、蘇薩克氏症候群(Susac's syndrome)、西德納姆氏舞蹈病

(Sydenham's chorea)、交感性眼炎(sympathetic ophthalmia)、全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus，SLE)或全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematodes)、皮膚 SLE、全身性壞死性血管炎、ANCA 相關血管炎(視情況為查格-施特勞斯血管炎或症候群(CSS))、脊髓癆、高安動脈炎(Takayasu's arteritis)、毛細管擴張、顳動脈炎/巨細胞動脈炎、血栓閉塞性脈管炎、血小板減少症(包括血栓性血小板減少性紫癜(TTP)及自體免疫或免疫介導之血小板減少症，諸如特發性血小板減少性紫癜(ITP)，包括慢性或急性 ITP、血小板減少性紫癜(TTP))、甲狀腺中毒症、組織損傷、托洛薩-亨特症候群(Tolosa-Hunt syndrome)、中毒性表皮壞死溶解、中毒性休克症候群、輸血反應、嬰兒短暫性低伽瑪球蛋白血症、橫貫性脊髓炎(transverse myelitis/traverse myelitis)、熱帶肺嗜酸性粒細胞增多症、肺結核、潰瘍性結腸炎、未分化之結締組織疾病(UCTD)、蕁麻疹(視情況為慢性過敏性蕁麻疹及慢性特發性蕁麻疹，包括慢性自體免疫蕁麻疹)、葡萄膜炎、前部葡萄膜炎、葡萄膜視網膜炎、心瓣炎、血管功能障礙、血管炎、椎骨關節炎、囊皰性皮膚病、白癜風、韋格納肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)(伴有多血管炎之肉芽腫病(GPA))、維斯科特-奧爾德里奇症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)或 x 連鎖高 IgM 症候群。

【0204】 相比而言，根據本發明之含有 VISTA 拮抗劑抗體之組合物可用於促進 T 細胞免疫及治療此組合物在其中治療有利之病況，諸如癌症及感染性病況，諸如病毒、細菌、酵母、真菌、原蟲及寄生蟲感染。該等組合物將包含在有需要之受檢者體內有效促進 T 細胞活化或增殖或 VISTA 之細胞激素表現或其他作用之量的根據本發明之拮抗劑。該等癌症病況包括例

如血癌及實性瘤，諸如白血病、淋巴瘤、脊髓發育不良症候群、髓瘤、肺癌及本文確認之其他癌症。

【0205】 應瞭解，本文確認之疾病病況欲為例示性而非詳盡的。

【0206】 本發明之促效劑及拮抗劑可與可在相同或不同時間在相同或不同組合物中投與之其他治療劑組合。例如，本發明之促效劑可在包括投與 PD-1 或 PD-L1 促效劑、CTLA4-Ig、細胞激素、細胞激素促效劑或拮抗劑或另一受體促效劑或拮抗劑之治療方案中投與。

免疫反應之下調

【0207】 上調或增強 VISTA 多肽之抑制功能可用於下調免疫反應。下調可為抑制或阻斷已在發展中之免疫反應的形式，或可涵蓋預防誘發免疫反應。可藉由下調免疫細胞反應或藉由在免疫細胞中誘發特異性無能或通過此兩種方式來抑制活化免疫細胞之功能。例如，VISTA 促效劑抗體可結合至在各種免疫細胞上表現之 VISTA 多肽且由此下調免疫反應。此促效劑抗體可為單特異性或多特異性的，例如其可包含雙特異性抗體，諸如 BiTE。例如，該種抗體可包含 VISTA 抗原結合部分及另一抗原結合部分，例如標靶免疫細胞(例如 T 細胞、B 細胞或骨髓細胞)上之細胞表面受體之抗原結合部分。除包含 VISTA 抗原結合位點以外，該種抗體可包含結合至 B 細胞抗原受體、T 細胞抗原受體或 Fc 或其他受體之結合位點，從而使分子靶向特異性細胞群體。對於雙特異性抗體而言選擇此第二抗原為選擇待標靶之細胞群體提供了靈活性。促進或模擬 VISTA 活性之 VISTA 促效劑抗體可增強 VISTA 與其天然結合伴侶之相互作用。如本文中所揭示，其他人類 VISTA

活化或促效劑抗體可藉由其抑制 T 細胞活性或增殖之能力及/或基於其活體外免疫抑止作用或發炎性、過敏性或自體免疫疾病模型來識別。

【0208】 可採用多種此項技術中識別之細胞活化讀數來量測例如在活化劑存在下之細胞增殖或效應功能(例如抗體產生、細胞激素產生、吞噬作用)。測試抗體刺激或促進人類 VISTA 之作用且由此阻斷此活化作用之能力可易於藉由量測該藥劑影響被量測之增殖或效應功能減少的能力來確定。因此，可藉由量測不同濃度抗原下之細胞激素產生及/或增殖來確定測試抗體具有免疫抑止性及阻斷免疫活化之能力。

【0209】 可藉由共同投與抗原與根據本發明之 VISTA 促效劑抗體來誘發針對特異性抗原之耐受性。例如，可誘發特異性多肽對過敏原或外來多肽之免疫反應的耐受性，對其不利之免疫反應可受到抑制。例如，接受因子 VIII 之患者常產生針對此凝集因子之抗體。共同投與根據本發明之刺激或模擬 VISTA 活性或與其天然結合伴侶之相互作用的 VISTA 促效劑抗體與重組因子 VIII 可抑止此不利之免疫反應。

【0210】 根據本發明之 VISTA 促效劑抗體可與阻斷共刺激受體對免疫細胞之活性或促效另一種免疫抑止性受體或在免疫細胞上表現之配位體之活性的另一種藥劑組合使用來下調免疫反應。例示性分子包括：PD-1、PDL-1 促效劑、可溶形式之 CTLA-4、抗-B7-1 抗體、抗-B7-2 抗體、靶向 LAG-3、TIM-3、BTLA、B7-H4、B7H3 等中之一或多者之拮抗性抗體及/或靶向 CD40、CD137、OX40、GITR、CD27、CD28 或 ICOS 中之一或多者之促效性抗體或其組合。該等部分可組合於單一組合物或化合物中，例如含有根據本發明之 VISTA 促效劑抗體且進一步包含另一種免疫促效劑抗體之雙特

異性抗體，或其可包含含有與另一種免疫抑止性多肽或其他活性劑融合之根據本發明之 VISTA 促效劑抗體的融合多肽。或者，該等部分可在相同或不同組合物中以單獨或離散之實體(同時或相繼)投與來下調受檢者中由免疫細胞介導之免疫反應。

【0211】 可與根據本發明之 VISTA 促效劑抗體組合之特異性免疫抑制分子之實例包括阻斷共刺激信號(例如針對 CD28 或 ICOS)之抗體、經由 CTLA4 活化抑制信號之抗體及/或針對其他免疫細胞標記(例如針對 CD40、CD40 配位體或細胞激素)、融合蛋白(例如 CTLA4-Fc 或 PD-1-Fc)及免疫抑止性藥物(例如雷帕黴素(rapamycin)、環孢素 A 或 FK506)之抗體。

【0212】 在另一實施例中，含有根據本發明之 VISTA 促效劑抗體之雙特異性抗體適用於靶向特異性細胞群體，例如使用僅在某些類型細胞(例如 B 淋巴細胞、單核細胞、樹突細胞或郎格罕細胞)上發現之標記。藉由活化 VISTA 活性或 VISTA-免疫細胞相互作用下調免疫反應(且因此刺激 VISTA 之負信號轉導功能)適用於例如在組織、皮膚及器官移植、在移植物抗宿主疾病(GVHD)或過敏症或在諸如全身性紅斑狼瘡、IBD、RA、牛皮癬及多發性硬化之自體免疫及發炎性疾病之情形中下調免疫反應。例如，阻斷免疫細胞功能導致組織移植中之組織破壞減少。通常在組織移植中，經由其被免疫細胞識別為外來者而引起移植之排斥反應，繼而為破壞移植之免疫反應。在移植之前或在移植時單獨或與另一種下調劑組合向免疫細胞投與促進 VISTA 之活性或 VISTA 與其天然結合伴侶之相互作用的分子可抑制產生共刺激信號。此外，促進 VISTA 活性亦可足以為免疫細胞提供能量，由此在受檢者體內誘發耐受性。

【0213】 為了在某些疾病或某些受檢者中實現足夠之免疫抑止或耐受性，有必要阻斷其他分子之共刺激功能。例如，可能需要藉由在移植之前或在移植時投與可溶形式之肽組合來阻斷 B7-1 及 B7-2 之功能，其中該肽組合具有該等抗原或阻斷抗體各自針對該等抗原之活性(單獨或一起在單一組合物中)。或者，可能需要促進 VISTA 之抑制活性且進一步抑制 B7-1 及/或 B7-2 之共刺激活性。

【0214】 本發明之抗人類 VISTA 促效劑抗體尤其適用於治療自體免疫疾病。許多自體免疫病症係針對自身組織具有反應性且促進產生在疾病病理中涉及之細胞激素及自身抗體的免疫細胞不當活化之結果。防止自身反應性免疫細胞活化可減少或消除疾病症狀。投與本發明之促進 VISTA 活性或 VISTA 與其天然結合伴侶之相互作用的抗人類 VISTA 促效劑抗體可誘發自身反應性免疫細胞之抗原特異性耐受性，此可導致對疾病之長期緩解。另外，共同投與藉由破壞 B7 分子之受體-配位體相互作用來阻斷免疫細胞共刺激之藥劑與共刺激受體可適用於抑制免疫細胞活化，從而防止產生在疾病過程中可能涉及之自身抗體或細胞激素。

【0215】 經由使用本發明之抗人類 VISTA 促效劑抗體刺激 VISTA 活性或 VISTA 與其天然結合伴侶之相互作用來下調免疫反應亦可適用於治療對自體組織之自體免疫侵襲。因此，由自體免疫侵襲(例如心臟病、心肌梗塞或動脈粥樣硬化)引起或惡化之病況可藉由增加 VISTA 活性或 VISTA 與其天然結合伴侶之結合來改善或改良。因此，藉由使用本發明之抗人類 VISTA 促效劑抗體刺激 VISTA 活性或 VISTA 與其反受體之相互作用來調節由自體

免疫侵襲惡化之病況，諸如自體免疫病症(以及諸如心臟病、心肌梗塞及動脈粥樣硬化之病況)在本發明之範疇內。

【0216】 如前文提及，根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體用於預防或緩解自體免疫及發炎性病症之功效可使用人類自體免疫及發炎性疾病之多種良好表徵之動物模型來確定。實例包括鼠科實驗性自體免疫腦炎、MRL/lpr/lpr 小鼠或 NZB 雜合小鼠中之全身性紅斑狼瘡、鼠科自體免疫膠原蛋白關節炎、NOD 小鼠及 BB 大鼠中之糖尿病及鼠科實驗性重症肌無力。參見 Paul 編，*Fundamental Immunology*, Raven Press, New York, 1989，第 840 至 856 頁。

【0217】 抑制免疫細胞活化在治療上進一步適用於治療過敏症及過敏性反應，例如藉由抑制 IgE 產生。本發明之促進或模擬 VISTA 活性或 VISTA 與其天然結合伴侶之相互作用的抗人類 VISTA 促效劑抗體可投與至過敏受檢者以抑制受檢者體內由免疫細胞介導之過敏性反應。刺激 VISTA 活性或與其天然結合伴侶之相互作用可伴隨暴露於過敏原以及適當之 MHC 分子。視過敏原之進入途徑及 IgE 在肥大細胞或嗜鹼細胞上之沈積模式而定，過敏性反應本質上可為全身性或局部性的。因此，可藉由投與本發明之抗人類 VISTA 促效劑抗體局部或全身性地抑制免疫細胞介導之過敏性反應。

選擇結合至相同抗原決定基之抗-VISTA 抗體

【0218】 在某些實施例中，根據本發明之促效性抗-VISTA 抗體具備所需之功能特性，諸如調節免疫刺激及相關功能。如圖 4 中所示及操作實例中所揭示，已闡明根據本發明之多種抗人類 VISTA 促效劑抗體之抗原決定基特異性。由於已發現展示結合至相同抗原決定基之多種抗體具有免疫抑止

性，因此預期可識別結合至相同或重疊抗原決定基之其他 VISTA 促效劑抗體，亦即其將與例示性 VISTA 促效劑抗體所結合之人類 VISTA 多肽之胺基酸殘基中之一或多者相互作用。可選擇具有相同抗原決定基特異性之其他抗體及/或具有與所需抗體交叉競爭結合至 VISTA 抗原之能力的彼等抗體。例如，可使用包含完整 VISTA 多肽(例如，15 聚體)之重疊肽庫或構成含有 VISTA 之所需抗原決定基之一部分的重疊肽庫來確定所需抗體之抗原決定基特異性，且結合至庫中之相同肽或其一或多個殘基之抗體被確定為結合相同之線性或構形抗原決定基。在實例中，使用可用於識別線性及構形抗原決定基之 Pepscan®方法來確定抗原決定基特異性。

根據本發明之促效劑抗體之修飾

【0219】 另外或作為對框架或 CDR 區內進行之修飾的替代方式，根據本發明之至少一些實施例之抗體可經工程化以在 Fc 區內包括修飾，通常用以改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc 受體結合及/或抗原依賴性細胞之細胞毒性。此外，根據本發明之至少一些實施例之抗體可經化學修飾(例如一或多個化學部分可連接至抗體)或經修飾以改變其糖基化，再次改變抗體之一或多種功能特性。下文進一步描述該等實施例。Fc 區中之殘基編號為 Kabat 之 EU 索引的編號。

【0220】 在一實施例中，CH1 之鉸鏈區經修飾以使得鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數量發生改變，例如增加或減少。此方法由 Bodmer 等人在美國專利第 5,677,425 號中進一步描述。CHI 之鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數量發生改變從而例如便於輕鏈及重鏈之組裝或增加或減小抗體之穩定性。

【0221】 在另一實施例中，抗體之 Fc 鉸鏈區發生突變以減小抗體之生物半衰期。更特定言之，向 Fc-鉸鏈片段之 CH2-CH3 結構域界面區中引入一或多個胺基酸突變以使得抗體相對於天然 Fc-鉸鏈結構域 SpA 結合而言具有受損之葡萄球菌蛋白 A (SpA)結合。此方法由 Ward 等人在美國專利第 6,165,745 號中進一步詳細描述。

【0222】 在另一實施例中，抗體經修飾以增加其生物半衰期。各種方法均可能。例如，可引入以下突變中之一或多者：如 Ward 在美國專利第 6,277,375 號中所述之 T252L、T254S 及 T256F。或者，為增加生物半衰期，如 Presta 等人在美國專利第 5,869,046 號及第 6,121,022 號中所述，可改變 CHI 或 CL 區中之抗體以含有來自 IgG 之 Fc 區之 CH2 結構域之兩個環的補救受體結合抗原決定基。

【0223】 又在其他實施例中，藉由以不同之胺基酸殘基取代至少一個胺基酸殘基使 Fc 區發生改變從而改變抗體之效應功能。例如，選自胺基酸殘基 234、235、236、237、297、318、320 及 322 之一或多個胺基酸可經不同之胺基酸殘基取代以使得抗體對效應配位體具有改變之親和力且保留親本抗體之抗原結合能力。親和力發生改變之效應配位體例如可為 Fc 受體或補體之 Cl 組分。此方法由 Winter 等人在美國專利第 5,624,821 號及第 5,648,260 號中進一步詳細描述。

【0224】 在另一實例中，選自胺基酸殘基 329、331 及 322 之一或多個胺基酸可經不同之胺基酸殘基取代以使得抗體具有改變之 C1q 結合及/或減少或消除之補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法由 Idusogie 等人在美國專利第 6,194,551 號中進一步詳細描述。

【0225】 在另一實例中，胺基酸位置 231 及 239 中之一或多個胺基酸殘基可發生改變，從而改變抗體固定補體之能力。此方法由 Bodmer 等人在 PCT 公開案 WO 94/29351 中進一步描述。

【0226】 在又一實例中，藉由修飾以下位置處之一或多個胺基酸來修飾 Fc 區從而增加抗體對 Fγ 受體之親和力：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438 或 439。此方法由 Presta 在 PCT 公開案 WO 00/42072 中進一步描述。此外，已定位人類 IgGl 上關於 FcγRI、FcγRII、FcγRIII 及 FcRn 之結合位點且已描述結合改良之變異體(參見 Shields, R. L.等人(2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604)。256、290、298、333、334 及 339 位置處之特異性突變展示改良與 FcγRIII 之結合。另外，以下組合突變體展示改良 FcγRIII 結合：T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A 及 S298A/E333A/K334A。此外，諸如 M252Y/S254T/T256E 或 M428L/N434S 之突變改良與 FcRn 之結合且增加抗體循環半衰期(參見 Chan CA 及 Carter PJ (2010) *Nature Rev Immunol* 10:301-316)。

【0227】 在又一實施例中，抗體可經修飾以消除活體內 Fab 臂交換。特定而言，此過程涵蓋其他 IgG4 抗體之間之 IgG4 半分子交換(一個重鏈加一個輕鏈)，其有效產生功能單價之 b 特異性抗體。對重鏈之鉸鏈區及恆定域之

突變可消除此交換(參見 Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105:9-19)。

【0228】 在又一實施例中，抗體之糖基化經修飾。例如，可產生無糖基化之抗體(亦即，抗體缺少糖基化)。糖基化可發生改變以例如增加抗體對抗原之親和力。該等碳水化合物修飾例如可藉由改變抗體序列內之一或多個糖基化位點來實現。例如，可進行一或多個胺基酸取代，導致消除一或多個可變區框架糖基化位點，從而消除此位點處之糖基化。該無糖基化作用可增加抗體對抗原之親和力。該方法由 Co 等人在美國專利第 5,714,350 號及第 6,350,861 號中進一步詳細描述。

【0229】 另外或或者，可產生具有改變類型糖基化之抗體，諸如岩藻糖基殘基之量減少之次岩藻糖基化抗體或平分 GlcNac 結構增加之抗體。該等改變之糖基化模式已證實增加抗體之 ADCC 能力。該等碳水化合物修飾例如可藉由在具有改變之糖基化機制之宿主細胞中表現抗體來實現。具有改變之糖基化機制之細胞已在此項技術中描述且可用作在其中表現根據本發明之至少一些實施例之重組抗體從而產生具有改變之糖基化之抗體的宿主細胞。例如，細胞株 Ms704、Ms705 及 Ms709 缺少岩藻糖基轉移酶基因 FUT8 (一種(1,6)岩藻糖基轉移酶)，使得在 Ms704、Ms705 及 Ms709 細胞株中表現之抗體在其碳水化合物上缺少岩藻糖。藉由使用兩個置換型載體靶向破壞 CHO/DG44 細胞中之 FUT8 基因來產生 Ms704、Ms705 及 Ms709 FUT8 細胞株(參見 Yamane 等人及 Yamane-Ohnuki 等人之美國專利公開案第 20040110704 號(2004) *Biotechnol Bioeng* 87:614-22)。作為另一實例，Hanai 等人之 EP 1,176,195 描述一種具有功能破壞 FUT8 基因之細胞株，其編碼岩

藻糖基轉移酶，從而使得在該細胞株中表現之抗體藉由減少或消除 1,6 鍵相關酶而展示次岩藻糖基化作用。Hanai 等人亦描述對於岩藻糖與結合至抗體之 Fc 區之 N-乙醯基葡糖胺加成具有低酶活性或不具有酶活性之細胞株，例如大鼠骨髓瘤細胞株 YB2/0 (ATCC CRL 1662)。Presta 之 PCT 公開案 WO 03/035835 描述一種變異體 CHO 細胞株、Lecl3 細胞，其使岩藻糖附接至 Asn(297)連接之碳水化合物之能力減小，亦導致在此宿主細胞中表現之抗體之次岩藻糖基化作用(亦參見 Shields, R. L.等人(2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740)。Umana 等人之 PCT 公開案 WO 99/54342 描述經工程化以表現修飾糖蛋白之糖基轉移酶(例如 P(l,4)-N-乙醯基葡糖胺基轉移酶 III (GnTIII))的細胞株，以使得在工程化之細胞株中表現之抗體展示增加之平分 GlcNac 結構，此導致抗體之 ADCC 活性增加(亦參見 Umana 等人(1999) *Nat. Biotech.* 17: 176-180)。或者，可使用岩藻糖苷酶裂解抗體之岩藻糖殘基。例如，岩藻糖苷酶 α-L-岩藻糖苷酶自抗體移除岩藻糖基殘基(Tarentino, A. L. 等人(1975) *Biochem.* 14:5516-23)。

【0230】 本發明涵蓋之本文中對抗體之另一種修飾為聚乙二醇化或加成其他水溶性部分(通常為聚合物)，例如用以增強半衰期。抗體可經聚乙二醇化以例如增加抗體之生物學(例如血清)半衰期。為了使抗體聚乙二醇化，通常使抗體或其片段與聚乙二醇(PEG)(諸如 PEG 之反應性酯或醛衍生物)在一或多個 PEG 基團連接至抗體或抗體片段之條件下反應。聚乙二醇化較佳經由與反應性 PEG 分子(或類似之反應性水溶性聚合物)醯化反應或烷基化反應來進行。如本文所用之術語「聚乙二醇」欲涵蓋已用於衍生其他蛋白之任何形式之 PEG，諸如單(Ci-Cio)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-順

丁烯二醯亞胺。在某些實施例中，欲經聚乙二醇化之抗體為非糖基化抗體。用於聚乙二醇化蛋白之方法在此項技術中已知且可適用於根據本發明之至少一些實施例之抗體。參見例如 Nishimura 等人之 EP 0 154 316 及 Ishikawa 等人之 EP 0 401 384。

工程化抗體之方法

【0231】 在某些實施例中，根據本發明之具有 V_H 及 V_L 序列之促效劑抗-VISTA 抗體可藉由修飾 V_H 及/或 V_L 序列或與其連接之恆定區而分別用於產生新的抗-VISTA 抗體。因此，在根據本發明之至少一些實施例之另一態樣中，根據本發明之至少一些實施例之抗-VISTA 抗體之結構特徵用於產生保留根據本發明之至少一些實施例之抗體之至少一種功能特性(諸如結合至人類 VISTA)的結構相關抗-VISTA 抗體。例如，如上文論述，一種 VISTA 抗體或其突變之一或多個 CDR 區可與已知框架區及/或其他 CDR 重組組合以產生根據本發明之至少一些實施例之其他重組工程化抗-VISTA 抗體。其他類型之修飾包括前述部分中所述之彼等修飾。用於工程化方法之起始材料為本文提供之 V_H 及/或 V_L 序列中之一或多者或其一或多個 CDR 區。為了產生工程化之抗體，不必要實際上製備(亦即，表現為蛋白)具有本文提供之 V_H 及/或 V_L 序列中之一或多者或其一或多個 CDR 區之抗體。相反，序列中所含之資訊用作起始材料來產生源自初始序列之「第二代」序列，且隨後製備該等「第二代」序列並表現為蛋白。

【0232】 可使用標準分子生物技術來製備及表現經改變之抗體序列。由改變之抗體序列編碼之抗-VISTA 抗體較佳為分別保留由本文之方法產生且具有本文提供之序列的抗-VISTA 抗體之一種、一些或所有功能特性之抗體，

該等功能特性包括以特異性 K_D 水準或低於此 K_D 水準結合至 VISTA 抗原及/或調節免疫反應及/或選擇性地結合至例如表現 VISTA 抗原之所需標靶細胞。

【0233】 可使用此項技術中可得及/或在本文中描述之標準分析來評估經改變抗體之功能特性。在根據本發明之至少一些實施例之工程化抗體之方法的某些實施例中，突變可隨機或選擇性地連同所有或部分抗-VISTA 抗體編碼序列一起引入，且可根據結合活性及/或其他所需之功能特性來篩檢所得經修飾之抗-VISTA 抗體。

【0234】 此項技術中已描述突變方法。例如，Short 之 PCT 公開案 WO 02/092780 描述使用飽和突變、合成性接合組裝或其組合來產生及篩檢抗體突變之方法。或者，Lazar 等人之 PCT 公開案 WO 03/074679 描述使用計算機篩檢方法最優化抗體之理化特性之方法。

編碼抗體之核酸分子

【0235】 本發明進一步提供編碼根據本發明之抗-VISTA 抗體或其片段或結合物之核酸。該等核酸可存在於完整細胞中、細胞溶解物中或經部分純化或實質上純之形式中。當藉由標準技術，包括此項技術中熟知之鹼/SDS 處理、CsCl 分帶、管柱層析、瓊脂糖凝膠電泳及其他技術進行純化以除去其他細胞組分或其他污染物(例如其他細胞核酸或蛋白)時，核酸為「經分離」或「致使成為實質上純的」。參見 F. Ausubel 等人編. (1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing 及 Wiley Interscience, New York。根據本發明之至少一些實施例之核酸例如可為 DNA 或 RNA，且可含有或不含內含子序列。在一較佳實施例中，核酸為 cDNA 分子。

【0236】 可使用標準分子生物技術獲得根據本發明之至少一些實施例之核酸。對於由融合瘤(例如，如下文進一步描述由帶有人類免疫球蛋白基因之轉基因小鼠製備之融合瘤)表現之抗體而言，可藉由標準 PCR 擴增或 cDNA 選殖技術獲得編碼由融合瘤製得之抗體之輕鏈及重鏈的 cDNA。對於由免疫球蛋白基因庫獲得之抗體而言(例如使用噬菌體呈現技術)，可自該庫回收編碼抗體之核酸。

【0237】 一經獲得編碼 V_H 及 V_L 區段之 DNA 片段，即可藉由標準重組 DNA 技術進一步操作該等 DNA 片段，例如用以將可變區基因轉化為全長抗體鏈基因、轉化為 Fab 片段基因或轉化為 scFv 基因。在該等操作中，V_L-或 V_H-編碼 DNA 片段可操作性地連接至編碼另一蛋白之另一 DNA 片段。諸如抗體恆定區或可撓性連接子。如上文定義，「可操作性地連接」意謂兩個 DNA 片段接合以使得由兩個 DNA 片段編碼之胺基酸序列保持同框。

【0238】 可藉由將編碼 V_H 之 DNA 可操作性地連接至編碼重鏈恆定區(CH1、CH2 及 CH3)之另一 DNA 分子來將編碼 V_H 區之經分離的 DNA 轉化為全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列在此項技術中已知(參見例如 Kabat, E. A.等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 公開案第 91-3242 號)且可藉由標準 PCR 擴增獲得包含該等區域之 DNA 片段。重鏈恆定區可為 IgGl、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM 或 IgD 恆定區，但最佳為 IgGl、IgG2 或 IgG4 恆定區。對於 Fab 片段重鏈基因而言，編碼 VH 之 DNA 可經可操作性地連接至僅編碼重鏈 C_{H1} 恆定區之另一 DNA 分子。

【0239】 可藉由將編碼 V_L 之 DNA 可操作性地連接至編碼輕鏈恆定區之另一 DNA 分子來將編碼 V_L 區之經分離的 DNA 轉化為全長輕鏈基因(以及 Fab 輕鏈基因)，人類輕鏈恆定區基因之 C_L-序列在此項技術中已知(參見例如 Kabat, E. A.等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 公開案第 91-3242 號)且可藉由標準 PCR 擴增獲得包含該等區域之 DNA 片段。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區，但最佳為 κ 恆定區。

【0240】 為產生 scFv 基因，將編碼 V_H 及 V_L 之 DNA 片段可操作性地連接至編碼可撓性連接子之另一片段(例如編碼胺基酸序列(Gly4-Ser)3)以使得 V_H 及 V_L 序列可表現為連續單鏈蛋白，其中 V_L 與 V_H 區經可撓性連接子接合(參見例如 Bird 等人(1988) *Science* 242:423-426；Huston 等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 85:5879-5883；McCafferty 等人，(1990) *Nature* 348:552-554)。

抗-VISTA 單株抗體之產生

【0241】 根據本發明之抗 VISTA 單株抗體(mAb)及抗原結合片段可藉由各種技術而產生，包括習知之單株抗體方法，例如 Kohler 及 Milstein 之標準體細胞雜交技術(1975) *Nature* 256:495。儘管體細胞雜交程序係較佳的，但原則上可採用用於產生單株抗體之其他技術，例如 B 淋巴細胞之病毒性或致癌性轉型。

【0242】 一種用於製備融合瘤之較佳動物系統為鼠科系統。在小鼠中產生融合瘤係一種極為完善之程序。此項技術中已知用於分離免疫脾細胞以供融合之免疫實驗方案及技術。亦已知融合伴侶(例如鼠科骨髓瘤細胞)及融合程序。可基於如上文所述製備之鼠科單株抗體之序列來製備本發明之嵌合

或人源化抗體。可使用標準分子生物技術由所關注之鼠科融合瘤獲得編碼重鏈及輕鏈免疫球蛋白之 DNA 且經工程化以含有非鼠科(例如人類)免疫球蛋白序列。例如，為產生嵌合抗體，可使用此項技術中已知之方法將鼠科可變區連接至人類恆定區(參見例如 Cabilly 等人之美國專利第 4,816,567 號)。為產生人源化抗體，可使用此項技術中已知之方法將鼠科 CDR 區插入人類框架中(參見例如 Winter 之美國專利第 5,225,539 號及 Queen 等人之美國專利第 5,530,101 號、第 5,585,089 號、第 5,693,762 號及第 6,180,370 號)。

【0243】 根據本發明之至少一些實施例，抗體為人類單株抗體。針對 VISTA 之該等人類單株抗體可使用攜帶部分人類免疫系統而非小鼠系統之轉基因或轉染色體小鼠來產生。該等轉基因及轉染色體小鼠包括在本文中分別稱為 HuMAb Mouse™及 KM Mouse™之小鼠且在本文中總稱為「人類 Ig 小鼠」。HuMAb Mouse™(Medarex Inc.)含有編碼未重排之人類重 μ 及 γ 及 κ 輕鏈免疫球蛋白序列之人類免疫球蛋白基因微基因座，以及使內源性 μ 及 κ 鏈基因座失活之標靶突變(參見例如 Lonberg 等人(1994) *Nature* 368(6474): 856-859)。因此，小鼠展現對小鼠 IgM 或 κ 之表現減少且對免疫作出響應，所引入之人類重鏈及輕鏈轉基因經歷類別轉換及體細胞突變以產生高親和力之人類 IgG κ 單株(Lonberg, N.等人(1994)，上文；在 Lonberg, N. (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101；Lonberg, N.及 Huszar, D. (1995) Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 及 Harding, F.及 Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546)中綜述。HuMab Mouse®之製備及用途以及該小鼠所攜帶之基因體修飾在 Taylor, L.等人(1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295；Chen, J.等人(1993) International Immunology 5:647-656；

Tuaillon 等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3720-3724；Choi 等人(1993) *Nature Genetics* 4: 117-123；Chen, J.等人(1993) EMBO J. 12: 821-830；Tuaillon 等人(1994) *J. Immunol.* 152:2912-2920；Taylor, L.等人(1994) *International Immunology* 6:579-591；及 Fishwild, D.等人(1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851 中進一步描述，其所有內容均以全文引用之方式特定地併入本文中。進一步參見美國專利第 5,545,806 號、第 5,569,825 號、第 5,625,126 號、第 5,633,425 號、第 5,789,650 號、第 5,877,397 號、第 5,661,016 號、第 5,814,318 號、第 5,874,299 號及第 5,770,429 號，全部屬於 Lonberg 及 Kay；Surani 等人之美國專利第 5,545,807 號；PCT 公開案第 WO 92/03918 號、第 WO 93/12227 號、第 WO 94/25585 號、第 WO 97/13852 號、第 WO 98/24884 號及第 WO 99/45962 號，全部屬於 Lonberg 及 Kay；及 Korman 等人之 PCT 公開案第 WO 01/14424 號。

【0244】 在另一實施例中，可使用在轉基因及轉染色體上攜帶人類免疫球蛋白序列之小鼠，諸如攜帶人類重鏈轉基因及人類輕鏈轉染色體之小鼠產生根據本發明之至少一些實施例之人類抗體。在本文中稱為「KM mice™」之該等小鼠在 Ishida 等人之 PCT 公開案 WO 02/43478 中詳細描述。

【0245】 又進一步地，表現人類免疫球蛋白基因之替代性轉基因動物系統在此項技術中可得且可用於產生根據本發明之至少一些實施例之抗-VISTA 抗體。例如，可使用稱為 Xenomouse (Abgenix, Inc.)之替代性轉基因系統；該等小鼠例如在 Kucherlapati 等人之美國專利第 5,939,598 號、第 6,075,181 號、第 6,114,598 號、第 6, 150,584 號及第 6,162,963 號中描述。

【0246】 此外，表現人類免疫球蛋白基因之替代性轉染色體動物系統在此項技術中可得且可用於產生根據本發明之至少一些實施例之抗-VISTA 抗體。例如，可使用攜帶有人類重鏈轉染色體與人類輕鏈轉染色體之小鼠，稱為「TC 小鼠」；該等小鼠在 Tomizuka 等人(2000) *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 97:722-727 中描述。此外，在此項技術中已描述攜帶有人類重鏈及輕鏈轉染色體之奶牛(Kuroiwa 等人(2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894)且其可用於產生根據本發明之至少一些實施例之抗-VISTA 抗體。

【0247】 根據本發明之至少一些實施例之人類單株抗體亦可使用用於篩檢人類免疫球蛋白基因庫之噬菌體呈現方法來製備。此項技術中已確定用於分離人類抗體之該等噬菌體呈現方法。參見例如：Ladner 等人之美國專利第 5,223,409 號、第 5,403,484 號及第 5,571,698 號；Dower 等人之美國專利第 5,427,908 號及第 5,580,717 號；McCafferty 等人之美國專利第 5,969,108 號及第 6,172,197 號；及 Griffiths 等人之美國專利第 5,885,793 號、第 6,521,404 號、第 6,544,731 號、第 6,555,313 號、第 6,582,915 號及第 6,593,081 號。

【0248】 根據本發明之至少一些實施例之人類單株抗體亦可使用 SCID 小鼠來製備，在該等小鼠中已重新構成人類免疫細胞以使得經免疫後可產生人類抗體反應。該等小鼠例如在 Wilson 等人中美國專利第 5,476,996 號及第 5,698,767 號中描述。

人類 Ig 小鼠之免疫

【0249】 在一些實施例中，如由 Lonberg, N.等人(1994) *Nature* 368(6474): 856-859；Fishwild, D.等人(1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851；以及 PCT 公開案 WO 98/24884 及 WO 01/14424 所述，人類 Ig 小鼠用於例如藉由以

VISTA 抗原及/或重組 VISTA 或 VISTA 融合蛋白之純化或富集製劑使該等小鼠免疫來產生根據本發明之人類抗 VISTA 抗體。在第一次輸注後，小鼠較佳為 6 至 16 週齡。例如，VISTA 抗原之純化或重組製劑(劑量範圍為 0.5 至 500 μg)可用於經腹膜內免疫人類 Ig 小鼠。

【0250】 一般而言，當初始以完整弗氏佐劑(complete Freund's adjuvant)中之抗原經腹膜內(IP)免疫，繼而每隔一週以非完整弗氏佐劑中之抗原 IP 免疫(至多總計 6 次)時，轉基因小鼠作出反應。然而，發現除弗氏佐劑以外之佐劑亦有效。另外，發現完整細胞在不存在佐劑時具有高度免疫原性。在免疫實驗方案過程中可由眶後出血獲得之血漿樣品來操控免疫反應。可藉由 ELISA (如下文所述)來篩檢血漿且具有足夠效價之抗-VISTA 人類免疫球蛋白之小鼠可用於融合。在犧牲及移除脾臟之前 3 天，可對小鼠經靜脈內補強抗原。預期對於每次免疫而言可能需要進行 2 至 3 次融合。對於每種抗原而言，通常免疫 6 隻至 24 隻之間的小鼠。通常使用 HCo7 及 HCol2 兩種菌株。另外，HCo7 及 HCol2 兩種轉基因可一起育種至具有兩種不同人類重鏈轉基因(HCo7/HCo 12)之單個小鼠中。或者或另外，可使用 KM Mouse™ 菌株。在一例示性實施例中，該等小鼠將經工程化以選擇性地產生人類 IgG2 抗體。

產生人類單株抗體之融合瘤的產生

【0251】 在某些實施例中，產生根據本發明之人類單株抗-VISTA 抗體之融合瘤可使用脾細胞來產生及/或來自免疫小鼠之淋巴結細胞可經分離且與適當之永生化細胞株(諸如小鼠骨髓瘤細胞株)融合。可關於抗原特異性抗體之產生來篩檢所得融合瘤。例如，來自免疫小鼠之脾淋巴細胞之單細胞懸

浮液可與六分之一數量之 P3X63-Ag8.653 非分泌性小鼠骨髓瘤細胞(ATCC，CRL 1580)及 50% PEG 融合。將細胞以約 2×10^5 塗在平底微量滴定盤中，繼而在含有 20%胎純系血清、18%「653」調節培養基、5%奧利金(origen，IGEN)、4 mM L-麩醯胺酸、1 mM 丙酮酸鈉、5 mM HEPES、0.055 mM 2-巯基乙醇、50 單位/ml 盤尼西林(penicillin)、50 mg/ml 鏈黴素(streptomycin)、50 mg/ml 慶大黴素(gentamycin)及 IX HAT (Sigma；在融合後 24 小時添加 HAT)之選擇性培養基中培育兩週。約兩週後，可在其中以 HT 替代 HAT 之培養基中培養細胞。隨後對於人類單株 IgM 及 IgG 抗體而言，可藉由 ELISA 篩檢個別孔。一旦發生大量融合瘤生長，則通常可在 10 至 14 天後觀測培養基。分泌抗體之融合瘤可經再塗覆、再次篩檢且若對於人類 IgG 仍為陽性，則可藉由限制稀釋將單株抗體次選殖至少兩次。隨後可活體外培養穩定之次純系以在組織培養基中產生小量抗體以供表徵。

【0252】 為純化人類單株抗體，可使選擇之融合瘤在 2 公升旋轉燒瓶中生長以用於單株抗體純化。上清液可經過濾且濃縮，之後以蛋白 A-瓊脂糖進行親和層析(Pharmacia, Piscataway, N.J.)。藉由凝膠電泳及高效液相層析檢查經溶離之 IgG 以確保純度。緩衝溶液可交換至 PBS 中且可藉由使用 1.43 消光係數之 OD280 來確定濃度。單株抗體可經等分試樣且儲存在-80°C下。

產生單株抗體之轉染瘤的產生

【0253】 在某些實施例中，例如可使用如此項技術中熟知之重組 DNA 技術與基因轉染方法之組合(例如 Morrison, S. (1985) *Science* 229: 1202)，在宿主細胞轉染瘤中產生根據本發明之抗-VISTA 抗體。例如，為表現抗體或其抗體片段，可藉由標準分子生物技術(例如使用表現所關注抗體之融合瘤進

行PCR擴增或cDNA選殖)獲得編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA，且DNA可插入表現載體中以使得基因可操作性地連接至轉錄及轉譯控制序列。在此上下文中，術語「可操作性地連接」欲意謂抗體基因接合至載體中以使得載體內之轉錄及轉譯控制序列發揮其調節抗體基因之轉錄及轉譯的預期功能。選擇與所使用之表現宿主細胞相容之表現載體及表現控制序列。抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因可插入單獨之載體中，或更通常地，兩個基因插入同一表現載體中。藉由標準方法將抗體基因插入表現載體中(例如，抗體基因片段及載體上之互補限制位點之接合，或若不存在限制位點，則為平端接合)。本文中所述之抗體之輕鏈及重鏈可變區可藉由將其插入已編碼所需同型之重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中而用於產生任何抗體同型之全長抗體基因，以使得 V_H 區段可操作性地連接至載體內之 C_H 區段且 V_L 區段可操作性地連接至載體內之 C_L 區段。另外或或者，重組表現載體可編碼促進自宿主細胞分泌抗體鏈之信號肽。抗體鏈基因可經選殖至載體中以使得信號肽框內連接至抗體鏈基因之胺基末端。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即，來自非免疫球蛋白之信號肽)。

結合至抗原之抗體的表徵

【0254】 在某些實施例中，藉由已知之抗體結合分析技術(諸如 ELISA)來確定根據本發明之促效性抗-VISTA 抗體之結合特異性。在一例示性 ELISA 中，對微量滴定盤塗以純化抗原，此處為在 PBS 中 0.25μg/ml 之 VISTA，且隨後以在PBS中5%之牛血清白蛋白阻斷。向每個孔中添加抗體稀釋液(例如來自免疫小鼠之血漿稀釋液)且在 37°C下培育 1 至 2 小時。以 PBS/吐溫(Tween)洗滌培養盤且隨後在 37°C下以與鹼性磷酸酶結合之二級試劑(例如

對於人類抗體而言為山羊-抗人類 IgG Fc-特異性多株試劑)培育 1 小時。洗滌之後，以 pNPP 受質(1 mg/ml)使培養盤顯影且以 405 至 650 之 OD 進行分析。產生最高效價之小鼠較佳將用於融合。

【0255】 如上文所述之 ELISA 分析亦可用於篩檢與 VISTA 免疫原展示正反應性之融合瘤。次選殖以高親合力結合至 VISTA 之融合瘤且進一步表徵。可選擇保持親本細胞之反應性(藉由 ELISA)的來自每種融合瘤之一個純系以用於製造儲存在-140℃下之 5 至 10 個小瓶細胞庫且用於抗體純化。

【0256】 為純化抗-VISTA 抗體，可使選擇之融合瘤在 2 公升之旋轉燒瓶中生長以用於單株抗體純化。上清液可經過濾且濃縮，之後以蛋白 A-瓊脂糖進行親和層析(Pharmacia, Piscataway, N.J.)。藉由凝膠電泳及高效液相層析檢查經溶離之 IgG 以確保純度。緩衝溶液可交換至 PBS 中且可藉由使用 1.43 消光係數之 OD280 來確定濃度。單株抗體可經等分試樣且儲存在-80℃下。

【0257】 為確定選擇之抗-VISTA 單株抗體是否結合至獨特之抗原決定基，可使用市售試劑(Pierce, Rockford, Il.)來生物素化每種抗體。可如上文所述使用經 VISTA 塗佈之 ELISA 培養盤進行使用未標記單株抗體及生物素化單株抗體之競爭研究。可由鏈黴親和素-鹼性磷酸酶探針來偵測生物素化之 mAb 結合。

【0258】 為確定純化抗體之同型，可使用對特定同型之抗體具有特異性之試劑(例如 IgG2)來進行同型 ELISA。例如，為確定人類單株抗體之同型，可在 4℃下以^g/ml 之抗人類免疫球蛋白隔夜塗佈微量滴定盤之孔。在以 1% BSA 阻斷之後，使培養盤與 1 μg/ml 或 1 μg/ml 以下之測試單株抗體或經純

化之同型對照物在周圍溫度下反應一至兩小時。隨後可使各孔與人類 IgG1 或人類 IgM-特異性鹼性磷酸酶結合之探針反應。如上文所述使培養盤顯影並進行分析。

【0259】 可藉由西方墨點法進一步分別測試抗 VISTA 人類 IgG 與 VISTA 抗原之反應性。簡而言之，可製備 VISTA 抗原且使其經受十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳。在電泳之後，將經分離之抗原轉移至硝基纖維素膜，以 10%胎牛血清阻斷且以待測試之單株抗體進行探測。可使用抗人類 IgG 鹼性磷酸酶來偵測人類 IgG 結合且以 BCIP/NBT 受質錠劑進行顯影(Sigma Chem. Co., St. Louis, Mo.)。

【0260】 在另一態樣中，本發明之特徵在於由連接至有效載荷藥物(常為細胞毒性)之抗體(或抗體片段，諸如單鏈可變片段(scFv))組成之抗體-藥物結合物(ADC)。抗體導致 ADC 結合至標靶癌細胞。隨後常由細胞內化 ADC 且將藥物釋放至細胞中。由於標靶，副作用較低且產生更寬之治療窗。親水性連接子(例如 PEG4Mal)有助於防止經由 MDR (多藥耐藥性)轉運體將藥物抽出抗癌性細胞。

【0261】 在另一態樣中，本發明之特徵在於與治療劑(諸如細胞毒素、藥物(例如免疫抑止劑)或放射性毒素)結合之包含抗-VISTA 抗體或其片段之免疫結合物。該等結合物在本文中稱為「免疫結合物」。包括一或多種細胞毒素之免疫結合物稱為「免疫毒素」。細胞毒素或細胞毒性劑包括對細胞有害(例如殺死細胞)之任何藥劑。實例包括紫杉酚(Taxol)、細胞鬆弛素 B、短桿菌肽 D、溴化乙錠、吐根鹼、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼

(colchicine)、阿黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽毒素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光輝黴素(mithramycin)、放線菌素 D (actinomycin D)、1-脫氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)及其類似物或同系物。治療劑亦包括例如抗代謝物(例如胺甲喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶達卡巴嗪(decarbazine))、烷基化劑(例如氮芥(mechlorethamine)、噻替哌(thiotepa)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine)(BSNU)及洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、環磷醯胺(環磷醯胺)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(dibromomannitol)、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素 C 及順-二氯二胺鉑(II)(DDP) 順鉑)、蒽環黴素(例如道諾黴素(原名為道諾黴素(daunomycin))及阿黴素)、抗生素(例如放線菌素 D(dactinomycin)(原名為放線菌素)、博萊黴素(bleomycin)、光輝黴素及安麯黴素(anthramycin)(AMC))及抗有絲分裂劑(例如長春新鹼及長春鹼)。

【0262】 可與根據本發明之至少一些實施例之抗體結合之治療性細胞毒素的其他實例包括倍癌黴素(duocarmycin)、卡奇黴素(calicheamicin)、美登素(maytansine)及澳瑞他汀(auristatin)及其衍生物。卡奇黴素抗體結合物之實例為市售的(Mylotarg™ Wyeth)。

【0263】 可使用此項技術中可得之連接子技術使細胞毒素與根據本發明之至少一些實施例之抗體結合。已用於使細胞毒素與抗體結合之連接子類型的實例包括(但不限於)含有腙、硫醚、酯、二硫化物及肽之連接子。可選

擇例如易於由溶酶體隔室內之低 pH 裂解或易於由蛋白酶(諸如在腫瘤組織中優先表現之蛋白酶，諸如組織蛋白酶(例如組織蛋白酶 B、C、D))裂解之連接子。關於細胞毒素類型、連接子及用於使治療劑與抗體結合之方法的進一步論述，亦參見 Saito, G.等人(2003) *Adv. Drug Deliv. Rev*. 55: 199-215；Trail, P. A.等人(2003) *Cancer Immunol. Immunother*. 52:328-337；Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212；Allen, T. M. (2002) *Nat. Rev. Cancer* 2:750-763；Pastan, I.及 Kreitman, R. J. (2002) *Curr. Opin. Investig*. Drugs 3: 1089-1091；Senter, P. D.及 Springer, C. J. (2001) *Adv. Drug Deliv. Rev*. 53:247-264。

【0264】 本發明之抗體亦可結合至放射性同位素以產生細胞毒性放射性藥物，亦稱為放射免疫結合物。可與抗體結合用於診斷或治療用途之放射性同位素之實例包括(但不限於)碘 131、銦 111、釔 90 及鐿 177。此項技術中確定用於製備放射免疫結合物之方法。放射免疫結合物係市售的，包括 Zevalin® (BiogenlDEC)及 Bexxar®。(Corixa Pharmaceuticals)及類似方法可使用根據本發明之至少一些實施例之抗體而用於製備放射免疫結合物。

【0265】 根據本發明之至少一些實施例之促效劑抗人類 VISTA 抗體及含有其之結合物可用於改質給定之生物學反應，且藥物部分不理解為侷限於經典之化學治療劑。例如，藥物部分可為具有所需生物活性之蛋白或多肽。該等蛋白可包括例如酶促活性毒素或其活性片段，諸如相思豆毒素、蓖麻毒素 A、假單胞菌外毒素或白喉毒素；蛋白，諸如腫瘤壞死因子或干擾素-γ；或生物反應改質劑，諸如淋巴激素, 介白素-1 (「IL-1」)、介白素-2 (「IL-2」)、

介白素-6 (「IL-6」)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(「GM-CSF」)、顆粒球群落刺激因子(「G-CSF」)或其他生長因子。

【0266】 用於使該治療部分與抗體結合之技術係熟知的，參見例如 Arnon 等人, 「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」, 在 *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy* 中, Reisfeld 等人(編), 第 243 至 56 頁(Alan R. Liss, Inc. 1985)；Hellstrom 等人,「Antibodies For Drug Delivery」, 在 *Controlled Drug Delivery* (第 2 版) 中，Robinson 等人(編)，第 623 至 53 頁(Marcel Dekker, Inc. 1987)；Thorpe,「Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」, 在 *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera 等人(編), 第 475 至 506 頁(1985)； 」Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」, 在 *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy* 中，Baldwin 等人(編), 第 303 至 16 頁(Academic Press 1985)及 Thorpe 等人, 「The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates」, *Immunol. Rev.*, 62: 119-58 (1982)。

雙特異性分子

【0267】 根據至少一些實施例，本發明亦涵蓋多特異性抗 VISTA 促效劑抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之單株抗體。在另一態樣中，本發明之特徵在於根據本發明之至少一些實施例之包含抗-VISTA 抗體或其片段之雙特異性分子。根據本發明之至少一些實施例之抗體或其抗原結合部分可衍生或連接至另一功能性分子，例如另一肽或蛋白(例如受體之另一抗體或配位體)以產生結合至至少兩個不同結合位點或標

靶分子之雙特異性分子。根據本發明之至少一些實施例之抗體實際上可衍生或連接至一個以上之其他功能性分子以產生結合至兩個以上不同結合位點及/或標靶分子之多特異性分子；如本文所用之術語「雙特異性分子」亦欲涵蓋該等多特異性分子。為產生根據本發明之至少一些實施例之雙特異性分子，抗體可功能性地連接(例如藉由化學偶合、遺傳融合、非共價締合或其他方式)至一或多個其他結合分子，諸如另一抗體、抗體片段、肽或結合模擬物，以便產生雙特異性分子。在某些實施例中，雙特異性抗體之結合特異性之一係關於 VISTA 且其他係關於任何其他抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至 VISTA 之兩個不同的抗原決定基。雙特異性抗體亦可用於使細胞毒性劑局部化至表現 VISTA 之細胞。雙特異性抗體可製備成全長抗體或抗體片段。

【0268】　根據本發明之至少一些實施例之雙特異性抗體為同時結合至具有不同結構之兩個標靶的抗體。根據本發明之至少一些實施例之雙特異性抗體(bsAb)及雙特異性抗體片段(bsFab)具有特異性地結合至 B 細胞抗原或抗原決定基之至少一種臂及特異性地結合可標靶結合物之至少一種其他臂。

【0269】　根據至少一些實施例，本發明亦涵蓋融合抗體蛋白，其係重組產生之抗原結合分子，其中連接兩個或兩個以上具有相同或不同特異性之不同單鏈抗體或抗體片段區段。可使用分子工程化產生各種雙特異性融合抗體蛋白。在一種形式中，雙特異性融合抗體蛋白為單價的，例如由對一種抗原具有單一結合位點之片段及對第二抗原具有單一結合位點之 Fab 片段組成。在另一種形式中，雙特異性融合抗體蛋白為二價的，例如由對於

一種抗原具有兩個結合位點之 IgG 及對於第二抗原具有兩個結合位點之兩個 scFv 組成。

【0270】 本發明進一步涵蓋具有三個或三個以上功能性抗原結合位點之工程化抗體，包括「章魚抗體」(參見例如 US 2006/0025576A1)及包含結合至 VISTA 以及另一不同抗原之抗原結合位點之「雙作用 FAb」或「DAF」抗體(參見例如 US 2008/0069820)。因此，本發明包括雙特異性分子，其包含至少一種對於 VISTA 之第一結合特異性及對於第二標靶抗原決定基之第二結合特異性。根據本發明之至少一些實施例，第二標靶抗原決定基為 Fc 受體，例如人類 FcγRI (CD64)或人類 FcαR 受體(CD89)。因此，本發明包括能夠夠分別結合至 FcγR、FcαR 或 FcsR 表現效應細胞(例如單核細胞、巨噬細胞或多形核細胞(PMN))且結合至表現 VISTA 之標靶細胞的雙特異性分子。該等雙特異性分子將 VISTA 表現細胞標靶至效應細胞且觸發 Fc 受體介導之效應細胞活性，諸如 VISTA 表現細胞之吞噬作用、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、細胞激素釋放或超氧化物陰離子之產生。

【0271】 根據本發明之至少一些實施例，其中雙特異性分子為多特異性的，除抗-Fc 結合特異性以外，分子可進一步包括第三結合特異性。在一實施例中，第三結合特異性為抗增強因子(EF)部分，例如結合至在細胞毒性活性中所涉及之表面蛋白且由此增加針對標靶細胞之免疫反應的分子。

【0272】 「抗增強因子部分」可為結合至給定分子(例如抗原或受體)且由此導致結合決定子對 Fc 受體或標靶細胞抗原之效應增強的抗體、功能性抗體片段或配位體。「抗增強因子部分」可結合 Fc 受體或標靶細胞抗原。或者，抗增強因子部分可結合至不同於第一及第二結合特異性所結合之實體

的實體。例如，抗增強因子部分可結合細胞毒性 T 細胞(例如經由 CD2、CD3、CD8、CD28、CD4、CD40、ICAM-1 或導致針對標靶細胞之免疫反應增加之其他免疫細胞)。

【0273】 根據本發明之至少一些實施例，雙特異性分子包含至少一種抗體或其抗體片段(包括例如 Fab、Fab'、F(ab')2、Fv 或單鏈 Fv)作為結合特異性。如 Ladner 等人之美國專利第 4,946,778 號中所述，抗體亦可為輕鏈或重鏈二聚體或其任何最小片段，諸如 Fv 或單鏈構築體，其內容以引用之方式明確併入本文中。

【0274】 在一實施例中，由單株抗體提供對 Fcγ 受體之結合特異性，其結合不受人類免疫球蛋白 G (IgG)阻斷。如本文所用之術語「IgG 受體」係指位於染色體 1 上之八個 γ-鏈基因中之任一者。該等基因編碼總計十二種跨膜或可溶性受體同功異型物，其分組為三類 Fcγ 受體：FcγRI (CD64)、FcγRII(CD32)及 FcγRIII (CD16)。在一較佳實施例中，Fcγ 受體為人類高親和力 FcγRI。人類 FcγRI 為 72 kDa 分子，其對於單聚體 IgG 展示高親和力。某些較佳抗-Fcγ 單株抗體之產生及表徵由 Fanger 等人在 PCT 公開案 WO 88/00052 及美國專利第 4,954,617 號中描述，其教示以引用的方式完整併入本文中。該等抗體在不同於受體之 Fey 結合位點之位點處結合至 FcγRI、FcγRII 或 FcγRIII 之抗原決定基，且因此其結合實質上不受生理學水準之 IgG 阻斷。已知之抗-FcγRI 抗體包括 mAb 22、mAb 32、mAb 44、mAb 62 及 mAb 197。融合瘤產生之 mAb 32 可購自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection)，ATCC 入藏登記號 HB9469。在其他實施例中，抗-Fcγ 受體抗體為人源化形式之單株抗體 22 (H22)。H22 抗體之產生及表徵在

Graziano, R.F.等人(1995) *J. Immunol.* 155 (10): 4996-5002 及 PCT 公開案 WO 94/10332 中描述。H22 抗體產生之細胞株以名稱 HA022CLI 寄存在美國典型培養物保藏中心且具有入藏登記號 CRL 11177。

【0275】 又在其他實施例中，由結合至人類 IgA 受體(例如 Fc-α 受體(FcαRI(CD89)))之抗體提供對 Fc 受體之結合特異性，其結合較佳不受人類免疫球蛋白 A (IgA)阻斷。術語「IgA 受體」欲包括位於染色體 19 上之一種 a-基因(FcαRI)的基因產物。已知此基因編碼 55 至 10 kDa 之若干種替代性拼接之跨膜同功異型物。FcαRI (CD89)在單核細胞/巨噬細胞、嗜酸性粒細胞及嗜中性顆粒球上原構性地表現，但在非效應細胞群體上並未原構性地表現。Fc αRI 對於 IgA1 與 IgA2 兩者而言具有中等親和力(約 5×10^{-7} M^{-1})，其在暴露於細胞激素(諸如 G-CSF 或 GM-CSF)時增加(Morton, H. C.等人(1996) *Critical Reviews in Immunology* 16:423-440)。已描述四種識別為 A3、A59、A62 及 A77 之 FcαRI-特異性單株抗體，其結合位於 IgA 配位體結合域以外之 FcαRI (Monteiro, R. C.等人(1992) *J. Immunol*. 148: 1764)。

【0276】 儘管人類單株抗體較佳，但在根據本發明之至少一些實施例之雙特異性分子中可採用之其他抗體為鼠科、嵌合及人源化單株抗體。可使用此項技術中已知之方法，藉由使構成性結合特異性(例如抗-FcR 及抗 VISTA 結合特異性)結合來製備本發明之雙特異性分子。例如，每個雙特異性分子之結合特異性可單獨產生且隨後彼此結合。當結合特異性為蛋白或肽時，各種偶合劑或交聯劑均可用於共價結合。交聯劑之實例包括蛋白 A、碳化二醯亞胺、N-琥珀醯亞胺基-S-乙醯基-硫代乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫基雙(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、鄰伸苯基二順丁烯二醯亞胺(oPDM)、N-琥珀醯

亞胺基-3-(2-吡啶基-二硫基丙酸酯(SPDP)及磺基琥珀醯亞胺基 4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯(磺基-SMCC)(參見例如 Karpovsky 等人(1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686；Liu, M A 等人(1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:8648)。其他方法包括在 Paulus (1985) Behring Ins. Mitt. No. 78, 118-132；Brennan 等人(1985) *Science* 229:81-83)及 Glennie 等人(1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375)中所述之彼等方法。較佳之結合劑為 SATA 及磺基-SMCC，兩者均可購自 Pierce Chemical Co. (Rockford, Il.)。當結合部分為抗體時，其可經由兩個重鏈之 C 末端鉸鏈區之氫硫基鍵結來結合。在一特定較佳實施例中，鉸鏈區經修飾以在結合之前含有奇數個氫硫基殘基，較佳為一個。

【0277】　或者，兩種結合特異性可在相同載體中編碼且在相同宿主細胞中表現及組裝。當雙特異性分子為 mAbXmAb、mAbXFab、FabXF(ab')2 或配位體 XFab 融合蛋白時，此方法尤其適用。根據本發明之至少一些實施例之雙特異性分子可為包含一個單鏈抗體及結合決定子之單鏈分子或包含兩個結合決定子之單鏈雙特異性分子。雙特異性分子可包含至少兩個單鏈分子。用於製備雙特異性分子之方法例如在美國專利第 5,260,203 號、美國專利第 5,455,030 號、美國專利第 4,881,175 號、美國專利第 5,132,405 號、美國專利第 5,091,513 號、美國專利第 5,476,786 號、美國專利第 5,013,653 號、美國專利第 5,258,498 號及美國專利第 5,482,858 號中描述。

【0278】　用於製備多特異性抗體之技術包括(但不限於)重組共表現具有不同特異性位點之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對(參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO 93/08829 及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))及「杵臼(knob-in-hole)」工程化(參見例如美國專利第 5,731,168 號)。

多特異性抗體亦可藉由工程化靜電轉向作用以製備抗體 Fc-異質二聚體分子(WO 2009/089004A1)；受控Fab-臂交換(參見Labrijn等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110(13):5145-50 (2013))；交聯兩種或兩種以上抗體或片段(參見例如美國專利第4,676,980號及Brennan等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體(參見例如 Kostelny 等人, J. Immunol., 148(5): 1547-1553 (1992))；使用「雙功能抗體」技術用於製備雙特異性抗體片段(參見例如Hollinger等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993))；及使用單鏈 Fv (sFv)二聚體(參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；及如例如Tutt等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所述製備三特異性抗體來製備。

【0279】 例如可藉由酶聯結免疫吸附劑分析(ELISA)、放射性免疫分析(RIA)、FACS分析、生物分析(例如生長抑制)或西方墨點分析來確認雙特異性分子與其特異性標靶之結合。該等分析各自通常藉由採用對所關注複合物具有特異性之標記試劑(例如抗體)來偵測是否存在受到特定關注之蛋白-抗體複合物。例如，FcR-抗體複合物可使用例如識別且特異性地結合至抗體-FcR 複合物之酶聯結抗體或抗體片段來偵測。或者，可使用各種其他免疫分析中之任一者來偵測複合物。例如，抗體可經放射性標記且用於放射性免疫分析(RIA)中(參見例如 Weintraub, B., *Principles of Radioimmunoassays*, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986，其以引用之方式併入本文中)。放射性同位素可藉由諸如使用γ計數器或閃爍計數器或藉由自動放射攝影術之方式來偵測。

拮抗劑抗體及含有其之醫藥組合物之用途

癌症免疫療法

【0280】　與旨在抑制對於腫瘤生長及發展而言重要之分子途徑及/或耗盡腫瘤細胞之腫瘤標靶治療不同，癌症免疫療法之目標在於刺激患者自身之免疫系統以消除癌細胞，提供長期之腫瘤破壞。各種方式可用於癌症免疫療法中，尤其治療癌症疫苗以誘發腫瘤特異性 T 細胞反應及免疫刺激性抗體(亦即抑制性受體之拮抗劑=免疫檢查點)從而移除免疫抑止途徑。

【0281】　標靶療法或習知抗癌療法之臨床反應隨著癌細胞產生抗性及腫瘤發生復發而傾向於暫時的。然而，過去數年臨床上使用癌症免疫療法已表明此類型之療法可具有持久之臨床反應，表明對長期存活具有劇烈影響。然而，儘管反應係長期的，但僅少量患者響應(與習知或標靶治療相反，其中大量患者響應，但反應係暫時的)。

【0282】　在臨床上偵測到腫瘤時，已藉由獲得免疫耐受及免疫抑止特性且經由各種機制及各種免疫細胞產生免疫抑止性腫瘤微環境來回避免疫防禦系統。因此，在癌症免疫療法中，愈加明確的係對於臨床功效而言需要組合療法。

【0283】　需要組合方法且預期增加受益於免疫療法之患者的數量及擴大具有反應性之癌症的數量及類型、使檢查點藥劑之潛在癌症適應症擴大至超過目前展示作為單一療法之免疫檢查點阻斷功效的初始適應症。免疫調節方法之組合欲使結果最大化且克服大多數腫瘤對單一方法之耐受性機制。因此，傳統上認為係非免疫原性之腫瘤可能變成免疫原性且對免疫療

法作出響應，儘管共同投與經設計用以增加患者之抗腫瘤免疫反應的促免疫原性療法。下文詳述可能之引發劑。

【0284】　組合療法之功效劇烈增加所潛在之科學基本原理主張作為單一療法之免疫檢查點阻斷將僅在路徑阻斷時預先存在『未釋放』之強烈抗腫瘤免疫反應時誘發腫瘤消退。根據本發明之至少一些實施例，VISTA 特異性抗體、抗體片段、結合物及包含其之組合物用於經組合療法中之癌症免疫療法來治療所有類型之癌症。

【0285】　如本文所用之術語「治療」係指治療性治療及防治性或預防性措施，在此實例中係關於治療癌症之發炎性副作用；然而，亦如下文中所述，亦提供使用抗體及醫藥組合物用於治療感染性疾病、敗血症及/或自體免疫病況及/或用於抑制基因治療後之不良免疫活化。需要治療之彼等包括已患癌症之彼等以及將要預防癌症之彼等。因此，本文中待治療之哺乳動物可已診斷患有癌症或可傾向於患癌或對癌症易感。如本文所用之術語「治療」係指預防、延遲發作、治癒、逆轉、減弱、緩解、最小化、抑止、停止上述癌性疾病、病症或病況之不利作用或穩定其可辨別之症狀。亦包括管理如上文所述之癌症。「管理」意謂減小疾病之嚴重性、減少疾病發作之頻率、減少該等發作之持續時間、減小該等發作之嚴重性、減緩/減少癌細胞生長或增殖、減緩至少一種症狀之發展、改善至少一種可量測之物理參數及其類似物。例如，免疫刺激性抗-VISTA 抗體應促進針對標靶細胞(例如癌細胞、受感染細胞或病原體細胞)之 T 細胞或 NK 或細胞激素免疫性，且由此藉由消耗疾病病況中所涉及之細胞來治療癌症或感染性疾病。促效性抗-VISTA 抗體應減少 T 細胞或 NK 活性及/或在某些免疫疾病(諸如自體

免疫、發炎或過敏性病況)之疾病病理學中所涉及之促炎性細胞激素的分泌，且由此治療或緩解與該等病況相關之疾病病理及組織破壞(例如，與類風濕性關節炎病況相關之關節破壞)。

【0286】 用於治療目的之「哺乳動物」係指分類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家養及農場動物以及動物園、運動或寵物動物，諸如狗、馬、貓、奶牛等。哺乳動物較佳為人類。哺乳動物較佳為經診斷患有上文所述疾病、病症或病況之一的人類，或者有至少一種癌症傾向之人類。

【0287】 「治療有效量」係指有效治療哺乳動物之疾病或病症的根據本發明之藥劑之量。本發明之治療劑可單獨或作為醫藥組合物之部分提供給受檢者，該等治療劑在該醫藥組合物中係與醫藥學上可接受之載劑混合。

【0288】 根據本發明之至少一些實施例，如本文所述之抗-VISTA 抗體、片段、其結合物及/或包含其之醫藥組合物亦可在組合療法中投與，亦即與其他加強藥劑及/或其他治療組合。根據至少一些實施例，抗-VISTA 抗體可與此項技術中已知之標準癌症治療護理中之任一者組合使用(例如在 http://www.cancer.gov/cancertopics 中可見)。

【0289】 例如，組合療法可包括抗-VISTA 抗體、片段、其結合物及/或包含其之醫藥組合物，其與如本文所述之至少一種其他治療劑或免疫調節劑、其他化合物或免疫療法或免疫刺激策略組合。

【0290】 拮抗性抗-VISTA 抗體可與靶向免疫檢查點之促效性抗體組合使用，包括抗 CTLA4 mAb，諸如伊匹單抗(ipilimumab)、曲美力單抗(tremelimumab)；抗 PD-1，諸如納武單抗(nivolumab)、BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538、AMP224、CT-011、MK-3475，抗-PDL-1

拮抗劑，諸如 BMS-936559/MDX-1105、MEDI4736、RG-7446/MPDL3280A；抗 LAG-3，諸如 IMP-321)、抗-TIM-3、抗-BTLA、抗-B7-H4、抗-B7-H3；靶向免疫刺激性蛋白之促效性抗體，包括抗 CD40 mAb，諸如 CP-870、893、魯卡木單抗(lucatumumab)、達西珠單抗(dacetuzumab)；抗 CD137 mAb，諸如 BMS-663513、烏瑞魯單抗(urelumab)、PF-05082566；抗 OX40 mAb，諸如抗 OX40；抗 GITR mAb，諸如 TRX518；抗 CD27 mAb，諸如 CDX-1127；及抗-ICOS mAb。

【0291】　細胞激素為允許免疫系統之細胞彼此相通以對標靶抗原產生協調、強烈但具有自限性之反應的分子信使。基於細胞激素之治療具體為直接嘗試刺激患者自身之免疫系統來排斥癌症。過去二十年對於利用免疫系統根除癌症日益增長之關注伴隨著高度努力表徵細胞激素且利用其巨大之信號轉導網路來研究癌症治療。細胞激素直接刺激腫瘤位點之免疫效應細胞及基質細胞且增強細胞毒性效應細胞識別腫瘤細胞。許多動物腫瘤模型研究已表明細胞激素具有廣泛之抗腫瘤活性且此已轉化為用於癌症治療之多種基於細胞激素的方法中(Lee 及 Margolin 2011, *Cancers* 3(4):3856-93)。許多細胞激素在臨床前或臨床發展中作為用於癌症免疫療法之潛在抗腫瘤免疫反應藥劑，尤其包括：IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-17、IL-18 及 IL-21、IL-23、IL-27、GM-CSF、IFNα (干擾素 α)、IFNβ 及 IFNγ。

【0292】　拮抗劑抗-VISTA 抗體及含有其之醫藥組合物亦可結合其他化合物或免疫療法一起投與。例如，組合療法可包括與至少一種其他治療劑或免疫調節劑或免疫刺激策略組合之本發明之化合物，包括(但不限於)腫瘤疫苗、授受性 T 細胞療法、Treg 損耗、抗體(例如貝伐珠單抗(bevacizumab)、

愛必妥(Erbitux))、肽、肽體、小分子、化療劑(諸如細胞毒性及細胞增殖抑制劑，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)、長春瑞濱(vinorelbine)、多烯紫杉醇(docetaxel)、吉西他濱(gemcitabine)、替莫唑胺(temozolomide)、伊立替康(irinotecan)、5FU、卡鉑(carboplatin))、免疫修飾劑(諸如干擾素及介白素)、免疫刺激抗體、生長激素或其他細胞激素、葉酸、維生素、礦物質、芳香酶抑制劑、RNAi、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、蛋白酶體抑制劑等。

【0293】 根據至少一些實施例，免疫細胞(較佳為 T 細胞)可活體內或離體接觸本發明之治療劑來調節免疫反應。與治療劑接觸之 T 細胞可為表現 T 細胞受體(包括 α/β 及 γ/δ T 細胞受體)之任何細胞。T 細胞包括表現 CD3 之所有細胞，包括亦表現 CD4 及 CDS 之 T 細胞子集。T 細胞包括未處理及記憶細胞以及效應細胞，諸如 CTL。T 細胞亦包括諸如 Th1、Tel、Th2、Th2、Th3、Thl7、Th22、Treg 及 Trl 細胞之細胞。T 細胞亦包括 NKT 細胞及類似獨特類別之 T 細胞譜系。

促效性抗-VISTA抗體及含有其之醫藥組合物用於治療自體免疫性疾病之用途

【0294】 根據至少一些實施例，如本文所述充當 VISTA 刺激性治療劑之抗-VISTA 抗體、片段、其結合物或包含其之醫藥組合物可用於治療免疫系統相關疾病。

【0295】 免疫系統相關病況視情況包含免疫相關病況、如本文引用之自體免疫性疾病、移植排斥反應及移植物抗宿主疾病及/或用於阻斷或促進 VISTA 介導之免疫刺激、如本文引用之免疫相關疾病及/或用於免疫療法(促進或抑制免疫刺激)。

【0296】　免疫病況視情況選自自體免疫性疾病、移植排斥反應、發炎性疾病、過敏性病況或移植物抗宿主疾病。治療視情況與另一種適用於治療免疫相關病況之部分組合。

【0297】　因此，使用根據本發明之至少一些實施例之藥劑治療多發性硬化可例如與視情況如本文所述之用於治療多發性硬化之任何已知治療劑或方法組合。

【0298】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療類風濕性關節炎或其他關節炎病況可例如與視情況如本文所述之用於治療類風濕性關節炎之任何已知治療劑或方法組合。

【0299】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療 IBD 可例如與視情況如本文所述之用於治療 IBD 之任何已知治療劑或方法組合。

【0300】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療牛皮癬可例如與視情況如本文所述之用於治療牛皮癬之任何已知治療劑或方法組合。

【0301】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療 1 型糖尿病可例如與視情況如本文所述之用於治療 1 型糖尿病之任何已知治療劑或方法組合。

【0302】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療葡萄膜炎可例如與視情況如本文所述之用於治療葡萄膜炎之任何已知治療劑或方法組合。

【0303】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療牛皮癬可例如與視情況如本文所述之用於治療牛皮癬之任何已知治療劑或方法組合。

【0304】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療修格連氏症候群可例如與視情況如本文所述之用於治療修格連氏症候群之任何已知治療劑或方法組合。

【0305】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療全身性紅斑狼瘡可例如與視情況如本文所述之用於治療全身性紅斑狼瘡之任何已知治療劑或方法組合。

【0306】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療 GVHD 可例如與視情況如本文所述之用於治療 GVHD 之任何已知治療劑或方法組合。

【0307】　因此，使用本發明之促效劑抗體治療慢性或急性感染及/或與其相關之肝毒性(例如肝炎)可例如與視情況如本文所述之用於治療慢性或急性感染及/或與其相關之肝毒性之任何已知治療劑或方法組合。

【0308】　在上述治療中，較佳對患有上述或其他自體免疫或發炎性病況之一之受檢者投與本文中揭示之免疫抑制抗-VISTA 抗體或根據本發明之抗原結合片段，該抗體模擬或刺激至少一種 VISTA 介導之對免疫性之作用，例如其抑止細胞毒性 T 細胞或 NK 活性及/或產生在疾病病理學中所涉及之促炎性細胞激素，由此預防或緩解疾病症狀且可能導致長期之病情緩解，例如由於誘導引發 T 細胞耐受性或延長之免疫抑止作用的 Treg。

【0309】　根據本發明之至少一些實施例，如本文中引用之治療劑及/或包含其之醫藥組合物可作為單獨活性成分投與或與免疫調節方案中之其他藥物或其他消炎劑一起投與，例如用於治療或預防同種異體或異種移植物急性或慢性排斥反應或發炎性或自體免疫性病症或誘發耐受性。

促效性抗-VISTA 抗體及含有其之醫藥組合物用於治療敗血症之用途

【0310】　根據至少一些實施例，如本文所述之 VISTA 抗體、片段、其結合物及/或醫藥組合物可用於治療敗血症。敗血症係一種可能威脅生命之感染併發症。敗血症代表在針對感染之初始宿主反應不當擴增且失調時發生

對宿主有害的一種複雜的臨床症候群。敗血症中之初始過度發炎性階段(『細胞激素風暴』)之後為免疫抑止狀態(Hotchkiss 等人 2013 *Lancet Infect.* Dis. 13:260-268)。免疫性受損之此後期階段(亦稱為『免疫麻痺』)表現為無法明確初始感染、再活化病毒(諸如 HSV 及巨細胞病毒)且發生新的次級感染，其生物體常並非尤其對免疫活性患者具有毒性。大多數敗血症患者在初始遭遇過度發炎後如今仍可存活，僅在緊接之數日或數週存在敗血症誘發之多器官功能障礙之加護病房中死亡。敗血症誘發之免疫抑止日益被認為係該等易危患者中之主要的免疫功能障礙。病原體清除率在原發性感染後受損及/或對繼發性感染之易感性導致與敗血症相關之高發病率及死亡率。

【0311】　根據本發明之至少一些實施例，提供如本文中引用之治療劑及/或包含其之醫藥組合物與已知治療劑之組合有效用於治療敗血症之用途。

【0312】　根據本發明之至少一些實施例，提供如本文中引用之治療劑及/或包含其之醫藥組合物之組合可與用於敗血症之標準護理或新穎治療組合、與在敗血症之初始過度發炎階段阻斷細胞激素風暴之治療組合及/或與具有免疫刺激性作用之療法組合來克服敗血症誘發之免疫抑止階段。

【0313】　用於敗血症之標準護理治療組合，如「International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock」(Dellinger 等人 2013 *Intensive Care Med* 39: 165-228)所推薦，其中一些在下文中描述。

1. 針對所有可能之病原體(細菌及/或真菌-當診斷出敗血症時，即開始治療，但未識別到特異性病原體)具有活性之廣譜抗生素-實例為頭孢噻肟(Cefotaxime)(Claforan®)、替卡西林(Ticarcillin)及克拉維酸(clavulanate)(Timentin®)、哌拉西林(Piperacillin)及他唑巴坦

(tazobactam)(Zosyn®)、亞胺培南(Imipenem)及西司他丁(cilastatin)(Primaxin®)、美羅培南(Meropenem)(Merrem®)、克林黴素(Clindamycin)(Cleocin)、甲硝唑(Metronidazole)(Flagyl®)、頭孢曲松(Ceftriaxone)(Rocephin®)、環丙沙星(Ciprofloxacin)(Cipro®)、頭孢吡肟(Cefepime)(Maxipime®)、左氧氟沙星(Levofloxacin)(Levaquin®)、萬古黴素(Vancomycin)或所列藥物之任意組合。

2. 血管加壓劑：實例為去甲腎上腺素、多巴胺(Dopamine)、腎上腺素、血管加壓素

3. 類固醇：實例：氫化可的松(Hydrocortisone)、地塞米松(Dexamethasone)或氟氫可的松(Fludrocortisone)、靜脈內或其他影響肌收縮力之治療：實例為用於患有心肌功能障礙之敗血症患者之多巴酚丁胺(Dobutamine)

4. 重組人類活化蛋白 C (rhAPC)，諸如除栓素 α (drotrecogin α) (活化型)(DrotAA)。

5. 額外減少局部及全身性發炎之 β-阻斷劑。

6. 代謝干預，諸如丙酮酸鹽、琥珀酸鹽或高劑量胰島素取代。

抗-VISTA抗體及含有其之醫藥組合物用於減少在基因或細胞治療或移植後之不利免疫活化的用途

【0314】 如本文所用之術語「基因療法」涵蓋任何類型之基因療法、載體介導之基因療法、基因轉移、病毒介導之基因轉移且進一步涵蓋某些細胞療法，例如 CAR T 及 CAR NK 細胞療法。根據本發明之至少一些實施例，如本文所述之標靶 VISTA 且對免疫反應具有抑制活性之促效劑 VISTA 抗體、片段、其結合物及/或醫藥組合物可用作用於減少在用於治療各種遺傳

性疾病之基因或細胞治療後之不利免疫活化的治療劑。不希望受單一假設限制，該等抗體對免疫反應具有類似 VISTA 之抑制活性及/或視情況藉由抑制病原體 T 細胞及/或 NK 細胞來增強 VISTA 免疫抑制活性。

【0315】　用於治療遺傳性疾病之多種基因治療產品目前處於臨床試驗中。最近之研究記載了使用基因治療載體成功治療了若干種遺傳性疾病。基因治療策略之特徵在於 3 種重要因素：待轉移之基因、基因將引入其中之標靶組織及用於促進基因進入標靶組織之載體(基因運載工具)。大多數基因治療臨床試驗已採用病毒載體作為極有效之運載工具，包括逆轉錄病毒、豆狀病毒、腺病毒、腺相關病毒、假型病毒及單純疱疹病毒。然而，人類免疫系統與基因治療載體之所有組分之間之相互作用似乎代表對長久治療功效之主要限制之一。人類研究已證實對於病毒載體之宿主免疫反應的可能性較高。導致形成中和抗體及/或由細胞毒性細胞破壞轉導細胞的對於病毒或轉基因產物本身之該等免疫反應可極大地干擾治療功效(Seregin 及 Amalfitano 2010 *Viruses* 2:2013；Mingozzi and High 2013 Blood 122:23；Masat 等人 2013 *Discov Med*. 15:379)。因此，規避免疫反應及促進轉基因治療性蛋白之長期表現的研發策略係基因治療在臨床中成功的主要挑戰之一。

【0316】　影響針對病毒載體編碼之轉基因蛋白之免疫反應的因素包括投藥途徑、載體劑量、轉基因蛋白之免疫原性、宿主之發炎狀態及衣殼血清型。該等因素被認為藉由觸發先天免疫性、細胞激素產生、APC 成熟、抗原呈現且最終對功能性效應子引發天然 T 淋巴細胞而影響免疫原性(Mingozzi 及 High 2013 *Blood* 122:23)。因此，出現藉由干擾該等機制抑制免

疫活化之觀點旨在誘發短期免疫抑止、避免在投與載體後引發早期免疫及促進長期耐受性。

【0317】 作為在基因治療後，尤其在多次注射後抑制不利免疫活化之策略，在動物模型中測試藉由在載體運載時靶向免疫反應之兩個非冗餘檢查點的免疫調節療法。在滴注至小鼠或猴之肺中之腺病毒載體上研究載體介導之免疫反應證實以抗-CD40L 抗體短暫治療導致抑止腺病毒誘發之免疫反應；因此，應對動物再次投與腺病毒載體。由此 Ab 短期治療導致對免疫功能之長期作用且使對腺病毒特異性體液反應之抑制延長至超過 Ab 作用不再顯著之時間，表明阻斷此共刺激路徑之治療潛能作為一種免疫調節方案以供可投與基因轉移載體(Scaria 等人 1997 *Gene Ther*. 4: 611；Chirmule 等人 2000 *J. Virol*. 74: 3345)。其他研究證實在投與初級載體時共同投與 CTLA4-Ig 及抗-CD40L Ab 減小對載體之免疫反應、延長長期腺病毒介導之基因表現且使得即使在不再存在該等藥劑之免疫抑止作用之後仍可使二級腺病毒介導基因轉移，表明由短暫免疫抑止療法可能獲得持久性以及二級腺病毒介導之基因轉移(Kay 等人 1997 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 94:4686)。在另一研究中，類似地投與 CTLA4-Ig 及抗-CD40L Ab 消除形成針對載體之中和 Ab 且使得可基因轉移表現，其限制條件在於在每次基因轉移注射期間投與治療(Lorain 等人 2008 *Molecular Therapy* 16:541)。此外，向小鼠投與 CTLA4-Ig (即使單次投藥)導致在早期時間點抑止免疫反應且延長轉基因表現(Adriouch 等人 2011 *Front. Microbiol*. 2: 199)。然而，僅 CTLA4-Ig 不足以永久性地消除針對轉基因產物之免疫反應。以 CTLA4-Ig 及 PD-L1 或 PDL-2 靶向兩個免疫檢查點之組合治療導致在較晚之時間點協同性地改

良轉基因耐受性，藉由可能靶向免疫調節之兩種非冗餘機制，導致長期轉基因持續性及表現(Adriouch 等人 2011 *Front. Microbiol*. 2: 199)。

【0318】　根據本發明之至少一些實施例，本發明之促效劑可用於克服免疫反應對基因治療之限制，可用於減少在單獨或與其他活性物之基因療法後不利之免疫活化作用。目前之方法包括排除具有針對傳遞載體之抗體的患者、投與高劑量載體、使用空的衣殼吸附抗載體抗體以允許後續載體轉導、重複血漿交換(血漿去除法)循環以吸附免疫球蛋白及減少抗載體抗體效價。

【0319】　試圖克服該等限制之新穎方法可分為兩大類：選擇性地修飾 Ad 載體本身及預先免疫調節宿主(Seregin 及 Amalfitano 2010 *Viruses* 2:2013)。第一類包含若干種創造性策略，包括：(1) Ad-衣殼呈現特異性抑制劑或配位體；(2)共價修飾完整之 Ad 載體衣殼部分；(3)使用組織特異性啟動子及局部投藥途徑；(4)使用基因體修飾之 Ad；及(5)研發嵌合或替代性血清型 Ad。

【0320】　第二類方法包括使用免疫抑止藥物或特異性化合物來阻斷重要免疫路徑，其已知由病毒載體誘發。已在臨床前研究中測試免疫抑止性藥劑且展示有效預防或根除對轉移載體及轉基因產物之免疫反應。該等藥劑包括普通免疫抑止劑，諸如環孢素 A；環磷醯胺；FK506；糖皮質激素或類固醇，諸如地塞米松；TLR9 阻斷劑，諸如 TLR9 拮抗劑寡核苷酸 ODN-2088；具有抗-TNF-a 抗體或 TNFR-Ig 抗體之 TNF-a 阻斷劑、Erk 及其他信號轉導抑制劑，諸如 U0126。在臨床環境中，投與糖皮質激素已由將表現人類因子 IX 轉基因之腺病毒相關病毒(AAV)載體經肝基因轉移至嚴重血友病 B 患

者而成功用於鈍化針對病毒衣殼之 T 細胞反應(Nathwani 等人 2011 *N. Engl. J. Med*. 365:2357)。

【0321】　與先前使用傾向於「全面地」且非特異性地免疫抑止宿主之藥物的方法相反，已研發出更具選擇性之免疫抑止方法。該等方法包括使用對諸如 CD40 與 CD154 之間、ICOS 與 ICOSL 之間、CD28 與 CD80 或 CD86 (包括 CTLA4-Ig)之間、NKG2D 與 NKG2D 配位體之間、LFA-1 與 ICAM 之間、LFA-3 與 CD2 之間、4-1BB 與 4-1BBL 之間、OX40 與 OX40L 之間、GITR 與 GITRL 之陽性共刺激相互作用提供阻礙之藥劑及刺激諸如 CTLA-4、PD-1、BTLA、LAG-3、TIM-1、TEVI-3、KIRs 及 B7-H4 與 B7-H3 之受體之陰性共刺激受體的藥劑。在臨床前或臨床移植研究中已使用該等藥劑中之一些(Pilat 等人 2011 *Sem. Immunol*. 23:293)。

【0322】　在上述基因或細胞療法中或在治療移植適應症中，較佳將向已接受或欲接受細胞或基因療法之受檢者或向移植組織或器官投與本文所揭示之免疫抑制性抗-VISTA 抗體或根據本發明之抗原結合片段，該抗體增強、刺激或模擬至少一種 VISTA 介導之對免疫性之作用，例如其對細胞毒性 T 細胞或 NK 活性之抑制作用及/或其對產生促炎性細胞激素之抑制作用，或其對 Treg 之刺激作用，從而防止或減少針對療法中所用之細胞或基因的宿主免疫反應或針對移植細胞、器官或組織之不利免疫反應。治療較佳將引發延長之針對移植或灌注細胞、組織或器官之免疫耐受性。在某些情形下，例如在含有免疫細胞之移植細胞、組織或器官之情形下，本文揭示之免疫抑制性抗-VISTA 抗體或抗原結合片段可在輸注或移植之前與細

胞、組織或器官接觸，及/或可能與移植受者之免疫細胞接觸以耐受免疫細胞且可能預防不利之免疫反應或 GVHD 免疫反應。

醫藥組合物

【0323】　在另一態樣中，本發明提供一種組合物，例如醫藥組合物，其含有根據本發明之抗人類 VISTA 抗體之一或組合及視情況另一種免疫抑止劑或其他活性劑。因此，本發明之特徵在於一種包含治療有效量之根據本發明至少一些實施例之抗人類 VISTA 抗體的醫藥組合物。特定而言，本發明之特徵在於一種包含治療有效[免疫抑止]量之至少一種根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段的醫藥組合物。

【0324】　根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物[亦即，在本文所揭示之 VISTA 拮抗劑抗體之情形下]可用於治療癌症，其中癌症係非轉移性、侵襲性或轉移性的及/或用於治療免疫相關病症、自體免疫、過敏、GVHD、發炎或與感染性病症及/或敗血症相關之肝毒性[亦即，在本文所揭示之 VISTA 促效劑抗體之情形下]。「治療」係指治療性處理及預防性或防治性措施。需要治療之彼等包括已患病症之彼等以及將要預防病症之彼等。因此，本文中待治療之哺乳動物可已診斷患有病症或可傾向於患病或對該病症易感。用於治療目的之「哺乳動物」係指分類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家養及農場動物以及動物園、運動或寵物動物，諸如狗、馬、貓、奶牛等。哺乳動物較佳為人類。

【0325】　術語「治療有效量」係指有效治療哺乳動物之疾病或病症的根據本發明之藥劑之量。本發明之治療劑可單獨或作為醫藥組合物之部分提供給受檢者，該等治療劑在該醫藥組合物中係與醫藥學上可接受之載劑混

合。在多種情形下，根據本發明之促效劑或拮抗劑抗-VISTA 抗體將與其他免疫治療劑或適用於治療特定病況之其他治療劑組合使用。

【0326】　若組合物之投與可為接受患者所耐受，則稱其為「醫藥學上可接受之載劑」。如本文所用之「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗料、抗細菌及抗真菌劑、等張及吸收延遲劑及其類似物。載劑較佳適合靜脈內、肌肉內、皮下、非經腸、脊髓或表皮投藥(例如藉由注射或輸注)。

【0327】　該等組合物包括無菌水、緩衝生理食鹽水(例如 Tris-HCl、乙酸鹽、磷酸鹽)、pH 及離子強度及視情況之添加劑，諸如清潔劑及增溶劑(例如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80)、抗氧化劑(例如抗壞血酸、偏亞硫酸氫鈉)、防腐劑(例如硫柳汞(Thimersol)、苄醇)及增積物質(例如乳糖、甘露糖醇)。如下文詳述，亦可使用非水性溶劑或媒劑。

【0328】　在根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物中可採用之合適含水及不含水載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其合適之混合物，植物油(諸如橄欖油)及可注射之有機酯(諸如油酸乙酯)。例如可藉由使用塗佈材料(諸如卵磷脂)、藉由維持在分散液情形下所需之粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。視投藥途徑而定，特異性地結合 VISTA 蛋白或雙特異性分子中任一者之活性化合物(亦即含有相同及/或不同天然骨架之單株或多株抗體及抗原結合片段及結合物)可在一種材料中經塗佈以保護化合物免受酸及可使化合物失活之其他天然條件的作用。根據本發明之至少一些實施例之醫藥化合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」係指保持親本化

合物所需之生物學活性且未賦予任何不利之毒理性作用的鹽(參見例如Berge, S. M.等人(1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19)。該等鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括衍生自無毒無機酸(諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸及其類似物)以及衍生自無毒有機酸(諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸及其類似物)之彼等鹽。鹼加成鹽包括衍生自鹼土金屬(諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似物)以及衍生自無毒有機胺(諸如 N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因及其類似物)之彼等鹽。

【0329】　根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物亦可包括醫藥學上可接受之抗氧化劑。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0330】　該等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由上文之殺菌程序或藉由包涵各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物)來確保防止存在微生物。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可藉由包涵延遲吸附之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)導致可注射醫藥形式之吸附延長。

【0331】　醫藥學上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌注射溶液或分散液之無菌粉末。此項技術中已知該等介質及藥劑用於醫藥學活性物質之用途。除了任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容以外，預期其在根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物中之用途。補充之活性化合物亦可併入組合物中。

【0332】　治療組合物在製造及儲存條件下通常必須係無菌且穩定的。組合物可經調配為適合高藥物濃度之溶液、微乳液、脂質體或其他有序結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物之溶劑或分散液介質。例如可藉由使用塗層(諸如卵磷脂)、在分散液之情形下藉由維持所需之粒度或藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。在多種情形中，較佳在組合物中包括等張劑，例如糖、多元醇，諸如甘露糖醇、山梨糖醇或氯化鈉。可藉由在組合物中包括延遲吸附之藥劑(例如，單硬脂酸鹽及明膠)導致可注射組合之吸附延長。可藉由視需要在具有上述成分之一或其組合之適當溶劑中併入所需量之活性化合物，繼而無菌微過濾來製備無菌注射溶液。通常藉由向含有鹼性分散介質及來自上文所述彼等之所需其他成分的無菌媒劑中併入活性化合物來製備分散液。在用於製備無菌注射溶液之無菌粉末之情形下，較佳之製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，其產生活性成分加上來自其先前之無菌過濾溶液之任何其他所需成分之粉末。

【0333】　可藉由視需要在具有上述成分之一或其組合之適當溶劑中併入所需量之活性化合物，繼而無菌微過濾來製備無菌注射溶液。通常藉由向含有鹼性分散介質及來自上文所述彼等之所需其他成分的無菌媒劑中併入

活性化合物來製備分散液。在用於製備無菌注射溶液之無菌粉末之情形下，較佳之製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，其產生活性成分加上來自其先前之無菌過濾溶液之任何其他所需成分之粉末。

【0334】　本發明之組合物可使用此項技術中已知之各種方法中之一或多者經由一或多種投藥途徑來投與。如熟習此項技術者所瞭解，投藥途徑及/或模式將視所需之結果而變化。對於根據本發明之至少一些實施例之治療劑而言，較佳之投藥途徑包括靜脈內傳遞(例如注射或輸注)、靜脈內、肌肉內、皮內、腹膜內、皮下、脊髓、經口、經腸、直腸、肺部(例如吸入)、經鼻、局部(包括經皮、經頰及舌下)、膀胱內、玻璃體內、腹膜內、陰道、大腦傳遞(例如腦室內、大腦內及對流增強擴散)、CNS 傳遞(例如鞘內、髓周及脊髓內)或非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內及皮內)、透黏膜(例如舌下投藥)、投藥或經由植入或其他非經腸投藥途徑投與，例如藉由注射或輸注或其他傳遞途徑及/或此項技術中已知之投藥形式。如本文所用之短語「非經腸投藥」意謂除經腸及局部投藥以外之投藥模式，通常藉由注射且包括(不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心臟內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊髓內、硬膜上及胸骨內注射及輸注。在一特定實施例中，根據本發明之至少一些實施例之蛋白、治療劑或醫藥組合物可經腹膜內或靜脈內投與。

【0335】　或者，根據本發明之 VISTA 特異性抗體可經由非腸胃外途徑投與，諸如局部、表皮或黏膜投藥途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或局部。

【0336】　活性化合物可由保護化合物以免快速釋放之載劑來製備，諸如受控釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封傳遞系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備該等調配物之多種方法係專利的或通常為熟習此項技術者所知。參見例如 *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson 編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

【0337】　治療組合物可由此項技術中已知之醫學裝置來投與。例如，在一較佳實施例中，根據本發明之至少一些實施例之治療組合物可由針管皮下注射裝置來投與，諸如美國專利第 5,399,163 號、第 5,383,851 號、第 5,312,335 號、第 5,064,413 號、第 4,941,880 號、第 4,790,824 號或第 4,596,556 號中揭示之裝置。適用於本發明中之熟知植入物及模組之實例包括：美國專利第 4,487,603 號，其揭示一種用於以受控速率分配藥物之植入式微輸注泵；美國專利第 4,486,194 號，其揭示一種用於經皮膚投與藥物之治療裝置；美國專利第 4,447,233 號，其揭示一種用於以精確之輸注速率傳遞藥物之藥物輸注泵；美國專利第 4,447,224 號，其揭示一種用於連續藥物傳遞之變流量植入式輸注設備；美國專利第 4,439,196 號，其揭示一種具有多腔隔室之滲透性藥物傳遞系統；及美國專利第 4,475,196 號，其揭示一種滲透性藥物傳遞系統。該等專利以引用之方式併入本文中。熟習此項技術者已知多種其他該等植入物、傳遞系統及模組。

【0338】　在某些實施例中，抗-VISTA 抗體可經調配以確保在活體內適當分佈。例如，血-腦障壁(BBB)排除多種高親水性化合物。為確保根據本發

明之至少一些實施例之治療性化合物穿過 BBB (若需要)，其例如可在脂質體中調配。關於製造脂質體之方法，參見例如美國專利第 4,522,811 號、第 5,374,548 號及第 5,399,331 號。脂質體可包含一或多個選擇性地輸送至特異性細胞或器官中之部分，因此增強靶向藥物傳遞(參見例如 V. V. Ranade (1989) *J. Clin. Pharmacol*. 29:685)。例示性靶向部分包括葉酸鹽或生物素(參見例如 Low 等人之美國專利第 5,416,016 號)；甘露糖(Umezawa 等人，(1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 153: 1038)；抗體(P. G. Bloeman 等人(1995) *FEBS Lett*. 357: 140；M. Owais 等人(1995) *Antimicrob. Agents Chemother*. 39: 180)；界面活性劑蛋白 A 受體(Briscoe 等人(1995) *Am. J Physiol*. 1233: 134)；pl20 (Schreier 等人(1994) *J. Biol. Chem*. 269:9090)；亦參見 K. Keinanen；M. L. Laukkanen (1994) *FEBS Lett*. 346: 123；J. J. Killion；及 I. J. Fidler (1994) *Immunomethods* 4:273。

【0339】　在又一實施方案中，本發明之免疫結合物可藉由將化合物(例如治療劑、標記、細胞毒素、放射性毒素、免疫抑止劑等)連接至本文揭示之抗體而用於將該等化合物靶向具有 VISTA 細胞表面受體之細胞。因此，本發明亦提供離體或活體內定位表現 VISTA 之細胞的方法(例如由可偵測之標記，諸如放射性同位素、螢光化合物、酶或酶輔因子)。或者，免疫結合物可藉由將細胞毒素或放射性毒素靶向 VISTA 抗原而用於殺死具有 VISTA 細胞表面受體之細胞。

【0340】　如本文所用之「醫藥學上可接受之載劑」包括在生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、塗層、抗細菌及抗真菌劑、等張劑及吸附延遲劑及其類似物。載劑較佳適用於靜脈內、肌肉內、皮下、非經腸、脊

髓或表皮投藥(例如藉由注射或輸注)。視投藥途徑而定，活性化合物(亦即含有 VISTA 抗原之胞外域、抗體、免疫結合物、替代性骨架及/或雙特異性分子之可溶性多肽結合物)可塗佈在材料中來保護化合物免受酸及其他可能使化合物失活之天然條件的作用。根據本發明之至少一些實施例之醫藥化合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」係指保留親本化合物之所需生物活性且不賦予任何不利之毒理作用的鹽(參見例如 Berge, S. M.等人(1977) *J. Pharm. Sci*. 66: 1-19)。該等鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括衍生自無毒無機酸(諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸及其類似物)以及衍生自無毒有機酸(諸如脂族單羧酸及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸及其類似物)之彼等鹽。鹼加成鹽包括衍生自鹼土金屬(諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似物)以及衍生自無毒有機胺(諸如 N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因及其類似物)之彼等鹽。

【0341】　根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物亦可包括醫藥學上可接受之抗氧化劑。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。在根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物中可採用之合適水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元

醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其合適之混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)。例如可藉由使用塗佈材料(諸如卵磷脂)、在分散液之情形下藉由維持所需之粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。

【0342】　該等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由上文之殺菌程序及藉由包涵各種抗細菌及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保防止存在微生物。亦可能需要在組合物中包括等張劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可藉由包涵延遲吸附之藥劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)導致可注射醫藥形式之吸附延長。

【0343】　醫藥學上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌注射溶液或分散液之無菌粉末。此項技術中已知該等介質及藥劑用於醫藥學活性物質之用途。除了任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容以外，預期其在根據本發明之至少一些實施例之醫藥組合物中之用途。補充之活性化合物亦可併入組合物中。

【0344】　治療組合物在製造及儲存條件下通常必須係無菌且穩定的。組合物可經調配為適合高藥物濃度之溶液、微乳液、脂質體或其他有序結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其合適混合物之溶劑或分散液介質。例如可藉由使用塗層(諸如卵磷脂)、在分散液之情形下藉由維持所需之粒度或藉由使用界面活性劑來維持適當之流動性。在多種情形中，較佳在組合物中包括等張劑，例如糖、多元醇，諸如甘露糖醇、山梨糖醇或氯化鈉。可藉由在組合物中包括延遲

吸附之藥劑(例如，單硬脂酸鹽及明膠)導致可注射組合之吸附延長。可藉由視需要在具有上述成分之一或其組合之適當溶劑中併入所需量之活性化合物，繼而無菌微過濾來製備無菌注射溶液。通常藉由向含有鹼性分散介質及來自上文所述彼等之所需其他成分的無菌媒劑中併入活性化合物來製備分散液。在用於製備無菌注射溶液之無菌粉末之情形下，較佳之製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，其產生活性成分加上來自其先前之無菌過濾溶液之任何其他所需成分之粉末。

【0345】　可藉由視需要在具有上述成分之一或其組合之適當溶劑中併入所需量之活性化合物，繼而無菌微過濾來製備無菌注射溶液。通常藉由向含有鹼性分散介質及來自上文所述彼等之所需其他成分的無菌媒劑中併入活性化合物來製備分散液。在用於製備無菌注射溶液之無菌粉末之情形下，較佳之製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，其產生活性成分加上來自其先前之無菌過濾溶液之任何其他所需成分之粉末。

【0346】　可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量將視受治療之受檢者及特定投藥模式而變化。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分的量通常將為產生治療作用之組合物的量。通常在百分之百中，此量將在約 0.01%至約 99%活性成分、較佳約 0.1%至約 70%，最佳約 1%至約 30%活性成分與醫藥學上可接受之載劑組合之範圍內。

【0347】　調整劑量方案以提供最佳之所需反應(例如，治療反應)。例如，如治療情形之緊急狀態所示，可投與單次推注、可隨時間投與若干次分開給藥或按比例減少或增加劑量。尤其有利的係將非經腸組合物調配為單位劑型以便於投藥及劑量之均一性。如本文所用之單位劑型係指適合以單位

劑型用於待治療之受檢者之物理離散單元；每個單元含有經計算與所需之醫藥學載劑結合產生所需治療作用之預定量之活性化合物。根據本發明之至少一些實施例之單位劑型之規格由(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療作用及(b)此項技術中關於混配該活性化合物以用於治療個體敏感性所固有之限制所指示且直接取決於此。

【0348】 對於投與本文所揭示之 VISTA 抗體而言，劑量在約 0.0001 至 100 mg/kg 且更通常 0.01 至 5 mg/kg 宿主體重之範圍內。例如，劑量可為 0.3 mg/kg 體重、1 mg/kg 體重、3 mg/kg 體重、5 mg/kg 體重或 10 mg/kg 體重或在 1-10 mg/kg 之範圍內。例示性之治療方案必需每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每 3 個月一次或每 3 至 6 個月一次來投藥。對於根據本發明之至少一些實施例之本文中揭示之抗體而言，較佳給藥方案包括 1 mg/kg 體重或 3 mg/kg 體重經由靜脈內投藥，其中本文中揭示之抗體使用以下給藥時程之一來給藥：(i)每四週一次，六次給藥，隨後每三個月給藥一次；(ii)每三個月給藥一次；(iii) 3 mg/kg 體重給藥一次，繼而 1 mg/kg 體重每三週給藥 1 次。

【0349】 在一些方法中，同時投與兩種或兩種以上具有不同結合特異性之單株抗體，在此情形下所投與之本文揭示之每種抗體之劑量在所示範圍內。通常在多種情形下投與本文揭示之抗體。單次給藥之間之間隔例如可為每天、每週、每月、每三個月或每年。如藉由量測患者體內針對標靶抗原之抗體的血液水準所示，間隔亦可為不規則的。在一些方法中，調整劑量以達成約 1-1000 μg/ml 之血漿抗體濃度，且在一些方法中為約 25-300 μg/ml。

【0350】　或者，治療劑可作為持續釋放調配物投與，在此情形下需要較少頻率之投藥。劑量及頻率視治療劑在患者體內之半衰期而變化。一般而言，人類抗體展示最長之半衰期，繼而為人源化抗體、嵌合抗體及非人類抗體。融合蛋白之半衰期可廣泛變化。投藥劑量及頻率可視治療為預防性或治療性而變化。在預防性應用中，經長時間以相對不經常之間隔投與相對低之劑量。某些患者在其餘生中繼續接受治療。在治療性應用中，有時需要相對較短間隔之相對高劑量，直至減少或終止疾病進程且較佳直至患者展示對疾病症狀之部分或完全緩解。此後可對患者投與預防性方案。

【0351】　本發明之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水準可變化以獲得對於特定患者、組合物及投藥模式而言有效達成所需治療反應而對患者無毒之量的活性成分。選擇之劑量水準將取決於多種藥物動力學因素，包括本發明所採用特定組合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投藥途徑、投藥時間、所採用特定化合物之排泄速率、治療之持續時間、與所採用之特定組合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料，經治療患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前之醫藥史及其在醫學領域中熟知之類似因素。

【0352】　儘管已描述本發明，但提供以下實例來進一步說明本發明及其固有之優勢。

實例

實例 1： 使用分析篩檢免疫抑止性抗-小鼠 VISTA Ab

【0353】　本發明人研發各種分析來篩檢假定之促效性抗-小鼠 VISTA 抗體。如圖 1 中所示，活體外及活體內篩檢分析用於識別免疫抑止性抗-VISTA

mAb。在圖 1A 中之實驗中，在所示 mAb 存在下歷時 72 小時將經純化之 T 細胞塗在抗-CD3 之頂上。藉由 H3 合併來量測增殖。在圖 1B 中之實驗中，在所示抗體存在下歷時 6 天藉由 ISQ 脈衝式 APC 刺激純化之 DO11.10 T 細胞。經由使用 CTV 稀釋染料來量測增殖。在圖 1C 中之實驗中，藉由將 C57BL/6 細胞轉移至經輻射之 BALB/c 受者中誘發 GVHD。在轉移後第 0 天、第 2 天及第 4 天對小鼠經腹膜內(I.P.)注射 200 μg 抗體並分析存活率。在圖 1D 中之實驗中，在投與 ConA (15 mpk)之前 3 小時，以 10 mpk 所示抗體處理小鼠，且在電漿中藉由 Luminex 以 6 分析 IL-2。

【0354】 更特定而言，在第一分析中，分離 $CD4^+$ T 細胞且以 Ab1、Ab2 或 Ab3 培育，之後添加至抗-CD3 塗佈之培養盤中。培養 3 天後，以氚化胸苷脈衝細胞，其藉由使細胞增殖而併入。應注意，Ab1 與 Ab2 兩者均誘發對 T 細胞之增殖速率的顯著降低，而 Ab3 無用(圖 1)。在相反以抗原脈衝 APC 刺激轉基因 T 細胞之類似分析中，藉由增殖染料稀釋量測 T 細胞活化。與抗-CD3 分析類似，Ab1 抑止約 50%之抗原特異性 T 細胞增殖(圖 1B)。該等資料表明 Ab3 mAb 阻斷 mVISTA 功能(亦即，增強免疫反應)，而 Ab1 及 Ab3 刺激 mVISTA 功能且下調重要之免疫反應。

【0355】 吾人亦確定使用活體內動物模型是否可辨別 Ab3 與 Ab1，尤其在 GVHD 及 ConA 肝炎模型中。經對照抗體(Ham Ig)處理之患有 GVHD 之小鼠患有進行性疾病且如預期在移植後 4 週需要處以安樂死(圖 1C)。經 Ab3 處理之小鼠亦對 GVHD 易感，且實際上大多數小鼠先於對照處理組死亡，表明 Ab3 可使疾病惡化。相反，所有經 Ab1 處理之小鼠未展示明顯之 GVHD 症狀且幾乎所有均保持健康至少 40 天。尤其在該等實驗中，經對照抗體

(Ham Ig)處理之患有 GVHD 之小鼠患有進行性疾病且如預期在移植後 4 週需要處以安樂死(圖 1C)。經 Ab3 處理之小鼠亦對 GVHD 易感，且實際上大多數小鼠先於對照處理組死亡，表明 Ab3 可使疾病惡化。相反，所有經 Ab1 處理之小鼠未展示明顯之 GVHD 症狀且幾乎所有均保持健康至少 40 天。

【0356】 在 ConA 模型中，發明人測試是否每種 VISTA 抗體均影響良好表徵之對 ConA 之 T 細胞細胞激素反應。應注意，Ab1 誘發減少之血漿細胞激素水準之 IL-2，但 Ab3 並未如此(圖 1D)。特定而言，在 ConA 模型中，發明人進一步測試是否每種 VISTA 抗體均影響良好表徵之對 ConA 之 T 細胞細胞激素反應。應注意，Ab1 誘發減少之血漿細胞激素水準之 IL-2，但 Ab3 並未如此(圖 1D)。

【0357】 因此，該等結果表明抗-VISTA mAb (Ab1 與 Ab2)具有免疫抑止性且亦已證實該等免疫抑止性抗小鼠 VISTA 抗體可區別於發炎免疫抑止性抗小鼠 VISTA 抗體(Ab3)。如圖 1 中所示，Ab1 在多種發炎模型中係有效的(免疫抑止性)，該等模型包括 GVHD、NZB/W F1 狼瘡樣絲球體腎炎、伴刀豆球蛋白 A (ConA)誘發之肝炎、膠原蛋白抗體誘發之關節炎(CAIA)及咪喹莫特誘發之牛皮癬。在每種該等疾病中，在疾病進程期間投與 Ab1 極大地減少病狀及/或死亡率。列舉之每種模型對用於疾病進展之 T 細胞均具有獨特要求。GVHD 及 ConA 兩者均由 Th1 T 細胞反應來驅使。

實例 2： 識別在不同自體免疫疾病模型中抑止自體免疫之抗-VISTA Ab

【0358】 在圖 2A-F 中之實驗中，再次比較不同抗-小鼠 VISTA Ab 在不同疾病模型中之作用。在圖 2A 中之實驗中，自 25 週開始每週 3 次以 Ab1 或 Ham Ig (200 μg)處理 NZB/W F1 小鼠，直至實驗結束。「X」表示對照處

理組全部犧牲時之時間點。在圖 2B 中之實驗中，在投與 15 mg/kg (mpk) ConA 之前 3 小時以 200 μg 抗體處理小鼠且追蹤存活率歷時 80 小時。在圖 2C 中之實驗中，相繼以膠原蛋白 II mAb、繼而以 LPS 處理小鼠且藉由量測腳爪腫脹來量測關節炎。在該等實驗中，每隔一天投與 3 次 Ab1 及 Ham-Ig (200 μg)。在圖 2D 中之實驗中，每天向小鼠耳朵塗覆咪喹莫特。在第 14 天，每隔一天投與 Ab1 或 Ham-Ig (200 μg)且以測徑規量測耳朵厚度。在相同圖 2E-F 中之實驗中，每天向小鼠背部塗覆咪喹莫特。在第 9 天，對小鼠施以安樂死且對皮膚進行切片並染色以供由 IHC 進行 CD3 表現。

【0359】 如圖 2A-F 中所示，在每個該等實驗模型中，在特定疾病之進程期間投與 Ab1 極大地減少病狀及/或死亡率。列舉之每種模型對用於疾病進展之 T 細胞均具有獨特要求。GVHD 及 ConA 兩者均由 Th1 T 細胞反應來驅使。

【0360】 咪喹莫特誘發之牛皮癬係一種 IL-17/23 驅使之疾病，其中 T 細胞被募集至皮膚之真皮層中。Ab1 使真皮中之 $CD3^+$細胞數量劇烈減少(圖 2E 及 F)，但對脾臟之 T 細胞群體無影響(資料未展示)，表明此抗-小鼠 VISTA Ab 優先抑止發炎病變處之免疫性。

【0361】 NZB/W F1 狼瘡係一種具有來自 B 細胞、T 細胞及骨髓細胞之貢獻因素的多因素疾病。在此模型中，治療性投與 Ab1 降低蛋白尿水準，表明對腎臟之損害減少。最後，CAIA 不包涵適應免疫性，相反由巨噬細胞及顆粒球驅使。抗-VISTA 在此模型中之抑止作用亦可影響骨髓隔室。因此，抑止 VISTA mAb 似乎介導對 T 細胞及先天免疫隔室之作用。

【0362】 因此，如圖 1 及圖 2 中所示，單株倉鼠抗-小鼠 VISTA Abs Ab1 及 AB2 誘發對 T 細胞之增殖速率的顯著降低，而 Ab3 無用(圖 1)。在以抗原脈衝 APC 刺激轉基因 T 細胞之類似分析中，藉由增殖染料稀釋量測 T 細胞活化。與抗-CD3 分析類似，Ab1 抑止約 50%之抗原特異性 T 細胞增殖(圖 1B)。該等資料表明 Ab1 及 Ab2 刺激 VISTA 功能且由此下調重要之免疫反應。

【0363】 特定而言，Ab1 (一種倉鼠抗小鼠 VISTA 抗體)在多種發炎模型中有效，該等模型包括 GVHD、NZB/W F1 狼瘡樣絲球體腎炎、伴刀豆球蛋白 A (ConA)誘發之肝炎、膠原蛋白抗體誘發之關節炎(CAIA)及咪喹莫特誘發之牛皮癬(圖 1 及 2)。在每種該等疾病中，在疾病進程期間投與 Ab1 極大地減少病狀及/或死亡率。列舉之每種模型對用於疾病進展之 T 細胞均具有獨特要求。GVHD 及 ConA 兩者均由 Th1 T 細胞反應來驅使。如上所述，咪喹莫特誘發之牛皮癬係一種 IL-17/23 驅使之疾病，其中 T 細胞被募集至皮膚之真皮層中。因此，Ab1 在此特定自體免疫模型中之抑止作用表明此抗體亦可影響骨髓隔室。因此，該等免疫抑止抗-小鼠 VISTA mAb 似乎介導對 T 細胞及先天免疫隔室之作用。

實例 3： 研發人類 VISTA 敲入小鼠以用於篩檢促效性抗人類 VISTA Ab

【0364】 先前之實例係關於促效性抗-小鼠 VISTA Ab 之分離及表徵。文獻中迄今為止尚未報導促效性抗人類 VISTA Ab。儘管如此，本發明之受讓人及其他組已識別極多之拮抗性抗人類 VISTA 抗體。因此，在本發明之前，尚不確定是否將識別促效性抗人類 VISTA 抗體。

【0365】 該等抗體將高度有益，因為目前尚無獲得批准之人類治療劑採用 NCR 之天然功能來抑止免疫反應。儘管 Orencia (CTLA4-Ig)係有效的，但其僅藉由阻斷 CD28-B7 相互作用及路徑來起作用，且不藉由刺激下調路徑來運作。如下文實例中所示之 2 種不同促效性抗-VISTA mAb 之有效免疫抑止作用所說明，此路徑之參與可證明係對管理不同人類自體免疫性疾病之一次革命。此外，抗-VISTA 對適應性及先天性自體免疫效應機制之免疫抑止性作用使其不同於多種其他消炎劑。

【0366】 關於上文，假定在篩檢促效性抗人類 VISTA Ab 中所需且必要之試劑為人類 VISTA 敲入小鼠。本發明之受讓人已產生人類 VISTA 敲入小鼠(「hV-KI 小鼠」)。該等 hV-KI 小鼠表現人類 VISTA 代替小鼠 VISTA。特定而言，如圖 3 中所示，將 $CD4^+$ T 細胞、$CD8^+$ T 細胞、Treg ($CD4^+$ $FoxP3^+$)及單核細胞、$CD11b^+$、$Ly6C^+$、$Ly6G^-$自 WT 及 VISTA KI 小鼠之淋巴結分離且以分別針對小鼠或人類蛋白之 αVISTA 抗體染色。hV-KI 之表現模式與在 WT 小鼠中可見之相同，因為 $CD4^+$及 $CD8^+$ T 細胞、調節性 T 細胞及單核細胞在兩個菌株之間均表現一致量之表面蛋白(參見圖 3)。

【0367】 另外，hV-KI 小鼠未發生在 VISTA KO 小鼠中觀測之發炎性疾病之任何徵象，表明 hVISTA 在小鼠免疫系統中具有完全功能(治療未展示)。因此，此小鼠模型可用於不同分析以供篩檢免疫抑止性 mAb。

實例 4： 假定促效性抗人類 VISTA 抗體之合成

【0368】 圖 4 中含有不同抗人類 VISTA 抗體之序列。該等抗體特異性地結合至人類 VISTA(例如 VSTB49-VSTB116)且具備 VISTA 拮抗劑特性，亦

即當呈 IgG1 格式時，該等抗體抑制 VISTA 對免疫性之抑止作用，例如當抗體包含野生型之 IgG1 Fc 區時，亦即未經修飾。

【0369】 圖 4 中識別之抗體尤其為 1E8。此鼠科抗人類 VISTA 抗體包含下文列舉之可變重鏈及輕鏈鏈多肽且由發明人轉化為兩種人類嵌合形式。在本文中稱為 INX800 之第一嵌合抗體藉由將人類 IgG2 重鏈及輕鏈恆定區多肽連接至 1E8 可變重鏈及輕鏈鏈多肽來獲得。在此第一嵌合抗體中，IgG2 恆定區內無胺基酸殘基經修飾。

【0370】 在本文中稱為 INX801 之第二嵌合抗體類似地藉由將人類 IgG2 重鏈及輕鏈恆定區多肽連接至 1E8 可變重鏈及輕鏈鏈多肽來獲得。在此第二嵌合抗體中，位於人類 IgG2κ 鏈中 127 位之半胱胺酸殘基經轉化為絲胺酸。另外，IgG2 恆定區內無胺基酸殘基經修飾。

IE8 V_H 多肽

EVKLLESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMSWVRQAPGKGLEWI
GEVYPDSSTINYTPSLKDKFIISRDNAKNTLYLQMIKVRSEDTALYYCAR
GRGDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:57)

IE8 V_L 多肽

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLSWYHQKQGKSPQLLVY
NAKTLADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYCQNFWSTPFTFG
SGTKLEIKR.(SEQ ID NO:58)

實例 5： 在 ConA 動物模型中評估假定促效性抗人類 VISTA 抗體

【0371】 在伴刀豆球蛋白 A 肝炎模型中比較嵌合 IgG2 抗體與對照抗體兩者之作用。在此活體內模型中，在投與伴刀豆球蛋白 A 之前 3 小時，對不

同動物預先給藥 10 mg/kg 之嵌合 IgG2 抗體(INX800 或 INX801)或對照抗體。在投與抗體後 3 小時，隨後以 12 mg/kg 對小鼠給藥 ConA。隨後在 ConA 給藥後 6 小時，藉由心臟穿刺對該等動物及對照物採血。所有動物表現良好，無明顯發病率或死亡率。

【0372】 隨後分析血液之細胞激素表現。特定而言，使用由使用習知方法自所收集之血液樣品獲得之血漿及習知用於細胞激素分析之細胞激素測試套組來運行 32-plex。如圖 5 中所示，與對照動物相比，若干種促炎性細胞激素在經投與 INX800 或 INX801 抗體之動物中之表現受到顯著抑止。特定而言，與對照物相比，在經 INX800 或 INX801 處理之動物中之 GM-CSF、IL-2、IL-4、IL-6、IL-17 及 TNF-α 水準全部顯著較低。該等細胞激素之[減少]表現在經 INX800 或 INX801 處理之動物中實質上相同。

【0373】 又，與對照物相比，在經 INX800 或 INX801 處理之動物中，某些趨化因子(角質細胞衍生之趨化因子或「KC」)及巨噬細胞發炎蛋白 2 (MIP-2)之表現實質上增加。又，該等蛋白之[增加]表現在經 INX800 或 INX801 處理之動物中實質上相同。基於該等結果，INX800 及 INX801 兩者似乎為有效之 VISTA 促效劑，因為其似乎引發與 VISTA 對各種發炎細胞激素之表現所引發之類似的免疫抑止作用。

實例 6： 在移植物抗宿主疾病(GVHD)動物模型中評估假定促效性抗人類 VISTA 抗體

【0374】 與未經處理之動物或經無關抗體處理之對照物相比，亦在移植物抗宿主疾病(GVHD)動物模型中比較相同假定促效性抗人類 VISTA 抗體、INX800 及 INX801 之作用。在此動物模型中，將 T 細胞授受性地轉移

至受輻射宿主中且量測體重作為疾病之讀數。基於 GVHD 疾病進程，必須對所有對照小鼠(8/8)施以安樂死。該等動物研究之結果展示於圖 6 中。如所示，經 INX800 或 INX801 [0/8]處理之小鼠無一需要被處以安樂死，因為 GVHD 由於經 INX800 或 INX801 抗體治療而相當程度地受到抑制。基於該等結果，INX800 及 INX801 因其似乎有效地抑止 GVHD 免疫反應而似乎均為有效之 VISTA 促效劑。

實例 7：假定促效性抗人類 VISTA 抗體對 CD3 驅使之 T 細胞免疫反應的作用

【0375】　相同促效性抗人類 VISTA 抗體、INX800 及 INX801 之作用亦關於其抑止 CD3 驅使之 T 細胞免疫反應的潛能來進行比較。在該等實驗中，以 OKT3 (2.5 μg/ml)塗佈培養盤。將 T 細胞以抗體預培育 30 分鐘。隨後向經 OKT3 塗佈之培養盤中添加經抗體處理之 T 細胞且將 T 細胞在該等培養盤上培養 72 小時。作為抗體對 CD3 驅使之 T 細胞免疫反應之可能作用的讀數，使用氚合併方法(一種良好接受之用於偵測 T 細胞增殖之方法)來確定 T 細胞增殖。如圖 7 中所示，與對照 T 細胞培養物相比，在經 INX800 或 INX801 抗體處理之經培養 T 細胞中之 T 細胞增殖在相當程度上減少。

實例 8：假定促效性抗人類 VISTA 抗體對特異性 T 細胞群體及 T 細胞總數量之作用

【0376】　亦進行實驗來比較相同抗人類 VISTA 抗體(INX800 及 INX801)對特異性 T 細胞數量以及 T 細胞總數的可能作用。進行該等實驗以評估所觀測本發明之抗人類 VISTA 抗體對細胞激素及 T 細胞之作用是否可有助於

細胞損耗(非特異性作用)而非抗體基於其促進特異性 VISTA 介導之對免疫性之免疫抑止作用而引發免疫抑止作用。

【0377】 兩種促效性抗人類 VISTA 抗體(INX800 及 INX801)對特異性 T 細胞群體數量或 T 細胞之總數無顯著作用。此外，INX800 與 INX801 抗體兩者之結果實質上相同。例示性實驗之結果在圖 8 中。

【0378】 基於以上內容，所觀測之 INX800 及 INX801 之促效性作用似乎並不有助於細胞損耗。相反，該兩種抗體似乎基於其促進特異性 VISTA 介導之對免疫性之免疫抑止作用而引發對 T 細胞活化/增殖、GVHD 免疫反應及促炎性細胞激素表現之免疫抑止作用。

實例 9： 概述不同促效性抗人類 VISTA Ab 在不同免疫模型中之作用

【0379】 如下文表 1 及 2 中所示，評估具有圖 4 中之序列的不同抗人類 VISTA 抗體之促效性或免疫抑止作用。迄今為止，12 種不同之嵌合抗人類 VISTA 抗體已展示免疫抑止性。迄今獲得之一些結果概述於表中。1 箱中之抗體全部競爭結合至人類 VISTA，但 2 箱中之抗體並未競爭 VISTA 結合。相反，2 箱中之抗人類 VISTA 抗體全部競爭彼此結合至人類 VISTA，而 1 箱中之抗體並非如此。

【0380】 表 2 中標記為「無結果」之抗體在同一分析中引發不同作用(包括免疫抑止作用)或出於其他原因而引發不明確之結果。如表 1 及 2 中所示，總計已分離 12 種在 MLR 分析或 ConA 分析及/或其他活體外及活體內分析或自體免疫、發炎或 GVHD 疾病模型中具有免疫抑止性且模擬或刺激人類 VISTA 之免疫抑止作用的抗人類 VISTA 抗體。基於該等結果，預期可藉由

包括具有相同或不同 VISTA 抗原決定基特異性之彼等類似方法來獲得其他抗人類 VISTA 抗體。

[0381] 又，圖 9 中之實驗比較了不同抗人類 VISTA 抗體在 ConA 分析中及對選擇之促炎性細胞激素及發炎標記(亦即 IL-2、γ-干擾素及 IL-12p70)之表現的作用。

表 1 (人類或人源化抗人類 VISTA 抗體)

mAb ID	抗原決定基組	來源	第 1 次分析 MLR 增殖，作為 IgG1	Kd，M	狀態	抑止作用，作為 IgG2 在 MLR 及/或 ConA Hcp 分析中	第 2 次分析 MLR 增殖，作為 IgG1
INX903/VSTB95	1	IIFA Hybr (His)	+++	1.26E-10	經測試用於免疫抑止	+	
INX904/VSTB103	1	原始噬菌體	-	6.36E-10	經測試用於免疫抑止	+/-	是
INX905/VSTB53	1	IIFA Hybr (Fc)	+++	2.64E-11	經測試用於免疫抑止	+++	
INX908/VSTB92	1	IIFA Hybr (Fc)	+++	9.34E-11	**經測試用於免疫抑止	+++	
INX900/VSTB50	2	IIFA Hybr (Fc)	+++	6.32E-10	經測試用於免疫抑止	+/-	
INX901/VSTB56	2	IIFA Hybr (Fc)	+/-	2.35E-11	經測試用於免疫抑止	+++	是
INX902/VSTB63	2	IIFA Hybr (Fc)	+/-	8.30E-10	經測試用於免疫抑止	+++	是
INX906/VSTB54	2	IIFA Hybr (Fc)	+/-	2.53E-11	經測試用於免疫抑止	+++	

INX907|VSTB66	2	IIFA Hybr (Fc)	+ / -	8.06E-11	經測試用於免疫抑制	+	是
INX909|VSTB67	1	IIFA Hybr (Fc)	+ / -	6.29E-11	待測試		
INX913|VSTB85	1	IIFA Hybr (InterFAD)	+ / +	3.78E-11	待測試		
INX914|VSTB97	1	原始噬菌體	+ / -	7.68E-10	待測試		
INX915|VSTB106	1	噬菌體，LM	+ / -	1.67E-10	待測試		
INX916|VSTB107	1	噬菌體，LM	+ / +	8.90E-11	待測試		
INX917|VSTB110	1	噬菌體，LM	+ / -	2.02E-10	待測試		
INX918|VSTB113	1	噬菌體，LM	+ / +	4.33E-11	待測試		
INX919|VSTB115	1	噬菌體，LM	+ / -	1.45E-10	待測試		是
INX910|VSTB73	2	IIFA Hybr (His)	+ / -	2.26E-09	待測試		是
INX911|VSTB76	2	IIFA Hybr (His)	+ / -	1.31E-09	待測試		
INX912|VSTB84	2	IIFA Hybr (InterFAD)	+	2.03E-09	待測試		
VSTB100	1	原始噬菌體	+ / -	1.48E-09			
VSTB101	1	原始噬菌體	+ / -	3.18E-09			
VSTB102	1	原始噬菌體	+ / -	2.98E-09			
VSTB104	1	原始噬菌體	+	6.75E-10			
VSTB105	1	噬菌體，LM	+	1.15E-10			
VSTB108	1	噬菌體，LM	+	4.94E-10			
VSTB109	1	噬菌體，LM	+ / -	1.02E-10			

VSTB111	1	噬菌體，ELM	+++	1.71E-10			
VSTB112	1	噬菌體，ELM	+++	1.56E-10			
VSTB114	1	噬菌體，ELM	+++	1.52E-10			
VSTB116	1	噬菌體，ELM	+++	2.13E-10			
VSTB49	1	HFA Hybr (Fc)	+	5.07E-10			
VSTB51	1	HFA Hybr (Fc)	+++	1.04E-10			
VSTB59	1	HFA Hybr (Fc)	+	1.06E-10			
VSTB65	1	HFA Hybr (Fc)	+++	1.08E-09			
VSTB70	1	HFA Hybr (His)	++/-	2.23E-09			
VSTB81	1	HFA Hybr (InterFAD)	++/-	3.12E-10			
VSTB98	1	原始噬菌體	+	2.28E-09			
VSTB99	1	原始噬菌體	++/-	1.54E-09			
VSTB60	2	HFA Hybr (Fc)	+	3.56E-10			
VSTB78	2	HFA Hybr (InterFAD)	+++	1.13E-09			
VSTB74	4	HFA Hybr (His)	-	5.62E-10			

表 2 (鼠科抗人類 VISTA 抗體)

抗體	箱	抑止性?	MLR 增殖	Kd，M
1E8*	1	是	+++	NT

GG8	1	是	++	NT
GA1	2	無結果	_	NT

*以 2 種不同之 IgG2 形式展示為免疫抑止性。

實例 10： 藉由 B 細胞抗原決定基定位確定抗人類 VISTA 抗體之抗原決定基

【0382】 使用專利方法，採用使用人類 VISTA 片段之定製肽陣列確定某些假定促效性抗人類 VISTA 抗體之抗原決定基特異性[ProArray Ultra™]。基本上藉由以 ProArray Ultra™肽微陣列培育抗體樣品，繼而以螢光標記之二級抗體培育來進行對肽-抗體結合之測定。若乾洗滌步驟之後，乾燥 ProArray Ultra™陣列且使用高解析度螢光微陣列掃描進行掃描。

【0383】 所有肽(下文列舉)均單獨合成且隨後使用 Pro 免疫之專利技術結合至 ProArray Ultra™載片表面。此最優化方法確保肽以接近模擬相應蛋白區之特性的方式呈現於陣列上，規避游離肽本身固有之物理化學改變且製成相容之組合肽及蛋白陣列平台。將測試分析物(肽及蛋白)以離散點及適當之 gal 文件分配至 ProArray Ultra™載片上，使得所得之陣列特徵再與寄存之分析物精確對準。

【0384】 藉由以 ProArray Ultra™載片培育抗體樣品(由客戶提供)，繼而以螢光標記之二級抗體培育來確定肽-抗體結合。最終之培育及洗滌步驟之後，乾燥微陣列且在高解析度微陣列掃描系統中進行掃描。

【0385】 在掃描螢光標記之 ProArray Ultra™載片之後，掃描器記錄使用影像分析軟體評估之影像—使得可對經掃描微陣列載片上與每個螢光點相關之螢光強度水準進行解釋及定量。肽微陣列係基於由人類 VISTA 多肽序

列合成之重疊肽庫。基於序列 15 聚體微陣列肽，使用 ProImmune 之 ProArray Ultra™技術產生 12 個胺基酸重疊。所合成之肽之詳情列舉於表 3 (下文)中。『位置』係指衍生肽之多肽序列中的起始及末端胺基酸。將合成之肽以 24 個相同之子陣列固定至 ProArray Ultra™載片上，每個子陣列以一式六份之點包含測試肽及對照特徵。肽展示於下表 3 中。

表 3： ProArray Ultra™肽詳情

肽 ID	位置	序列
1	1-15	FKVATPYSLYVCPEG (SEQ ID NO:7)
2	4-18	ATPYSLYVCPEGQNV (SEQ ID NO:8)
3	7-21	YSLYVCPEGQNVTLT (SEQ ID NO:9)
4	10-24	YVCPEGQNVTLTCRL (SEQ ID NO:10)
5	13-27	PEGQNVTLTCRLLGP (SEQ ID NO:11)
6	16-30	QNVTLTCRLLGPVDK(SEQ ID NO:12)

7	19-33	TLTCRLLGPVDKGHD (SEQ ID NO:13)
8	22-36	CRLLGPVDKGHDVTF (SEQ ID NO:14)
9	25-39	LGPVDKGHDVTFYKT (SEQ ID NO:15)
10	28-42	VDKGHDVTFYKTWYR (SEQ ID NO:16)
11	31-45	GHDVTFYKTWYRSSR (SEQ ID NO:17)
12	34-48	VTFYKTWYRSSRGEV (SEQ ID NO:18)
13	37-51	YKTWYRSSRGEVQTC (SEQ ID NO:19)
14	40-54	WYRSSRGEVQTCSER (SEQ ID NO:20)
15	43-57	SSRGEVQTCSERRPI (SEQ ID NO:21)

16	46-60	GEVQTCSERRPIRNL (SEQ ID NO:22)
17	49-63	QTCSERRPIRNLTFQ (SEQ ID NO:23)
18	52-66	SERRPIRNLTFQDLH (SEQ ID NO:24)
19	55-69	RPIRNLTFQDLHLHH (SEQ ID NO:25)
20	58-72	RNLTFQDLHLHHGGH (SEQ ID NO:26)
21	61-75	TFQDLHLHHGGHQAA (SEQ ID NO:27)
22	64-78	DLHLHHGGHQAANTS (SEQ ID NO:28)
23	67-81	LHHGGHQAANTSHDL (SEQ ID NO:29)

24	70-84	GGHQAANTSHDLAQR (SEQ ID NO:30)
25	73-87	QAANTSHDLAQRHGL (SEQ ID NO:31)
26	76-90	NTSHDLAQRHGLESA (SEQ ID NO:32)
27	79-93	HDLAQRHGLESASDH (SEQ ID NO:33)
28	82-96	AQRHGLESASDHHGN (SEQ ID NO:34)
29	85-99	HGLESASDHHGNFSI (SEQ ID NO:35)
30	88-102	ESASDHHGNFSITMR (SEQ ID NO:36)
31	91-105	SDHHGNFSITMRNLT (SEQ ID NO:37)

32	94-108	HGNFSITMRNLTLLD (SEQ ID NO:38)
33	97-111	FSITMRNLTLLDSGL (SEQ ID NO:39)
34	100-114	TMRNLTLLDSGLYCC (SEQ ID NO:40)
35	103-117	NLTLLDSGLYCCLVV (SEQ ID NO:41)
36	106-120	LLDSGLYCCLVVEIR (SEQ ID NO:42)
37	109-123	SGLYCCLVVEIRHHH (SEQ ID NO:43)
38	112-126	YCCLVVEIRHHHSEH (SEQ ID NO:44)
39	115-129	LVVEIRHHHSEHRVH (SEQ ID NO:45)

40	118-132	EIRHHHSEHRVHGAM (SEQ ID NO:46)
41	121-135	HHHSEHRVHGAMELQ (SEQ ID NO:47)
42	124-138	SEHRVHGAMELQVQT (SEQ ID NO:48)
43	127-141	RVHGAMELQVQTGKD (SEQ ID NO:49)
44	130-144	GAMELQVQTGKDAPS (SEQ ID NO:50)
45	133-147	ELQVQTGKDAPSNCV (SEQ ID NO:51)
46	136-150	VQTGKDAPSNCVVYP (SEQ ID NO:52)
47	139-153	GKDAPSNCVVYPSSS (SEQ ID NO:53)

48	142-156	APSNCVVYPSSSQDS (SEQ ID NO:54)
49	145-159	NCVVYPSSSQDSENI (SEQ ID NO:55)
50	148-162	VYPSSSQDSENITAA (SEQ ID NO:56)

【0386】 圖 4 中概述使用特定抗人類 VISTA 抗體進行此抗原決定基分析之結果。

實例 11： 抗原決定基分箱分析

【0387】 另外，如下文所述，藉由將具有圖 4 中所示序列之某些抗人類 VISTA 抗體基於其結合特徵置於不同之抗原決定基「箱」中來表徵該等抗體之抗原決定基結合特性。

【0388】 方法：使用 ProteOn XPR36 系統(BioRad)來進行抗原決定基分箱。使用製造商關於胺偶合化學之說明對 ProteOn GLC 晶片(BioRad, 目錄號 176-5011)塗佈兩組 6 種單株抗體(mAb)(BioRad，目錄號 176-2410)。將競爭性 mAb 在室溫下以人類 VISTA (25 nM 最終濃度)過量(250 nM 最終濃度)預培育 4 小時且在塗佈有經塗佈 mAb 面板之晶片上一次運行 6 個，締合時間為 4 分鐘，繼而解離 5 分鐘。每次運行後，以 100 nM 磷酸使晶片再生。

【0389】 資料分析涉及由配位體對所有傳感圖分組且應用對準嚮導，其自動進行 X 軸及 Y 軸對準且移除偽差。隨後對資料進行 Interspot 校正。

【0390】 非競爭性 mAb 定義為具有與 Al 信號相同或> Al 信號之結合信號(僅結合至人類 VISTA)。競爭性 mAb 定義為具有«Al 信號之結合信號{亦即，僅結合至人類 VISTA)。例如，與 VISTA 複合之 VSTB49 及 VSTB51 不結合至塗佈在晶片上之 VSTB85，且因此對於 VISTA 上與 VSTB85 相同之結合位點分類為競爭性的。圖 4 中概述特定抗人類 VISTA 抗體之此分箱分析的結果。

實例 12： 使用氫/氘(H D)交換研究對抗-VISTA 抗體進行抗原決定基定位

【0391】 如以上實例中所述，可藉由諸如丙胺酸掃描及氫/氘(H D)交換及重疊肽陣列之各種方法來識別抗-VISTA 抗體之抗體抗原決定基。下文描述另一種用於識別假定促效性抗人類 VISTA 抗體之抗原決定基之例示性方式。

【0392】 為識別對於人類 VISTA 上之 VSTB50、60、95 及 112 之抗原決定基，使用相應 Fab 進行溶液氫/氘交換-質譜分析(HDX-MS)。對於 H/D 交換而言，用於分析 Fab 擾動之程序類似於前文所述(Hamuro 等人, *J. Biomol. Techniques* 14:171-182, 2003；Horn 等人, Biochemistry 45:8488-8498, 2006)，其中進行一些修改。使用 Pierce Fab 製備套組(Thermo Scientific，目錄號 44985)，藉由番木瓜蛋白酶消化及蛋白 A 捕獲而由 IgG 來製備 Fab。人類 VISTA 蛋白序列含有六個 N 連接糖基化位點。為改良序列覆蓋，以 PNGase F 使蛋白去糖基化。將去糖基化之 VISTA 蛋白在氘化水溶液中培育預定時間，導致在可交換之氫原子處併入氘。將氘化 VISTA 蛋白在 4°C下在 46 氧化氘(D20)中與 VSTB50、VSTB60、VSTB95 或 VSTB112 之 Fab 複合 30 sec、2 min、10 min 及 60 min。藉由低 pH 使交換反應中止且以胃蛋白酶消化蛋

白。由 LC-MS 上之質量偏移來監控識別肽時之氘水準。作為參考對照，類似地處理 VISTA 蛋白，除了不與 Fab 分子複合以外。與 Fab 結合之區係指相對受保護以免交換且因此與參考 VISTA 蛋白相比含有較高比例之氘的彼等位點。約 94%之蛋白可定位至特異性肽。

【0393】 定位 VISTA 與 VSTB50/VSTB60 及 VSTB95/VSTB112 之溶液 HDX-MS 擾動圖且識別兩組抗原決定基。抗-VISTA VSTB50 與 VSTB60 識別相同之抗原決定基；VSTB95 結合至 VISTA 上與 VSTB112 不同之另一抗原決定基區。抗-VISTA VSTB50 與 60 共用相同之抗原決定基，其包含區段 103 NLTLLDSGL111(SEQ ID NO:59)及 136VQTGKDAPSNC146 (SEQ ID NO:60)。抗-VISTA VSTB95 及 VSTB112 似乎標靶類似之抗原決定基，包含區段 27PVDKGHDVTF36(SEQ ID NO:61)及 54RRPIRDLTFQDL65(SEQ ID NO:62)。該等 HDX-MS 結果為具有圖 4 中識別之序列之例示性抗-VISTA 抗體提供肽水準之抗原決定基。該兩組抗原決定基無重疊之抗原決定基區域。該等結果與前述競爭分箱資料之一致之處在於其彼此不競爭。又，如本文所述分析之各種抗人類 VISTA 抗體之抗原決定基分析結果概述於圖 4 中。

實例 13： 關於識別促效劑抗人類 VISTA 抗體之分析

【0394】 如本文中所揭示，吾人已識別十二種促效性抗人類 VISTA 抗體，且一旦由其他抗體在前述免疫模型中進行或重複其他證實之實驗，則應具備其他抗體。圖 4 中由「VSTB」名稱識別之抗體為完全人類高親和力食蟹猴交叉反應性抗-VISTA 抗體(庫親和力範圍對於人類而言為 298-24 pM 且對於食蟹猴而言為 443-26 pM)，其係基於如本文所述成功分離多種促效性抗

人類抗體應引起識別其他促效性抗人類 VISTA 抗體，尤其結合至抗原決定基組 1 或 2 之其他抗體。下文描述該等方法。

活體外功能性篩檢

【0395】 直接 CD4 介導：在此方法中，藉由自 hV-KI 脾細胞負性選擇來分離 $CD4^+$ T 細胞。隨後在冰上各自以 50 VISTA mAb (20 μg/ml)或同型對照物培育 1×10^5 個 T 細胞 30 分鐘。隨後將 T 細胞及抗體置於抗-CD3 塗佈之 96 孔平底培養盤上且培養 72 小時。72 小時時間點時，將歷時 8 小時向培養物中添加氚化胸苷以藉由併入 H3 來量測增殖。使用此分析，吾人在技術上一式三份之單一實驗中可篩檢所有 50 種 mAb。每種抗體將經三次獨立實驗測試來證明活性。與同型對照物相比在統計學顯著之程度上減少增殖之 MAb 將識別為「抑止性」的。隨後將在相同分析中再次測試在初始篩檢中識別之所有抑止性 mAb，從而產生劑量-反應曲線。將在半對數稀釋(30 μg/ml→0.01 μg/ml)下測試每種抗體且對於增殖而言將計算 IC50 值。在 hV-KI 分析中被識別為抑止性之所有抗體在初級人類 T 細胞上將得以確認，且根據 IC50 分值分級以用於增殖。

【0396】 NHP 交叉反應性分析：在此分析中，吾人將在相關弓形蟲物種(食蟹猴(下文中稱為非人類靈長類動物或「NHP」))中經由關於小鼠及人類所述之相同 CD3 介導之增殖分析，經由使用驅使有效 T 細胞增殖之 CD3 純系 SP34 來篩檢功能活性。來自 NHP 之全血將由 World Wide Primates (Florida, USA)獲得，且將經由磁性分離來分離 T 細胞。將 T 細胞以抗體培育且在 CD3 塗佈之培養盤上培養 72 小時。藉由併入氚來量測增殖且對於每種抗體而言將產生 IC50 分值。

使用活體內動物模型進行功能性篩檢

1. 在伴刀豆球蛋白 A 誘發之肝炎動物模型中測試根據本發明之 VISTA 促效劑抗體。

【0397】　自體免疫肝炎(AIH)係一種慢性發炎性肝病，其特徵在於喪失自身耐受性而導致針對肝臟之 B 及 T 細胞反應。ConA 模型代表最佳之表徵體系用於理解 AIH 之發病機制。ConA 為結合至在肝臟中富集之特異性糖部分之凝集素。由 ConA 修飾該等糖殘基經由與肝巨噬細胞表現之經修飾 MHC 結構相互作用而導致快速 $CD4^+$ T 細胞活化。發生強烈、但短暫之細胞激素產生，大部分規範 T 細胞細胞激素(IL-2、IL-3、IFNγ 及 TNFα)在 4 至 6 小時內達到峰值血漿水準。應注意，可藉由損耗 CD4+ T 細胞來阻斷 ConA 誘發之發炎。具有 hV-KI 小鼠之 ConA 模型可用於證明根據本發明之促效性抗-VISTA mAb 之抑止活性。對小鼠稱重且在注射 15 mpk ConA 之前以 10 mpk 之抗-VISTA 抗體或適當之同型對照物處理 3 小時。經 I.P.投與抗-VISTA mAb 且經由尾靜脈在該等小鼠中注射 ConA。在投與 ConA 後之 6 小時時間點，使小鼠安樂死且收集血液。隨後藉由用於 32 種細胞激素之多重分析來分析血漿部分之血漿細胞激素。每種抗體在獨立實驗中測試兩次來確認活性。對於 32 複合物中之每種細胞激素而言，將進行單因素 ANOVA，由 Dunnett 之事後測試來比較每種抗-VISTA 抗體與同型對照物。基於細胞激素抑止功效(多少細胞激素受到抑止)及可變性(每次實驗中之抑止及實驗之間之抑止的一致性如何)來對經測試之抗-VISTA mAb 進行分級。額外強調抑止規範地與 T 細胞活化相關之細胞激素的 mAb。

【0398】　如在同日申請及上文之相關 PCT 申請案中所揭示，在 ConA 模型中篩檢根據本發明之若干種抗人類 VISTA 抗體且在其中有效(免疫抑止性)，亦即其抑止 ConA 誘發之細胞激素產生及促進存活，且特定而言抑止在 T 細胞活化中涉及之細胞激素(包括 IL-2)之表現。特定而言，發明人測試 INX800、INX801 及 INX903 及 INX904 以及促效劑抗-鼠科 VISTA 抗體且在 ConA 肝炎模型中全部有效(免疫抑止性)。因此，根據本發明之促效劑抗人類 VISTA 抗體應適用於治療/預防與某些慢性及急性感染性病況(諸如肝炎)相關之發炎及肝毒性。

2. 在移植物抗宿主疾病動物模型中測試根據本發明之 VISTA 促效劑抗體

【0399】　GVHD 係一種由同種異體 T 細胞授受性轉移至輻射宿主中所介導之全身性疾病。在 GVHD 之發病機制中存在關鍵之五個重要步驟；1)損害宿主，最常見為先於 T 細胞轉移之輻射作用形式；2)宿主及供體 APC 對同種異體 T 細胞之活化；3) T 細胞在淋巴結及脾臟中之擴張；4)運輸至外周位點，諸如皮膚、消化道、肝臟及肺；及 5)損害由 T 細胞驅使且亦募集骨髓細胞之宿主。在某些模型中，諸如 F1→親本菌株，隨著小鼠發生抗核 mAb 及免疫複合物介導之腎小球腎炎，發生慢性 GVHD，其為一種合適之狼瘡模型。應注意，自供體 T 細胞遺傳性地損耗 VISTA 導致比在接受 WT T 細胞之小鼠中可見者更具侵襲性形式之 GHVD。

【0400】　此分析可用於識別促效性抗人類 VISTA 候選物之促效作用並進行分級。此分析亦可用於證明根據本發明之促效劑抗體可用於治療或預防 GVHD。在此模型中，BALB/c 小鼠受到致命輻射且對其給與來自 hV-KI 小鼠之同種異體骨髓及脾臟 T 細胞以誘發 GVHD；其中一組不接受 T 細胞作

為陰性對照。接受同種異體 T 細胞之小鼠分為對照 Ig 組及治療組。在單次實驗中將使用至多四種獨特之 VISTA mAb，每組八隻小鼠，且將進行兩次重複實驗。在 T 細胞轉移時以及在轉移後第 2 天及第 4 天投與 10 mpk 或另一劑量之抗體。追蹤每隻小鼠之體重，且其初始起始體重損失 20%以上之任何小鼠均將被處死。每次實驗均產生 Kaplan Meier 曲線，以對數等級統計學測試比較每種抗-VISTA 抗體與對照物。若所有四種 VISTA mAb 完全保護以防 GVHD，則將在 GVHD 模型中運行劑量反應分析，其中各組以 10、3、1 及 0.3 mpk 抗體進行處理。對於每種抗體計算 LD50 值。

【0401】 如在同日申請及上文之相關申請案中所揭示，在此動物模型中評估根據本發明值多種促效劑抗人類 VISTA 抗體。該等測試抗體在此模型中全部有效(免疫抑止性)，亦即其減少疾病之症狀、減緩疾病進展、減少疾病相關之重量損失且促進存活。特定而言，評估 INX800、INX801、INX901、INX902、INX903 及 INX904 中之每一者且在此動物模型中證實緩解或預防疾病症狀。又，使用 A 及 B 形式之 INX901 確定 A 或 B 形式在 GVHD 動物模型中同等有效。

3. 在發炎腸病之動物模型中測試根據本發明之 VISTA 促效劑抗體。

【0402】 發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎因宿主免疫反應、遺傳易感性、環境因素及腸腔內容物之間不完全確定且複雜之相互作用而產生。近來基因體間之締合研究報導免疫細胞調節基因與 IBD 易感性之間之關聯性。先天性與適應性免疫細胞固有基因在該等研究中具有代表性，表明該等細胞群體在 IBD 發病機制中之重要作用。目前存在 50 種以上之人

類 IBD 動物模型。儘管無一種模型完美地擬表型人類 IBD，但許多都適用於研究人類疾病之各種態樣，包括疾病發作及發展以及傷口癒合反應。

【0403】 在一種良好確定之 IBD 模型中，由授受性地轉移至 T 及 B 細胞缺陷型受者小鼠中之同基因型脾臟 $CD4^+$ $CD45RB^{hi}$ T 細胞引發腸道發炎。CD4+ CD45RBhi T 細胞群體主要含有能夠誘發慢性小腸及結腸發炎之經預致敏活化之天然 T 細胞。此方法使得研究者可修改重要實驗變數(包括先天性及適應性免疫細胞群體)來答覆與疾病發病機理相關之生物相關問題。另外，此方法提供精確引發疾病發作及良好表徵之實驗時程，從而使得可對小鼠體內之疾病進程的臨床特徵進行動態研究。由此方法誘發之腸道發炎與人類 IBD 共有許多特徵，包括慢性大腸及小腸穿壁性發炎(此係由諸如 TNF 及 IL-12 之細胞激素所驅使之發病機理)及全身性症狀(諸如消瘦)。因此，其係用於研究人類 IBD 發病機理之理想模型系統。

【0404】 如在同日申請之相關 PCT 申請案中所揭示，測試根據本發明之促效性抗人類 VISTA 抗體(INX901)且展示在此 IBD 模型中有效。特定而言，證實此促效劑抗體抑止細胞激素水準且有效預防或抑制(i)結腸炎相關之體重減輕，(ii)與結腸炎進展相關之體重減輕，(iii)結腸縮短，(iv)發炎性浸潤物募集至結腸中及(v)發生結腸炎。因此，根據本發明之促效劑 VISTA 抗體可用於治療 IBD 及相關發炎與腸病況。

4. 在狼瘡動物模型中測試根據本發明之 VISTA 促效劑抗體

【0405】 狼瘡係一種自體免疫或發炎性病況，其症狀包括腎發炎、蛋白尿增加及脾腫大。存在 4 種類型之狼瘡，其中全身性紅斑狼瘡或(「SLE」)為最常見之形式。此疾病可為輕度或重度的且可影響主要器官系統。狼瘡

係一種未知原因之自體免疫病況，其可導致腎臟發炎——稱為狼瘡腎炎——其可影響身體自血液中過濾廢物之能力，及/或若嚴重則可導致需要透析或腎移植之腎損傷。SLE 亦可導致肺中之血壓增加——稱為肺高血壓——其可導致呼吸困難。其他 SLE 可導致神經系統及大腦發炎，其可導致記憶問題、混亂、頭痛及中風。其他 SLE 可導致大腦血管發炎，其可導致高熱、癲癇發作及行為變化。SLE 亦可導致動脈硬化或冠狀動脈疾病—冠狀動脈壁上積聚沈積物—可導致心臟病發作。

【0406】　如在同日申請之相關 PCT 申請案中所揭示，測試根據本發明之促效性抗人類 VISTA 抗體(INX903、INX901、INX901-A 及 INX901-B)及抗鼠科 VISTA 抗體且展示在不同狼瘡模型中有效，包括 MRL/lpr 狼瘡模型、NZBWF-1 狼瘡模型及 B6D2F 模型。B6D2F 模型為鼠科模型，其中藉由將人類 VISTA 敲入 DDE1 CD8 損耗脾細胞(供體)轉移至 B6D2F1 宿主(受者)中誘發 SLE。在此模型中，供體 CD4 T 細胞多株活化驅使同源宿主 B 細胞活化、擴張及其產生導致腎病之自身抗體。損耗轉移至 B6D2F1 模型之 B6 CD8 之狼瘡樣特徵包括：(1)免疫複合絲球體腎炎；(2)抗核 ab；(3)抗-dsDNA ab；及(4)抗-RBC ab (庫姆斯陽性)。另外，此模型滿足腎病嚴重性中之基於性別的差異。

【0407】　在 3 種不同狼瘡模型中，證實促效性抗人類及鼠科 VISTA 抗體有效且減少狼瘡疾病發展之發生率、減少疾病進展、降低蛋白尿水準、抑制腎炎及腎損害、減少 T 細胞活化及積聚、減少 B 細胞活化及積聚以及抑制自身抗體產生。特定而言，INX903、INX901、INX901-A 及 INX901-B 展示(i)減少 T 細胞增殖及活化，(ii)減少同源 B 細胞活化(MHCII 表現)及積聚，

減少脾腫大、減少抗-dsDNA IgG 自身抗體產生及減少 I 型干擾素特徵。該等免疫抑止作用亦不受抗體之人類 IgG2 恆定區為 A 或 B 形式影響。因此，根據本發明之促效劑 VISTA 抗體可用於治療狼瘡及相關發炎及自體免疫病況。

5. 在牛皮癬動物模型中測試 VISTA 促效劑抗體

咪喹莫特(IMQD)誘發之牛皮癬模型

【0408】 使用咪喹莫特(IMQD)誘發之牛皮癬模型評估抗-VISTA 抗體治療牛皮癬之能力。咪喹莫特(IMQD)係一種含有 TLR7/8 促效劑之市售乳霜，其廣泛用於皮膚病況，諸如病毒感染及黑素瘤。歷時多日向皮膚塗覆 IMQD 導致表皮經由角質細胞增殖而增厚。另外，發生免疫浸潤至真皮層中，存在 T 細胞及骨髓細胞群體。反覆投與 IMQD 產生與在牛皮癬患者中觀測之類似的皮膚病變。IL-17 及 IL-23 被認為係對 IMQD 之免疫反應中所涉及的主要細胞激素。

【0409】 如在同日申請之相關 PCT 申請案中所揭示，測試促效性抗-VISTA 抗體且展示在此牛皮癬模型中有效。特定而言，此抗體減少浸潤經咪喹莫特治療之皮膚的 $CD3^+$ T 細胞之數量。基於觀測結果，VISTA 促效劑抗體可用於治療或預防牛皮癬及其他 T 細胞介導之自體免疫或發炎性皮膚病況。

6. 在關節炎動物模型中測試 VISTA 促效劑抗體

【0410】 可在不同動物模型中測試抗-VISTA 抗體治療關節炎之免疫抑止作用。如在同日申請之相關 PCT 申請案中所揭示，測試促效性抗-鼠科及抗人類 VISTA 抗體且展示在良好接受之關節炎模型(亦即膠原蛋白誘發之

關節炎或 CIA 模型)中有效。INX800、INX901、INX902 及 INX903 以及倉鼠抗-鼠科抗-VISTA 抗體全部在此關節炎模型中進行測試。藉由隨時間量測受影響關節中之發炎性腫脹來評估疾病發展。進行臨床計分，每個腫脹趾判定為 1 分，腫脹足墊 5 分且腫脹手腕或腳踝 5 分(Charles River Labs 計分系統)，其加在一起給出每種動物 60 之最大分值。

【0411】　如在此 PCT 申請案中所示，該等抗體各自減少關節炎疾病且 INX901 及 INX902 顯著地減少疾病範疇。基於該等結果，抗人類 VISTA 促效劑抗體可用於治療或預防類風濕性關節炎及其他發炎或自體免疫病況。

實例 14:在不同活體外及活體內模型中評估人類 IgG2 骨架對 α-人類 VISTA 抗體 INX901 促效劑/免疫-抑止活性之作用

【0412】　天然人類 IgG2 骨架上之抗體以藉由在重鏈鉸鏈、CH1 及輕鏈中存在之半胱胺酸之間的雙硫鍵改組產生之同功異型物混合物形式存在(Zhang, A.，(2015),「Conformational difference in human IgG2 disulfide isoforms revealed by hydrogen/deuterium exchange mass spectrometry」, *Biochemistry*, 54(10), 1956-1962；圖 10)。基於 Dillon 等人,「Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability」, J Chromatography A, 1120(1), 112-120 研發之方法，藉由 RP-HPLC (圖 10)來評估該等同功異型物。最優化方法使用相對於 Dillon (id)中而言較淺且較高之有機移動相 B 內容物。接近根據 Dillon (id)中報導之條件，但與交換回 DPBS 中之緩衝液及在富集反應後採用之內毒素移除程序組合來製備自 INX901 富集之單獨的 A 及 B 形式(圖 11)。

【0413】 在製備該等實驗之過程中，觀察到比預期更快且以比預期更低之殘餘氧化還原試劑濃度發生 A 富集形式之逆轉。利用快速旋轉，因此採用似乎很大程度上防止此逆轉的基於尺寸排阻之脫鹽程序。如圖 10 中之(A)版面中所示，二硫化物改組導致同功異型物 A 及 B 以及 A/B 之轉變(由 Zhang, A.等人, 2015 再現)。(B)同功異型物由 RP-HPLC 可辨別(來自 Zhang, A.等人, 2015 之圖)。(C)關於 INX901 觀測之 RP-HPLC 層析圖。

【0414】 下文描述發明人最優化之用於偵測 IgG2 同功異型物之 RP-HPLC 方法。在圖 11 中：(黑線，頂部)層析圖展示定義 B 形式之主要最左側峰。(紅線，底部)層析圖展示定義 A 形式之主要最右側峰。

用於同功異型物偵測之最優化 RP-HPLC 方法

移動相 A 製備(在水中 0.1%之 v/v TFA)：

1. 在 1.0 L 刻度量筒中量測 1.0 L Milli-Q 水

2. 使用 1 mL 玻璃漢密爾頓注射器(Hamilton syringe)向該 1 L 水中添加 1.0 mL TFA

3. 將該溶液轉移至 1 L 瓶中，充分混合。

4. 製備 2 週後期滿。

移動相 B 製備(70% v/v IPA、20% v/v ACN、9.9% v/v 水、0.1% v/v TFA)：

1. 向 1.0 L 刻度量筒中量測 700 mL IPA

2. 向 250 mL 刻度量筒中量測 200 mL ACN 且轉移至含有 700 mL IPA 之 1.0 L 刻度量筒中

3. 向含有 700 mL IPA 及 200 mL ACN 之 1.0 L 刻度量筒中添加 Milli-Q 水直至液體達到 1.0 L 標記

4. 使用 1 mL 玻璃漢密爾頓注射器向該 1 L 水中添加 1.0 mL TFA

5. 將該溶液轉移至 1 L 瓶中，充分混合。

6. 製備 2 週後期滿。

RP-HPLC 層析條件

1. 管柱 A (大孔)：Zorbax 300SB-C8，5μm，2.1×150mm，<<OR>>

2. 管柱 B (窄孔)：Zorbax 300SB-C8，3.5μm，1×50mm

3. 移動相 A：在水中 0.1% v/v TFA

4. 移動相 B：70% v/v IPA、20% v/v ACN、9.9% v/v 水、0.1% v/v TFA

5. 流動速率：管柱 A 為 0.5 mL/min 或管柱 B 為 0.25 mL/min

6. 管柱隔室：75.0 ±1.0°C

7. 偵測：214 nm

8. RP-HPLC 移動相梯度(下表)

時間(min)	移動相 B%
0	15
2	26
34	36
35	75
36	15
40	15

INX901 二硫化物同功異型物富集方法

B 形式富集

1. 向無內毒素之無熱原管中添加：

2.1 mL 之 INX901 (5.66 mg/mL)

792.6 μL 1 M Tris pH 8.0
495.4 μL 無內毒素水

另外 396.3 無內毒素水

237.8 μL 之 100 mM 半胱胺酸

39.6 μL 之 100 mM 胱胺

2. 指形渦流(輕微)，隨後在 2-8°C下加蓋放置 24 小時

3. 在室溫下將 Pall microsep 旋轉濃縮器在 0.3M NaOH 中浸泡 2 小時，隨後以 10X DPBS 沖洗 3 次，隨後以無內毒素水沖洗 3 次。使用之前在 BSC 中風乾

4. 根據供應商關於使 0.5 mL 內毒素移除管柱再生之說明，對於步驟 3 選擇使用 0.2N NaOH/95%乙醇(在室溫下 2 小時)；使用 1 X DPBS 作為最終之平衡緩衝液

5. 在單獨之 PALL microsep (如上文製備)中濃縮約 4,020 μL 反應(來自步驟 2)

6. 以 2,500 X G 濃縮 35 min 至小於 0.4 mL (≥10X)，隨後以 4 mL 1X DPBS 再稀釋，再重複 2 次

7. 以 2,500 X G 濃縮 15 min 至低於 2 mL，隨後再添加 1X DPBS 至 2 mL

8. 添加全部 2 mL 之緩衝液交換樣品至再生、經旋轉乾燥、底部加蓋之內毒素移除管柱中，頂部緊密加蓋、顛倒置於室溫下——約每 20 分鐘再顛倒 3 次，隨後將樣品旋轉至無熱原管中(根據供應商之說明，以 500 X G 歷時 1 min)，置於 2-8°C下

A 形式富集

1. 向無內毒素之無熱原管中添加：

1750 μL INX901 (6.2 mg/mL)
370 μL 無內毒素水

700 μL 1M Tris pH8.0

435 μL 8M GdCl
210 μL 0.1 M 半胱胺酸 HCl (由 1 M 儲備液新鮮製備)

35 μL 0.1 M 胱胺-2HCl (由 1 M 儲備液新鮮製備)

(最終體積 3500 μL)

2. 指形渦流(輕微)，隨後在 2-8°C下加蓋放置 24 小時

3. 根據供應商說明製備#7-2 mL Zeba 旋轉管柱(Thermo P/N 89890)，平衡至 1 X 杜貝卡氏磷酸鹽緩衝生理食鹽水(DPBS)中。

4. 將 500 μL 上述反應混合物負載至#7 之每一者上且以 1000 X G 旋轉 2 分鐘(亦根據供應商說明)，收集至清潔之無熱原管中。

5. 放置於脫熱原之 PALL microsep 中，總計旋轉 1 小時 10 分鐘，以約 5 mg/mL 濃縮至約 1.7 mL

6. 向上述全部約 1.7 mL 添加至根據供應商說明製備之一個 0.5 mL 內毒素移除旋轉管柱(Thermo P/N 88274)中(包括在室溫下在 0.2 M NaOH 中隔夜)，平衡至 1 X DPBS 中。在室溫下靜置約 1 小時，隨後在 4°C下再放置約 1 小時，兩種情形下均每約 15 分鐘顛倒一次加蓋之管。

7. 藉由以 500 X G 旋轉 1 分鐘回收製劑(亦根據供應商說明)。

8. 回收體積：在 4.61 mg/mL 時為約 1.3 mL（所有濃度均基於 NanoDrop 之內置 IgG 消光係數 0.73）

IgG2 A-及 B-鎖定變異體

[0415] 特異性取代 IgG2 之胺基酸序列能夠防止二硫化物改組且視突變而定將導致 A 樣或 B 樣之鎖定構形(Martinez 等人，(2008). 「Disulfide connectivity of human immunoglobulin G2 structural isoforms」, *Biochemistry*, 47(28), 7496-7508；Allen 等人，(2009), 「Interchain disulfide bonding in human IgG2 antibodies probed by site-directed mutagenesis」, *Biochemistry*, 48(17), 3755-3766)。

[0416] 因此，發明人設計具有 C233S (A-鎖定)或 C127S (B-鎖定)突變(Eu 編號)之 INX901 及 INX908 變異體以與 White 等人，(2015), 「Conformation of the human immunoglobulin G2 hinge imparts superagonistic properties to immunostimulatory anticancer antibodies」, *Cancer Cell*, 27(1), 138-148 所用之 IgG2 變異體四重。下文列舉恆定重鏈序列。

IgG2 C233S (A-鎖定)

ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCSVECPPCPAPPVAGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:63)

IgG2 C127S (B-鎖定)

ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR
VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:64)

靜默 Fc 變異體

[0417] 發明人藉由在 IgG1 骨架：L234A/L235A/G237A/P238A/D268A/A330S/P331S（依EU編號）引入以下點突變來設計具有靜默 Fc 區之 INX901 及 INX908 變異體(McCarthy 等人，(2015)美國專利申請案 14/818864. Washington, DC: U.S)。在一種類型之變異體(INX901Si 及 INX908Si)中，重鏈恆定區之 CH1/鉸鏈區為天然 IgG1，其不支持天然 IgG2 之二硫化物改組(圖 12，中間)。在第二種類型之變異體(INX901HSi 及 INX908HSi)中，CH1/鉸鏈區為天然 IgG2，其支持二硫化物改組(White, A. L.等人, 2015)(圖 12，底部)。下文列舉兩種類型變異體之恆定重鏈序列。

具有靜默 Fc 之 IgG1 (INX901Si 及 INX908Si)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGGA
SSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:65)

IgG2 CH1/鉸鏈-IgG1 靜默 Fc (INX901HSi 及 INX908HSi)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSAEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY
RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:66)

[0418] 圖 12 中之實驗比較 INX901 Fc 靜默變異體關於二硫化物改組之免疫特性。(頂部) IgG2 骨架上之 INX901 展示 A、A/B 及 B 同功異型物之預期混合物。(中間)靜默 IgG1 骨架上之 INX901Si 以單一同功異型物之形式存在。(底部) INX901HSi 具備具有來自 IgG2 之 CH1/鉸鏈的 IgG1 靜默 Fc 區，

其使得二硫化物改組等同於天然 IgG2。該等結果表明，FcR 結合似乎影響本發明之抗體之促效劑特性。

實例 15： INX901 及 INX908 在各種 Ig 骨架中用於確定鉸鏈及 Fc 區之需要的功能

【0419】 吾人進行研究來評估抗人類 VISTA 抗體 INX901 及 INX908 之重鏈之 CH1/鉸鏈及 Fc 區之功能性需要。在其初始狀態下，兩種分子均位於天然人類 IgG2 骨架上，且因此為構形上不同之同功異型物的混合物，導致二硫化物改組。對於該等研究而言，選擇高細胞密度混合之淋巴細胞反應(MLR)作為先前資料，表明此分析為 INX901 及 INX908 之功能性提供強大之讀數。對 INX901 及/或 INX908 進行以下修飾來研究特異性同功異型物是否負責以下功能：向 A 或 B 同功異型物生物化學偏斜，遺傳修飾將構形「鎖定」為 A 或 B 形式，及嵌合分子，其中 Fc 為靜默的且 CH1/鉸鏈區來自 IgG1(其中未發生二硫化物改組)或 IgG2(其允許天然二硫化物改組)，

【0420】 分析結果表明，INX901 及 INX908 無論為 A 形式、B 形式或表徵天然 IgG2 之形式混合物，均保留功能。另外，INX901 與 INX908 兩者之功能均需要活性 Fc 區。

【0421】 MLR 係一種標準免疫分析，其取決於 MHC I 級及 II 級錯配來驅使同種異體 T 細胞反應。自兩個錯配個體分離外周血液單核細胞，一起培育且由於該等錯配，產生增殖及細胞激素。先前已報導高細胞密度條件(HCD)(意謂以>1×10^7 個細胞/ml 培養)來闡明抗體之活體外促效性功能。吾人先前之資料表明，INX901 及 INX908 兩者在 MLR 中之 HCD 條件下均可抑止 TNFα 之表現。

【0422】 在對於 IgG2 二硫化物同功異型物進行遺傳或生物化學修飾及/或每種抗體進行 Fc 靜默後，使用 HCD MLR 分析來評估 INX901 及 INX908 之功能。在運行 MLR 之前，經由 ELISA 確認每種抗體結合重組 VISTA。將 INX901 送至 Elion, LLC (Louisville, CO)，在此將其以氧化還原劑修飾為主要為 A 形式(INX901 A 偏斜)或 B 形式(INX901 B 偏斜)。如先前實例中所述，藉由 RP-HPLC 來確認偏斜(圖 11)。將每種抗體以及親本 INX901 在 HCD MLR 中經劑量反應稀釋，且藉由 Luminex 量測細胞激素產生。先前資料表明，TNFα 及/或 IL-2 為親本 INX901 抗體之抗體功能的有力讀數。在兩個單獨之 MLR 中，TNFα 及 IL-2 兩者與 IgG2 對照物相比均由 INX901 親本、INX901 A 偏斜及 INX901 B 偏斜而減少(圖 13)。

【0423】 為證明來自圖 13 之資料，由突變製得 INX901 之其他變異體以產生 A 形式或 B 形式之鎖定變異體。另外，由完全靜默 Fc 區製得嵌合形式之 INX901 來測試 Fc 結構域之功能。INX901 Si 為完全靜默之 IgG1 抗體。INX901 HSi 具有完全靜默之 IgG1 Fc，但亦具備使得可進行二硫化物改組之 IgG2 CH1/鉸鏈區，此與天然 IgG2 難以區分。在運行 MLR 之前，經由 ELISA 確認每種抗體結合重組 VISTA。經證明來自生物化學偏斜之資料，A 鎖定及 B 鎖定形式之 INX901 能夠減少產生 IL-2 及 TNFα (圖 14)。相比而言，Si 及 HSi 形式之 INX901 無法減少產生 IL-2 及 TNFα (圖 14)。

【0424】 為證明來自圖 14 之資料，對 INX908 抗體進行相同突變以產生 A 形式或 B 形式之鎖定變異體。另外，由完全靜默 Fc 區製得嵌合形式之 INX908 來測試 Fc 結構域之功能。INX908 Si 為完全靜默之 IgG1 抗體。INX908 HSi 具有完全靜默之 IgG1 Fc，但含有 IgG2 CH1/鉸鏈區。在運行

MLR 之前，經由 ELISA 確認每種抗體結合重組 VISTA。經證明 INX901 變異體之資料，A 鎖定及 B 鎖定形式之 INX908 能夠減少 IL-2 及 TNFα 之產生(圖 15)。相比而言，Si 及 HSi 形式之 INX908 無法減少 IL-2 及 TNFα 之產生(圖 15)。

實例 15： 使用 PEPPSCAN 方法不連續抗原決定基定位促效劑抗體

【0425】 Pepscan 使用肽陣列來確定線性及不連續之抗原決定基。此方法係為多個研究者及公司所接受用作某些抗體抗原決定基之方法。圖 16 示意性地描述用於識別由根據本發明之各種促效劑抗人類 VISTA 抗體所結合之線性及不連續抗原決定基之 Pepscan®技術。

CLIPS 技術之原理

【0426】 CLIPS 技術在結構上將肽固定至確定之三維結構中。此導致功能性模擬即使最複雜之結合位點。CLIPS 技術目前常用於將肽庫定形為單環、雙環或三環結構以及薄片及螺旋形摺疊。在 CLIPS 骨架之溴基與半胱胺酸之硫醇側鏈之間發生 CLIPS 反應。在適度條件下，反應係快速且特異性的。使用此簡潔之化學方式，將天然蛋白序列轉型為具有一系列結構之 CLIPS 構築體。

詳細之組合 CLIPS 庫篩檢

【0427】 CLIPS 庫篩檢由使用組合矩陣設計將靶蛋白轉化為具有多達 10,000 個重疊肽構築體之庫開始。在固體載劑上合成線性肽之矩陣，其隨後成形為空間上確定之 CLIPS 構築體。代表正確構形之不連續抗原決定基之兩個部分的構築體以高親和力結合抗體，對其進行偵測及定量。呈現不完整抗原決定基之構築體以較低親和力結合抗體，而不含抗原決定基之構

築體完全不結合。在迭代性篩檢中使用親和力資訊來詳細定義抗原決定基之序列及構形。下文概述此抗原決定基分析之結果。

抗體 INX901、INX902、INX904、INX906、INX907、INX908

【0428】 當在適度嚴格條件下測試時，抗體 INX901、INX902、INX904、INX906、INX907、INX908 強烈地結合線性及構形抗原決定基模擬物。結合肽含有核心序列 $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$(SEQ ID NO:67)、$_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$(SEQ ID NO:68)、$_{123}$SDHHGNFS$_{130}$(SEQ ID NO:69)及$_{153}$HHHSEH$_{158}$(SEQ ID NO:70)，其中肽段 $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$(SEQ ID NO:68)為抗原決定基之主要部分。

【0429】 由線性抗原決定基模擬物記錄之另一資料分析使得吾人可識別對於結合 INX 904、INX906、INX907 及 INX908 而言重要之殘基，因為某些位置之雙重 Ala 突變體明顯地減小信號強度。特定而言，取代 $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$(SEQ ID NO:71)中之殘基 CR 影響 INX906、INX907 及 INX908 之結合。取代 $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$(SEQ ID NO:68)中之殘基 TC 亦明顯地影響 INX904 及 INX907 之結合。

抗體 INX800

【0430】 當在適度嚴格條件下測試時，抗體 INX800 並未可偵測地結合線性及受簡單限制之抗原決定基模擬物，但展示可偵測地結合不連續之抗原決定基模擬物。由不連續之抗原決定基模擬物獲得之資料分析表明，抗體 INX800 識別具有核心序列 $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$(SEQ ID NO:72)、101HGGHQAA$_{107}$(SEQ ID NO:73)、$_{121}$SASDHHGNFS$_{130}$(SEQ ID NO:74)及

$_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:75)之不連續抗原決定基，其中序列 $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:75)代表重要識別位點。

抗體 INX803 及 INX804

【0431】 當在高度嚴格條件下測試時，抗體 INX803 及 INX804 不結合陣列上存在之任何肽。當在適度嚴格條件下測試時，兩種抗體結合不連續之抗原決定基模擬物。對結合概況之累積分析表明，兩種抗體類似地識別肽段 $_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$(SEQ ID NO:77)、$_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$(SEQ ID NO:78)、$_{98}$HLHHGGHQAA$_{107}$(SEQ ID NO:79)、$_{123}$SDHHGNFS$_{130}$(SEQ ID NO:80)、$_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:75)，其中區域 $_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$(SEQ ID NO:77)為重要識別位點。

抗體 INX900

【0432】 當在高度嚴格條件下測試時，抗體 INX900 極弱地結合具有核心序列 $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$(SEQ ID NO:68)之線性抗原決定基模擬物。關於不連續之抗原決定基模擬物觀測到顯著較高之結合，其除了序列 $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ (SEQ ID NO:68) 以外還含有核心序列 $_{56}$LLGPVDKGHDVTFYK$_{70}$(SEQ ID NO:82)、$_{113}$LAQRHGLESASDHHG$_{127}$(SEQ ID NO:83)、$_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:75)。

抗體 INX903

【0433】 當在高度嚴格條件下測試時，抗體 INX903 不結合線性抗原決定基模擬物，但較弱地結合構形抗原決定基模擬物。對記錄之強度概況的分析表明，抗體識別由核心序列 $_{79}$EVQTCSERR$_{87}$(SEQ ID NO:85)、

$_{93}$TFQDLHLHHGGHQAA$_{107}$(SEQ ID NO:86)、$_{146}$CLVVEIRHHHSEH$_{158}$(SEQ ID NO:87)組成之不連續抗原決定基，其中序列 $_{79}$EVQTCSERR$_{87}$(SEQ ID NO:85)為抗原決定基之核心。

抗體 INX905

【0434】 當在高度嚴格條件下測試時，抗體 INX905 結合具有核心序列 $_{79}$EVQTCSERRP$_{88}$(SEQ ID NO:88)之線性肽。由雙重 Ala 突變體獲取之資料表明，$_{79}$EVQTCSERRP$_{88}$(SEQ ID NO:88)中之基元 RR 對於識別很關鍵。由不連續之抗原決定基模擬物記錄之強度概況表明，添加肽序列 $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$(SEQ ID NO:89)、$_{123}$SDHHG$_{127}$(SEQ ID NO:90) 及 $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$(SEQ ID NO:75)增強抗體之結合。圖 17 展示大多數促效劑抗人類 VISTA 抗體結合至相同之核心序列。圖 18 亦概述抗原決定基結果。圖 19 展示由根據本發明之例示性促效劑抗人類 VISTA 抗體所結合之抗原決定基且識別在結合中所涉及之重要殘基。

【0435】 由上述討論，將可理解，本發明可以多種形式來體現，包含但不限於下列：

範例 1：一種經分離之抗體或其抗體片段，其包含特異性地結合至 T 細胞活化之人類 V 結構域 Ig 抑制因子(人類 VISTA)之抗原結合區，其中該抗體或抗體片段刺激或促進 VISTA 對免疫性之一或多種作用。

範例 2：如範例 1 之經分離之抗體，其包含人類 IgG2 恆定區或人類 IgG2 Fc 區。

範例 3：如範例 2 之經分離之抗體，其中該人類 IgG2 恆定區或 Fc 區結合至包括人類 CD32A 之 Fcγ 受體。

範例 4：如範例 2 之經分離之抗體，其中該 IgG2 恆定區或 Fc 區包含結合至 Fcγ 受體之天然人類 IgG2。

範例 5：如範例 4 之經分離之抗體，其中該等 FcγR 包括 hFcγRI(CD64)、FcγRIIA 或 hFcγRIIB、(CD32 或 CD32A)及 FcγRIIIA (CD16A)或 FcγRIIIB (CD16B)中之一或多者。

範例 6：如範例 1 至 5 中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其與包括由具有圖 4 之序列之抗人類 VISTA 抗體中的任一者結合之抗原決定基或與該抗原決定基重疊之 VISTA 抗原決定基競爭或結合至該 VISTA 抗原決定基。

範例 7：如範例 1 至 6 中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其結合包含 LLDSGLYCCLVVEIRHHHSEHRVH 之殘基之抗原決定基的一或多個殘基或與該等殘基相互作用。

範例 8：如範例 1 至 6 中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其結合包含 $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ 、 $_{48}$NVTLTCRLLGPV$_{60}$ 、 $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ 、$_{52}$LTCRLLGPV$_{60}$、$_{56}$LLGPVDKGHDVTFYK$_{70}$、$_{113}$LAQRHGLESASDHHG$_{127}$、$_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ 、 $_{93}$TFQDLHLHHGGHQAA$_{107}$ 、$_{146}$CLVVEIRHHHSEH158 、 $_{53}$TCRLLGPVDKG$_{63}$ 、 $_{123}$SDHHG$_{127}$ 及 / 或 $_{153}$HHHSEHRVHGAM$_{164}$ 中之一或多個殘基之抗原決定基的一或多個殘基或與該等殘基相互作用。

範例 9：如範例 1 至 6 中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其結合包含 $_{79}$EVQTCSERRPIR$_{90}$ 之一或多個殘基之抗原決定基的一或多個殘基或與該等殘基相互作用。

範例 10：如範例 1 至 9 中任一項之促效劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，

其促進或增強人類VISTA對免疫性之至少一種作用，例如其對T細胞免疫、單核細胞活化、誘發 T 細胞增殖中任一或多者之抑止作用；誘發或抑止細胞激素表現、增加單核細胞之存活率、在表現 VISTA 之細胞中誘發抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及在表現 VISTA 之細胞中誘發抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

範例 11：一種經分離之促效性或拮抗性抗人類 VISTA 抗體或其抗體片段，其包含特異性地結合至人類 VISTA 之抗原結合區，其中該抗體或抗體片段包含具有與具有圖 4 中所示之該 CDR 及可變重鏈及輕鏈多肽之該等抗人類 VISTA 抗體中任一者相同之 CDR 多肽的可變重鏈及輕鏈序列，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

範例 12：如範例 11 之經分離之抗體或抗體片段，其包含與選自 VSTB49-VSTB116 之抗體相同之 CDR，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

範例 13：如範例 11 或 12 之經分離之抗體或抗體片段，其包含與選自 VSTB49-VSTB116 中任一者之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽具有至少 90%序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其該等可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或片段，則該抗體或抗體片段不包含

與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

範例 14：如範例 11 或 12 之經分離之抗體或抗體片段，其包含與選自 VSTB49-VSTB116 中任一者之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽具有至少 95%序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其該等可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

範例 15：如範例 11 或 12 之經分離之抗體或抗體片段，其包含與選自 VSTB49-VSTB116 中任一者之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽具有至少 96-99%序列一致性之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其該等可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

範例 16：如範例 11 或 12 之經分離之抗體或抗體片段，其包含與選自 VSTB49-VSTB116 之一之抗人類 VISTA 抗體之彼等可變重鏈及/或可變輕鏈多肽相同之可變重鏈及/或可變輕鏈多肽，其中其該等可變重鏈及輕鏈多肽序列在圖 4 中展示，其限制條件在於若該抗體或片段包含拮抗劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，則該抗體或抗體片段不包含與 VSTB112、VSTB116、VSTB95、VSTB50、VSTB53 或 VSTB60 中任一者相同之 CDR。

範例 17：如前述範例中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其拮抗或阻斷人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用。

範例 18：如前述範例中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其刺激或阻斷人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用。

範例 19：如前述範例中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其包含人類恆定域。

範例 20：如前述範例中任一項之經分離之抗體或抗體片段，其包含選自 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 之人類恆定域，其視情況例如藉由刪除、取代或添加突變或前述任意組合進行修飾。

範例 21：如前述範例中任一項之抗體或抗體片段，其中該抗體片段包含 Fab、$F(ab')_2$ 或 scFv 抗體片段或為 Fab、$F(ab')_2$ 或 scFv 抗體片段。

範例 22：如前述範例中任一項之拮抗性抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其阻斷或抑止人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用，例如選自其對 T 細胞免疫、單核細胞活化或 T 細胞增殖之抑止作用；誘發或抑止細胞激素表現、增加單核細胞之存活率、抑止表現 VISTA 之細胞之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及抑止表現 VISTA 之細胞之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

範例 23：如前述範例中任一項之促效性抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其促進或增強人類 VISTA 對免疫性之至少一種作用，例如選自其對 T 細胞免疫、單核細胞活化、抑止 T 細胞增殖之抑止作用；誘發或抑止細胞激素表現、增加單核細胞之存活率、抑止在表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及抑止表現 VISTA 之細胞之抗體依賴性細胞吞

噬作用(ADCP)。

範例 24：如範例 23 之促效劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其包含人類 IgG2 恆定區或 Fc 區。

範例 25：如範例 23 或 24 之促效劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其促進或增強人類 VISTA 對免疫性之抑止作用，例如其對 T 細胞免疫、單核細胞活化、T 細胞增殖中任一或多者之作用；細胞激素表現、單核細胞存活、在表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及在表現 VISTA 之細胞中之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。

範例 26：如範例 23 至 25 中任一項之促效劑抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其抑制 T 細胞免疫及/或促炎性細胞激素表現。

範例 27：如前述範例中任一項之促效劑抗體或抗體片段，其為包含人類 Fc 區，例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 或前述任一者之嵌合體的人類、人源化或嵌合抗體。

範例 28：如前述範例中任一項之促效劑抗體，其為嵌合、人類或人源化的。

範例 29：如前述範例中任一項之抗體，其包含可能可突變之人類 IgG2 恆定域或 Fc 區。

範例 30：如前述範例中任一項之促效劑抗體，其包含人類 IgG2 恆定域或其片段或 hIgG1、hIgG3、hIgG4、IgA、IgD、IgE 或 IgM，其中該抗體之整個或實質上整個鉸鏈及 CH1 結構域及視情況整個或實質上整個輕鏈恆定區經 hIgG2 之相應整個或實質上整個輕鏈與該鉸鏈及 C_{H1} 結構域(「H2 區」或「H2 結構域」)置換。

範例 31：如前述範例中任一項之促效劑抗體，其(i)包含 IgG2 Fc 區，其中

位於 127 位之重鏈半胱胺酸殘基及位於 214 位之輕鏈半胱胺酸殘基(其中編號係根據 Kabat)任一者或兩者均經刪除或改變為不同之胺基酸殘基，導致所得經修飾抗體之促效特性相對於其中該等殘基無變化之抗體而言增加；(ii)位於該抗體之 H2 區中之 214 位之半胱胺酸殘基經突變或經另一胺基酸取代及/或位於該重鏈之 127 位、232 位或 233 位之半胱胺酸殘基中之一或多者經刪除或經另一胺基酸取代；(iii)其包含人類 IgG2 恆定域，其中至少一個半胱胺酸殘基經刪除或改變為另一胺基酸，(iv)其與人類 VISTA 上與 VSTB95 相同之抗原決定基競爭或結合至該抗原決定基(圖 4 中所示之可變重鏈及輕鏈序列)。

範例 32：如前述範例中任一項之抗體或抗體片段，其：

(i) 包含 SEQ ID NO:100、101 及 102 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:103、104 及 105 之 V_L CDR；

(ii) 包含 SEQ ID NO:110、111 及 112 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:113、114 及 115 之 V_L CDR；

(iii) 包含 SEQ ID NO:120、121 及 122 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:123、124 及 125 之 V_L CDR；

(iv) 包含 SEQ ID NO:130、131 及 132 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:133、134 及 135 之 V_L CDR；

(v) 包含 SEQ ID NO:140、141 及 142 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:143、144 及 145 之 V_L CDR；

(vi) 包含 SEQ ID NO:150、151 及 152 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:153、154 及 155 之 V_L CDR；

(vii) 包含 SEQ ID NO:160、161 及 162 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:163、164 及 165 之 V_L CDR；

(viii) 包含 SEQ ID NO:170、171 及 172 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:173、174 及 175 之 V_L CDR；

(ix) 包含 SEQ ID NO:180、181 及 182 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:183、184 及 185 之 V_L CDR；

(x) 包含 SEQ ID NO:190、191 及 192 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:193、194 及 195 之 V_L CDR；

(xi) 包含 SEQ ID NO:200、201 及 202 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:203、204 及 205 之 V_L CDR；

(xii) 包含 SEQ ID NO:210、211 及 212 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:213、214 及 215 之 V_L CDR；

(xiii) 包含 SEQ ID NO:220、221 及 222 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:223、224 及 225 之 V_L CDR；

(xiv) 包含 SEQ ID NO:230、231 及 232 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:233、234 及 235 之 V_L CDR；

(xv) 包含 SEQ ID NO:240、241 及 242 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:243、244 及 245 之 V_L CDR；

(xvi) 包含 SEQ ID NO:250、251 及 252 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:253、254 及 255 之 V_L CDR；

(xvii) 包含 SEQ ID NO:260、261 及 262 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:263、264 及 265 之 V_L CDR；

(xviii) 包含 SEQ ID NO:270、271 及 272 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:273、274 及 275 之 V_L CDR；

(xix) 包含 SEQ ID NO:280、281 及 282 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:283、284 及 285 之 V_L CDR；

(xx) 包含 SEQ ID NO:290、291 及 292 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:293、294 及 295 之 V_L CDR；

(xxi) 包含 SEQ ID NO:300、301 及 302 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:303、304 及 305 之 V_L CDR；

(xxii) 包含 SEQ ID NO:310、311 及 312 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:313、314 及 315 之 V_L CDR；

(xxiii) 包含 SEQ ID NO:320、321 及 322 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:323、324 及 325 之 V_L CDR；

(xxiv) 包含 SEQ ID NO:330、331 及 332 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:333、334 及 335 之 V_L CDR；

(xxv) 包含 SEQ ID NO:340、341 及 342 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:343、344 及 345 之 V_L CDR；

(xxvi) 包含 SEQ ID NO:350、351 及 352 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:353、354 及 355 之 V_L CDR；

(xxvii) 包含 SEQ ID NO:360、361 及 362 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:363、364 及 365 之 V_L CDR；

(xxviii) 包含 SEQ ID NO:370、371 及 372 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:373、374 及 375 之 V_L CDR；

(xxix) 包含 SEQ ID NO:380、381 及 382 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:383、384 及 385 之 V_L CDR；

(xxx) 包含 SEQ ID NO:390、391 及 392 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:393、394 及 395 之 V_L CDR；

(xxxi) 包含 SEQ ID NO:400、401 及 402 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:403、404 及 405 之 V_L CDR；

(xxxii) 包含 SEQ ID NO:410、411 及 412 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:413、414 及 415 之 V_L CDR；

(xxxiii) 包含 SEQ ID NO:420、421 及 422 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:423、424 及 425 之 V_L CDR；

(xxxiv) 包含 SEQ ID NO:430、431 及 432 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:433、434 及 435 之 V_L CDR；

(xxxv) 包含 SEQ ID NO:440、441 及 442 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:443、444 及 445 之 V_L CDR；

(xxxvi) 包含 SEQ ID NO:450、451 及 452 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:453、454 及 455 之 V_L CDR；

(xxxvii) 包含 SEQ ID NO:460、461 及 462 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:463、464 及 465 之 V_L CDR；

(xxxviii) 包含 SEQ ID NO:470、471 及 472 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:473、474 及 475 之 V_L CDR；

(xxxix) 包含 SEQ ID NO:480、481 及 482 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:483、484 及 485 之 V_L CDR；

(xl) 包含 SEQ ID NO:490、491 及 492 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:493、494 及 495 之 VL CDR 多肽；

(xli) 包含 SEQ ID NO:500、501 及 502 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:503、504 及 505 之 VL CDR 多肽；

(xlii) 包含 SEQ ID NO:510、511 及 512 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:513、514 及 515 之 VL CDR 多肽；

(xliii) 包含 SEQ ID NO:520、521 及 522 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:523、524 及 525 之 VL CDR 多肽；

(xliv) 包含 SEQ ID NO:530、531 及 532 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:533、534 及 535 之 VL CDR 多肽；

(xlv) 包含 SEQ ID NO:540、541 及 542 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:543、544 及 545 之 VL CDR 多肽；

(xlvi) 包含 SEQ ID NO:550、551 及 552 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:553、554 及 555 之 VL CDR 多肽；

(xlvii) 包含 SEQ ID NO:560、561 及 562 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:563、564 及 565 之 V_L CDR；

(xlviii) 包含 SEQ ID NO:570、571 及 572 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:573、574 及 575 之 V_L CDR；

(xlix) 包含 SEQ ID NO:580、581 及 582 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:583、584 及 585 之 V_L CDR；

(l) 包含 SEQ ID NO:590、591 及 592 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:593、594 及 595 之 V_L CDR；

(li) 包含 SEQ ID NO:600、601 及 602 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:603、604 及 605 之 V_L CDR；

(lii) 包含 SEQ ID NO:610、611 及 612 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:613、614 及 615 之 V_L CDR；

(liii) 包含 SEQ ID NO:620、621 及 622 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:623、624 及 625 之 V_L CDR；

(liv) 包含 SEQ ID NO:630、631 及 632 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:633、634 及 635 之 V_L CDR；

(lv) 包含 SEQ ID NO:640、641 及 642 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:643、644 及 645 之 V_L CDR；

(lvi) 包含 SEQ ID NO:650、651 及 652 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:653、654 及 655 之 V_L CDR；

(lvii) 包含 SEQ ID NO:660、661 及 662 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:663、664 及 665 之 V_L CDR；

(lviii) 包含 SEQ ID NO:670、671 及 672 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:673、674 及 675 之 V_L CDR；

(lix) 包含 SEQ ID NO:680、681 及 682 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:683、684 及 685 之 V_L CDR；

(lx) 包含 SEQ ID NO:690、691 及 692 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:693、694 及 695 之 V_L CDR；

(lxi) 包含 SEQ ID NO:700、701 及 702 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:703、704 及 705 之 V_L CDR；

(lxii) 包含 SEQ ID NO:710、711 及 712 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:713、714 及 715 之 V_L CDR；

(lxiii) 包含 SEQ ID NO:720、721 及 722 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:723、724 及 725 之 V_L CDR；

(lxiv) 包含 SEQ ID NO:730、731 及 732 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:733、734 及 735 之 V_L CDR；

(lxv) 包含 SEQ ID NO:740、741 及 742 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:743、744 及 745 之 V_L CDR；

(lxvi) 包含 SEQ ID NO:750、751 及 752 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:753、754 及 755 之 V_L CDR；

(lxvii) 包含 SEQ ID NO:760、761 及 762 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:763、764 及 765 之 V_L CDR；

(lxviii) 包含 SEQ ID NO:770、771 及 772 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:773、774 及 775 之 V_L CDR；

(lxix) 包含 SEQ ID NO:780、781 及 782 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:783、784 及 785 之 V_L CDR；

(lxx) 包含 SEQ ID NO:790、791 及 792 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:793、794 及 795 之 V_L CDR；

(lxxi) 包含 SEQ ID NO:800、801 及 802 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:803、804 及 805 之 V_L CDR；

(lxxii) 包含 SEQ ID NO:810、811 及 812 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO: 813、814 及 815 之 V_L CDR。

範例 33：如前述範例中任一項之抗體或抗體片段，其：

(i) 包含 SEQ ID NO:106 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:108 之 V_L 多肽；

(ii) 包含 SEQ ID NO:116 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:118 之 V_L 多肽；

(iii) 包含 SEQ ID NO:126 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:128 之 V_L 多肽；

(iv) 包含 SEQ ID NO:136 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:138 之 V_L 多肽；

(v) 包含 SEQ ID NO:146 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:148 之 V_L 多肽；

(vi) 包含 SEQ ID NO:156 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:158 之 V_L 多肽；

(vii) 包含 SEQ ID NO:166 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:168 之 V_L 多肽；

(viii) 包含 SEQ ID NO:176 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:178 之 V_L 多肽；

(ix) 包含 SEQ ID NO:186 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:188 之 V_L 多肽；

(x) 包含 SEQ ID NO:196 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:198 之 V_L 多肽；

(xi) 包含 SEQ ID NO:206 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:208 之 V_L 多肽；

(xii) 包含 SEQ ID NO:216 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:218 之 V_L 多肽；

(xiii) 包含 SEQ ID NO:226 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:228 之 V_L 多肽；

(xiv) 包含 SEQ ID NO:236 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:238 之 V_L 多肽；

(xv) 包含 SEQ ID NO:246 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:248 之 V_L 多肽；

(xvi) 包含 SEQ ID NO:256 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:258 之 V_L 多肽；

(xvii) 包含 SEQ ID NO:266 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:268 之 V_L 多肽；

(xviii) 包含 SEQ ID NO:276 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:278 之 V_L 多肽；

(xix) 包含 SEQ ID NO:286 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:288 之 V_L 多肽；

(xx) 包含 SEQ ID NO:296 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:298 之 V_L 多肽；

(xxi) 包含 SEQ ID NO:306 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:308 之 V_L 多肽；

(xxii) 包含 SEQ ID NO:316 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:318 之 V_L 多肽；

(xxiii) 包含 SEQ ID NO:326 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:328 之 V_L 多肽；

(xxiv) 包含 SEQ ID NO:336 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:338 之 V_L 多肽；

(xxv) 包含 SEQ ID NO:346 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:348 之 V_L 多肽；

(xxvi) 包含 SEQ ID NO:356 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:358 之 V_L 多肽；

(xxvii) 包含 SEQ ID NO:366 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:368 之 V_L 多肽；

(xxviii) 包含 SEQ ID NO:376 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:378 之 V_L 多肽；

(xxix) 包含 SEQ ID NO:386 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:388 之 V_L 多肽；

(xxx) 包含 SEQ ID NO:396 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:398 之 V_L 多肽；

(xxxi) 包含 SEQ ID NO:406 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:408 之 V_L 多肽；

(xxxii) 包含 SEQ ID NO:416 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:418 之 V_L 多肽；

(xxxiii) 包含 SEQ ID NO:426 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:428 之 V_L 多肽；

(xxxiv) 包含 SEQ ID NO:436 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:438 之 V_L 多肽；

(xxxv) 包含 SEQ ID NO:446 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:448 之 V_L 多肽；

(xxxvi) 包含 SEQ ID NO:456 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:458 之 V_L 多肽；

(xxxvii) 包含 SEQ ID NO:466 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:468 之 V_L 多肽；

(xxxviii) 包含 SEQ ID NO:476 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:478 之 V_L 多肽；

(xxxix) 包含 SEQ ID NO:486 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:488 之 V_L 多肽；

(xl) 包含 SEQ ID NO:496 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:498 之 V_L 多肽；

(xli) 包含 SEQ ID NO:506 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:508 之 V_L 多肽；

(xlii) 包含 SEQ ID NO:516 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:518 之 V_L 多肽；

(xliii) 包含 SEQ ID NO:526 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:528 之 V_L 多肽；

(xliv) 包含 SEQ ID NO:536 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:533、534 及 535 之 V_L 多肽；

(xlv) 包含 SEQ ID NO:546 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:548 之 V_L 多肽；

(xlvi) 包含 SEQ ID NO:556 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:558 之 V_L 多肽；

(xlvii) 包含 SEQ ID NO:566 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:568 之 V_L 多肽；

(xlviii) 包含 SEQ ID NO:576 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:578 之 V_L 多肽；

(xlix) 包含 SEQ ID NO:586 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:588 之 V_L 多肽；

(l) 包含 SEQ ID NO:596 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:598 之 V_L 多肽；

(li) 包含 SEQ ID NO:606 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:608 之 V_L 多肽；

(lii) 包含 SEQ ID NO:616 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:618 之 V_L 多肽；

(liii) 包含 SEQ ID NO:626 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:628 之 V_L 多肽；

(liv) 包含 SEQ ID NO:636 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:638 之 V_L 多肽；

(lv) 包含 SEQ ID NO:646 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:648 之 V_L 多肽；

(lvi) 包含 SEQ ID NO:656 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:658 之 V_L 多肽；

(lvii) 包含 SEQ ID NO:666 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:668 之 V_L 多肽；

(lviii) 包含 SEQ ID NO:676 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:678 之 V_L 多肽；

(lix) 包含 SEQ ID NO:686 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:688 之 V_L 多肽；

(lx) 包含 SEQ ID NO:696 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:698 之 V_L 多肽；

(lxi) 包含 SEQ ID NO:706 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:708 之 V_L 多肽；

(lxii) 包含 SEQ ID NO:716 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:718 之 V_L 多肽；

(lxiii) 包含 SEQ ID NO:726 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:728 之 V_L 多肽；

(lxiv) 包含 SEQ ID NO:736 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:738 之 V_L 多肽；

(lxv) 包含 SEQ ID NO:746 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:748 之 V_L 多肽；

(lxvi) 包含 SEQ ID NO:756 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:758 之 V_L 多肽；

(lxvii) 包含 SEQ ID NO:766 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:768 之 V_L 多肽；

(lxviii) 包含 SEQ ID NO:776 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:778 之 V_L 多肽；

(lxix) 包含 SEQ ID NO:786 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:788 之 V_L 多肽；

(lxx) 包含 SEQ ID NO:796 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:798 之 V_L 多肽；

(lxxi) 包含 SEQ ID NO:806 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO:808 之 V_L 多肽；及

(lxxii) 包含 SEQ ID NO:816 之 V_H 多肽及 SEQ ID NO: 818 之 V_L 多肽。

範例 34：如範例 32 或 33 之抗體，其包含人類 IgG2 恆定域，其中視情況至少一個半胱胺酸殘基經刪除或改變為另一胺基酸。

範例 35：如前述範例中任一項之促效性抗人類 VISTA 抗體或抗體片段，其介導以下免疫抑制作用中之任一者或至少一者之組合：(i)減少免疫反應，(ii)減少 T 細胞活化，(iii)降低細胞毒性 T 細胞活性，(iv)降低天然殺手(NK)細胞活性，(v)降低 T 細胞活性，(vi)減少促炎性細胞激素分泌，(vii)減少 IL-2 分泌；(viii)減少干擾素-γ 產生，(ix)減少 Th1 反應，(x)減少 Th2 反應，(xi)增加調節性 T 細胞之細胞數量及/或活性，(xii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者，(xiii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者的活性，(xiii)增加 M2 巨

噬細胞，(xiv)增加 M2 巨噬細胞活性，(xv)增加 N2 嗜中性白血球，(xvi)增加 N2 嗜中性白血球活性，(xvii)增加對 T 細胞活化之抑制作用，(xviii)增加對 CTL 活化之抑制作用，(xix)增加對 NK 細胞活化之抑制作用，(xx)增加 T 細胞損耗，(xxi)減少 T 細胞反應，(xxii)降低細胞毒性細胞之活性，(xxiii)減少抗原特異性記憶反應，(xxiv)抑制細胞凋亡或細胞溶解，(xxv)減少對細胞之細胞毒性或細胞生長抑制作用，(xxvi)減少細胞之直接殺死，(xxvii)降低 Thl7 活性，及/或(xxviii)減少補體依賴性細胞毒性及/或抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，其限制條件在於該抗-VISTA 抗體或抗原結合片段可引發與(i)-(xxviii)中之一或多者相反之作用且視情況用於治療自體免疫、過敏、發炎、移植或敗血症。

範例 36：一種醫藥學或診斷組合物，其包含至少一種如前述範例中任一項之拮抗性或促效性抗體或抗體片段。

範例 37：一種治療及/或診斷方法，或含有至少一種如前述範例中任一項之拮抗性抗體或抗體片段之組合物用於診斷或治療用途之用途，該方法或用途包括向有需要之受檢者投與至少一種包含治療或診斷有效量之至少一種如前述範例中任一項之拮抗性抗體或抗體片段或如前述範例中任一項之含有其之組合物之劑量或組合物。

範例 38：如範例 37 之方法，其係用於治療癌症或感染性病症。

範例 39：如範例 38 之方法，其中該癌症為血癌或實性瘤，例如由包含骨髓細胞、T 細胞或骨髓細胞與 T 細胞之組合之腫瘤基質包圍之腫瘤。

範例 40：如範例 38 之方法，其係用於治療選自白血病、淋巴瘤、脊髓發育不良症候群或骨髓瘤、肺癌或其組合之癌症。

範例 41：如範例 40 之方法，其中該白血病包含急性淋巴母細胞白血病(ALL)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性骨髓(骨髓性)白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)；毛細胞白血病、T 細胞幼淋巴細胞白血病、大顆粒淋巴細胞白血病或成人 T 細胞白血病。

範例 42：一種治療及/或診斷方法，或含有至少一種如前述範例中任一項之促效性抗體或抗體片段之組合物用於診斷或治療用途之用途，該方法或用途包括向有需要之受檢者投與至少一種包含治療或診斷有效量之至少一種如前述範例中任一項之促效性抗體或抗體片段或如前述範例中任一項之含有其之組合物之劑量或組合物。

範例 43：一種如前述範例中任一項之任何促效性抗體或抗體片段用於經活體外及/或活體內實現以下免疫抑制作用中之任一者或至少一者之組合之方法或用途：(i)減少免疫反應，(ii)減少 T 細胞活化，(iii)降低細胞毒性 T 細胞活性，(iv)降低天然殺手(NK)細胞活性，(v)降低 T 細胞活性，(vi)減少促炎性細胞激素分泌，(vii)減少 IL-2 分泌；(viii)減少干擾素-γ 產生，(ix)減少 Th1 反應，(x)減少 Th2 反應，(xi)增加調節性 T 細胞之細胞數量及/或活性，(xii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者，(xiii)增加調節性細胞活性及/或髓源性抑制細胞(MDSC)、iMC、間質基質細胞、表現 TIE2 之單核細胞中之一或多者的活性，(xiii)增加 M2 巨噬細胞，(xiv)增加 M2 巨噬細胞活性，(xv)增加 N2 嗜中性白血球，(xvi)增加 N2 嗜中性白血球活性，(xvii)增加對 T 細胞活化之抑制作用，(xviii)增加對 CTL 活化之抑制作用，(xix)增加對 NK 細胞活化之抑制作用，(xx)增加 T 細胞損耗，(xxi)減少 T 細胞反應，(xxii)降低細

胞毒性細胞之活性，(xxiii)減少抗原特異性記憶反應，(xxiv)抑制細胞凋亡或細胞溶解，(xxv)減少對細胞之細胞毒性或細胞生長抑制作用，(xxvi)減少細胞之直接殺死，(xxvii)降低 Thl7 活性及/或(xxviii)減少補體依賴性細胞毒性及/或抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，其限制條件在於該抗-VISTA 抗體或抗原結合片段可引發與(i)-(xxviii)中之一或多者相反之作用且視情況用於治療自體免疫、過敏、發炎、移植或敗血症。

範例 44：如範例 37 至 43 中任一項之方法或用途，其係用於治療或預防過敏、自體免疫、移植、基因治療、發炎、癌症、GVHD 或敗血症或用以治療或預防人類受檢者中與前述任一者相關之發炎、自體免疫或過敏性副作用。

範例 45：如前述範例中任一項之抗-VISTA 抗體或抗原結合片段或組合物或方法或用途，其進一步包含另一種免疫調節性抗體或融合蛋白，該免疫調節性抗體或融合蛋白選自靶向 CTLA4、PD-1、PDL-1、LAG-3、TIM-3、BTLA、B7-H4、B7-H3、VISTA 中之一或多者之免疫抑制性抗體或融合蛋白及/或靶向 CD40、CD137、OX40、GITR、CD27、CD28 或 ICOS 中之一或多者之促效性抗體或融合蛋白。

範例 46：如前述範例中任一項之方法或用途，其包括在治療之前、同時及/或之後藉由個體之細胞或在體液中分析 VISTA 蛋白。

範例 47：如前述範例中任一項之方法或用途，其包括分析造血細胞上之 VISTA 水準。

範例 48：如前述範例中任一項之方法或用途，其包括分析造血細胞上之 VISTA 水準，該等造血細胞選自骨髓譜系細胞及/或淋巴細胞、單核細胞或

嗜中性白血球、T 細胞、B 細胞、天然殺手(NK)細胞或天然殺手 T (NKT)細胞中之任一或多者。

範例 49：如前述範例中任一項之方法或用途，其中該促效劑抗人類 VISTA 抗體或片段包含與選自 VSTB49-VSTB116 之抗體相同之 CDR 及視情況可突變之人類 IgG2 Fc 區。

範例 50：如範例 49 之方法或用途，其中該 IgG2 恆定區或 Fc 區保持天然 FcR 結合及/或結合 CD32A 之能力。

範例 51：如前述範例中任一項之抗體、組合物、方法或用途，其中如藉由表面電漿共振在 37°C下所確定，該抗人類 VISTA 抗體或片段對人類 VISTA 具有 50M 或 50M 以下之親和力或 K_D。

範例 52：如前述範例中任一項之抗體、組合物、方法或用途，其中如藉由表面電漿共振在 37℃下所確定，該抗人類 VISTA 抗體或片段對人類 VISTA 具有 1nM 或 1nM 以下之親和力或 K_D。

本申請案中引用之參考文獻

以下參考文獻及本申請案中引用之其他參考文獻均以全文引用之方式併入本文中。

1 Dong, C., Juedes, A. E., Temann, U. A., Shresta, S., Allison, J. P., Ruddle, N. H. and Flavell, R. A., ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function. *Nature* 2001. 409: 97-101.

2 Suh, W. K., Gajewska, B. U., Okada, H., Gronski, M. A., Bertram, E. M., Dawicki, W., Duncan, G. S., Bukczynski, J., Plyte, S., Elia, A., Wakeham, A., Itie,

A., Chung, S., Da Costa, J., Arya, S., Horan, T., Campbell, P., Gaida, K., Ohashi, P. S., Watts, T. H., Yoshinaga, S. K., Bray, M. R., Jordana, M. and Mak, T. W., The B7 family member B7-H3 preferentially down-regulates T helper type 1-mediated immune responses. *Nat Immunol* 2003. 4: 899-906.

3 Borriello, F., Sethna, M. P., Boyd, S. D., Schweitzer, A. N., Tivol, E. A., Jacoby, D., Strom, T. B., Simpson, E. M., Freeman, G. J. and Sharpe, A. H., B7-1 and B7-2 have overlapping, critical roles in immunoglobulin class switching and germinal center formation. *Immunity* 1997. 6: 303-313.

4 Chambers, C. A., Sullivan, T. J. and Allison, J. P., Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. *Immunity* 1997. 7: 885-895.

5 Waterhouse, P., Penninger, J. M., Timms, E., Wakeham, A., Shahinian, A., Lee, K. P., Thompson, C. B., Griesser, H. and Mak, T. W., Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4. *Science* 1995. 270: 985-988.

6 Tivol, E. A., Borriello, F., Schweitzer, A. N., Lynch, W. P., Bluestone, J. A. and Sharpe, A. H., Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity* 1995. 3: 541-547.

7 Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. and Honjo, T., Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999. 11: 141-151.

8 Keir, M. E., Liang, S. C., Guleria, I., Latchman, Y. E., Qipo, A., Albacker, L. A., Koulmanda, M., Freeman, G. J., Sayegh, M. H. and Sharpe, A. H., Tissue

expression of PD-L1 mediates peripheral T cell tolerance. *J Exp Med* 2006. 203: 883-895.

9 Ortler, S., Leder, C., Mittelbronn, M., Zozulya, A. L., Knolle, P. A., Chen, L., Kroner, A. and Wiendl, H., B7-H1 restricts neuroantigen-specific T cell responses and confines inflammatory CNS damage: implications for the lesion pathogenesis of multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 2008. 38: 1734-1744.

10 Zhu, G., Augustine, M. M., Azuma, T., Luo, L., Yao, S., Anand, S., Rietz, A. C., Huang, J., Xu, H., Flies, A. S., Flies, S. J., Tamada, K., Colonna, M., van Deursen, J. M. and Chen, L., B7-H4-deficient mice display augmented neutrophil-mediated innate immunity. *Blood* 2009. 113: 1759-1767.

11 Chen, Y., Wang, Q., Shi, B., Xu, P., Hu, Z., Bai, L. and Zhang, X., Development of a sandwich ELISA for evaluating soluble PD-L1 (CD274) in human sera of different ages as well as supernatants of PD-L1(+) cell lines. *Cytokine* 2011.

12 Greenwald, R. J., Freeman, G. J. and Sharpe, A. H., The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005. 23: 515-548.

13 Zhu, Y., Yao, S., Iliopoulou, B. P., Han, X., Augustine, M. M., Xu, H., Phennicie, R. T., Flies, S. J., Broadwater, M., Ruff, W., Taube, J. M., Zheng, L., Luo, L., Zhu, G., Chen, J. and Chen, L., B7-H5 costimulates human T cells via CD28H. *Nat Commun* 2013. 4: 2043.

14 Brandt, C. S., Baratin, M., Yi, E. C., Kennedy, J., Gao, Z., Fox, B., Haldeman, B., Ostrander, C. D., Kaifu, T., Chabannon, C., Moretta, A., West, R., Xu, W., Vivier, E. and Levin, S. D., The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand

for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. *J Exp Med* 2009. 206: 1495-1503.

15 Wang, L., Rubinstein, R., Lines, J. L., Wasiuk, A., Ahonen, C., Guo, Y., Lu, L. F., Gondek, D., Wang, Y., Fava, R. A., Fiser, A., Almo, S. and Noelle, R. J., VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J Exp Med* 2011. 208: 577-592.

16 Lines, J. L., Sempere, L. F., Wang, L., Panttazi, E., Mak, J., O'Connell, S., Ceeraz, S., Suriawinata, A. A., Yan, S., Ernstoff, M. S. and Noelle, R. J., VISTA is an immune checkpoint regulator for human T cells. *in revision (Cancer Research).*

17 LeMercier, I., Lines, J. L., Sergent, P., Li, J., Noelle, R. J. and Wang, L., VISTA regulates the development of protective anti-tumor immunity. *in revision (Cancer Research).*

18 Wolchok, J. D., Kluger, H., Callahan, M. K., Postow, M. A., Rizvi, N. A., Lesokhin, A. M., Segal, N. H., Ariyan, C. E., Gordon, R. A., Reed, K., Burke, M. M., Caldwell, A., Kronenberg, S. A., Agunwamba, B. U., Zhang, X., Lowy, I., Inzunza, H. D., Feely, W., Horak, C. E., Hong, Q., Korman, A. J., Wigginton, J. M., Gupta, A. and Sznol, M., Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013. 369: 122-133.

19 Iliopoulos, D., Kavousanaki, M., Ioannou, M., Boumpas, D. and Verginis, P., The negative costimulatory molecule PD-1 modulates the balance between immunity and tolerance via miR-21. *Eur J Immunol* 2011. 41: 1754-1763.

20 Ansari, M. J., Salama, A. D., Chitnis, T., Smith, R. N., Yagita, H., Akiba, H., Yamazaki, T., Azuma, M., Iwai, H., Khoury, S. J., Auchincloss, H., Jr. and

Sayegh, M. H., The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *J Exp Med* 2003. 198: 63-69.

21 Bertsias, G. K., Nakou, M., Choulaki, C., Raptopoulou, A., Papadimitraki, E., Goulielmos, G., Kritikos, H., Sidiropoulos, P., Tzardi, M., Kardassis, D., Mamalaki, C. and Boumpas, D. T., Genetic, immunologic, and immunohistochemical analysis of the programmed death 1/programmed death ligand 1 pathway in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009. 60: 207-218.

22 Prokunina, L., Castillejo-Lopez, C., Oberg, F., Gunnarsson, I., Berg, L., Magnusson, V., Brookes, A. J., Tentler, D., Kristjansdottir, H., Grondal, G., Bolstad, A. I., Svenungsson, E., Lundberg, I., Sturfelt, G., Jonssen, A., Truedsson, L., Lima, G., Alcocer-Varela, J., Jonsson, R., Gyllensten, U. B., Harley, J. B., Alarcon-Segovia, D., Steinsson, K. and Alarcon-Riquelme, M. E., A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002. 32: 666-669.

23 Ozkaynak, E., Wang, L., Goodearl, A., McDonald, K., Qin, S., O'Keefe, T., Duong, T., Smith, T., Gutierrez-Ramos, J. C., Rottman, J. B., Coyle, A. J. and Hancock, W. W., Programmed death-1 targeting can promote allograft survival. *J Immunol* 2002. 169: 6546-6553.

24 Watson, M. P., George, A. J. and Larkin, D. F., Differential effects of costimulatory pathway modulation on corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006. 47: 3417-3422.

25 Podojil, J. R., Liu, L. N., Marshall, S. A., Chiang, M. Y., Goings, G. E., Chen, L., Langermann, S. and Miller, S. D., B7-H4Ig inhibits mouse and human T-cell

function and treats EAE via IL-10/Treg-dependent mechanisms. *J Autoimmun* 2013. 44: 71-81.

26 Sica, G. L., Choi, I. H., Zhu, G., Tamada, K., Wang, S. D., Tamura, H., Chapoval, A. I., Flies, D. B., Bajorath, J. and Chen, L., B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity* 2003. 18: 849-861.

27 Wang, X., Hao, J., Metzger, D. L., Mui, A., Ao, Z., Verchere, C. B., Chen, L., Ou, D. and Warnock, G. L., B7-H4 induces donor-specific tolerance in mouse islet allografts. *Cell Transplant* 2012. 21: 99-111.

28 Yamaura, K., Watanabe, T., Boenisch, O., Yeung, M., Yang, S., Magee, C. N., Padera, R., Datta, S., Schatton, T., Kamimura, Y., Azuma, M. and Najafian, N., In vivo function of immune inhibitory molecule B7-H4 in alloimmune responses. *Am J Transplant* 2010. 10: 2355-2362.

29 Yi, K. H. and Chen, L., Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. *Immunol Rev* 2009. 229: 145-151.

30 Wang, X., Hao, J., Metzger, D. L., Ao, Z., Chen, L., Ou, D., Verchere, C. B., Mui, A. and Warnock, G. L., B7-H4 Treatment of T Cells Inhibits ERK, JNK, p38, and AKT Activation. *PLoS One* 2012. 7: e28232.

31 Terawaki, S., Tanaka, Y., Nagakura, T., Hayashi, T., Shibayama, S., Muroi, K., Okazaki, T., Mikami, B., Garboczi, D. N., Honjo, T. and Minato, N., Specific and high-affinity binding of tetramerized PD-L1 extracellular domain to PD-1-expressing cells: possible application to enhance T cell function. *Int Immunol* 2007. 19: 881-890.

32 Sedy, J. R., Gavrieli, M., Potter, K. G., Hurchla, M. A., Lindsley, R. C., Hildner, K., Scheu, S., Pfeffer, K., Ware, C. F., Murphy, T. L. and Murphy, K. M.,

B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat Immunol* 2005. 6: 90-98.

33 Parisi, S., Battista, M., Musto, A., Navarra, A., Tarantino, C. and Russo, T., A regulatory loop involving Dies1 and miR-125a controls BMP4 signaling in mouse embryonic stem cells. *FASEB J* 2012. 26: 3957-3968.

34 Youngnak, P., Kozono, Y., Kozono, H., Iwai, H., Otsuki, N., Jin, H., Omura, K., Yagita, H., Pardoll, D. M., Chen, L. and Azuma, M., Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003. 307: 672-677.

35 Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B., Sharpe, A. H. and Freeman, G. J., Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the b7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses. *Immunity* 2007. 27: 111-122.

36 Sharpe, A. H. and Freeman, G. J., The B7-CD28 superfamily. *Nat Rev Immunol* 2002. 2: 116-126.

37 Bartel P.L. et al. (1993) Using the two-hybrid system to detect protein-protein interactions. In Cellular Interactions in Development: A Practical Approach, D. A. Hartley, Ed., Oxford University Press, Oxford; pp 153-179.

38 Béranger F. et al. (1997) Getting more from the two-hybrid system : N-terminal fusions to LexA are efficient and sensitive baits for two-hybrid studies. NAR 25: 2035-36.

39 Formstecher E. et al. (2005) Protein interaction mapping: a Drosophila case study. Genome Res. 15: 37684.

40 Fromont-Racine M., Rain J.C., and Legrain P. (1997) Toward a functional analysis of the yeast genome through exhaustive two-hybrid screens. Nat. Genet. 16: 277-82.

41 Rain J.C. et al. (2001) The protein-protein interaction map of Helicobacter pylori. Nature 409: 211-15.

42 Vojtek A. and Hollenberg S.M. (1995) Ras-Raf interaction: two-hybrid analysis. Methods Enzymol. 255: 33142.

43 Wojcik J., Boneca I.G., and Legrain P. (2002) Prediction, assessment and validation of protein interaction maps in bacteria. J. Mol. Biol. 323: 763-70.

44. Franklin EC, Kunkel HG. Immunologic Differences Between the 19 S and 7 S Components of Normal Human γ-Globulin. The Journal of Immunology. 1957;78(1):11-8.

45. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Trans Gastroenterol. 2016;7:e135. doi: 10.1038/ctg.2015.63.

46. Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. Annual review of immunology. 2005;23:515-48. PubMed PMID: 15771580.

47. Lines JL, Pantazi E, Mak J, Sempere LF, Wang L, O'Connell S, Ceeraz S, Suriawinata AA, Yan S, Ernstoff MS, Noelle R. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells. Cancer research. 2014;74(7):1924-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1504. PubMed PMID: 24691993; PMCID: 3979527.

48. Le Mercier I, Chen W, Lines JL, Day M, Li J, Sergent P, Noelle RJ, Wang L. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. Cancer

research. 2014;74(7):1933-44. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1506. PubMed PMID: 24691994; PMCID: PMC4116689.

49. Flies DB, Han X, Higuchi T, Zheng L, Sun J, Ye JJ, Chen L. Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4(+) T cell-mediated immunity. The Journal of clinical investigation. 2014;124(5):1966-75. doi: 10.1172/JCI74589. PubMed PMID: 24743150; PMCID: 4001557.

50. Lines JL, Sempere LF, Broughton T, Wang L, Noelle R. VISTA Is a Novel Broad-Spectrum Negative Checkpoint Regulator for Cancer Immunotherapy. Cancer immunology research. 2014;2(6):510-7. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0072. PubMed PMID: 24894088.

51. Wang L, Le Mercier I, Putra J, Chen W, Liu J, Schenk AD, Nowak EC, Suriawinata AA, Li J, Noelle RJ. Disruption of the immune-checkpoint VISTA gene imparts a proinflammatory phenotype with predisposition to the development of autoimmunity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(41):14846-51. doi: 10.1073/pnas.1407447111. PubMed PMID: 25267631; PMCID: 4205642.

52. Wang L, Rubinstein R, Lines JL, Wasiuk A, Ahonen C, Guo Y, Lu LF, Gondek D, Wang Y, Fava RA, Fiser A, Almo S, Noelle RJ. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. The Journal of experimental medicine. 2011;208(3):577-92. Epub 2011/03/09. doi: jem.20100619 [pii] 10.1084/jem.20100619. PubMed PMID: 21383057; PMCID: 3058578.

53. Flies DB, Han X, Higuchi T, Zheng L, Sun J, Ye JJ, Chen L. Coinhibitory receptor PD-1H preferentially suppresses CD4(+) T cell–mediated immunity.

The Journal of clinical investigation. 2014;124(5):1966-75. doi: 10.1172/JCI74589. PubMed PMID: PMC4001557.

54. Yoon KW, Byun S, Kwon E, Hwang SY, Chu K, Hiraki M, Jo SH, Weins A, Hakroush S, Cebulla A, Sykes DB, Greka A, Mundel P, Fisher DE, Mandinova A, Lee SW. Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53. Science. 2015;349(6247):1261669. doi: 10.1126/science.1261669. PubMed PMID: 26228159.

55. Bettelli E, Pagany M, Weiner HL, Linington C, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein–specific T Cell Receptor Transgenic Mice Develop Spontaneous Autoimmune Optic Neuritis. The Journal of experimental medicine. 2003;197(9):1073-81. doi: 10.1084/jem.20021603.

56. Ceeraz S, Sergent P, Plummer S, Schned A, Pechenick D, Burns C, Noelle R. VISTA deficiency accelerates the development of fatal murine lupus nephritis. Arthritis and Rheumatology. 2016;submitted.

57. Liu J, Yuan Y, Chen W, Putra J, Suriawinata AA, Schenk AD, Miller HE, Guleria I, Barth RJ, Huang YH, Wang L. Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015;112(21):6682-7. doi: 10.1073/pnas.1420370112. PubMed PMID: 25964334; PMCID: PMC4450438.

58. Flies DB, Higuchi T, Chen L. Mechanistic Assessment of PD-1H Coinhibitory Receptor-Induced T Cell Tolerance to Allogeneic Antigens. Journal of immunology. 2015;194(11):5294-304. doi: 10.4049/jimmunol.1402648. PubMed PMID: 25917101; PMCID: PMC4433880.

59. DiLillo DJ, Ravetch JV. Fc-Receptor Interactions Regulate Both Cytotoxic and Immunomodulatory Therapeutic Antibody Effector Functions. Cancer immunology research. 2015;3(7):704-13. doi: 10.1158/2326-6066.cir-15-0120.

60. White AL, Chan HT, French RR, Willoughby J, Mockridge CI, Roghanian A, Penfold CA, Booth SG, Dodhy A, Polak ME, Potter EA, Ardern-Jones MR, Verbeek JS, Johnson PW, Al-Shamkhani A, Cragg MS, Beers SA, Glennie MJ. Conformation of the human immunoglobulin G2 hinge imparts superagonistic properties to immunostimulatory anticancer antibodies. Cancer Cell. 2015;27(1):138-48. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.001. PubMed PMID: 25500122; PMCID: PMC4297290.

61. Dubey AK, Handu SS, Dubey S, Sharma P, Sharma KK, Ahmed QM. Belimumab: First targeted biological treatment for systemic lupus erythematosus. J Pharmacol Pharmacother. 2011;2(4):317-9. doi: 10.4103/0976-500X.85930. PubMed PMID: 22025872; PMCID: PMC3198539.

62. Wallace DJ, Hobbs K, Clowse ME, Petri M, Strand V, Pike M, Merrill JT, Leszczynski P, Neuwelt CM, Jeka S, Houssiau F, Keiserman M, Ordi-Ros J, Bongardt S, Kilgallen B, Galateanu C, Kalunian K, Furie R, Gordon C. Long-term safety and efficacy of epratuzumab in the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: results from an open-label extension study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. doi: 10.1002/acr.22694. PubMed PMID: 26316325.

63. Van Wauwe JP, De Mey JR, Goossens JG. OKT3: a monoclonal anti-human T lymphocyte antibody with potent mitogenic properties. The Journal of Immunology. 1980;124(6):2708-13.

64. Robertson JM, Jensen PE, Evavold BD. DO11.10 and OT-II T Cells Recognize a C-Terminal Ovalbumin 323–339 Epitope. The Journal of Immunology. 2000;164(9):4706-12. doi: 10.4049/jimmunol.164.9.4706.

65. Wang H-X, Liu M, Weng S-Y, Li J-J, Xie C, He H-L, Guan W, Yuan Y-S, Gao J. Immune mechanisms of Concanavalin A model of autoimmune hepatitis. World Journal of Gastroenterology: WJG. 2012;18(2):119-25. doi: 10.3748/wjg.v18.i2.119. PubMed PMID: PMC3257438.

66. Weiner GJ. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. Nat Rev Cancer. 2015;15(6):361-70. doi: 10.1038/nrc3930. PubMed PMID: 25998715; PMCID: PMC4491443.

67. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. Annual review of immunology. 2001;19:275-90. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.275. PubMed PMID: 11244038.

68. Li F, Smith P, Ravetch JV. Inhibitory Fcγ receptor is required for the maintenance of tolerance through distinct mechanisms(). Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950). 2014;192(7):3021-8. doi: 10.4049/jimmunol.1302934. PubMed PMID: PMC3967505.

69. Hinton PR, Johlfs MG, Xiong JM, Hanestad K, Ong KC, Bullock C, Keller S, Tang MT, Tso JY, Vasquez M, Tsurushita N. Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates. The Journal of biological chemistry. 2004;279(8):6213-6. doi: 10.1074/jbc.C300470200. PubMed PMID: 14699147.

70. Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nature biotechnology. 2005;23(10):1283-8. doi: 10.1038/nbt1143. PubMed PMID: 16186811.

71. Borrok MJ, Wu Y, Beyaz N, Yu X-Q, Oganesyan V, Dall'Acqua WF, Tsui P. pH-dependent Binding Engineering Reveals an FcRn Affinity Threshold That Governs IgG Recycling. The Journal of biological chemistry. 2015;290(7):4282-90. doi: 10.1074/jbc.M114.603712. PubMed PMID: PMC4326836.

72. Oyarzun P, Ellis JJ, Gonzalez-Galarza FF, Jones AR, Middleton D, Boden M, Kobe B. A bioinformatics tool for epitope-based vaccine design that accounts for human ethnic diversity: Application to emerging infectious diseases. Vaccine. 2015;33(10):1267-73. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.040.

73. Haskins K, Kubo R, White J, Pigeon M, Kappler J, Marrack P. The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T cells. I. Isolation with a monoclonal antibody. The Journal of experimental medicine. 1983;157(4):1149-69. Epub 1983/04/01. PubMed PMID: 6601175; PMCID: Pmc2186983.

74. Markees TG, Phillips NE, Noelle RJ, Shultz LD, Mordes JP, Greiner DL, Rossini AA. Prolonged survival of mouse skin allografts in recipients treated with donor splenocytes and antibody to CD40 ligand. Transplantation. 1997;64(2):329-35.

75. Ehst BD, Ingulli E, Jenkins MK. Development of a novel transgenic mouse for the study of interactions between CD4 and CD8 T cells during graft rejection. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2003;3(11):1355-62. PubMed PMID: 14525595.

'6. Wu S, Jin L, Vence L, Radvanyi LG. Development and application of 'phosphoflow' as a tool for immunomonitoring. Expert Rev Vaccines. 2010;9(6):631-43. doi: 10.1586/erv.10.59. PubMed PMID: 20518718; PMCID: PMC2933839.

'7. Weissmuller S, Kronhart S, Kreuz D, Schnierle B, Kalinke U, Kirberg J, Hanschmann KM, Waibler Z. TGN1412 Induces Lymphopenia and Human Cytokine Release in a Humanized Mouse Model. PloS one. 2016;11(3):e0149093. doi: 10.1371/journal.pone.0149093. PubMed PMID: 26959227; PMCID: PMC4784892.

'8. Piccotti JR, Alvey JD, Reindel JF, Guzman RE. T-cell dependent antibody response: assay development in cynomolgus monkeys. J Immunotoxicol. 2005;2(4):191-6. doi: 10.1080/15476910500362838. PubMed PMID: 18958673.

'9. Muller PY, Brennan FR. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(3):247-58. doi: 10.1038/clpt.2008.273. PubMed PMID: 19177065

序列表

SEQ ID NO:1：智人 VISTA (替用名稱：B7-H5；B7H5；DD1α；GI24；PP2135；SISP1)胺基酸序列

1 mgvptalcag swrvgallla llaaslgpv aafkvatpys lyvcpegqnv titcrllgpv
61 dkghdvtfyk twyrssrgev qtcserpir nlsfqdlhlh hgghqaanis hdlaqrhgle
121 sasdhhgnfs itmrnltlld sglycclvve irhhhsehrv hgamelqvqt gkdapsncvv
181 ypsssqdsen itaaallatg acivgilclp illlvykarq aasnprael vrmdsnigti
241 enggfeaspp angpqsaqur hplsywaqrq pcesgrhlls epstpkspps pgplvflpld
301 pspdspnfew i

SEQ ID NO:2：小家鼠 VISTA 胺基酸序列

1 mgvpsnvpcas sprwgillla illaasrglv aalkvtipys lywpcpqpna tltcrilppv
61 slgphdvtiyk twylssrgcv qmvkchrpir nftlqhhlqhh gshllannsh dqpqpkhgtcl
121 asdhhgnfsi tlmntpnds glycchicl knhhpcqrfy csmnlqvpqg kgpstnmas
181 nsqdsdsitia aalatgaciv gilclpill lwykqrpvas hrrqchmn dlsntqpicnp
241 gfstippfqq rnpcsdtrpp lsyvaqrpcs sgryllsdps tpdspppgpgl vfipcldpnp
301 dkpnscaii

SEQ ID NO:3：小家鼠 VISTA 胺基酸序列

1 mgvpavpcas sprwgillla illaasrglv aalkvtipys lywpcpqpna tltcrilppv
61 slgphdvtiyk twylssrgcv qmvkchrpir nftlqhhlqhh gshllannsh dqpqpkhgtcl
121 asdhhgnfsi tlmntpnds glycchicl knhhpcqrfy csmnlqvpqg kgpstnmas
181 nsqdsdsitia aalatgaciv gilclpill lwykqrpvas hrrqchmn dlsntqpicm
241 pgfstippfq grnpcsdtrpp lsyvaqrpcs ssgryllsdp stpdspppgpg dvfipcldpv
301 pdspnscaii

SEQ ID NO:4：智人 VISTA (替用名稱：B7-H5；B7H5；DD1α；GI24；PP2135；SISP1)核酸序列

1 cccpppagct pcdpgagpca cagccpgcac pggcccgcca gccgcgacac gccgcgacac
61 agtccgaagca gccttcccag cgcagggcgc gtccgcgcca ctccccgcca ccagaggtac
121 cctcgcggct ccgagcgcca cattgagtac ccaaccgccc tttcgccgcc tgcctgcgcc
181 tgaagaccgc tgcctttgcc tctcctcccc tctcgcctcc tgccgcgcct tgccgagctc
241 aagctgtgca gccgtgatac ctgtgtgatc tgtcgccgag tgtgcaagct caccgtcatc
301 tgcaggctct tgaggcctgt gcccaggtgg caggagtgtg cctgtgacgg cgaggagctg
361 cgcagctcca aagcgtgcct gagcgagcag gtcacctgcg tcgtcgagcc ccgcgaggag
421 tccaggaccc tccacgtcgt gctggtggcc ccctcggacc ccgccgccgg cgccgacctg
481 gcccaggccc tcgccgagtc cctgaaggcc tacagcgtca gcgccgagct cagccgccgc

541 qcaaacdga ccdgcdgga tagcggcdc tacigcgcc tgcgcbaa gaicaggcac
601 cacacdcgg agcacaggct ccdiggdgcc atggcagcgc agdgcagcac aggcaagcdt
661 gcacacbca acbggtggct gtacaatcc tccbcagcg ctagtgaaaa catcaacggct
721 gcagccdgg ctacggdgcc cgcatcgcta gaatcdcti gcdcaccti catcdgctc
781 ctggtctaca agcaagcga ggagcctcc aacggcgtg ccacggagct gtggcgatg
841 gcagcgaaca ttacaggcat tgaaaacgcc gccttgaagc ctcacaagaa tgccacggcc
901 atcacggagc ccaagtacag gcacccdgc tcctatggg ccaggcgca gcdtctgcg
961 ctggcggcc atcgcttttc gagccagcgc aacccgtgct ctcctcccag ccgcggcgcc
1021 gtctcctcc catcdgcga cctgtcct gcctctcaaa acttcgagct catctacgcc
1081 agctcgcaaa cagtggcgtg tgtgcgtcgc gtgtcagttg agtgcatttg agccagcct
1141 gcctcgga ggtgcctct tgccttgcc cdgctttcc tccctcdgc tctgagctca
1201 gtacttgtga catcaagga gccagcgcc tcaaacctc tgagtgctac atgaagcagc
1261 tgagagctcc agccctgctt ccaagagttt tgagtgtgg agatttccac ctgagcgcct
1321 gcatttcacc agctacagct gccagtgtca gtaacgtcta cgagtccgag gtgtccagc
1381 cctccagca gctcgctgtc tgagcagtga gcctgagcat gtgccagcat cagtgagca
1441 agtgtgacac tggccaccc tccagcggcc caggcagcgg gcacggtga gagcctcc
1501 ccctggcc gcttggctc ccaggtttg ccgagggctg cctctgctgc agcctctcct
1561 ttgtacacac agtggctgtg ggcagcgcc tgcctgcca ctgccatcag caggtcagcc
1621 cagtgcctc ctacaggag ttcctgcaa gatctgtcaa cagttcagct caatctgcac
1681 ctccactgc ctgcatttca gtccccagcc ctttgtgctc cgtcagcgag agtacacatt
1741 tgagcatgcc tgcctcagct gagcaatgcg tgctctgggc aatctgtgag ccagcgcat
1801 gtgccccac cactgcgga tgctgtgagc gcggtgagct gcgcctgtct ggcagcgtga
1861 gtgagcgcg gcactgcac ccgcctcc cgatcacctc ctcctgctgc ctcaccgtgc
1921 ccatgcaag gatgccacac agtgctgct cacccgcgc acctttgca gtatgcgcg
1981 ggtgctatt aacacttaca tgcgcaaca cgtgcaacac ctgcgcgatg atgctgcagg
2041 ccagttaaa tctgcgcctc gctgctctc ccccacccc acctcccct ccatcacatc
2101 tgcctgct gcgtcagtcc ctcctgcgc atttgcgag gtgcgctga tgtccccgca
2161 tctgctgtt gcgcatcgcc tgcctttgt ttatcaaca tacgaagtg gatgcctg
2221 tgcatttgc atgcaggat ttaacgcag cgcgcgcgc tgcgcgcat ctcctgcaac
2281 ctgcgcgca aacacgcca gcagtgcct gacgtgcgc acagctgcgc tgcgcgcgc
2341 cgcacgcct gtgcgtttca gcagcatgc gccctgcgt acgtcgcgc gcatgcgca
2401 gctgcgat tgtgcctca gagcctcca tgctgcgc ctgcgctgc ctgctgcgc
2461 acgccagca ttgcgcctg gcgcgacga tgttccgca atttcgcgc atgctgcgc
2521 gtgcgacgc gcgcgcct ctgcgtgc tgcgcgct gcgcctgcg ctgcgcgtg
2581 cgccagcga acccacgtg gcacatgcc ctgcctctca gccccccag ttacgccca
2641 acgcatgtc cacgcagcc ctcctcctc cgccgcgcc atctgcgcc ttgcgcgca
2701 acgtacgct acgccagcg atgacgtca cacctgcgt gccagcatg tgccacgcc
2761 ccgctctcc cctgctcct acgccgcgc tgcctcctc ttttgctcc tctgctcgc
2821 acacgctgc atgcagctg ccatgcagg acatgcagc ctgcgcgcc tgcgcacgc
2881 ctgctccgc agccttgcc acctgcgcg tgcagcgcc gtcacgtcc acgcgcacg
2941 gcgctgtg agctgtgtc gacgcctcc acccgcgtg cgcagcgag cacacctgc
3001 ctcacacaca actttcacaa agcaagcag acggcagcgc cgtctgtttt tcacaatgca
3061 tgcagcctg catgcagca ctgcacagc gccacgtct ctccgtgcg tgcagcaca
3121 agccacagc cagctcccg gtctccacaa ctcagcgcg cacgtcctg cccctgcgcc

3181 aggcigacti ggcacagcc ctcagcgct gacctgagg cagagcaac tttcaagaat
3241 ttgcgtgcca gacccaggc cgcgtgctg ctgtggagg aggcaggcg cccgagcag
3301 aacaggcacc gcactttcac ctcagctcc tctgcgtgag cctgcccac tctctctgg
3361 accttttcac aactgaagcc atcctggatt cgtgttttcc tgttttcagc gaaatttact
3421 ctggcgtcac agttccatct tcatccatgg cccagccgcc tgcctcagcc gcctcagtga
3481 cgtcgccttc tgctgtgtct ttcctggcca tgagcagcgc cgtgcccgtc gctgctggca
3541 gcagtgagac tgcctctgat gcagccgtgg ctgtgtcctg cgacatcgcc atgagcgcc
3601 tgccctctgg cagcaatgga ctcaacagcc ctcagagcgc cgtgacgtgg cctgatgtcc
3661 gtctctctgg cctgcagttc gtgcaggcct ctgaggccga tgagcaccac tgtcagtctc
3721 tgagcgccaa ttcatgttta gtgcatcatt cagcagtgac tgccatcatt ccctgccagc
3781 tgccattcac agttttgtag agcttcttcg cctttattcc ctttcagcca cagcctgcag
3841 gatgcgatt gaagcgcca ttgcagcgct ttgcctgcca cgtgcgcgtc tgctcagcac
3901 tccctaaaaa cacaaatgg agccacctg tgactctgcc tgtgcaggct tgctgtgcct
3961 gcacagctc gtgcagtgc cgcctgggt gcagtgcagc cagcgcttgg acctgtttt
4021 caaagcatt ctgctgcagc agccatcctg cacgctgcc atgcagcagt cagcagcgt
4081 gctacatgc ctttttcagc cgtgcctcct cgtgcagtgt actgcagtct tgcagcttcc
4141 acagcagcct gcagcagtc tgagcacgac tgtgcccctg cctgtgcgtc tgtgccctg
4201 tcatgcatga gcctttcctc agcgctgcgt tgacctgcct ccagcctgtg tcaagtttt
4261 ctcagtgcac cacatgcacc caacagcaca ctcagctgtc tcaccagcat gctgcagcca
4321 agcgcctctt gacgcctgcc cacgcagcag ctgcgtgtgc agcgcgtgcc atgcagcca
4381 cagcgcacct gccgcatttc ccctgcattc cctgcctgtc tgcgtgtgcc atgcgcgtc
4441 catgagcct atgtcacct aactatcctg cacttgtttg agcagcatc tgaatgatca
4501 atatagcttt gtgagcagct gcgagcatgt ctgcgtgcct ctgcgtcttt ctgtgcttcc
4561 gcagtgtcca tgcgcatcca tgttttttgc ccttttcttt tagaatacct gtgcttttcc
4621 aacacacttt cacatgcttt gtatcttgtt tgatccacct ccttccgtgc aatccctgac
4681 agctttatct gctcctcctt aacacagcac ccaacagcac ttctgcctct tctgttcttt
4741 gtcaacaca gtaacctgtc ccactgcgtc taaa
//

SEQ ID NO:5：智人 VISTA (特)[名稱：B7-H5；B7H5；DD1α；GI24；

PP2135；SISP1)編碼核酸序列

```
    1 ctgccccgtc tgagcgcctc ccgagcgagc ccatgcgagc ctgcgccctg ccccgcgtcc
   61 tgctcccctt cgccccgacg ctccgtccac tgccgcgcgt ccgccgcgcg cgagcgccac
  121 agcgagcgca gccgctgcgc cgccgccgcc atccccaccg ccccaccgtc agccgctcct
  181 ccgccgccgc gctccgccgc gccccccagc cgccgccgtc cgccgcgcct gcgtcctccg
  241 acgccccatt gccatgctcg accttgctcc ccgccgcgca cgccgccgtc ctcaggcagc
  301 gctgccgcag cgagcacagg agccgccgcg atcctcgcgc tccccgcgga ccgccgctcg
  361 cgcagctgcc cgcgagcctt ctgctccgcg agctccgcga gctgcgagcg ctgcgcgagc
  421 agccgccgct ccacgagctt ctgcgccgcc tgctgccccg ccgccgcgcc gccgccgctg
  481 tgccgcagcc ctttccgctc gccgccagcc gtccgccgcg ccgccagcag cgagccgctg
  541 tgcagctgca tgctttccag gctcttgctg ccagccttcc ctttccgcca gctccgctcc
  601 tgccgccgcc ctgcgtgccc ttccagccgc cgtgtgccgc cgtgtccgcc tctttcgtcc
  661 gtctgcagct gccgcagctt gccgtcgcgg gcgtccgccg ccgtgccgcc cgcagccgct
  721 tgtgtgtctc catctgtatt cagtccatct gccgcgcgca ccagtgctcc cagccgtcct

  781 cagccctgca cgcacagccc agcgtctttc cgctcagtgt gcacgccgtg ctgcagtgtc
  841 agctgtgcca gtgtgtgcgc tgtgtgtgtg acagtgagtc cgagtgcgac tccacgtgtc
  901 agcgtgccgc cagtctctcc ccgtgtctcc tgcagccgca tcagcagtgc gacgccagct
  961 cgagcagctg ccgccgcgtc ctcctgccgc tcctcatcgt ccgtgtgtgc atccacgatg
 1021 agcgccgccc aacccacaaa aaaaaaaaaa aaaaa
//
```

SEQ ID NO:6：小家鼠 VISTA 編碼核酸序列

```
    1 ctgccccgtc tgagcgcctc ccgagcgagc ccatgcgagc ctgcgccctg ccccgcgtcc
   61 tgctcccctt cgccccgacg ctccgtccac tgccgcgcgt ccgccgcgcg cgagcgccac
  121 agcgagcgca gccgctgcgc cgccgccgcc atccccaccg ccccaccgtc agccgctcct
  181 ccgccgccgc gctccgccgc gccccccagc cgccgccgtc cgccgcgcct gcgtcctccg
  241 acgccccatt gccatgctcg accttgctcc ccgccgcgca cgccgccgtc ctcaggcagc
  301 gctgccgcag cgagcacagg agccgccgcg atcctcgcgc tccccgcgga ccgccgctcg
  361 cgcagctgcc cgcgagcctt ctgctccgcg agctccgcga gctgcgagcg ctgcgcgagc
  421 agccgccgct ccacgagctt ctgcgccgcc tgctgccccg ccgccgcgcc gccgccgctg
  481 tgccgcagcc ctttccgctc gccgccagcc gtccgccgcg ccgccagcag cgagccgctg
  541 tgcagctgca tgctttccag gctcttgctg ccagccttcc ctttccgcca gctccgctcc
  601 tgccgccgcc ctgcgtgccc ttccagccgc cgtgtgccgc cgtgtccgcc tctttcgtcc
  661 gtctgcagct gccgcagctt gccgtcgcgg gcgtccgccg ccgtgccgcc cgcagccgct
  721 tgtgtgtctc catctgtatt cagtccatct gccgcgcgca ccagtgctcc cagccgtcct
  781 cagccctgca cgcacagccc agcgtctttc cgctcagtgt gcacgccgtg ctgcagtgtc
  841 agctgtgcca gtgtgtgcgc tgtgtgtgtg acagtgagtc cgagtgcgac tccacgtgtc
  901 agcgtgccgc cagtctctcc ccgtgtctcc tgcagccgca tcagcagtgc gacgccagct
  961 cgagcagctg ccgccgcgtc ctcctgccgc tcctcatcgt ccgtgtgtgc atccacgatg
 1021 agcgccgccc aacccacaaa aaaaaaaaaa aaaaa
//
```

【序列表】

<110> 莫利　麥可 (MOLLOY, MICHAEL)
羅斯泰恩　傑 (ROTHSTEIN, JAY)
皮齊尼克　多弗 (PECHENICK, DOV)
席德　琳達 (SNYDER, LINDA)
鮑爾斯　葛登 (POWERS, GORDON)

<120> 抗人類 VISTA 抗體及其用途

<140> TW 112122840
<141> 2017-04-17

<150> US 62/323,193
<151> 2016-04-15

<150> US 62/343,355
<151> 2016-05-31

<150> US 62/372,362
<151> 2016-08-09

<150> US 62/385,627
<151> 2016-09-09

<150> US 62/425,184
<151> 2016-11-22

<150> US 62/363,929
<151> 2016-07-19

<150> US 62/365,085
<151> 2016-07-21

<150> US 62/385,805
<151> 2016-09-09

<150> US 62/363,931
<151> 2016-07-19

<150> US 62/365,102
<151> 2016-07-21

<150> US 62/385,871
<151> 2016-09-09

<150> US 62/363,917
<151> 2016-07-19

<150> US 62/365,081
<151> 2016-07-21

<150> US 62/385,888
<151> 2016-09-09

<150> US 62/364,073
<151> 2016-07-19

<150> US 62/365,166
<151> 2016-07-21

<150> US 62/385,893
<151> 2016-09-09

<150> US 62/363,925
<151> 2016-07-19

<150> US 62/365,087
<151> 2016-07-21

<150> US 62/385,785
<151> 2016-09-09

<150> US 62/406,632
<151> 2016-10-11

<160> 819

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 311
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Gly Val Pro Thr Ala Leu Glu Ala Gly Ser Trp Arg Trp Gly Ser
1 5 10 15

Leu Leu Phe Ala Leu Phe Leu Ala Ala Ser Leu Gly Pro Val Ala Ala
20 25 30

Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His
50 55 60

Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80

Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp
85 90 95

Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp
100 105 110

Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
115 120 125

Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr
130 135 140

Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val
145 150 155 160

His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser
165 170 175

Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr
180 185 190

Ala Ala Ala Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu
195 200 205

Pro Leu Ile Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Ala Ala Ser Asn
210 215 220

Arg Arg Ala Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Ile Gln Gly Ile
225 230 235 240

Glu Asn Pro Gly Phe Glu Ala Ser Pro Pro Ala Gln Gly Ile Pro Glu
245 250 255

Ala Lys Val Arg His Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser
260 265 270

Glu Ser Gly Arg His Leu Leu Ser Glu Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro
275 280 285

Pro Gly Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp
290 295 300

Ser Pro Asn Phe Glu Val Ile
305 310

<210> 2
<211> 308
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 2

Met Gly Val Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ser Pro Arg Trp Gly Thr
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ile Phe Leu Ala Ala Ser Arg Gly Leu Val Ala Ala
20 25 30

Phe Lys Val Thr Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45

Asn Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ile Leu Gly Pro Val Ser Lys Gly His
50 55 60

Asp Val Thr Ile Tyr Lys Thr Trp Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80

Gln Met Cys Lys Glu His Arg Pro Ile Arg Asn Phe Thr Leu Gln His
85 90 95

Leu Gln His His Gly Ser His Leu Lys Ala Asn Ala Ser His Asp Gln

100 105 110

Pro Gln Lys His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe
115 120 125

Ser Ile Thr Leu Arg Asn Val Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Cys
130 135 140

Cys Leu Val Ile Glu Leu Lys Asn His His Pro Glu Gln Arg Phe Tyr
145 150 155 160

Gly Ser Met Glu Leu Gln Val Gln Ala Gly Lys Gly Ser Gly Ser Thr
165 170 175

Cys Met Ala Ser Asn Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Ile
195 200 205

Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Val Ala Ser His Arg Arg Ala
210 215 220

Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Asn Thr Gln Gly Ile Glu Asn Pro
225 230 235 240

Gly Phe Glu Thr Thr Pro Pro Phe Gln Gly Met Pro Glu Ala Lys Thr
245 250 255

Arg Pro Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser Glu Ser Gly
260 265 270

Arg Tyr Leu Leu Ser Asp Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Pro
275 280 285

Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp Ser Pro Asn
290 295 300

Ser Glu Ala Ile
305

<210> 3
<211> 309
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 3

Met Gly Val Pro Ala Val Pro Glu Ala Ser Ser Pro Arg Trp Gly Thr
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ala Ile Phe Leu Ala Ala Ser Arg Gly Leu Val Ala Ala
20 25 30

Phe Lys Val Thr Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln
35 40 45

Asn Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ile Leu Gly Pro Val Ser Lys Gly His
50 55 60

Asp Val Thr Ile Tyr Lys Thr Trp Tyr Leu Ser Ser Arg Gly Glu Val
65 70 75 80

Gln Met Cys Lys Glu His Arg Pro Ile Arg Asn Phe Thr Leu Gln His
85 90 95

Leu Gln His His Gly Ser His Leu Lys Ala Asn Ala Ser His Asp Gln
100 105 110

Pro Gln Lys His Gly Leu Glu Leu Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe
115 120 125

Ser Ile Thr Leu Arg Asn Val Thr Pro Arg Asp Ser Gly Leu Tyr Cys
130 135 140

Cys Leu Val Ile Glu Leu Lys Asn His His Pro Glu Gln Arg Phe Tyr
145 150 155 160

Gly Ser Met Glu Leu Gln Val Gln Ala Gly Lys Gly Ser Gly Ser Thr
165 170 175

Cys Met Ala Ser Asn Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ile Thr Ala Ala Ala
180 185 190

Leu Ala Thr Gly Ala Cys Ile Val Gly Ile Leu Cys Leu Pro Leu Ile
195 200 205

Leu Leu Leu Val Tyr Lys Gln Arg Gln Val Ala Ser His Arg Arg Ala
210 215 220

Gln Glu Leu Val Arg Met Asp Ser Ser Asn Thr Gln Gly Ile Glu Asn
225 230 235 240

Pro Gly Phe Glu Thr Thr Pro Pro Phe Gln Gly Met Pro Glu Ala Lys
245 250 255

Thr Arg Pro Pro Leu Ser Tyr Val Ala Gln Arg Gln Pro Ser Glu Ser
260 265 270

Gly Arg Tyr Leu Leu Ser Asp Pro Ser Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly
275 280 285

Pro Gly Asp Val Phe Phe Pro Ser Leu Asp Pro Val Pro Asp Ser Pro
290 295 300

Asn Ser Glu Ala Ile
305

<210> 4
<211> 4774
<212> DNA
<213> 智人

<400> 4
gggggcgggt gcctggagca cggcgctggg gccgcccgca gcgctcactc gctcgcactc 60

agtcgcggga ggcttccccg cgccggccgc gtcccgcccg ctccccggca ccagaagttc 120

ctctgcgcgt ccgacggcga catgggcgtc cccacggccc tggaggccgg cagctggcgc 180

tggggatccc tgctcttcgc tctcttcctg gctgcgtccc taggtccggt ggcagccttc 240

aaggtcgcca cgccgtattc cctgtatgtc tgtcccgagg ggcagaacgt caccctcacc 300

tgcaggctct tgggccctgt ggacaaaggg cacgatgtga ccttctacaa gacgtggtac 360

cgcagctcga ggggcgaggt gcagacctgc tcagagcgcc ggcccatccg caacctcacg 420

ttccaggacc ttcacctgca ccatggaggc caccaggctg ccaacaccag ccacgacctg 480

gctcagcgcc acgggctgga gtcggcctcc gaccaccatg gcaacttctc catcaccatg 540

cgcaacctga ccctgctgga tagcggcctc tactgctgcc tggtggtgga gatcaggcac 600

caccactcgg agcacagggt ccatggtgcc atggagctgc aggtgcagac aggcaaagat 660

gcaccatcca actgtgtggt gtacccatcc tcctcccagg atagtgaaaa catcacggct 720

gcagccctgg ctacgggtgc ctgcatcgta ggaatcctct gcctcccccc catcctgctc 780

ctggtctaca agcaaaggca ggcagcctcc aaccgccgtg cccaggagct ggtgcggatg 840

gacagcaaca ttcaagggat tgaaaacccc ggctttgaag cctcaccacc tgcccagggg 900

atacccgagg ccaaagtcag gcacccccctg tcctatgtgg cccagcggca gccttctgag 960

tctgggcggc atctgctttc ggagcccagc acccccctgt ctcctccagg ccccggagac 1020

gtcttcttcc catccctgga ccctgtccct gactctccaa actttgaggt catctagccc 1080

agctgggggа cagtgggctg ttgtggctgg gtctggggca ggtgcatttg agccagggct 1140

ggctctgtga gtggcctcct tggcctcggc cctggttccc tccctcctgc tctgggctca 1200

gatactgtga catcccagaa gcccagcccc tcaacccctc tggatgctac atggggatgc 1260

tggacggctc agcccctgtt ccaaggattt tggggtgctg agattctccc ctagagacct 1320

gaaattcacc agctacagat gccaaatgac ttacatctta agaagtctca gaacgtccag 1380

cccttcagca gctctcgttc tgagacatga gccttgggat gtggcagcat cagtgggaca 1440

agatggacac tgggccaccc tcccaggcac cagacacagg gcacggtgga gagacttctc 1500

ccccgtggcc gccttggctc ccccgttttg cccgaggctg ctcttctgtc agacttcctc 1560

tttgtaccac agtggctctg gggccaggcc tgcctgccca ctggccatcg ccaccttccc 1620

cagctgcctc ctaccagcag tttctctgaa gatctgtcaa caggttaagt caatctgggg 1680

cttccactgc ctgcattcca gtccccagag cttggtggtc ccgaaacggg aagtacatat 1740

tggggcatgg tggcctccgt gagcaaatgg tgtcttgggc aatctgaggc caggacagat 1800

gttgccccac ccactggaga tggtgctgag ggaggtgggt ggggccttct gggaaggtga 1860

gtggagaggg gcacctgccc cccgccctcc ccatccccta ctcccactgc tcagcgcggg 1920

ccattgcaag ggtgccacac aatgtcttgt ccaccctggg acacttctga gtatgaagcg 1980

ggatgctatt aaaaactaca tggggaaaca ggtgcaaacc ctggagatgg attgtaagag 2040

ccagtttaaa tctgcactct gctgctcctc ccccaccccc accttccact ccatacaatc 2100

tgggcctggt ggagtcttcg cttcagagcc attcggccag gtgcgggtga tgttcccatc 2160

tcctgcttgt gggcatgccc tggctttgtt tttatacaca taggcaaggt gagtcctctg 2220

tggaattgtg attgaaggat tttaaagcag gggaggagag taggggggcat ctctgtacac 2280

tctgggggta aaacagggaa ggcagtgcct gagcatgggg acaggtgagg tggggctggg 2340

cagacccccc gtagcgttta gcaggatggg ggccccaggt actgtggaga gcatagtcca 2400

gcctgggcat ttgtctccta gcagcctaca ctggctctgc tgagctgggc ctgggtgctg 2460

aaagccagga tttggggcta ggcgggaaga tgttcgccca attgcttggg gggttggggg 2520

gatggaaaag gggagcacct ctaggctgcc tggcagcagt gagccctggg cctgtggcta 2580

cagccaggga accccacctg gacacatggc cctgcttcta agccccccag ttaggcccaa 2640

aggaatggtc cactgagggc ctcctgctct gcctgggctg ggccaggggc tttgaggaga 2700

gggtaaacat aggcccggag atggggctga cacctcgagt ggccagaata tgcccaaacc 2760

ccggcttctc ccttgtccct aggcagaggg gggtcccttc ttttgttccc tctggtcacc 2820

acaatgcttg atgccagctg ccataggaag agggtgctgg ctggccatgg tggcacacac 2880

ctgtcctccc agcactttgc agggctgagg tggaaggacc gcttaagccc aggtgttcaa 2940

ggctgctgtg agctgtgttc gagccactac actccagcct ggggacggag caaaactttg 3000

cctcaaaaca aattttaaaa agaaagaaag aaggaaagag ggtatgtttt tcacaattca 3060

tgggggcctg catggcagga gtggggacag gacacctgct gttcctggag tcgaaggaca 3120

agcccacagc ccagattccg gttctcccaa ctcaggaaga gcatgccctg ccctctgggg 3180

aggctggcct ggccccagcc ctcagctgct gaccttgagg cagagacaac ttctaagaat 3240

ttggctgcca gaccccaggc ctggctgctg ctgtgtggag agggaggcgg cccgcagcag 3300

aacagccacc gcacttcctc ctcagcttcc tctggtgcgg ccctgccctc tcttctctgg 3360

acccttttac aactgaacgc atctgggctt cgtggtttcc tgttttcagc gaaatttact 3420

ctgagctccc agttccatct tcatccatgg ccacaggccc tgcctacaac gcactaggga 3480

cgtccctccc tgctgctgct ggggaggggc aggctgctgg agccgccctc tgagttgccc 3540

gggatggtag tgcctctgat gccagccctg gtggctgtgg gctggggtgc atgggagagc 3600

tgggtgcgag aacatggcgc ctccaggggg cgggaggagc actaggggct ggggcaggag 3660

gctcctggag cgctggattc gtggcacagt ctgaggccct gagagggaaa tccatgcttt 3720

taagaactaa ttcattgtta ggagatcaat caggaattag gggccatctt acctatctcc 3780

tgacattcac agtttaatag agacttcctg cctttattcc ctcccaggga gaggctgaag 3840

gaatggaatt gaaagcacca tttggagggt tttgctgaca cagcggggac tgctcagcac 3900

tccctaaaaa cacaccatgg aggccactgg tgactgctgg tgggcaggct ggccctgcct 3960

gggggagtcc gtggcgatgg gcgctggggt ggaggtgcag gagccccagg acctgctttt 4020

caaaagactt ctgcctgacc agagctccca ctacatgcag tggcccaggg cagaggggct 4080

gatacatggc ctttttcagg gggtgctcct cgcggggtgg acttgggagt gtgcagtggg 4140

acaggggggct gcaggggtcc tgccaccacc gagcaccaac ttggcccctg gggtcctgcc 4200

tcatgaatga ggccttcccc agggctggcc tgactgtgct gggggctggg ttaacgtttt 4260

ctcagggaac cacaatgcac gaaagaggaa ctggggttgc taaccaggat gctgggaaca 4320

aaggcctctt gaagcccagc cacagcccag ctgagcatga ggcccagccc atagacggca 4380

caggccacct ggcccattcc ctgggcattc cctgctttgc attgctgctt ctcttcaccc 4440

catggaggct atgtcaccct aactatcctg gaatgtgttg agagggattc tgaatgatca 4500

atatagcttg gtgagacagt gccgagatag atagccatgt ctgccttggg cacgggagag 4560

ggaagtggca gcatgcatgc tgtttcttgg ccttttctgt tagaatactt ggtgctttcc 4620

aacacacttt cacatgtgtt gtaacttgtt tgatccaccc ccttccctga aaatcctggg 4680

aggttttatt gctgccattt aacacagagg gcaatagagg ttctgaaagg tctgtgtctt 4740

gtcaaaacaa gtaaacggtg gaactacgac taaa 4774

<210> 5
<211> 1055
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg 60

tggtcccccc cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac 120

agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct 180

cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg 240

acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc 300

ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg 360

cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg 420

agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg 480

tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg 540

tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc 600

tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca 660

gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg 720

tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct 780

caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc 840

aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc 900

aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg 960

cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa 1020

agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1055

<210> 6
<211> 1055
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 6
ctcgccgcgc tgagccgcct cgggacggag ccatgcggcg ctgggcctgg gccgcggtcg 60

tggtcccccc cgggccgcag ctcgtgctcc tcgggggcgt cggggcccgg cgggaggcac 120

agaggacgca gcagcctggc cagcgcgcag atccccccaa cgccaccgcc agcgcgtcct 180

cccgcgaggg gctgcccgag gcccccaagc catcccaggc ctcaggacct gagttctccg 240

acgcccacat gacatggctg aactttgtcc ggcggccgga cgacggcgcc ttaaggaagc 300

ggtgcggaag cagggacaag aagccgcggg atctcttcgg tcccccagga cctccaggtg 360

cagaagtgac cgcggagact ctgcttcacg agtttcagga gctgctgaaa gaggccacgg 420

agcgccggtt ctcagggctt ctggacccgc tgctgcccca gggggcgggc ctgcggctgg 480

tgggcgaggc ctttcactgc cggctgcagg gtccccgccg ggtggacaag cggacgctgg 540

tggagctgca tggtttccag gctcctgctg cccaaggtgc cttcctgcga ggctccggtc 600

tgagcctggc ctcgggtcgg ttcacggccc ccgtgtccgg catcttccag ttctctgcca 660

gtctgcacgt ggaccacagt gagctgcagg gcaaggcccg gctgcgggcc cgggacgtgg 720

tgtgtgttct catctgtatt gagtccctgt gccagcgcca cacgtgcctg gaggccgtct 780

caggcctgga gagcaacagc agggtcttca cgctacaggt gcaggggctg ctgcagctgc 840

aggctggaca gtacgcttct gtgtttgtgg acaatggctc cggggccgtc ctcaccatcc 900

aggcgggctc cagcttctcc gggctgctcc tgggcacgtg agggcgccca gggggggctgg 960

cgaggagctg ccgccggatc ccggggaccc tcctactgat gcccgtggtc accacaataa 1020

agagccctcc accctcaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1055

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Phe Lys Val Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly
1 5 10 15

<210> 8
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Ala Thr Pro Tyr Ser Leu Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val
1 5 10 15

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

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

<210> 10
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Tyr Val Cys Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu
1 5 10 15

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Pro Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro
1 5 10 15

<210> 12
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Gln Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys
1 5 10 15

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp
1 5 10 15

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe
1 5 10 15

<210> 15
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr
1 5 10 15

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 17
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

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

<210> 18
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Val Thr Phe Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val
1 5 10 15

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Tyr Lys Thr Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys
1 5 10 15

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Trp Tyr Arg Ser Ser Arg Gly Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg
1 5 10 15

<210> 21
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

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

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

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

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg Asn Leu Thr Phe Gln
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

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

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

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

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Arg Asn Leu Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His
1 5 10 15

<210> 27
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10 15

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser
1 5 10 15

<210> 29
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu
1 5 10 15

<210> 30

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Gly Gly His Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg
1 5 10 15

<210> 31
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Gln Ala Ala Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu
1 5 10 15

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Asn Thr Ser His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala
1 5 10 15

<210> 33
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

His Asp Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His
1 5 10 15

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn
1 5 10 15

<210> 35
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile
1 5 10 15

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg
1 5 10 15

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr
1 5 10 15

<210> 38
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

His Gly Asn Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 39
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Phe Ser Ile Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu
1 5 10 15

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Thr Met Arg Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys
1 5 10 15

<210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val
1 5 10 15

<210> 42
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Leu Leu Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg
1 5 10 15

<210> 43
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Ser Gly Leu Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His

1 5 10 15

<210> 44
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Tyr Cys Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His
1 5 10 15

<210> 45
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val His
1 5 10 15

<210> 46
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

Glu Ile Arg His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10 15

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln
1 5 10 15

<210> 48
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人

<400> 48

Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr
1 5 10 15

<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Arg Val His Gly Ala Met Glu Leu Gln Val Gln Thr Gly Lys Asp
1 5 10 15

<210> 50
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

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

<210> 51
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

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

<210> 52
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro
1 5 10 15

<210> 53
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser
1 5 10 15

<210> 54
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Ala Pro Ser Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser
1 5 10 15

<210> 55
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Asn Cys Val Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile
1 5 10 15

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

Val Tyr Pro Ser Ser Ser Gln Asp Ser Glu Asn Ile Thr Ala Ala
1 5 10 15

<210> 57
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IE8 VH 多肽

<400> 57

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IE8 VL 多肽

<400> 58

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Asn Leu Thr Leu Leu Asp Ser Gly Leu
1 5

<210> 60
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Val Gln Thr Gly Lys Asp Ala Pro Ser Asn Cys
1 5 10

<210> 61
<211> 10

<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe
1 5 10

<210> 62
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Arg Arg Pro Ile Arg Asp Leu Thr Phe Gln Asp Leu
1 5 10

<210> 63
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG2 C233S (A-鎖定)

<400> 63

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 Ser 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> 64
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG2 C127S (B-鎖定)

<400> 64

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser 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> 65
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有靜默 Fc 之 IgG1 (INX901Si 及 INX908Si)

<400> 65

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 Ala Ala Gly Ala Ser 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 Ala 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 Ser Ser 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 Glu Glu
225 230 235 240

Met 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> 66
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG2 CH1/鉸鏈及 IgG1 靜默 Fc (INX901HSi 及 INX908HSi)

<400> 66

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

Glu Ala Ala Gly Ala Ser 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 Ala Glu Asp Pro Glu Val Lys 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 Tyr
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 Ala 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 Arg 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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
325

<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1 5 10

<210> 68
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg
1 5 10

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5

<210> 70
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

His His His Ser Glu His
1 5

<210> 71
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Asn Val Thr Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly
1 5 10

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Ser Ala Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5 10

<210> 75
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

His His His Ser Glu His Arg Val His Gly Ala Met
1 5 10

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Leu Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val
1 5

<210> 78
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro Ile Arg
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10

<210> 80
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Ser Asp His His Gly Asn Phe Ser
1 5

<210> 81

<400> 81
000

<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly His Asp Val Thr Phe Tyr Lys
1 5 10 15

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Leu Ala Gln Arg His Gly Leu Glu Ser Ala Ser Asp His His Gly
1 5 10 15

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg
1 5

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Thr Phe Gln Asp Leu His Leu His His Gly Gly His Gln Ala Ala
1 5 10 15

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Cys Leu Val Val Glu Ile Arg His His His Ser Glu His
1 5 10

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Glu Val Gln Thr Cys Ser Glu Arg Arg Pro
1 5 10

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Thr Cys Arg Leu Leu Gly Pro Val Asp Lys Gly
1 5 10

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Ser Asp His His Gly
1 5

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 100

Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 101
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 101

Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr
1 5

<210> 102
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 102

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 103

Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 104
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 104

Ala Ala Thr
1

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 105

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 106
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 106

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

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 222
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 107

```
Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
        35                  40                  45

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

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
65                  70                  75                  80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
                85                  90                  95

Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
            100                 105                 110

Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
        115                 120                 125

Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
    130                 135                 140

Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145                 150                 155                 160

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
                165                 170                 175

Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
            180                 185                 190
```

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Leu Asn Pro Lys Ser
210 215 220

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 108

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 109

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Ile Asn Leu Asn Tyr Ala Ile Thr
1 5

<210> 112
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Glu Asn Ile Tyr Ser Asn
1 5

<210> 114
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Ala Ala Thr
1

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 116
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

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

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Thr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

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> 118
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

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> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 120

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 121

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile
1 5

<210> 122
<211> 13
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 122

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 123

Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 124
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 124

Tyr Ala Ser
1

<210> 125

<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 125

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 126
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 126

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 127

<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 127

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 128
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 128

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 129
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 129

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

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

Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile
1 5

<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Ala Arg Arg Thr Leu Leu Arg Pro Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Gln Ser Val Ser Thr Ser Thr Phe Ser Tyr
1 5 10

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Tyr Ala Ser
1

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 136
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

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

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 137
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

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> 138
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

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

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

Thr Phe Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
85 90 95

Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

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> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 140

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 141

Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5

<210> 142
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 142

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 143

Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 144
<211> 3
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 144

Asn Ala Lys
1

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 145

Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 146
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 146

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 147
<211> 326
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 147

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> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 148

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 149

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> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5

<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5

<210> 153
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 154
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Asn Ala Lys
1

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 156
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Ser

<210> 157
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

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> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
            20                  25                  30
```

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

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> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr Trp
1 5

<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Val Tyr Pro Asp Ser Ser Thr Ile
1 5

<210> 162
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Ala Arg Gly Arg Gly Asp Tyr
1 5

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5

<210> 164
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164

Asn Ala Lys
1

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 166
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Gln Met Ile Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

Ser Ser

<210> 167
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser 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> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Phe Trp Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

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> 170
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 172
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

Ala Arg Asp Val Ser Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Pro Met Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

Asp Ala Ser
1

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

Glu 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 Val Ser Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Pro Met Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

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> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

Glu Ile Val Leu 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 Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

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> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 181

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182

Ala Arg Asp Ala His Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Ala Leu Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 184
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

Gly Ala Ser
1

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 186
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186

Glu 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 Ala His Ser Phe Tyr Gly Tyr Ser Ala Leu Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

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> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

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

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

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

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

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

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

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

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

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> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 191
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192

Ala Arg Asp Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly His Thr Pro Val Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 194
<211> 3
<212> PRT

<213> 智人

<400> 194

Gly Ala Ser
1

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 196
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

Glu 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 Ser Tyr Ser Phe Tyr Gly His Thr Pro Val Leu Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

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> 198

<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

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

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

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

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

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

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

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

<210> 199
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

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> 200
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 201
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 202
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

Ala Arg Asp Asp Ala Leu Tyr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 203
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

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

<210> 204
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204

Trp Ala Ser
1

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 206
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

Glu 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 Asp Ala Leu Tyr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

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> 208
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

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> 210
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 211
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 212
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

Ala Arg Asp Ala Asn Ser Phe Tyr Ser Ala Ala Ser Ile Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

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

<210> 214
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

Trp Ala Ser
1

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 216
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216

Glu 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 Ala Asn Ser Phe Tyr Ser Ala Ala Ser Ile Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 217
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

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> 218
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

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> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 222
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223

Gln Ser Ile Ala Thr Asn

1 5

<210> 224
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 224

Ala Ala Ser
1

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225

Gln Gln Asn Asp Asp Arg Pro Ile Thr
1 5

<210> 226
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<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 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> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

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 Ala Thr Asn
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 Asn Asp Asp Arg Pro Ile
85 90 95

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

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

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> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 231
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 232
<211> 13
<212> PRT

<213> 智人

<400> 232

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

Gln Ser Ile Arg Thr Asp
1 5

<210> 234
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

Ser Ala Ser
1

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Gln Gln Asn Glu Arg Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 236
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 237
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

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> 238
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

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

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

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

Tyr Ser 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 Asn Glu Arg Thr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 239
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

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> 240
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 241
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 242
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Gln Ser Ile Asn Asn Asp
1 5

<210> 244
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244

Ala Ala Ser
1

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245

Gln Gln Asn Arg Ala Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 246
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 247
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 247

```
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> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248

```
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 Asn Asn Asp
            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 Asn Arg Ala Thr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249

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> 250
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252

Ala Arg Asn Thr Phe Gly Trp Ser Gly Glu Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253

Gln Ser Ile Ser Asn Arg
1 5

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254

Ser Ala Ser
1

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255

Gln Gln Asn His Asp Asn Pro Ile Thr
1 5

<210> 256
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<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

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 Asn Thr Phe Gly Trp Ser Gly Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 257
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 257

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> 258
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258

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 Asn Arg
20 25 30

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

Tyr Ser 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 Asn His Asp Asn Pro Ile
85 90 95

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

<210> 259
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 259

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> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 261
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 261

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 262
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 262

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 263
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 263

Gln Ser Ile Ala Thr Tyr
1 5

<210> 264
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 264

Ala Ala Ser
1

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 265

Gln Gln Asn His Asn Arg Pro Ile Thr
1 5

<210> 266
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<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

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 267
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 267

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> 268
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 268

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 Ala Thr 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 Asn His Asn Arg Pro Ile
85 90 95

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

<210> 269
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 269

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> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 270

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 271
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 271

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 272
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 272

Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 273
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273

Gln Ser Ile Asn Thr Asp
1 5

<210> 274
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274

Ala Ala Ser
1

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 275

Gln Gln Gly Ala Ser Asp Pro Ile Thr
1 5

<210> 276
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276

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 His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 277
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277

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> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<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 Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asp
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 Gly Ala Ser Asp Pro Ile
85 90 95

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

<210> 279
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279

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> 280
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 281
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 282
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 283
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283

Gln Ser Ile Asn Thr Asp
1 5

<210> 284

<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 284

Ala Ala Ser
1

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285

Gln Gln Asn Arg Gly Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 286
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 287
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287

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> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<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 Gln Ser Ile Asn Thr Asp
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 Asn Arg Gly Ser Pro Ile
85 90 95

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

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289

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> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 291
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 292
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 293
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293

Gln Ser Ile Ala Thr Asp
1 5

<210> 294
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 294

Ala Ala Ser
1

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 295

Gln Gln Ala His Trp Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 296
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

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 His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 297
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

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> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<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 Gln Ser Ile Ala Thr Asp
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 Ala His Trp Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 299
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

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> 300
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 301
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人

<400> 301

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 302
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

Ala Arg His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 303
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Gln Ser Ile Ala Thr Ser
1 5

<210> 304
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304

Tyr Ala Ser
1

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305

Gln Gln Gly Ala Tyr Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 306
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306

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 His Ser Ile Gly Trp Val Ala Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307

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> 308
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308

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 Ala Thr Ser
20 25 30

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

Tyr Tyr 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 Gly Ala Tyr Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309

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> 310
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 311
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 311

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 312
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 312

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 313
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 313

Gln Ser Ile Arg Thr Tyr
1 5

<210> 314
<211> 3
<212> PRT

<213> 智人

<400> 314

Ala Ala Ser
1

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315

Gln Gln Ala Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5

<210> 316
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317

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> 318

<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Thr 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 Ala Tyr Ser Asn Pro Ile
85 90 95

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

<210> 319
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

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> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 321
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 322
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 323
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

Gln Ser Ile Asn Thr Asn
1 5

<210> 324
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324

Ala Ala Ser
1

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 325

Gln Gln Ala Arg Asp Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 326
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 326

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 327
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327

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> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Asn
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 Ala Arg Asp Thr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329

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> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330

Gly Tyr Thr Phe Pro Ser His Thr
1 5

<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 331

Ile Tyr Pro Phe Ile Asp Ser Thr
1 5

<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332

Ala Arg Gly Ile Arg Gly Tyr Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe
1 5 10

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 334

Gly Ala Ser
1

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 336
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336

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 Pro Ser His
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ile Arg Gly Tyr Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 337
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337

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> 338
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Arg Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

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

<210> 339
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339

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> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 341
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 341

Ile Asn Pro Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 342
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Ile Phe Pro Tyr
1 5 10

<210> 343
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343

Glu Ser Val Asp Thr Tyr Ala Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 344
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344

Arg Ala Ser
1

<210> 345
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 346
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346

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 Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Gly Asn Tyr Ile Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 347
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347

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> 348
<211> 111
<212> PRT

<213> 智人

<400> 348

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

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

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

Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 349
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349

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> 350
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 350

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 351
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351

Ile Ser Asn Ser Gly Ser Tyr Thr
1 5

<210> 352
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352

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

<210> 353
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Ser Ser Ile Ser Tyr
1 5

<210> 354
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

Asp Thr Ser
1

<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 355

His Gln Arg Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 356
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 356

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

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

Ala Thr Ile Ser Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Leu 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 Thr Val Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 357
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357

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> 358
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Thr Ser Ser Ile Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

Asp Thr Ser Glu Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Phe Thr Phe Gly
85 90 95

Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 359
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人

<400> 359

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> 360
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 360

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361

Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Thr
1 5

<210> 362
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 362

Ala Arg Tyr Tyr Arg Ser Asp Glu Asp Tyr Ser Met Asp Phe
1 5 10

<210> 363
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 364
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364

Leu Val Ser
1

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365

Val Gln Ala Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 366

<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366

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 Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Thr His Tyr Asn Glu 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 Tyr Tyr Arg Ser Asp Glu Asp Tyr Ser Met Asp Phe Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367

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> 368
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Val Gln Ala
85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369

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> 370

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Thr
1 5

<210> 371
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371

Ile Ile Pro Ser Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 372
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 372

Ala Arg Gly Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373

Gln Thr Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 374

Lys Val Ser
1

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375

Phe Gln Ala Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 376
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 376

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 His Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ile Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp 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 Gly Ala Tyr Asp Asp Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 377
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377

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> 378
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378

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 Thr Ile Val His Ser
20 25 30

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

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 379
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379

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> 380
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380

Gly Tyr Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 381

Ile Asp Pro Thr His Gly Tyr Val
1 5

<210> 382
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382

Ala Arg Asp Arg Phe Asp Pro Tyr Trp Phe Leu Asp Val
1 5 10

<210> 383
<211> 10

<212> PRT
<213> 智人

<400> 383

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 384
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384

Asp Ala Phe
1

<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 386

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Thr His Gly Tyr Val Ile Tyr Asp Pro 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 Arg Phe Asp Pro Tyr Trp Phe Leu Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 387
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 387

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> 388
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 388

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Phe Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 389
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 389

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> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 390

Gly Tyr Ser Ile Ala Ser Asp Tyr Val
1 5

<210> 391
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 391

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 392
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 392

Ala Arg Ile Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Asp
1 5 10 15

Phe

<210> 393
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 393

Ser Ser Val Asn Phe
1 5

<210> 394
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 394

Asp Thr Ser
1

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 395

Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 396
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 396

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 Ala Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Asn Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Asn 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 Ile Thr Thr Val Val Pro Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Val Asp
100 105 110

Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 397
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 397

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> 398
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Gly Ser Ser Ser Val Asn Phe Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 399
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399

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> 400
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 401
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401

Ile Ile Pro Asn Thr Leu His Thr
1 5

<210> 402
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 402

Ala Arg Leu Asp Gly Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 403
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 403

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Phe
1 5 10

<210> 404
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 404

Thr Ala Ser
1

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 406

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

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

Gly Tyr Ile Ile Pro Asn Thr Leu His Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp 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 Leu Asp Gly Asp Tyr Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 407
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 407

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> 408
<211> 111
<212> PRT

<213> 智人

<400> 408

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Phe Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

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

<210> 409
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 409

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> 410
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 410

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1 5

<210> 411
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 411

Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asp Thr
1 5

<210> 412
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 412

Ala Arg Pro Thr Tyr Tyr Gly Ile Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 413
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 413

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414

Ser Thr Ser
1

<210> 415
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 415

His Gln Trp Arg Thr Tyr Pro Thr
1 5

<210> 416
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 416

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 Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr 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 Pro Thr Tyr Tyr Gly Ile Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 417
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 417

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> 418
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 418

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

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

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

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

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Arg Thr Tyr Pro Thr Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 419
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人

<400> 419

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> 420
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 420

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 421

Ile Trp Arg Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 422
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 422

Ala Arg Ser Met Val Ser Tyr Thr Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 423
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 423

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 424
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 424

Asp Thr Ser
1

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 425

Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 426

<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 426

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 Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Ser Met Val Ser Tyr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 427
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 427

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> 428
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 428

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 429

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> 430

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 430

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
1 5

<210> 431
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 431

Ile Glu Thr Ser Leu Asn Tyr Pro
1 5

<210> 432
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 432

Ala Arg Trp Gly Ile Tyr Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 433
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 433

Glu Ser Val Asp Ser Tyr Val Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 434
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 434

Arg Ala Ser
1

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 435

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 436
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 436

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

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

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

Lys 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 Trp Gly Ile Tyr Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 437
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 437

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> 438
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 438

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Val Asn Ser Phe Val His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 439
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 439

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> 440
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 440

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 441

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Ser
1 5

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 442

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ile Tyr Val Ser Ala Tyr
1 5 10

<210> 443

<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 443

Glu Ser Val Asp Asn Tyr Ala Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 444
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 444

Arg Ala Ser
1

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 445

Gln Gln Ser His Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 446
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 446

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 Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 447
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 447

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> 448
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 448

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

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

Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 449
<211> 107
<212> PRT

<213> 智人

<400> 449

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> 450
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 450

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Trp
1 5

<210> 451
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 451

Ile Asn Pro Arg Asp Gly Arg Thr
1 5

<210> 452
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 452

Ala Arg Gly Asp Phe His Tyr Gly Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 453
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 453

Gln Asn Val His Gly Ala
1 5

<210> 454
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 454

Met Ala Ser
1

<210> 455
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 455

Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
1 5

<210> 456
<211> 123

<212> PRT
<213> 智人

<400> 456

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 His
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Arg Asp Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Thr 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 Gly Asp Phe His Tyr Gly Asp Tyr Phe Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 457
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 457

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> 458
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 458

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

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

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

Tyr Met Ala Ser Asn Arg Pro Thr 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 Leu Gln His Trp Asn Tyr Leu Thr
85 90 95

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

<210> 459
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 459

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> 460
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人

<400> 460

Gly Tyr Thr Phe Thr His Tyr Trp
1 5

<210> 461
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 461

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 462
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 462

Ala Arg Arg Asp Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 463
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 463

Ser Ser Val Ser His
1 5

<210> 464
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 464

Leu Thr Ser

1

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 465

Gln Gln Tyr Gln Thr Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 466
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 466

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 His Tyr
20 25 30

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

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

Lys 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 Arg Asp Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 467
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 467

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> 468
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 468

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser His Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Tyr Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 469
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 469

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> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 470

Gly Phe Ser Ile Thr Ser Asp Phe Ala
1 5

<210> 471
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 471

Ile Thr Tyr Ser Gly Phe Thr
1 5

<210> 472
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 472

Ala Arg Gln Glu Tyr Gly Asn Tyr Val Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 473
<211> 10
<212> PRT

<213> 智人

<400> 473

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 474
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 474

Ala Ala Ser
1

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 475

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 476
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 476

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 Phe Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Thr Tyr Ser Gly Phe Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Glu 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 Gln Glu Tyr Gly Asn Tyr Val Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 477
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 477

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> 478
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 478

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 479
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 479

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> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 480

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Phe
1 5

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 481

Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile
1 5

<210> 482
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 482

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp
1 5 10

<210> 483
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 483

Gln Asn Val Asn Thr Asn
1 5

<210> 484
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 484

Ser Ala Ser
1

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 485

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 486
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 486

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 Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Phe Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Met Gly Tyr Asp Gly Arg Ile Phe Tyr Ser Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn 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 Glu Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 487
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 487

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> 488
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 488

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 489
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 489

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> 490
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 490

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 491

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Leu Thr
1 5

<210> 492
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 492

Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 493
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 493

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 494

Lys Val Ser
1

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 495

Phe Gln Ala Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 496
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 496

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Leu Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Asn 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 Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 497
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 497

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> 498
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 498

```
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 Thr Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

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

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 499
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 499

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> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 500

Gly Tyr Pro Phe Thr Gly Tyr Phe
1 5

<210> 501
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 501

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 502

Ala Arg Trp Thr Phe Asp Gly Leu Phe Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 503
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 503

Glu Asn Val Asp Lys Tyr Gly Ile Ser Phe
1 5 10

<210> 504
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 504

Ala Thr Ser
1

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 505

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 506
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 506

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 Pro Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 507
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 507

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> 508
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 508

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Asp Lys Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Arg Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 509
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 509

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> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 510

Asp Tyr Ile Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 511
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 511

Ile Phe Pro Gly Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 512
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 512

Ala Arg Ala Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Met Tyr Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

<210> 513
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 513

Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 514
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 514

Tyr Thr Ser
1

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 515

Gln His Val Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 516
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 516

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 Asp Tyr Ile Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys 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 Ala Ile Tyr Tyr Asp Tyr Asp Met Tyr Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

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

<210> 517
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 517

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> 518
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 518

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 Val 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 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Val Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 519
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 519

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> 520
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 520

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
1 5

<210> 521
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 521

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 522
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 522

Ala Arg His Tyr Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 523
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 523

Gln Tyr Val Asn Thr Ala
1 5

<210> 524
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 524

Ser Ala Ser
1

<210> 525

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 525

Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 526
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 526

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

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

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

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

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

Ala Arg His Tyr Gly Asn Tyr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 527

<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 527

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> 528
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 528

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Phe Thr Thr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 529
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 529

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> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 530

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 531
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 531

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 532
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 532

Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 533
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 533

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
1 5

<210> 534
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 534

Arg Ala Asn
1

<210> 535
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 535

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 536
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 536

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 Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Tyr Gly Asn Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 537
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 537

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> 538
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 538

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

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

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp 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 Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 539
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 539

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> 540
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 540

Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr Trp
1 5

<210> 541
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 541

Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Val
1 5

<210> 542
<211> 16

<212> PRT
<213> 智人

<400> 542

Ala Thr Pro Pro His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Val Asn Tyr
1 5 10 15

<210> 543
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 543

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 544
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 544

Leu Val Ser
1

<210> 545
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 545

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr
1 5

<210> 546
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 546

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Asn Val His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp 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 Thr Pro Pro His Tyr Tyr Gly Tyr Asp Tyr Tyr Asp Val Asn Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 547
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 547

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> 548
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 548

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Glu Leu Asp 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 Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 549
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 549

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> 550
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 550

Gly Tyr Val Phe Ser Arg Ser Trp

1 5

<210> 551
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 551

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr
1 5

<210> 552
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 552

Ala Ala Arg Trp Phe Leu
1 5

<210> 553
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 553

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asp Gln Lys Ser Tyr
1 5 10

<210> 554
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 554

Gly Ala Ser
1

<210> 555
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 555

Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 556
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 556

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 Tyr Val Phe Ser Arg Ser
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly 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 Arg Trp Phe Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 557
<211> 330
<212> PRT

<213> 智人

<400> 557

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> 558
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 558

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

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

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

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

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

Asp His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 559
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 559

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> 560
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 560

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 561
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 561

Ile Ser Ser Gly Gly Ser His Thr
1 5

<210> 562
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 562

Ala Arg Arg Gly Asn Leu Tyr Asp Gly Pro Tyr
1 5 10

<210> 563
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 563

Ser Ser Val Ser His
1 5

<210> 564
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 564

Asp Thr Ser
1

<210> 565
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 565

Gln Gln Trp Asn Phe Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 566
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 566

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

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

Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser His Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Thr 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 Arg Gly Asn Leu Tyr Asp Gly Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 567
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 567

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> 568
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 568

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser His Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Phe Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 569
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 569

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> 570
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 570

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Val
1 5

<210> 571
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 571

Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 572
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 572

Ala Arg Val Leu Val Ser Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 573
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 573

Ser Ser Ile Asn Tyr
1 5

<210> 574
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 574

Asp Thr Ser
1

<210> 575
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 575

His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 576
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 576

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

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

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Tyr Glu Lys Phe
50 55 60

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 577
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 577

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> 578
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 578

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

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

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 579
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 579

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> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 580

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 581
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 581

Ile Asn Pro Lys Tyr Asp Ser Thr
1 5

<210> 582
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 582

Ala Ala Asp Gly Ser Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 583
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 583

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly His Gln Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 584
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 584

Gly Ala Ser
1

<210> 585

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 585

Gln Asn Asp His Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 586
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 586

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

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

Asn Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Lys Tyr Asp Ser Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met 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 Ala Asp Gly Ser Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 587

<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 587

```
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> 588
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 588

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

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

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

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

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

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

Asp His Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 589
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 589

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> 590
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 590

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 591
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 591

Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 592

Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
1 5 10

<210> 593
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人

<400> 593

Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 594
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 594

Ser Thr Ser
1

<210> 595
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 595

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 596
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 596

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Asp Pro 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 Tyr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 597
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 597

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> 598
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 598

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Gly Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro His Thr
85 90 95

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

<210> 599
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 599

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> 600
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 600

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
1 5

<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 601

Ile Tyr Pro Ser His Ser Tyr Thr
1 5

<210> 602
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 602

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Tyr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 603
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 603

Glu Asn Ile Tyr Gly Ala
1 5

<210> 604
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 604

Gly Ala Thr
1

<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 605

Gln Asn Val Leu Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 606
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 606

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

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser His Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Glu Phe
50 55 60

Lys Asp 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 Gly Gly Tyr Arg Tyr Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 607
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 607

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> 608
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 608

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

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

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

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp 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 Asn Val Leu Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 609
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 609

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> 610
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 610

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 611
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 611

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr
1 5

<210> 612
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 612

Ala Arg Asp Gly Gly Ser Val Leu Phe Gly Tyr
1 5 10

<210> 613
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 613

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Ile Arg Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 614

Ser Ala Ser
1

<210> 615
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 615

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr
1 5

<210> 616
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 616

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 Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 617
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 617

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> 618
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 618

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 619
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 619

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> 620
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 620

Ala Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 621
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 621

Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 622
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 622

Ala Arg Ser Phe Gly Tyr
1 5

<210> 623
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 623

Gln Ser Ile Gly Thr Ser
1 5

<210> 624
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 624

Tyr Ala Ser
1

<210> 625
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 625

Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro
1 5

<210> 626
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 626

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 Ala Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

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

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

Ser

<210> 627
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 627

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> 628
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 628

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

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

<210> 629
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 629

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> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 630

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 631
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 631

Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 632
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 632

Ala Arg Asp Met Gly Ser Ser Tyr Val Tyr
1 5 10

<210> 633
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 633

Ser Ser Val Ile Tyr
1 5

<210> 634
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 634

Ser Thr Ser
1

<210> 635
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 635

Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 636
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 636

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp 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 Met Gly Ser Ser Tyr Val Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 637
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 637

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> 638
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 638

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 639
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 639

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> 640
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 640

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
1 5 10

<210> 641
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 641

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 642
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 642

Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Val Asp
1 5 10

<210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 643

Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 644
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 644

Leu Ala Ser
1

<210> 645

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 645

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 646
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 646

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Pro Asp Tyr Phe Gly Ser Ser Tyr Val Asp Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 647

<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 647

```
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> 648
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 648

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

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

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Asp Phe Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 649
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 649

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> 650
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 650

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 651
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 651

Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr
1 5

<210> 652
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 652

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

<210> 653
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 653

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 654
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 654

Ala Ala Ser
1

<210> 655
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 655

Gln Gln Thr Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 656
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 656

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 Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Phe Ile Thr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn 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 Ser His Tyr Gly Ser Thr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 657
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 657

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> 658
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 658

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

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

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 659
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 659

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> 660
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 660

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 661
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 661

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr
1 5

<210> 662
<211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 662

Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 663
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 663

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 664
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 664

Lys Val Ser
1

<210> 665
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 665

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 666
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 666

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg 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 Trp Gly Tyr Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 667
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 667

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> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 668

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 Val His Ser
20 25 30

Asn Gly 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 Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 669
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 669

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> 670
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 670

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 671
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 671

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Pro
1 5

<210> 672
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 672

Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 673
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 673

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 674
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 674

Ala Ala Ser
1

<210> 675
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 675

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Ser Thr
1 5

<210> 676
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 676

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

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

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

Lys Asp 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 Ser Tyr Tyr Asp Tyr Asp Gly Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 677
<211> 330
<212> PRT

<213> 智人

<400> 677

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> 678
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 678

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

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

<210> 679
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 679

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> 680
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 680

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala
1 5

<210> 681
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 681

Ile Asp Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr
1 5

<210> 682
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 682

Ala Arg Gly Gly Gly Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 683
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 683

Gln Ser Val Ser Asn Asp
1 5

<210> 684
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 684

Tyr Ala Ser
1

<210> 685
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 685

Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Leu Arg Thr
1 5

<210> 686
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 686

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

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

Gly Val Ile Asp Thr Tyr Tyr Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 687
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 687

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> 688
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 688

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

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ile 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 Tyr Thr Ser Leu Arg
85 90 95

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

<210> 689
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 689

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> 690
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 690

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 691
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 691

Ile His Tyr Ile Gly Ile Thr
1 5

<210> 692
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 692

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 693
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 693

Gln Ser Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 694
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 694

Tyr Ala Ser
1

<210> 695
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 695

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro His Thr
1 5

<210> 696
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 696

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 Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile His Tyr Ile Gly Ile Thr Asn Asn 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 Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 697
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 697

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> 698
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 698

Glu Ile Val Leu 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 Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser 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 Ser Asn Ser Trp Pro His
85 90 95

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

<210> 699
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 699

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> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 700

Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Asp
1 5

<210> 701
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 701

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 702
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 702

Ala Arg Glu Gly Leu Leu Leu Pro Leu Tyr
1 5 10

<210> 703
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 703

Gln Asn Val Gly Thr Asn
1 5

<210> 704
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 704

Ser Ala Ser
1

<210> 705
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 705

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 706
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<400> 706

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 Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Glu Gly Leu Leu Leu Pro Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 707
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 707

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> 708
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 708

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 709
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 709

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> 710
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 710

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe Gly
1 5

<210> 711
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 711

Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro
1 5

<210> 712
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 712

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Trp Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 713
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 713

Gln Asn Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 714
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 714

Lys Val Ser
1

<210> 715
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 715

Ser Gln Ser Ser His Val Pro Tyr Thr
1 5

<210> 716
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 716

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 Asn Phe
20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Trp Phe Ala Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 717
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 717

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> 718
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 718

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 Thr Ser Ser Gln Asn Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly 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 Ser
85 90 95

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

<210> 719
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 719

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> 720
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 720

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Ser Gly
1 5

<210> 721
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 721

Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 722
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 722

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 723
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 723

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 724
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 724

Ala Ala Ser
1

<210> 725
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 725

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 726
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 726

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 Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Ser

20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Glu Asp Tyr Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 727
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 727

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> 728
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 728

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Lys Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 729
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 729

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> 730
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 730

Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Phe Trp
1 5

<210> 731

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 731

Ile Phe Pro Gly Asn Ser Asp Thr
1 5

<210> 732
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 732

Ala Arg Glu Leu Thr Gly Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 733
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 733

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 734

Ser Ser Ser
1

<210> 735
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 735

His Gln Trp Ser Gly His Phe Thr
1 5

<210> 736
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 736

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 Ala Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 737
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 737

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> 738
<211> 105
<212> PRT
<213> 智人

<400> 738

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

35 40 45

Ser Ser Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Gly His Phe Thr Phe
85 90 95

Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 739
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 739

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> 740
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 740

Gly Tyr Thr Phe Ala Asn Tyr Leu
1 5

<210> 741
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 741

Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Ile
1 5

<210> 742
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 742

Ala Arg Arg Phe Asp Tyr Gly Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 743
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 743

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Ile Tyr
1 5 10

<210> 744
<211> 3

<212> PRT
<213> 智人

<400> 744

Lys Val Ser
1

<210> 745
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 745

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 746
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 746

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 Ala Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Gly Phe Ile Ser Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 747
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 747

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> 748
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 748

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 Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Ile Tyr Leu Glu 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 Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 749
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 749

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> 750
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 750

Gly Phe Ser Ile Thr Asn Tyr Asp
1 5

<210> 751
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 751

Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 752
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 752

Ala Arg Asp Arg Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 753
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 753

Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 754
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 754

Lys Val Ser
1

<210> 755
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 755

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 756
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 756

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 Thr Val Ser Gly Phe Ser Ile Thr Asn Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Phe Met
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Asp Arg Ser Pro Tyr Phe Gly Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 757
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 757

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> 758
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 758

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly 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 Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 759
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 759

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> 760
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 760

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala
1 5

<210> 761
<211> 7
<212> PRT

<213> 智人

<400> 761

Met Met Tyr Ser Gly Ser Ala
1 5

<210> 762
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 762

Ala Arg Phe Asp His Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 763
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 763

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 764
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 764

Glu Ile Ser
1

<210> 765
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 765

Gln Gln Trp Asn Tyr Pro Leu Phe Thr
1 5

<210> 766
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 766

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 Thr Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Met Met Tyr Ser Gly Ser Ala Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Gly 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 Phe Asp His Tyr Tyr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 767
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 767

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> 768
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 768

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

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

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

Glu Ile Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 769
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 769

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> 770
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 770

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Gly
1 5

<210> 771
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 771

Ile Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr
1 5

<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 772

Ala Arg Ile Tyr Asp His Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 773
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 773

Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 774
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 774

Lys Val Ser
1

<210> 775
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 775

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 776
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 776

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 Arg Asn Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Ile Ile Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro 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 Ile Tyr Asp His Asp Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

<210> 777
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 777

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> 778
<211> 112

<212> PRT
<213> 智人

<400> 778

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 Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu 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 Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 779
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 779

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> 780
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 780

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
1 5

<210> 781
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 781

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr
1 5

<210> 782
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 782

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 783
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 783

Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
1 5

<210> 784
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 784

Ser Gly Ser
1

<210> 785
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 785

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 786
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 786

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 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 787
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 787

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> 788
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 788

Ala Ile Gln Leu 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 Ser Lys Tyr
20 25 30

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

Tyr Ser Gly 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 Asn Glu Tyr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 789

<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 789

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> 790
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 790

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 791
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 791

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 792
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 792

Ala Arg Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 793
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 793

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 794
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 794

Ala Ala Ser
1

<210> 795
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 795

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 796
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 796

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 Ser Ser Tyr Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 797
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 797

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> 798
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 798

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 Leu
85 90 95

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

<210> 799
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 799

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> 800
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 800

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 801

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 802
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 802

Ala Arg Ser Thr Val Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 803
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 803

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 804
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 804

Ala Ala Ser
1

<210> 805
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 805

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 806
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 806

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 Ser Thr Val Gly Trp Ser Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 807
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 807

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> 808
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 808

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 Leu
85 90 95

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

<210> 809
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 809

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> 810
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 810

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 811
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 811

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 812
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 812

Ala Arg His Val Leu Gly Trp Val Leu Glu Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 813

<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 813

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 814
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 814

Ala Ala Ser
1

<210> 815
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 815

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 816
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 816

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 His Val Leu Gly Trp Val Leu Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 817
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 817

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> 818
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 818

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 Leu
85 90 95

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

<210> 819
<211> 107
<212> PRT

<213> 智人

<400> 819

```
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
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種經分離的或重組的人類或人源化抗體，其包含特異性地結合至 T 細胞活化之人類 V 結構域 Ig 抑制因子(人類 VISTA)之抗原結合區，其中該抗體拮抗或阻斷在促炎性細胞激素表現上或在 T 細胞增殖上的 VISTA 之免疫抑制作用，且其中該抗體包含除結合至 CD32A 或 CD32 之一人類 IgG2 Fc 區以外的一人類 IgG Fc 或恆定區或該抗體缺少 Fc 或恆定區，其中該經分離的或重組的人類或人源化抗體：

(i) 包含 SEQ ID NO:170、171 及 172 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:173、174 及 175 之 V_L CDR；

(ii) 包含 SEQ ID NO:180、181 及 182 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:183、184 及 185 之 V_L CDR；

(iii) 包含 SEQ ID NO:190、191 及 192 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:193、194 及 195 之 V_L CDR；

(iv) 包含 SEQ ID NO:200、201 及 202 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:203、204 及 205 之 V_L CDR；

(v) 包含 SEQ ID NO:210、211 及 212 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:213、214 及 215 之 V_L CDR；

(vi) 包含 SEQ ID NO:220、221 及 222 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:223、224 及 225 之 V_L CDR；

(vii) 包含 SEQ ID NO:230、231 及 232 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:233、234 及 235 之 V_L CDR；

(viii) 包含 SEQ ID NO:240、241 及 242 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:243、244 及 245 之 V_L CDR；

(ix) 包含 SEQ ID NO:250、251 及 252 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:253、

254 及 255 之 V_L CDR；

(x) 包含 SEQ ID NO:260、261 及 262 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:263、264 及 265 之 V_L CDR；

(xi) 包含 SEQ ID NO:270、271 及 272 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:273、274 及 275 之 V_L CDR；

(xii) 包含 SEQ ID NO:280、281 及 282 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:283、284 及 285 之 V_L CDR；

(xiii) 包含 SEQ ID NO:290、291 及 292 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:293、294 及 295 之 V_L CDR；

(xiv) 包含 SEQ ID NO:300、301 及 302 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:303、304 及 305 之 V_L CDR；

(xv) 包含 SEQ ID NO:310、311 及 312 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:313、314 及 315 之 V_L CDR；

(xvi) 包含 SEQ ID NO:330、331 及 332 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:333、334 及 335 之 V_L CDR；

(xvii) 包含 SEQ ID NO:350、351 及 352 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:353、354 及 355 之 V_L CDR；

(xviii) 包含 SEQ ID NO:360、361 及 362 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:363、364 及 365 之 V_L CDR；

(xix) 包含 SEQ ID NO:380、381 及 382 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:383、384 及 385 之 V_L CDR；

(xx) 包含 SEQ ID NO:390、391 及 392 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:393、394 及 395 之 V_L CDR；

(xxi) 包含 SEQ ID NO:400、401 及 402 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:403、

404 及 405 之 V_L CDR；

(xxii) 包含 SEQ ID NO:410、411 及 412 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:413、414 及 415 之 V_L CDR；

(xxiii) 包含 SEQ ID NO:420、421 及 422 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:423、424 及 425 之 V_L CDR；

(xxiv) 包含 SEQ ID NO:430、431 及 432 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:433、434 及 435 之 V_L CDR；

(xxv) 包含 SEQ ID NO:450、451 及 452 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:453、454 及 455 之 V_L CDR；

(xxvi) 包含 SEQ ID NO:460、461 及 462 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:463、464 及 465 之 V_L CDR；

(xxvii) 包含 SEQ ID NO:470、471 及 472 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:473、474 及 475 之 V_L CDR；

(xxviii) 包含 SEQ ID NO:480、481 及 482 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:483、484 及 485 之 V_L CDR；

(xxix) 包含 SEQ ID NO:490、491 及 492 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:493、494 及 495 之 VL CDR 多肽；

(xxx) 包含 SEQ ID NO:500、501 及 502 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:503、504 及 505 之 VL CDR 多肽；

(xxxi) 包含 SEQ ID NO:510、511 及 512 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:513、514 及 515 之 VL CDR 多肽；

(xxxii) 包含 SEQ ID NO:520、521 及 522 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:523、524 及 525 之 VL CDR 多肽；

(xxxiii) 包含 SEQ ID NO:530、531 及 532 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:533、

534 及 535 之 VL CDR 多肽；

(xxxiv) 包含 SEQ ID NO:540、541 及 542 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:543、544 及 545 之 VL CDR 多肽；

(xxxv) 包含 SEQ ID NO:550、551 及 552 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:553、554 及 555 之 VL CDR 多肽；

(xxxvi) 包含 SEQ ID NO:560、561 及 562 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:563、564 及 565 之 V_L CDR；

(xxxvii) 包含 SEQ ID NO:570、571 及 572 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:573、574 及 575 之 V_L CDR；

(xxxviii) 包含 SEQ ID NO:580、581 及 582 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:583、584 及 585 之 V_L CDR；

(xxxix) 包含 SEQ ID NO:590、591 及 592 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:593、594 及 595 之 V_L CDR；

(xl) 包含 SEQ ID NO:600、601 及 602 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:603、604 及 605 之 V_L CDR；

(xli) 包含 SEQ ID NO:610、611 及 612 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:613、614 及 615 之 V_L CDR；

(xlii) 包含 SEQ ID NO:620、621 及 622 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:623、624 及 625 之 V_L CDR；

(xliii) 包含 SEQ ID NO:630、631 及 632 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:633、634 及 635 之 V_L CDR；

(xliv) 包含 SEQ ID NO:640、641 及 642 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:643、644 及 645 之 V_L CDR；

(xlv) 包含 SEQ ID NO:650、651 及 652 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:653、

654 及 655 之 V_L CDR；

(xlvi) 包含 SEQ ID NO:660、661 及 662 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:663、664 及 665 之 V_L CDR；

(xlvii) 包含 SEQ ID NO:670、671 及 672 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:673、674 及 675 之 V_L CDR；

(xlviii) 包含 SEQ ID NO:680、681 及 682 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:683、684 及 685 之 V_L CDR；

(xlix) 包含 SEQ ID NO:690、691 及 692 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:693、694 及 695 之 V_L CDR；

(l) 包含 SEQ ID NO:700、701 及 702 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:703、704 及 705 之 V_L CDR；

(li) 包含 SEQ ID NO:710、711 及 712 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:713、714 及 715 之 V_L CDR；

(lii) 包含 SEQ ID NO:720、721 及 722 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:723、724 及 725 之 V_L CDR；

(liii) 包含 SEQ ID NO:730、731 及 732 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:733、734 及 735 之 V_L CDR；

(liv) 包含 SEQ ID NO:740、741 及 742 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:743、744 及 745 之 V_L CDR；

(lv) 包含 SEQ ID NO:750、751 及 752 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:753、754 及 755 之 V_L CDR；

(lvi) 包含 SEQ ID NO:760、761 及 762 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:763、764 及 765 之 V_L CDR；

(lvii) 包含 SEQ ID NO:780、781 及 782 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:783、

784 及 785 之 V_L CDR；

(lviii) 包含 SEQ ID NO:790、791 及 792 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:793、794 及 795 之 V_L CDR；

(lix) 包含 SEQ ID NO:800、801 及 802 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO:803、804 及 805 之 V_L CDR；或

(lx) 包含 SEQ ID NO:810、811 及 812 之 V_H CDR 及 SEQ ID NO: 813、814 及 815 之 V_L CDR。

【請求項2】　如請求項 1 之經分離的或重組的人類或人源化抗體，其

(i) 包含 SEQ ID NO:380、381 及 382 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:383、384 及 385 之 VL CDR；

(ii) 包含 SEQ ID NO:400、401 及 402 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:403、404 及 405 之 VL CDR；

(iii) 包含 SEQ ID NO:470、471 及 472 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:473、474 及 475 之 VL CDR；

(iv) 包含 SEQ ID NO:500、501 及 502 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:503、504 及 505 之 VL CDR 多肽；

(v) 包含 SEQ ID NO:530、531 及 532 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:533、534 及 535 之 VL CDR 多肽；

(vi) 包含 SEQ ID NO:570、571 及 572 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:573、574 及 575 之 VL CDR；

(vii) 包含 SEQ ID NO:600、601 及 602 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:603、604 及 605 之 VL CDR；或

(viii) 包含 SEQ ID NO:740、741 及 742 之 VH CDR 及 SEQ ID NO:743、744 及 745 之 VL CDR。

【請求項3】　如請求項 1 之經分離的或重組的人類或人源化抗體，其

(i) 包含 SEQ ID NO:176 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:178 之 VL 多肽；

(ii) 包含 SEQ ID NO:186 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:188 之 VL 多肽；

(iii) 包含 SEQ ID NO:196 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:198 之 VL 多肽；

(iv) 包含 SEQ ID NO:206 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:208 之 VL 多肽；

(v) 包含 SEQ ID NO:216 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:218 之 VL 多肽；

(vi) 包含 SEQ ID NO:226 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:228 之 VL 多肽；

(vii) 包含 SEQ ID NO:236 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:238 之 VL 多肽；

(viii) 包含 SEQ ID NO:246 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:248 之 VL 多肽；

(iv) 包含 SEQ ID NO:256 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:258 之 VL 多肽；

(x) 包含 SEQ ID NO:266 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:268 之 VL 多肽；

(xi) 包含 SEQ ID NO:276 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:278 之 VL 多肽；

(xii) 包含 SEQ ID NO:286 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:288 之 VL 多肽；

(xiii) 包含 SEQ ID NO:296 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:298 之 VL 多肽；

(xiv) 包含 SEQ ID NO:306 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:308 之 VL 多肽；

(xv) 包含 SEQ ID NO:316 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:318 之 VL 多肽；

(xvi) 包含 SEQ ID NO:336 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:338 之 VL 多肽；

(xvii) 包含 SEQ ID NO:356 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:358 之 VL 多肽；

(xviii) 包含 SEQ ID NO:366 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:368 之 VL 多肽；

(xix) 包含 SEQ ID NO:386 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:388 之 VL 多肽；

(xx) 包含 SEQ ID NO:396 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:398 之 VL 多肽；

(xxi) 包含 SEQ ID NO:406 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:408 之 VL 多肽；

(xxii) 包含 SEQ ID NO:416 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:418 之 VL 多肽；

(xxiii) 包含 SEQ ID NO:426 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:428 之 VL 多肽；

(xxiv) 包含 SEQ ID NO:436 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:438 之 VL 多肽；

(xxv) 包含 SEQ ID NO:456 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:458 之 VL 多肽；

(xxvi) 包含 SEQ ID NO:466 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:468 之 VL 多肽；

(xxvii) 包含 SEQ ID NO:476 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:478 之 VL 多肽；

(xxviii) 包含 SEQ ID NO:486 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:488 之 VL 多肽；

(xxix) 包含 SEQ ID NO:496 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:498 之 VL 多肽；

(xxx) 包含 SEQ ID NO:506 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:508 之 VL 多肽；

(xxxi) 包含 SEQ ID NO:516 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:518 之 VL 多肽；

(xxxii) 包含 SEQ ID NO:526 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:528 之 VL 多肽；

(xxxiii) 包含 SEQ ID NO:536 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:538 之 VL 多肽；

(xxxiv) 包含 SEQ ID NO:546 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:548 之 VL 多肽；

(xxxv) 包含 SEQ ID NO:556 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:558 之 VL 多肽；

(xxxvi) 包含 SEQ ID NO:566 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:568 之 VL 多肽；

(xxxvii) 包含 SEQ ID NO:576 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:578 之 VL 多肽；

(xxxviii) 包含 SEQ ID NO:586 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:588 之 VL 多肽；

(xxxix) 包含 SEQ ID NO:596 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:598 之 VL 多肽；

(xl) 包含 SEQ ID NO:606 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:608 之 VL 多肽；

(xli) 包含 SEQ ID NO:616 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:618 之 VL 多肽；

(xlii) 包含 SEQ ID NO:626 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:628 之 VL 多肽；

(xliii) 包含 SEQ ID NO:636 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:638 之 VL 多肽；

(xliv) 包含 SEQ ID NO:646 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:648 之 VL 多肽；

(xlv) 包含 SEQ ID NO:656 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:658 之 VL 多肽；

(xlvi) 包含 SEQ ID NO:666 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:668 之 VL 多肽；

(xlvii) 包含 SEQ ID NO:676 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:678 之 VL 多肽；

(xlviii) 包含 SEQ ID NO:686 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:688 之 VL 多肽；

(xlix) 包含 SEQ ID NO:696 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:698 之 VL 多肽；

(l) 包含 SEQ ID NO:706 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:708 之 VL 多肽；

(li) 包含 SEQ ID NO:716 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:718 之 VL 多肽；

(lii) 包含 SEQ ID NO:726 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:728 之 VL 多肽；

(liii) 包含 SEQ ID NO:736 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:738 之 VL 多肽；

(liv) 包含 SEQ ID NO:746 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:748 之 VL 多肽；

(lv) 包含 SEQ ID NO:756 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:758 之 VL 多肽；

(lvi) 包含 SEQ ID NO:766 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:768 之 VL 多肽；

(lvii) 包含 SEQ ID NO:786 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:788 之 VL 多肽；

(lviii) 包含 SEQ ID NO:796 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:798 之 VL 多肽；

(lix) 包含 SEQ ID NO:806 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:808 之 VL 多肽；

或

(lx) 包含 SEQ ID NO:816 之 VH 多肽及 SEQ ID NO: 818 之 VL 多肽。

【請求項4】　如請求項 1 之經分離的或重組的人類或人源化抗體，其

(i) 包含 SEQ ID NO:386 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:388 之 VL 多肽；

(ii) 包含 SEQ ID NO:406 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:408 之 VL 多肽；

(iii) 包含 SEQ ID NO:476 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:478 之 VL 多肽；

(iv) 包含 SEQ ID NO:506 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:508 之 VL 多肽；

(v) 包含 SEQ ID NO:536 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:538 之 VL 多肽；

(vi) 包含 SEQ ID NO:576 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:578 之 VL 多肽；

(vii) 包含 SEQ ID NO:606 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:608 之 VL 多肽；

或

(viii) 包含 SEQ ID NO:746 之 VH 多肽及 SEQ ID NO:748 之 VL 多肽。

【請求項5】　如請求項 1 或 2 之經分離的或重組的人類或人源化抗體，其中其包含一人類 IgG1 Fc 或恆定區。

【請求項6】　一種醫藥學組合物，其包含如請求項 1 至 5 中任一項之經分離的或重組的人類或人源化抗體之至少一者。

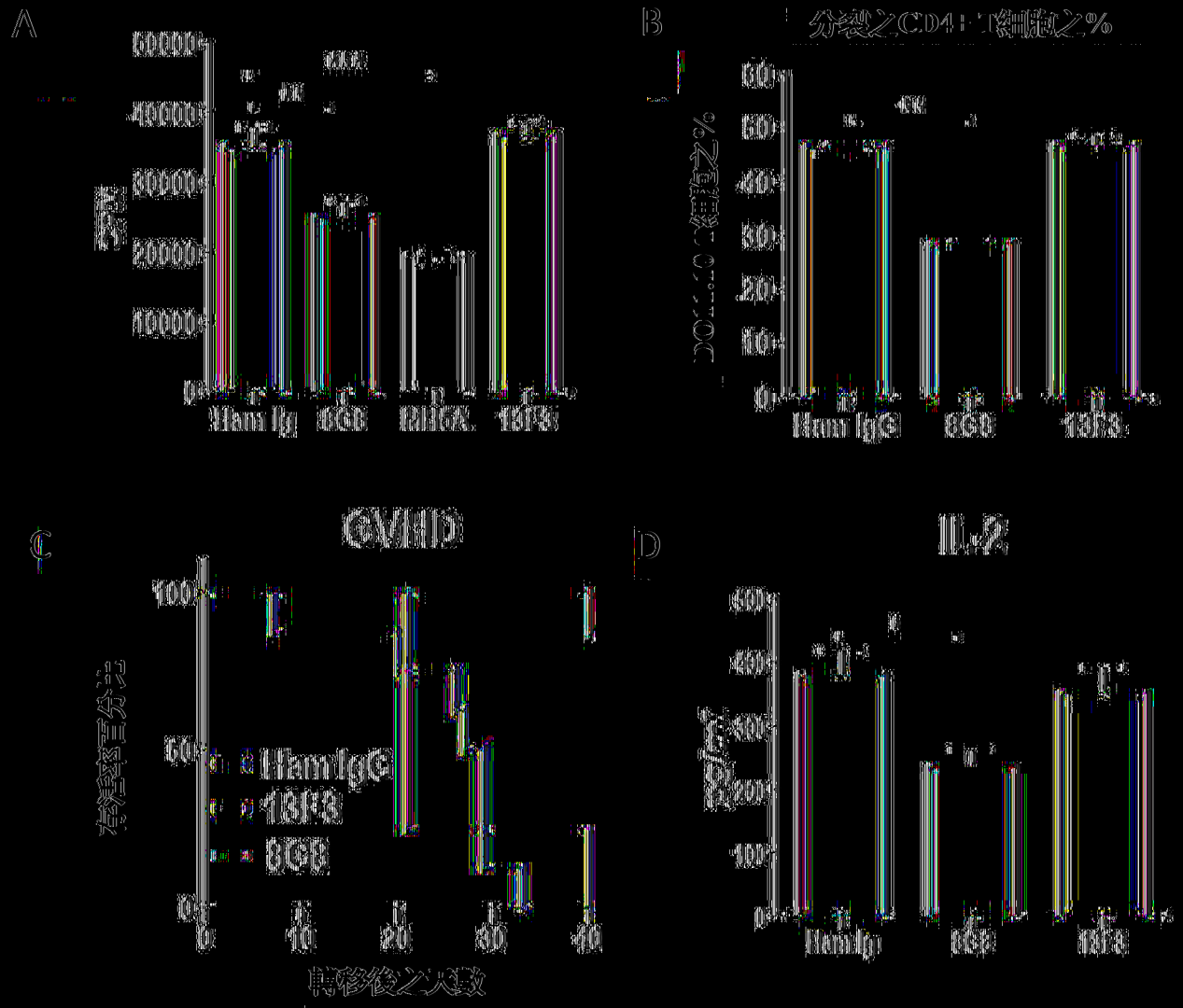
【請求項7】　一種如請求項 1 至 5 中任一項之經分離的或重組的人類或人源化抗體之至少一者於製備藥物之用途，該藥物是用於治療癌症或感

染。

【請求項8】　如請求項 7 之用途，其中該藥物包含另一種免疫調節性抗體或一免疫調節性融合蛋白。

【請求項9】　如請求項 7 或 8 之用途，其中該藥物將與另一種藥物組合使用，該另一種藥物包含另一種免疫調節性抗體或一免疫調節性融合蛋白。

【發明圖式】


A
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Ham IgG
B
分裂之CD4+T細胞之%
60
50
40
30
20
10
0
Ham IgG
C
GVHD
100
60
0
Ham IgG
0
10
20
30
40
轉移後之天數
D
IL-2
600
500
400
300
200
100
0
Ham IgG

【圖1】

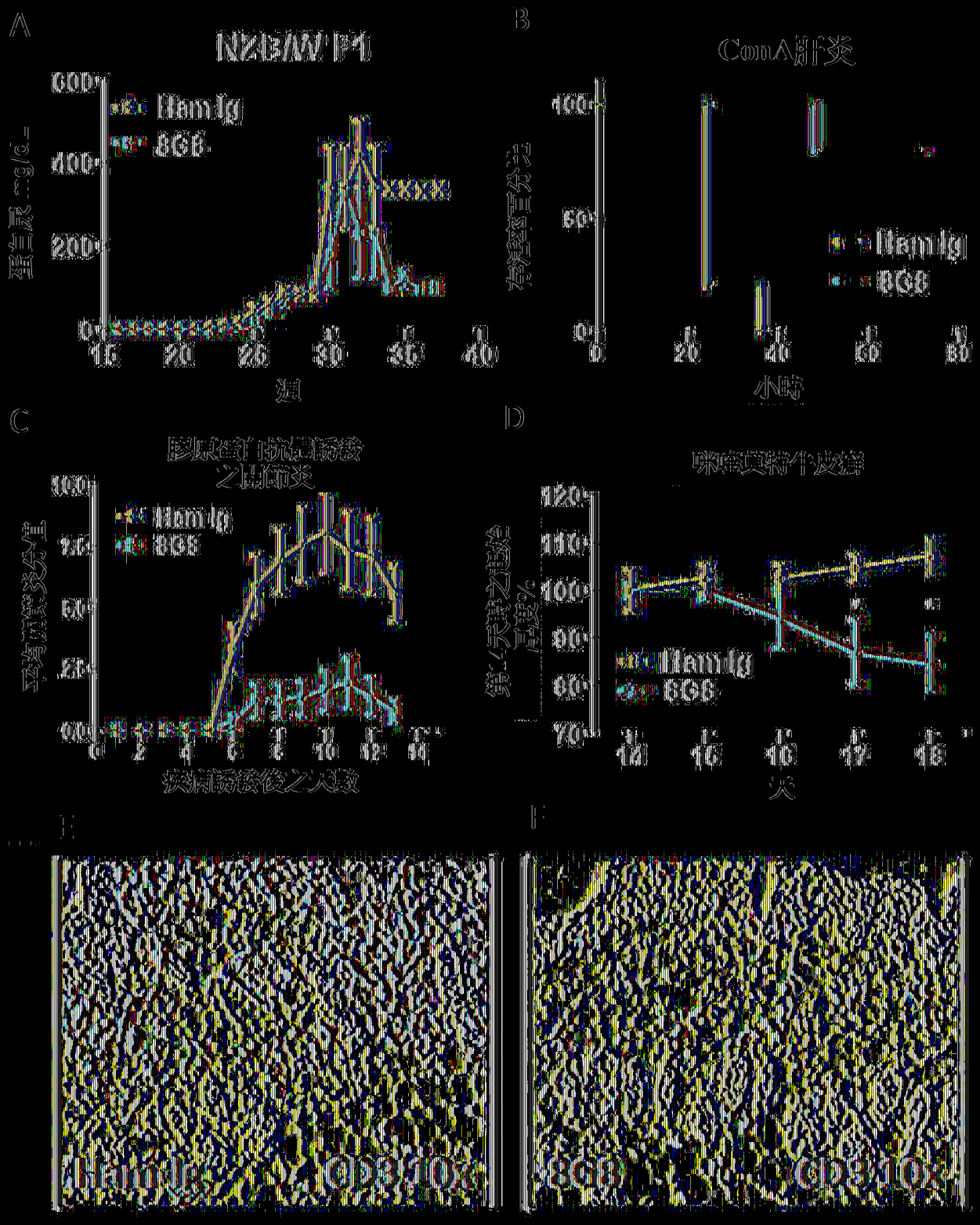
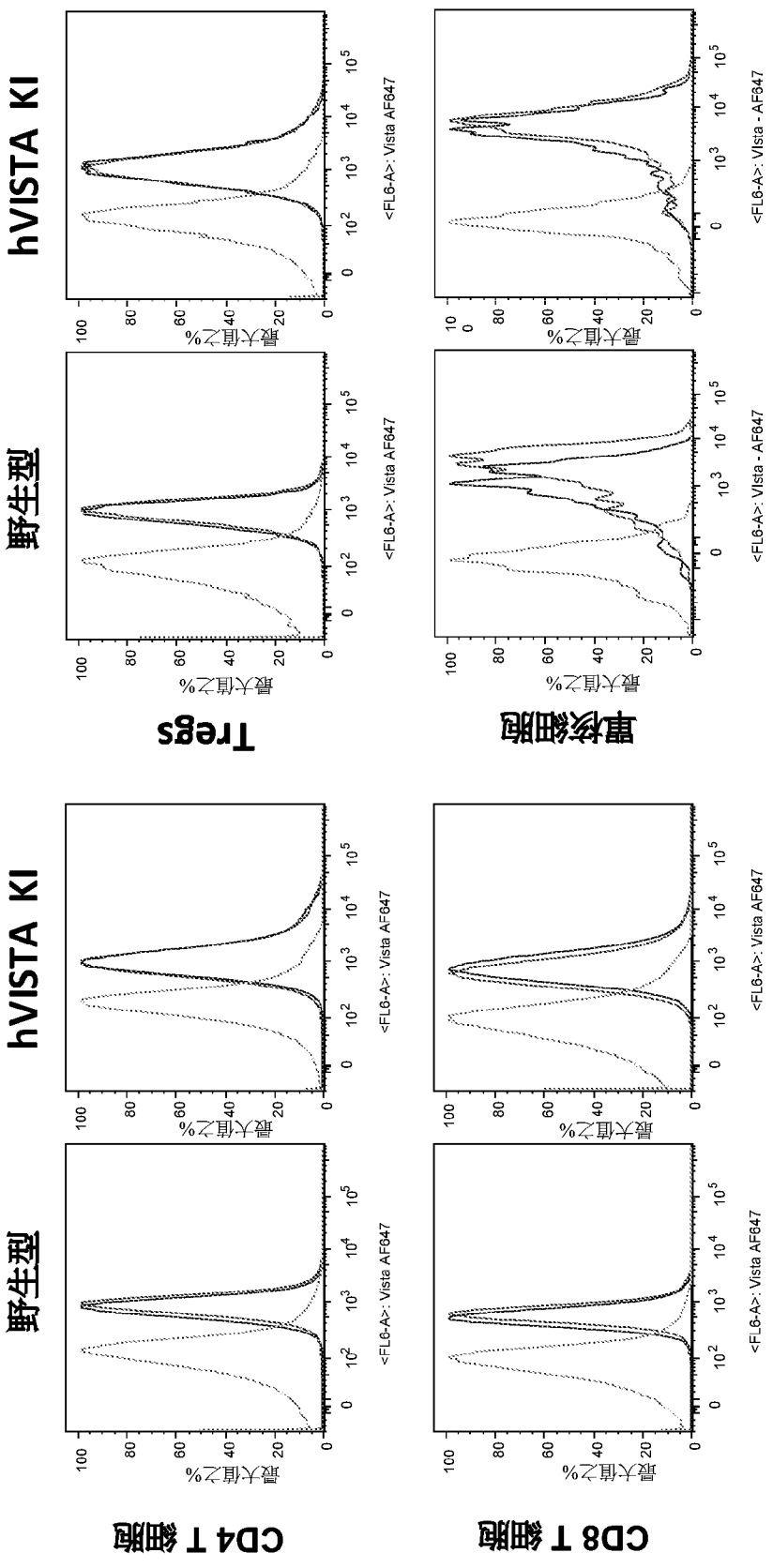
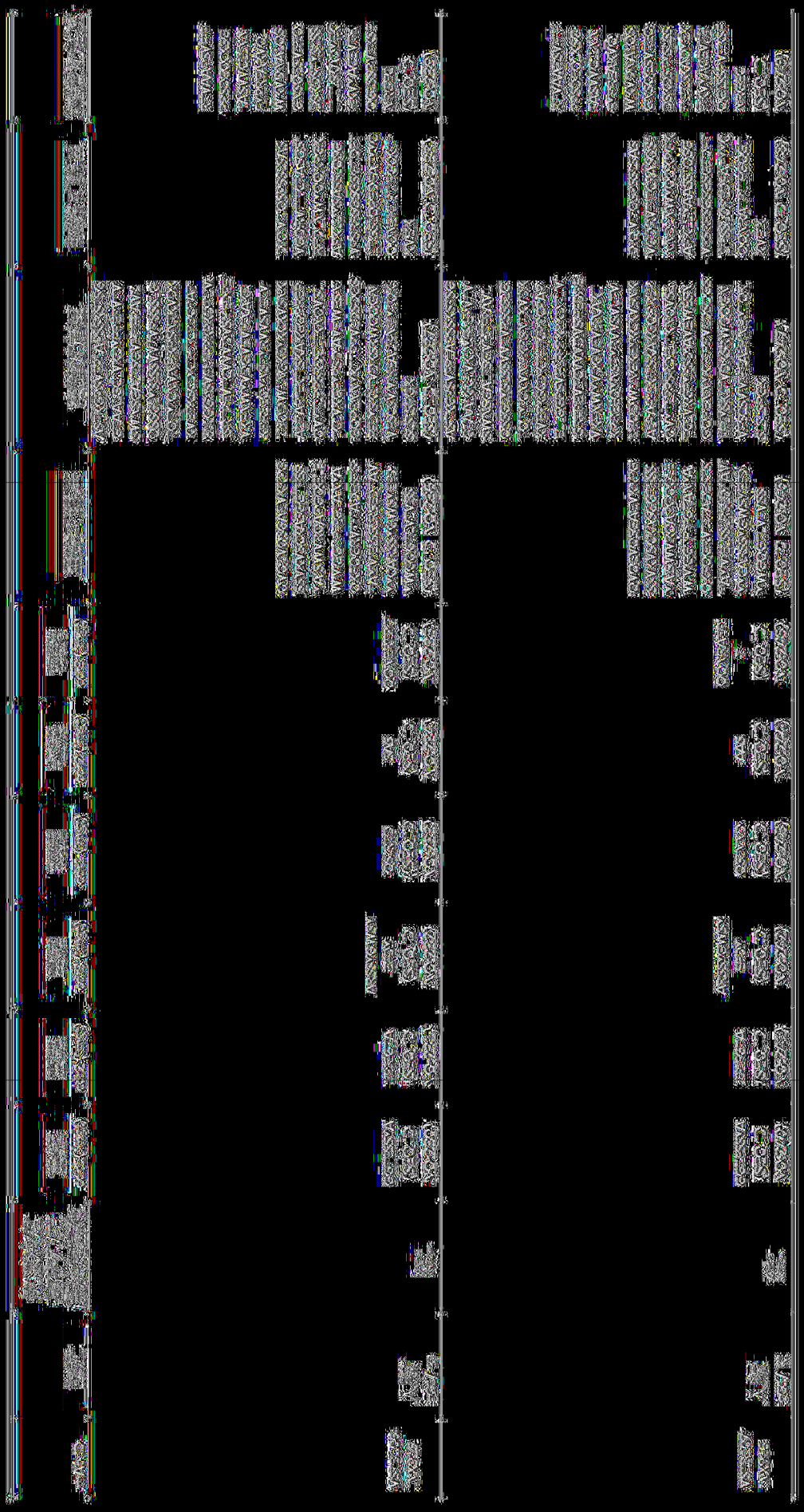

A
NZB/W F1
Ham1g
BGB
週
B
ConA肝炎
小時
C
膠原蛋白抗體誘發
之關節炎
炎症誘發後之天數
D
咪喹莫特皮膚
天
E
F
Ham1g
BGB

圖2


野生型
hVISTA KI
野生型
hVISTA KI
CD4 T 細胞
CD8 T 細胞
TregS
單核細胞
最大值之%
<FL6-A>: Vista AF647
αVISTA（雌性）
αVISTA（雄性）
同型

【圖3】



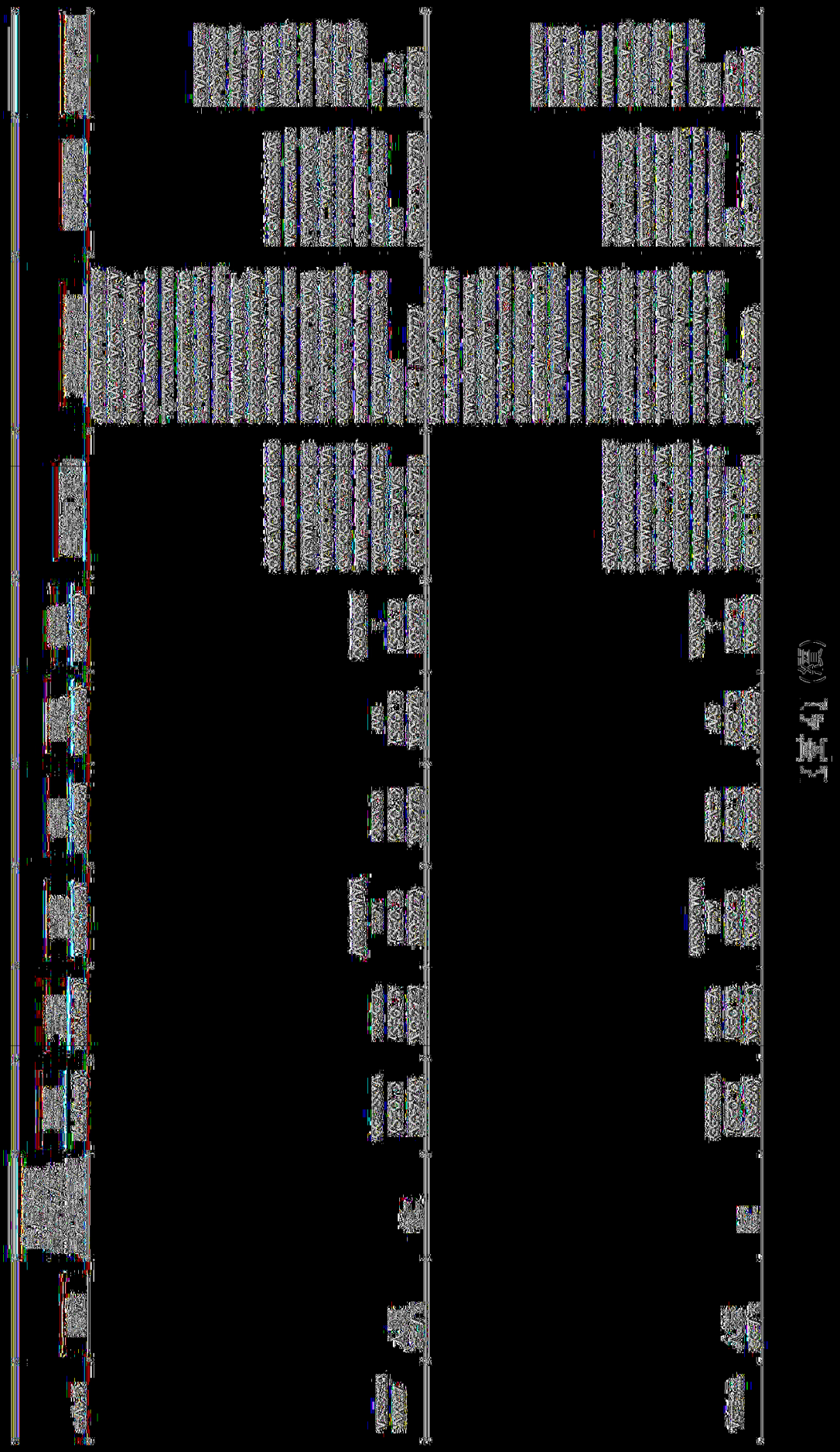


圖 5-5（續）

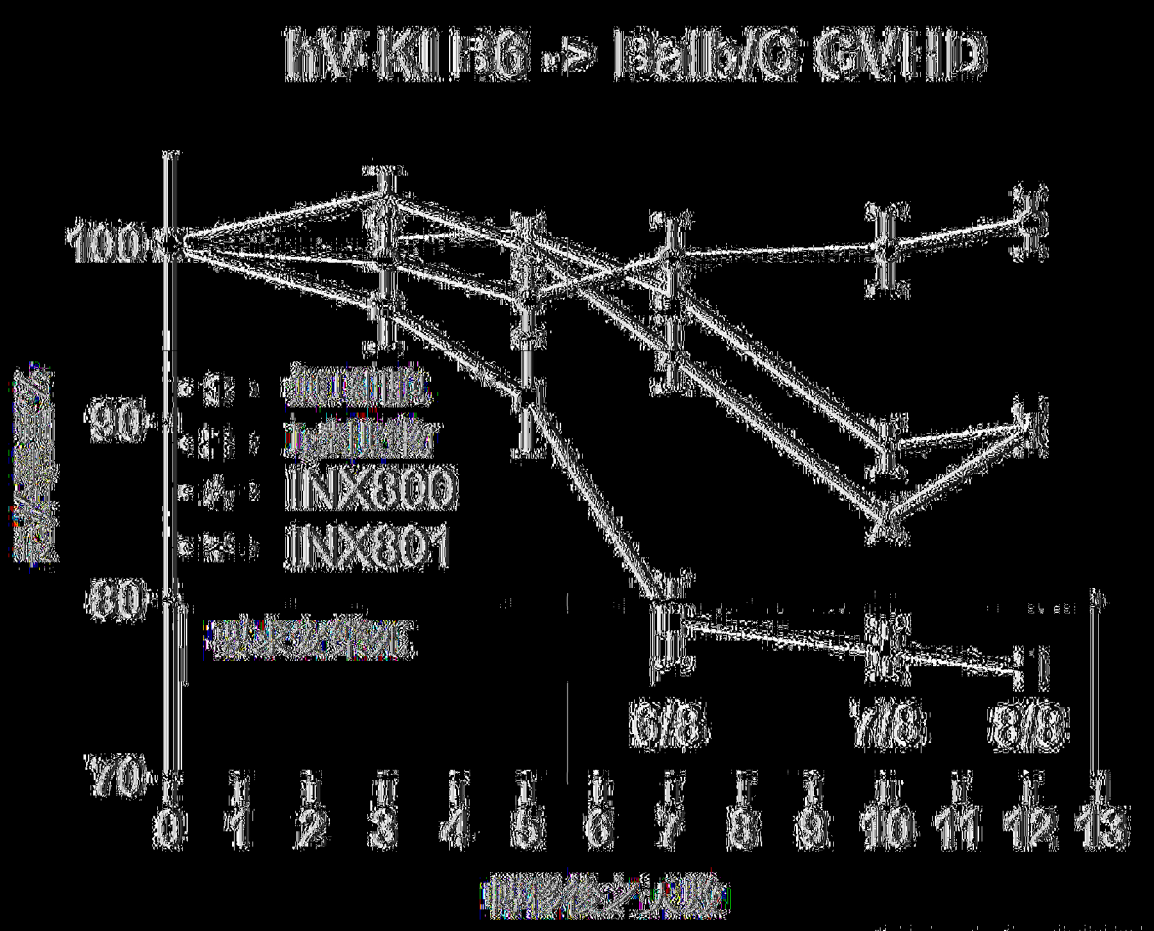
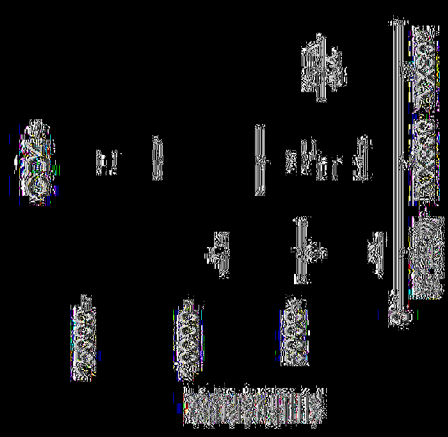
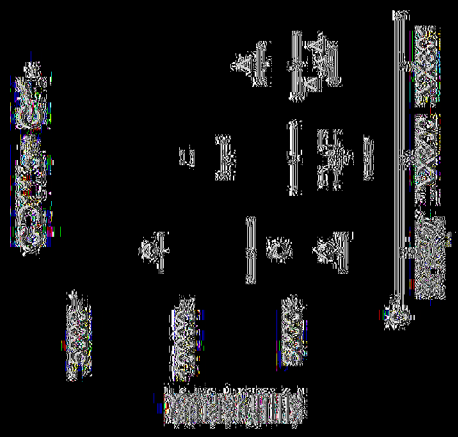
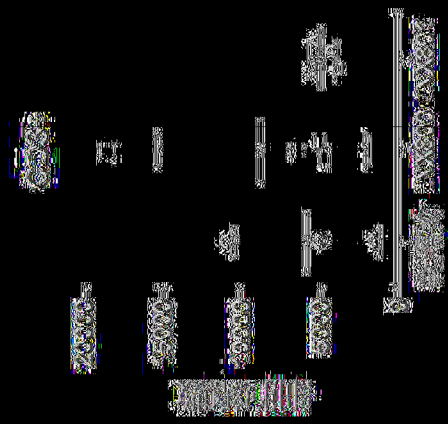
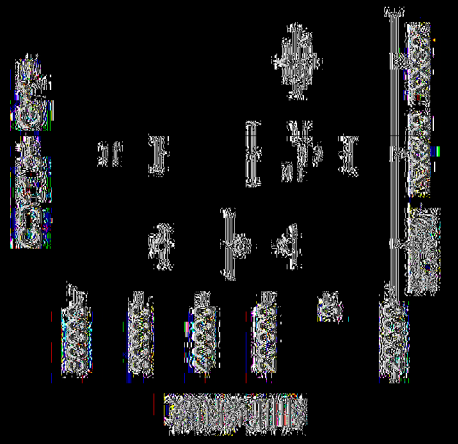


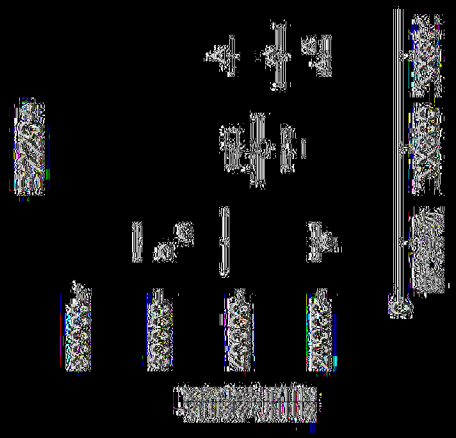
圖 5

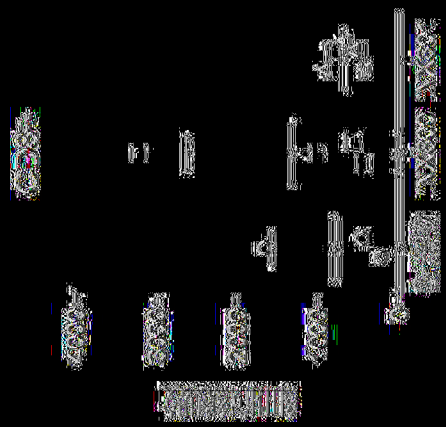


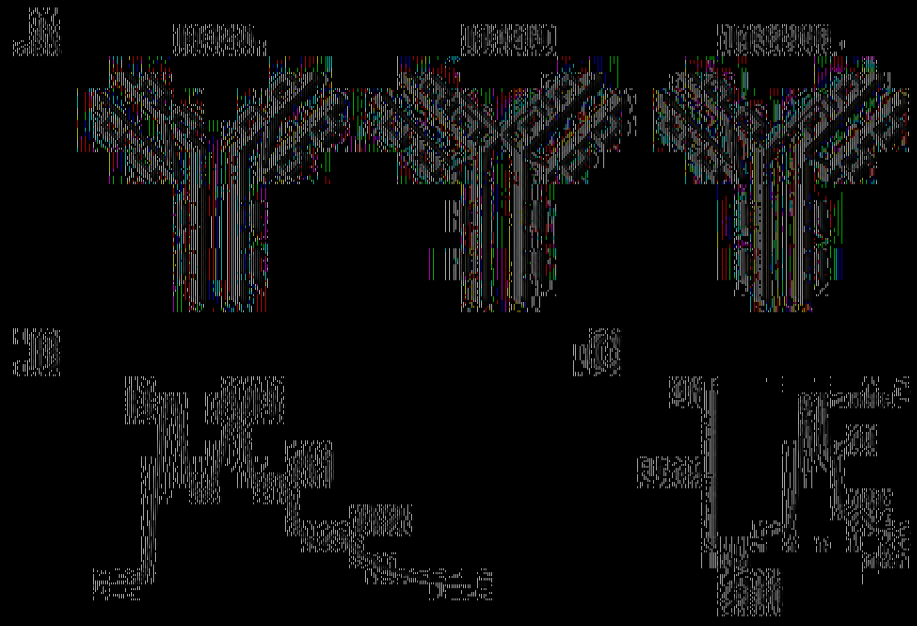


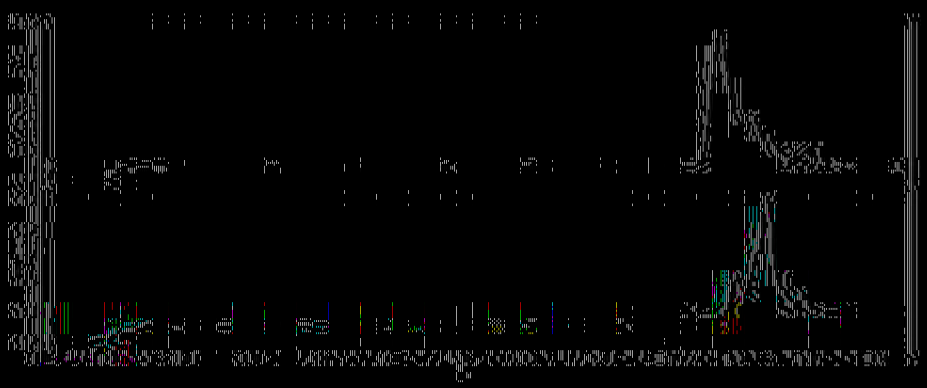


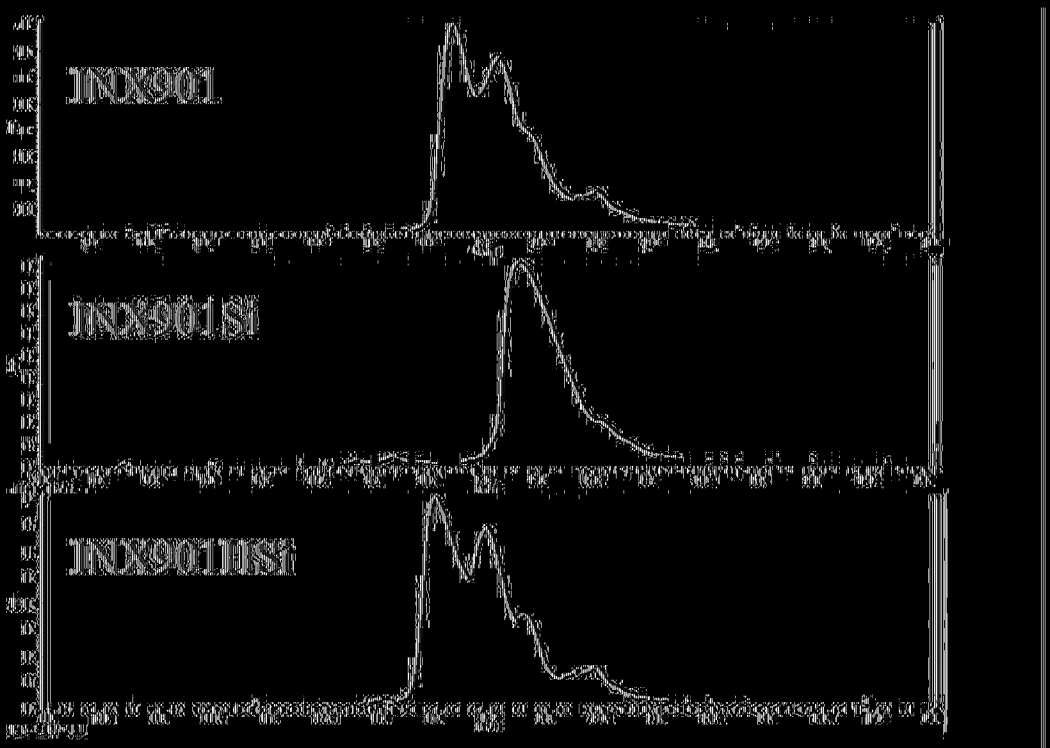




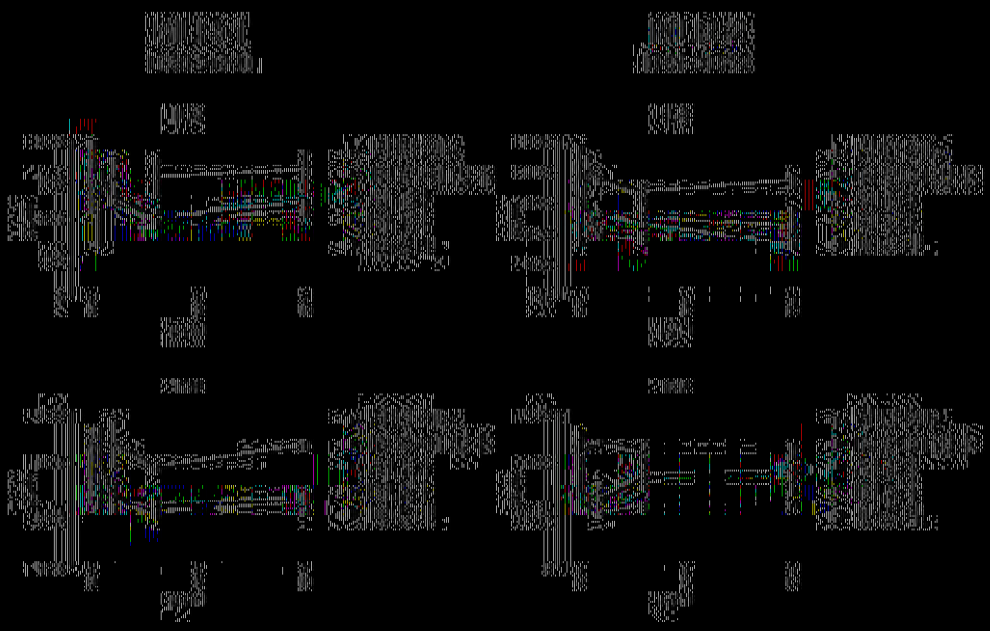




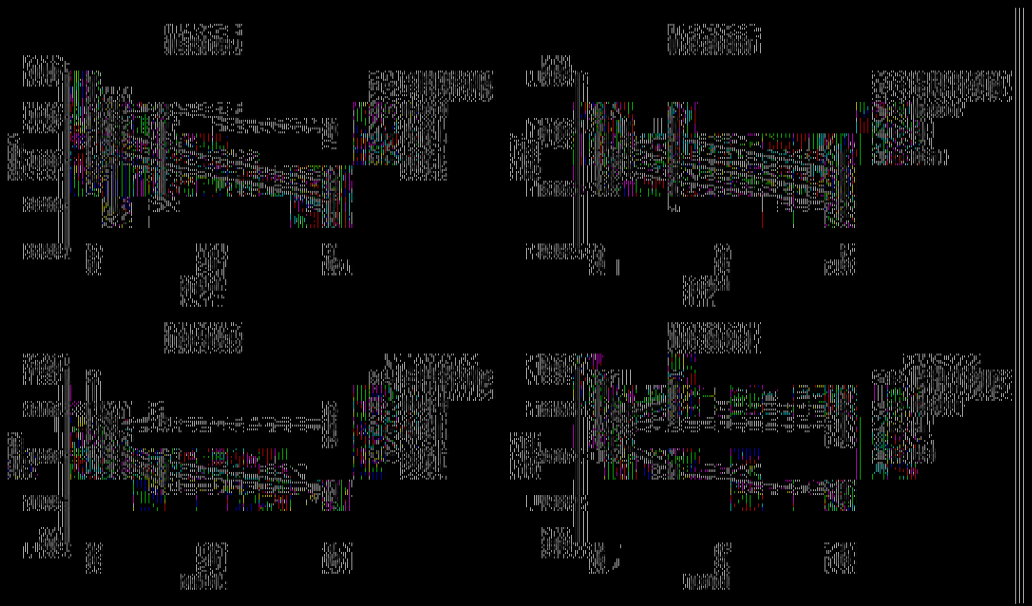




[(圖 12)]



|(圖 13)|



|(圖 14)|

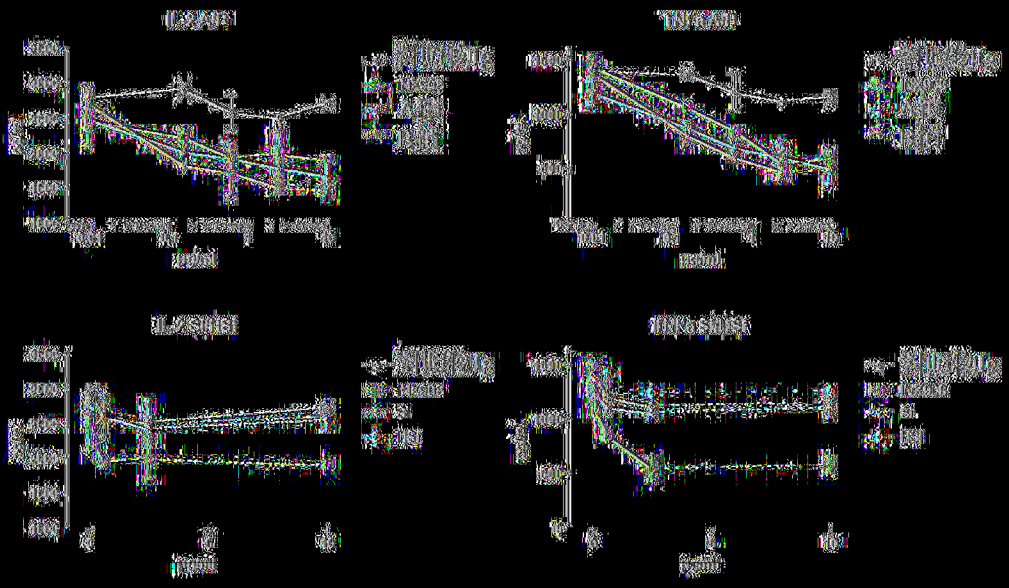


圖 15

