



(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 201000129 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098117296

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 25 日

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

(30)優先權：2008/05/23 美國 61/055,500

(71)申請人：惠氏公司 (美國) WYETH (US)

美國

梅迪繆思有限公司 (英國) MEDIMMUNE LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：波倫 萊德 BLOOM, LAIRD (US)；吉爾 戴文德 GILL, DAVINDER (US)；弗格
梅斯特 尤里亞 VUGMEYSTER, YULIA (US)；楊格 戴伯拉 A YOUNG,
DEBORAH A. (US)；勞威 大衛 LOWE, DAVID (GB)；瓦吉 亞瑟 維亞
VALGE-ARCHER, VIIA (GB)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：27 共 388 頁

(54)名稱

介白素－21 受體結合蛋白質

INTERLEUKIN-21 RECEPTOR BINDING PROTEINS

(57)摘要

本發明係提供專一地結合至該人類介白素-21 受體(IL-21R)之結合蛋白質以及其等之抗原結合片段。該等結合蛋白質能作用為，例如，IL-21R 活性之拮抗劑，藉此通常調控免疫反應，以及特別地該等由 IL-21R 所媒介的免疫反應。該揭示的組成物和方法可以使用於，例如，診斷及/或治療 IL-21R-相關的障礙，例如：發炎障礙、自體免疫障礙、過敏、移植排斥、癌症，以及其他的免疫系統障礙。



(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 201000129 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：098117296

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 05 月 25 日

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

(30)優先權：2008/05/23 美國 61/055,500

(71)申請人：惠氏公司 (美國) WYETH (US)

美國

梅迪繆思有限公司 (英國) MEDIMMUNE LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：波倫 萊德 BLOOM, LAIRD (US)；吉爾 戴文德 GILL, DAVINDER (US)；弗格梅斯特 尤里亞 VUGMEYSTER, YULIA (US)；楊格 戴伯拉 A YOUNG, DEBORAH A. (US)；勞威 大衛 LOWE, DAVID (GB)；瓦吉 亞瑟 維亞 VALGE-ARCHER, VIIA (GB)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：49 項 圖式數：27 共 388 頁

(54)名稱

介白素-21 受體結合蛋白質

INTERLEUKIN-21 RECEPTOR BINDING PROTEINS

(57)摘要

本發明係提供專一地結合至該人類介白素-21 受體(IL-21R)之結合蛋白質以及其等之抗原結合片段。該等結合蛋白質能作用為，例如，IL-21R 活性之拮抗劑，藉此通常調控免疫反應，以及特別地該等由 IL-21R 所媒介的免疫反應。該揭示的組成物和方法可以使用於，例如，診斷及/或治療 IL-21R-相關的障礙，例如：發炎障礙、自體免疫障礙、過敏、移植排斥、癌症，以及其他的免疫系統障礙。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案

本申請案請求2008年5月23日提申之美國臨時專利申請案案號 61/055,500的優先權，其之全部內容被併入本文中以為參考資料。

發明領域

本發明係有關結合介白素-21受體(IL-21R)，特別地，人類IL-21R，的結合蛋白質和其等之抗原結合片段，以及其等於調節IL-21R-相關的活性之用途。本文中揭示的結合蛋白質係可用於治療及/或診斷IL-21R-相關的障礙，例如：發炎障礙、自體免疫障礙、過敏、移植排斥、血液過度增生性障礙，以及其他的免疫系統障礙。

【先前技術】

發明背景

抗原可引發免疫反應並活化兩個最大淋巴細胞群體：T細胞及B細胞。接觸抗原後，T細胞增殖並分化成效應細胞，而B細胞增殖且分化成抗體分泌漿細胞。此等效應細胞可分泌細胞素及／或對細胞素有反應，該等細胞素為由淋巴細胞及其它細胞類型所分泌之小蛋白質(小於約30kDa)。

人類IL-21是一種細胞素(cytokine)，其與IL-2、IL-4與IL-5有序列同源性(Parrish-Novak 等人，(2000) *Nature* 408:57-63)。儘管在介白素細胞素之間僅具有低序列同源性，這些細胞素都擁有“四-螺旋-束”之共同折疊結構，此為

此家族之特徵。大部份的細胞素會與第I類或第II類細胞素受體結合。第II類細胞素受體包含IL-10之受體與干擾素，而第I類細胞素受體則包含IL-2至IL-7、IL-9、IL-11、IL-12、IL-13與IL-15之受體，以及造血生長因子、瘦體素(leptin)與生長激素(Cosman (1993) *Cytokine* 5:95-106)。

人類IL-21受體(IL-21R)為第I類細胞素受體。編碼人類IL-21與其受體(IL-21R)之核苷酸與胺基酸序列係描述於國際申請案公開號 WO 00/53761 與 WO 01/85792；Parrish-Novak 等人，(2000)，如前所述；與Ozaki 等人，(2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 11439-44。IL-21R與IL-2受體 β 鏈以及IL-4受體 α 鏈具有最高之序列同源性(Ozaki 等人，(2000)，如前所述)。基於配體結合，IL-21R會與IL-2、IL-3、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13與IL-15之受體複合物所共有的共同細胞素受體 γ 鏈(γ c)結合(Ozaki 等人，(2000)，如前所述 Asao 等人，(2001) *J. Immunol.* 167:1-5)。

IL-21R表現於淋巴組織，尤其是T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、樹狀細胞(DC)以及巨噬細胞 (Parrish-Novak 等人，(2000)如前所述)，其允許此等細胞對IL-21反應(Leonard與Spolski (2005) *Nat. Rev. Immunol.* 5:688-98)。IL-21R之廣泛性淋巴分布表示IL-21在免疫調節中扮演重要角色。活體外試驗已顯示出IL-21可明顯調節B細胞、CD4⁺與CD8⁺T細胞，以及NK細胞的功能 (Parrish-Novak 等人，(2000)，如前所述；Kasaian 等人，(2002) *Immunity.* 16: 559-69)。最近的證據暗示IL-21媒介的訊息傳導能具有抗腫

瘤活性 (Sivakumar 等人, (2004) *Immunology* 112:177-82), 以及IL-21能預防小鼠體內之抗原誘發性氣喘 (Shang 等人, (2006) *Cell. Immunol.* 241:66-74)。

於自體免疫性中, IL-21基因的破裂以及重組型IL-21的投入已經分別地顯示出調控實驗性自體免疫重症肌無力症 (EAMG)與實驗性自體免疫腦脊髓炎(EAE)之進展(King 等人, (2004) *Cell* 117:265-77; Ozaki 等人, (2004) *J. Immunol.* 173:5361-71 ; Vollmer 等人, (2005) *J. Immunol.* 174:2696-2701 ; Liu 等人, (2006) *J. Immunol.* 176:5247-54)。於此等實驗性的系統中, 已經暗示操作IL-21媒介的訊息傳導會直接地改變CD8+細胞、B細胞、T輔助細胞, 以及NK細胞的功能。

【發明內容】

發明概要

本發明係說明結合蛋白質, 舉例而言, 人類抗體及其等之片段, 的單離與特徵化, 其係專一地結合至人類與鼠類IL-21R。本文中揭示的結合蛋白質係衍生自抗體18A5, 其係揭示於美國專利號碼7,495,085之中, 其之全部內容被併入本文中以作為參考資料。本發明的結合蛋白質具有比親代18A5 抗體大得多的對於人類及/或鼠科IL-21R之親和力。

本發明至少部份提供可結合至IL-21R, 特別為人類IL-21R, 之具有高親和力及專一性之IL-21R結合劑(例如, 結合蛋白質以及其等之抗原結合片段)。本發明的該等結合

蛋白質及其抗原結合片段在文中亦分別稱為“抗IL-21R結合蛋白質”及“其之片段”。在一具體例中，該結合蛋白質或其片段可減少、抑制或拮抗IL-21R活性。此等抗體可藉拮抗IL-21R活性而用以調節免疫反應或IL-21R相關的障礙。在其它具體例中，可診斷性地使用該抗IL-21R結合蛋白質或該抗IL-21R抗體可作為標靶結合蛋白質以將治療或細胞毒殺劑遞送至IL-21R表現細胞。因而，本發明的抗IL-21R結合蛋白質適用於診斷與治療IL-21R-相關的障礙，例如：發炎障礙、自體免疫障礙、過敏、移植排斥、過度增生性障礙，以及其他的免疫系統障礙。

於是，於本發明的一個態樣中，結合蛋白質係以一種結合IL-21R(特別地，人類IL-21R)之經單離的結合蛋白質(例如，一種經單離的抗體)或其抗原結合片段為特徵。於某些具體例中，抗IL-21R結合蛋白質(例如，抗體)可具有以下特徵的一或多個：(1)其係一單株或單一專一性結合蛋白質；(2)其係一人類結合蛋白質；(3)其係一活體外產生的結合蛋白質；(4)其係一活體內產生的(舉例而言，一基因轉殖的小鼠系統)結合蛋白質；(5)其抑制IL-21結合至IL-21R；(6)其係一IgG1；(7)其以至少大約 $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 的結合常數與人類IL-21R結合；(8)其以至少大約 $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 的結合常數與鼠類IL-21R結合；(9)其以大約 10^{-3} s^{-1} 或更小的解離常數與人類IL-21R結合；(10)其以大約 10^{-2} s^{-1} 或更小的解離常數與鼠類IL-21R結合；(11)其係在大約1.75 nM或較低之 IC_{50} 下抑制人類IL-21R-媒介的表現人類IL-21R

BaF3細胞之增殖；(12) 其係在大約0.5 nM或較低之 IC_{50} 下抑制鼠類IL-21R-媒介的表現鼠類IL-21R BaF3細胞之增殖；(13) 其係在大約14.0 nM或較低之 IC_{50} 下抑制人類IL-21R-媒介的表現人類IL-21R TF1細胞之增殖；(14) 其係在大約1.9 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的人類原代B細胞之增殖；(15) 其係在大約1.5 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的人類原代 $CD4^+$ T細胞之增殖；以及(16) 其係在大約5.0 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的鼠類原代 $CD4^+$ T細胞之增殖。

本發明的結合蛋白質(術語“結合蛋白質”當適當時也包括且稱為其之抗原結合片段)之非限制性例示性具體例在文中稱為AbA-AbZ，以及此等術語與美國臨時專利申請案案號 61/055,500中使用的術語之相關性係於表2A中提出。本發明的結合蛋白質之其他的例示性具體例，亦即，scFv，係如於表2B中詳述的在文中稱為H3-H6、L1-L6、L8-L21，以及L23-L25。

本發明的一個具體例是一種結合IL-21R之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約95%同一性：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、

106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及248。該經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，舉例而言，可以是一抗體、一scFv、一V_H、一V_L，或是一CDR。

本發明的另一個具體例是一種結合IL-21R之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之核苷酸序列有至少大約95%同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，以及247。

本發明的一個另外的具體例是一種經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其係包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、

100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及248。

本發明的又另一個具體例是一種結合IL-21R之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約95%同一性：序列辨識編號：6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162-195、213-229、240、242、244、246，以及248，以及其中，設若該結合蛋白質或抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之序列有至少大約95%同一性的：序列辨識編號：6、8、10、12、163、164、169、170、194，和195，那麼該結合蛋白質或抗原結合片段也必須包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約95%同一性的：序列辨識編號：14、16、

18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及248。

本發明的又另一個具體例是一種結合IL-21R之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之核苷酸序列有至少大約95%同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，以及247，以及其中，設若該結合蛋白質或抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由選自於與序列辨識編號：5、7、9，以及11所構成的群組之序列有至少大約95%同一性的核苷酸序列所編碼，那麼該結合蛋白質或抗原結

合片段也必須包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之核苷酸序列有至少大約95%同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，以及247。

本發明的又一個另外的具體例是一種經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其係包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162-195、213-229、240、242、244、246，以及248，其中，設若該結合蛋白質或抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之序列有至少大約95%同一性的：序列辨識編號：6、8、10、12、163、164、169、170、194，和195，

那麼該結合蛋白質或抗原結合片段也必須包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約95%同一性的：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及248。

本發明的另一個具體例是一種結合IL-21R之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含一輕鏈與一重鏈，以及其中該重鏈包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：14、16、18、20、68、70、72、88、90、92、94、213、218、219、240，以及242，或是與其實質同一的序列(例如，與其實質同一的序列包括與其至少大約85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%，或是更多同一性的一個序列)，或是與其實質同源的序列(例如，一與其實質同源的序列包括與其至少大約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%，或是更多同一性的一個序列)。於一個另外的具體例中，該經單離的結合蛋白質或抗原結合片段包含一V_L領域與一V_H領

域，以及該等V_H領域係包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：14、16、18，以及20，或是與其實質同一或同源的序列。本發明的另一個具體例是一種結合IL-21R之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含一輕鏈與一重鏈，以及其中該輕鏈包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、74、76、78、80、82、84、86、96、98、100、102、104、106、108、214-217、220-229、244、246，以及248，或是與其實質同一或同源的序列。於一個另外的具體例中，該經單離的結合蛋白質或抗原結合片段包含一V_L領域與一V_H領域，以及該等V_L領域係包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、215、217、221、223、225、227，以及229，或是與其實質同一或同源的序列。於又另一個具體例中，該重鏈包含一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列：序列辨識編號：88、90、92、94、213、218、219、240，以及242，以及該輕鏈包含一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列：序列辨識編號：96、98、100、102、104、106、108、214、216、220、222、224、226、228、244、246，以及248，或是與其實質同一或同源的序列。

本發明的結合蛋白質，例如，抗體，可以是生殖系列化的或是非生殖系列化的。其等可專一地結合至AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，或是L23-L25所結合之相同的IL-21R抗原決定位或相似的抗原決定位(例如，一重疊的抗原決定位)。於其他的具體例中，該等結合蛋白質係專一地結合至IL-21R的一片段，例如與序列辨識編號：2或4所提出之胺基酸序列相鄰之具有至少10、20、50、75、100、150或200個胺基酸的片段或與其相似有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多同一性之序列。

本發明的另一個具體例是一種經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其係結合可由一選自於以下所構成的群組之結合蛋白質所辨識之IL-21R抗原決定位：AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，以及L23-L25，其中該結合蛋白質或抗原結合片段競爭地抑制一選自於以下所構成的群組之結合蛋白質之結合至人類 IL-21R：AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，以及L23-L25。於另一個具體例中，該經單離的結合蛋白質或抗原結合片段包含一重鏈、一輕鏈，或是一F_v片段，其包含一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、

144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及248，或是與其實質同一或同源的序列。於又另一個具體例中，該經單離的結合蛋白質或抗原結合片段包含一重鏈、一輕鏈，或是一F_v片段，其係包含由一選自於以下所構成的群組之核苷酸序列所編碼的一胺基酸序列：序列辨識編號：13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，以及247，或是與其實質同一或同源的序列。

於再其他的具體例中，該結合蛋白質包含此等V_H和V_L領域之至少一個互補決定區(CDR)(例如：相鄰的CDR之一或多個、二或多個、三或多個、四或多個，或是五或多個(例如，由架構區域(FR)或一連接子所隔開的二或多個CDRs)或非相鄰之CDRs(例如，由至少一個其他的CDR及，例如，FR(s)所隔開的二或多個CDRs)。舉例而言，該結合蛋白質可包括V_H領域及/或V_L領域之一、二、三或多個 CDRs。

本揭示係提供來自AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，以及L23-L25的V_H和V_L領域之核酸序列。亦預期到包含來自AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，以及L23-L25的至

少一個CDR之核酸序列。本揭示亦提供包含此等核酸的載體與宿主細胞。

本發明的結合蛋白質可以是全長的(例如，包括至少一個完整的重鏈與至少一個完整的輕鏈)，或是可以只包括一抗原結合片段(例如：一Fab、一Fab'、一F(ab')₂、一Fv、一單鏈Fv片段、一Fd片段、一dAb片段、一CDR，或是保留專一地結合一抗原的能力之全長的結合蛋白質的其他的片段)。該結合蛋白質可包括一選自以下任一種之守恆區或其之一部份：卡巴(κ)、拉目達(λ)、阿伐(α)、加馬(γ)、得耳他(δ)、依普西隆(ϵ)及 μ (μ)守恆區基因。舉例而言，可使用各種同型物之重鏈恆定區，包括：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD，以及IgE。該輕鏈守恆區可選自卡巴或拉目達。該結合蛋白質可以是IgG，或其亦可以是IgG1 κ 或IgG1 λ 。

本文中說明的抗IL-21R結合蛋白質可以被衍生或是被連接至另一個官能性分子(例如，另一個胜肽或蛋白質，例如，Fab片段)。舉例而言，本發明的結合蛋白質可以被官能性的連結(例如：藉化學耦合、基因融合、非共價結合或其它方法)到至少一個其他的分子實體，例如：尤其是另一個結合蛋白質(例如，一個雙專一性或是一個多重專一性結合蛋白質)、毒素、放射性同位素、細胞毒殺或細胞生長抑制劑。

於本發明的一個具體例中，該等結合蛋白質或抗原結合片段針對人類IL-21R的結合常數是至少大約 $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。

於另一個具體例中，該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約1.75 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的BaF3細胞增殖，且該等BaF3細胞包含一人類IL-21R。於另一個具體例中，該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約14.0 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的TF1細胞增殖，且該等TF1細胞包含一人類IL-21R。於另一個具體例中，該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約1.9 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的原代人類B細胞增殖，以及該等B細胞包含一人類IL-21R。於又另一個具體例中，該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約1.5 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的原代人類 $CD4^+$ 細胞增殖，以及該等 $CD4^+$ 細胞包含一人類IL-21R。

於一個具體例中，本發明係提供一專一地結合至一胺基酸序列之結合蛋白質或抗原結合片段，該胺基酸序列是與序列辨識編號：2之至少100個相鄰的胺基酸的任何序列大約95%同一的。另一個具體例係提供一抑制IL-21結合至IL-21R之結合蛋白質或抗原結合片段。於至少一個具體例中，該結合蛋白質或抗原結合片段是IgG1。於至少一個具體例中，該結合蛋白質或抗原結合片段是人類的。

於另一個態樣中，本發明係以一種含有至少一個抗IL-21R結合蛋白質以及一藥學上可接受的載劑之藥學組成物為特徵。該藥學組成物可進一步包括至少一種抗IL-21R結合蛋白質及至少一個其他的治療劑(例如，如文中更詳述之細胞素及生長因子抑制劑、免疫抑制劑、消炎劑、代謝

抑制劑、酶抑制劑、細胞素殺劑、細胞生長抑制劑或其等之組合)之組合。該抗IL-21R結合蛋白質及治療劑之組合亦屬於本發明之範疇。本發明該等組成物及組合可用以調節與IL-21R有關之免疫障礙，其係，例如藉由調控IL-21R之信號傳送。

於一個具體例中，本發明的結合蛋白質係抗體。於進一步的具體例中，該等抗體係多株抗體、單株抗體、單專一性抗體、多專一性抗體、非專一性抗體、人化抗體、人類抗體、單鏈抗體、嵌合型抗體、合成抗體、重組型抗體、混種抗體、突變型抗體、移植型抗體、活體外產生之抗體及/或多重專一性(例如，由至少2個完整的抗體形成的雙專一性抗體)。

本發明的其他具體例包括一種編碼一個抗IL-21R結合蛋白質之經單離的核酸、一包含該核酸之表現載體，以及一經該載體轉形的宿主細胞。該宿主細胞的可以是細菌、哺乳動物的細胞、酵母細胞、植物細胞，或是昆蟲細胞。

該結合蛋白質可以直接地或間接地經可檢測物質標記以加速該結合或未結合的結合蛋白質之檢測。合適的可檢測物質包括，但不限於，各種酶、輔基、螢光物質、發光物質及放射性物質。

於另一個態樣中，本發明提供一種活體內將藥劑，例如治療劑或細胞毒殺劑遞送或指引至IL-21R表現細胞之方法。該方法包括於可以使該結合蛋白質結合至IL-21R之條件下對患者投予抗IL-21R結合蛋白質。該結合蛋白質可以

與第二治療部份，諸如毒素，偶合。

於另一個具體例中，本發明係提供一診斷套組，其包含本發明的一種結合蛋白質或抗原結合片段。

本揭示的額外態樣係部份揭示在本說明文中，且部份自本說明文可知，或可藉實踐本發明而瞭解。本發明係於申請專利範圍中提出且特別指明，且本揭示內容不應被視為對該等申請專利範圍的範疇之限制。以下詳細說明包括本發明各具體例之例證代表，如所主張，其並非本發明之限制。以下附圖構成本說明書之一部份，且與本說明一起僅用以闡明例示具體例而非限制本發明。

圖式簡單說明

第1(a-c)圖係描繪人類IL-21R-BaF3細胞增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合，以及接而用100 pg/ml的人類IL-21予以孵育。在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®] (Promega Corporation, Madison, WI)測量增殖。

第2(a-c)圖係描繪人類IL-21R-TF1細胞增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合，以及接而用100 pg/ml的人類IL-21予以孵育。在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®]測量增殖。

第3(a-c)圖係描繪鼠類IL-21R-BaF3細胞增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合，以及接而用400 pg/ml的鼠類IL-21予以孵育。在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®]測量增殖。

第4(a-c)圖係描繪scFv與親代抗體18A5 IgG結合至鼠類IL-21R之競爭作用。scFv係用經生物素化的-鼠科IL-21R-H/F予以混合，以及將該等混合物添加至固定於ELISA平盤之上的抗體18A5。mIL-21R的捕獲係用HRP-鏈黴抗生物素蛋白予以檢測，以及A450信號的降低係指出針對mIL-21R結合之競爭作用。

第5圖係描繪IL-21-依賴性增殖藉由21重鏈/輕鏈對之中和作用。如圖示中指出的抗體係被添加至細胞。隨後添加IL-21，以及在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®]測量增殖。用100 pg/ml的人類IL-21進行IL-21R-BaF3細胞的分析(第5a-c圖)，用100 pg/ml的人類IL-21進行人類IL-21R-TF1細胞的分析(第5d-f圖)，或是用400 pg/ml的鼠類IL-21進行鼠類IL-21R-BaF3細胞的分析(第5g-i圖)。

第6圖係描繪21抗IL-21R IgGs對暫時表現人類IL-21R(第6a-c圖)、大鼠IL-21R(第6d-f圖)、石蟹獼猴IL-21R(第6g-i圖)，以及人類加馬共同鏈(第6j-l圖)之CHO細胞的結合。CHO細胞係暫時地用IL-21R或是對照的加馬共同鏈予以轉染，以及用HRP-結合的抗人類IgG於一細胞為主的ELISA檢測結合作用。

第7(a-c)圖係描繪藉由表面電漿子共振予以測量之特定的抗IL-21R抗體(第7a圖，AbS；第7b圖，AbQ、AbT、AbO；第7c圖，AbR、AbP，和AbU)之專一性的結合。抗IL-21R抗體係被捕捉於抗人類IgG之上，以及於BIACORE[™] (GE Healthcare, Piscataway, NJ)儀器內測量鼠科IL-21R-H/F、

人類IL-13-H/F、人類IL-2R β ，或是人類可溶解的IL-4R任一者之隨後的結合。第7d圖顯示出人類IL-2R β 與人類可溶解的IL-4R係分別地被專一的抗IL-2R β 與抗IL-4R抗體捕捉(對照)。

第8(a-d)圖係描繪抗IL-21R抗體對人類與鼠類IL-21R之結合。指出的人類抗IL-21R抗體係被捕捉於固定在BIACORE™晶片上的抗人類IgG之上。允許變化濃度的人類IL-21R-His/FLAG(第8a-b圖)與鼠科IL-21R-His/FLAG(第8c-d圖)於晶片上流動，以及監測結合作用與解離作用。

第9圖係描繪抗IL-21R抗體對人類與石蟹獼猴IL-21R之結合作用。人類抗IL-21R抗體AbS與AbT係被捕捉於固定在BIACORE™晶片上的抗人類IgG之上。允許變化濃度的人類與石蟹獼猴IL-21R-His/FLAG於晶片上流動，以及監測結合作用與解離作用。第9a圖顯示出的石蟹獼猴IL-21R-His/FLAG的結合至AbS。第9b圖顯示出人類IL-21R-His/FLAG結合至AbS。第9c圖顯示出石蟹獼猴IL-21R-His/FLAG的結合至AbT。第9d圖顯示出人類IL-21R-His/FLAG的結合至AbT。

第10圖係描繪IL-21R抗體之抗原決定位的評定。於第10a圖所說明的實驗中(亦參見Y-軸左方的闡釋)，鼠科IL-21R-H/F(His-Flag融合蛋白質)係被捕捉於固定在BIACORE™晶片上的抗IL-21R抗體AbS之上。額外的抗IL-21R抗體(AbS、AbT、D5(D5-20，中和性抗鼠類IL-21R抗體)，與7C2(非中和性抗鼠類IL-21R對照抗體))係於晶片

上流動以及監測其等結合至該捕獲的IL-21R-H/F。於第10b圖所說明的實驗中，人類IL-21R-H/F係被捕捉於固定在BIAcore™晶片上的抗IL-21R抗體AbS之上。額外的抗IL-21R抗體(AbS、AbT，和9D2(非中和性抗人類IL-21R對照抗體))係於晶片上流動以及監測其等結合至該捕獲的IL-21R-H/F。

第11圖係描繪人類IL-21R-BaF3細胞增殖與鼠類IL-21R-BaF3細胞增殖藉由該指出的抗體之中和作用。將抗體添加至細胞。隨後添加IL-21以及在48小時之後用CELLTITER-GLO®測量增殖。用100 pg/ml的人類IL-21進行人類IL-21R-BaF3細胞的分析(第11a圖)，用200 pg/ml的鼠類IL-21進行鼠類IL-21R-BaF3細胞的分析(第11b圖)，以及用100 pg/ml的人類IL-21進行人類IL-21R-TF1細胞的分析(第11c圖)。

第12圖係描繪人類原代B細胞之IL-鼠類21-依賴性的增殖之中和作用。將該等指出的抗體與抗CD40抗體和人類IL-21一起添加至原代人類B細胞。在3天之後測量³H-胸腺核苷的併入。第12a圖係描繪介於AbQ、AbR、AbS、AbT、AbU、IL-13 三突變，以及18A5 親代抗體之間的比較；第12b圖係描繪介於AbT、AbV、AbW、AbU，和人類IgG1對照(hIg1)之間的比較。

第13圖係描繪人類原代CD4⁺ T細胞的IL-21-依賴性增殖之中和作用。將指示的抗體與人類IL-21一起加入至活化的原代人類CD4⁺ T細胞，以及在3天之後測量³H-胸腺核苷

的併入。

第14圖係描繪鼠類原代 $CD8^+$ T細胞的IL-21-依賴性增殖之中和作用。將指示的抗體與人類IL-21一起加入至活化的原代鼠科 $CD8^+$ T細胞，以及在3天之後測量 ^3H -胸腺核苷的併入。

第15圖係描繪由抗-IL-21R抗體誘導的抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)之測量。覆蓋有該指出的抗-IL-21R抗體之CFSE-標記的BJAB細胞的PBMC-依賴性毒殺係藉由碘化丙啶的併入予以測量。該等抗CD20抗體 rituximab (RITUXAN[®], Genentech, Inc., South San Francisco, CA) 係被包括作為一正對照組，以及抗-IL-13抗體係被包括作為一負對照組。

第16圖係描繪藉由抗-IL-21R抗體之補體C1q的結合。該指出的抗-IL-21R抗體被固定於ELISA平盤之上以及，接著用人類血清孵育，C1q的結合係用雞抗人類C1q以及HRP-結合的抗-雞IgY抗體予以測量。該等抗CD20抗體 rituximab (RITUXAN[®])係被包括作為一正對照組，以及一抗-IL-13抗體係被包括作為一負對照組。

第17(a-c)圖描繪AbQ的胺基酸序列，其包括 V_H 和 V_L 領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第18(a-c)圖描繪AbR的胺基酸序列，其包括 V_H 和 V_L 領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第19(a-c)圖描繪AbW的胺基酸序列，其包括 V_H 和 V_L 領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第20(a-c)圖描繪AbS的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第21(a-c)圖描繪AbT的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第22(a-c)圖描繪AbO的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第23(a-c)圖描繪AbP的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第24(a-c)圖描繪AbU的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第25(a-c)圖描繪AbV的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第26(a-g)圖係描繪額外的研究產生的結果，該等研究係以相似於產生第5、11、12、13，和14圖（以上說明的）中顯示出的結果的方式執行。

第27a圖係描繪IL-21細胞素與抗體AbT對鼠類IL-21R的結合之競爭作用。載體或是增加量的IL-21係用經生物素化的鼠類IL-21R-His/FLAG混合，以及將該等混合物添加至被固定於ELISA平盤之上的AbT。mIL-21R的捕獲係用HRP-鏈黴抗生物素蛋白予以檢測，以及A450信號的降低係指出針對mIL-21R結合之競爭作用。第27b圖係描繪用抗體AbS之IL-21細胞素競爭的實驗。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明的結合蛋白質最初係衍生自親代抗體18A5，但是在重鏈及/或輕鏈互補決定區3(CDR3)的部分之胺基酸序列上與18A5不同。此外，本文件的結合蛋白質於結合以及中和人類與鼠類IL-21R二者上均顯示出改良的潛力，當相較於均等形式的18A5 (例如，scFv或是IgG)時。先前尚未有關於來自2個物種(人類與小鼠)之IL-21R被一單一結合蛋白質高潛力中和的報告。本文件之具有比其等的親代抗體更大的中和潛力之結合蛋白質可轉變成較高的效能，當相較於先前說明的製劑時。此外，V_H和V_L架構區域的胺基酸序列已經改變成配合人類基因體序列所編碼的序列，藉此降低病人體內之用本文件的結合蛋白質予以治療的人類抗人類抗體的反應之可能性。

定義

為了使本發明可更容易被瞭解，首先定義特定術語。另外之定義係在詳細說明和說明書的其他地方中從頭至尾揭示。

術語“結合蛋白質”當使用於本文中，包括任何天然存在的、重組型、合成型，或是經基因工程化的蛋白質，或是其等之一組合，其係結合一抗原、標的蛋白質，或是胜肽，或是其之片段。本發明的結合蛋白質可包括抗體，或是自至少一個抗體片段衍生出的。該等結合蛋白質可包括天然存在的蛋白質及/或合成上經工程化的蛋白質。本發明的結合蛋白質可結合一抗原或其之一片段以形成一複合物以及引發一生物反應(例如，激動或拮抗一特定的生物活

性)。結合蛋白質可包括經單離的抗體片段、由一抗體的重鏈和輕鏈之可變異區域所構成的“Fv”片段、輕鏈和重鏈可變異區域係藉由胜肽連接子連接的重組型單鏈多胜肽分子(“scFv蛋白質”),以及由模擬高度可變異區域的胺基酸殘基所構成之最小辨識單元。結合蛋白質片段也可包括一抗體的官能性片段,例如,舉例而言,Fab、Fab’、F(ab’)2、Fc、Fd、Fd’、Fv,以及一抗體之一單一可變異領域(dAb)。該等結合蛋白質可以是雙鏈或單鏈,以及能包含一單一結合領域或多重結合領域。

結合蛋白質也可包括結合領域-免疫球蛋白融合蛋白質,包括:一經融合或用其他方法與一免疫球蛋白樞紐或樞紐作用區多胜肽連接之結合領域多胜肽,該結合領域多胜肽接著經融合或用其他方法與非CH1之含一或多個得自免疫球蛋白重鏈之天然或經工程化的守恆區的區域連接,舉例而言:IgG及IgA之CH2及CH3區域或IgE之CH3及CH4區域(參見,例如,Ledbetter 等人,美國專利公開案2005/0136049,以得到完整的說明)。該結合領域-免疫球蛋白融合蛋白質可進一步包括一包含經融合或用其他方法與該樞紐區多胜肽連接之天然或經工程化的免疫球蛋白重鏈CH2守恆區多胜肽(或就全部或局部衍生自IgE之建構物而言係為CH3),及經融合或用其他方法與該CH2守恆區多胜肽(或就全部或局部衍生自IgE之建構物而言係為CH3)連接之天然或經工程化之免疫球蛋白重鏈CH3守恆區多胜肽(或就全部或局部衍生自IgE之建構物而言係為CH4)的區域。典

型地，此等結合領域-免疫球蛋白融合蛋白質可具有至少一種選自以下所組成之群組的免疫活性：經抗體依賴性細胞媒介之細胞毒殺、補體結合，及／或結合至一目標，例如一標的抗原。本發明的結合蛋白質可以衍生自任何物種。包括，但不限於：小鼠、人類、駱駝、美洲駝、魚、鯊魚、山羊、兔、雞，以及牛。

術語“抗體”在文中使用時稱為一免疫球蛋白，其係對一指定蛋白質或胜肽或其之片段有反應的。合適的抗體包括，但不限於：人類抗體、靈長源的抗體、嵌合型抗體、單株抗體、單專一性抗體、多株抗體、多專一性抗體、非專一性抗體、雙專一性抗體、多重專一性抗體、人化抗體、合成抗體、重組型抗體、雜交抗體、突變型抗體、移植型結合抗體(亦即，結合或是融合至其他的蛋白質、放射性標記、細胞毒素之抗體)，以及活體外產生的抗體。該抗體可來自任何種類的抗體，包括，但不限於：IgG、IgA、IgM、IgD，和IgE，以及可來自亞型(例如：IgG1、IgG2、IgG3，和IgG4)的抗體。該抗體的能具有一選自於，例如：IgG1、IgG2、IgG3，或是IgG4之重鏈守恆區。該抗體也能具有一選自於，例如：卡巴(κ)或拉目達(λ)的輕鏈。本發明的抗體可以衍生自任何物種，包括，但不限於：小鼠、人類、駱駝、美洲駝、魚、鯊魚、山羊、兔、雞，和牛。抗體守恆區可以被改變，例如，突變型，以改質該抗體的性質(例如，增加或減低以下的一或多者：Fc受體結合、抗體糖化作用、半胱胺酸殘基的數目、效應細胞的功能，或

是補體的功能)。典型地，該抗體的係專一地結合至一預定的抗原，例如，與一障礙相關的抗原，例如：發炎、免疫、自體免疫、神經退化、新陳代謝，及/或惡性障礙。

術語“單一領域的結合蛋白質”當使用於本文中係包括結合一抗原、蛋白質，或是多胜肽之任何的單一領域結合骨架。單一領域的結合蛋白質可包括任何天然型、重組型、合成型，或經基因工程化的蛋白質骨架，或是其等之一組合，其係結合一抗原或其之片段以形成一複合物以及引發一生物反應(例如，激動或拮抗一特定的生物活性)。單一領域的結合蛋白質可以衍生自天然存在的蛋白質或抗體，或是其等可以是合成工程化的或藉由重組技術予以生產的。單一領域的結合蛋白質可以是本技藝中的任一者或任何未來的單一領域結合蛋白質，以及可以衍生自任何物種，包括，但不限於：小鼠、人類、駱駝、美洲駝、魚、鯊魚、山羊、兔、雞，以及牛。於本發明的一些具體例中，一單一領域的結合蛋白質骨架能衍生自於魚中發現的免疫球蛋白之一可變異區域，例如，舉例而言，其係衍生自鯊魚血清中發現的已知為新穎抗原受體(NAR)之免疫球蛋白同型物。生產衍生自NAR的一可變異區域(“IgNARs”)的單一領域結合支架的方法係說明於國際申請案公開號WO 03/014161 和 Streltsov (2005) *Protein Sci.* 14(11):2901-09之中。

於其他的具體例中，一單一領域的結合蛋白質係一天然存在的一單一領域的結合蛋白質，其已經於本技藝中被

描述為一缺乏輕鏈的重鏈抗體。此等單一領域的結合蛋白質係揭示於，例如，國際申請案公開號WO 94/004678之中。為了清楚之故，一衍生自天然缺乏輕鏈的重鏈抗體之可變異領域的結合蛋白質於本文中係已知為一種VHH或是“奈米抗體”以將其與慣例的4鏈免疫球蛋白之VH區分。此一VHH分子可衍生自在駱駝科物種，例如駱駝、美洲駝、單峰駝、羊駝及南美野生馬駝，中所取得之抗體。除了駱駝科之外，其他的科亦可以用來生產天然缺乏輕鏈的重鏈結合蛋白質。VHH分子比傳統的IgG分子小大概於10倍。其等係為單一多胜肽且很穩定，可以抗極端pH及溫度條件。而且，其可抗蛋白酶之作用，習知抗體並無此作用。而且，VHH之活體外表現可產生高產率、經適當折疊之官能性VHH。此外，在駱駝動物中所產生之結合蛋白質可經由使用抗體存庫或藉非駱駝動物之哺乳動物的免疫化作用而辨識不同於藉活體外產生之抗體所辨識之抗原決定位(參見，例如，國際申請案公開號WO 97/049805和WO 94/004678，二者之全部內容被併入本文中以作為參考資料)。

術語“抗原結合領域”和“抗原結合片段”係意指含負責結合蛋白質與抗原間之專一性結合作用之胺基酸的結合蛋白質之一部份。可專一性地由該結合蛋白質辨識並結合之該抗原部份稱為“抗原決定位”。抗原結合領域可包含一抗體的輕鏈可變異區域(V_L)及一抗體的重鏈可變異區域(V_H)；然而其未必包含這兩種。舉例而言，Fd片段具有兩

個 V_H 區域且通常仍保有該完整抗原結合領域之抗原結合之功能。一結合蛋白質之抗原結合片段的實例包括，但不限於：(1)Fab片段，其係為具有 V_L 、 V_H 、 C_L 及 C_H1 領域之單價片段；(2) $F(ab')_2$ 片段，其係為具有兩個藉雙硫鍵橋於樞紐區域連結之Fab片段的雙價片段；(3)具有兩個 V_H 及一個 C_H1 領域之Fd片段；(4)具有單臂抗體之 V_L 及 V_H 領域的 F_V 片段；(5)具有一個 V_H 領域之dAb片段(參見，例如，Ward等人，(1989) *Nature* 341: 544-546)；(6)單離的CDR；及(7)單鏈片段區域(scFv)。雖然 F_V 片段之兩領域， V_L 及 V_H ，係藉各別基因而編碼，但是使用重組方法，其等可藉能夠使其以單一蛋白質鏈之合成連接子而被製成，其中 V_L 及 V_H 區域可配對以形成單價分子(已知為 scFv)(參見，例如，Bird 等人，(1988) *Science* 242:423-26；Huston 等人，(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83)。此等結合領域片段係使用本技藝中具有技藝的該等所知道的慣例技術而獲得，以及以如同完整的結合蛋白質的方式評估該等片段之功用，例如，舉例而言，抗體。

術語“中和”係意指一降低或封阻一信號傳送途徑或一抗原的活性之結合蛋白質或其之抗原結合片段(舉例而言，一抗體)，例如，IL-21/IL-21R信號傳送途徑或IL-21R抗原。

術語“有效量”係意指足以調節IL-21R活性以減輕臨床症狀的嚴重性或獲得所欲生物結果，例如降低的T細胞及／或B細胞活性、自體免疫之抑制、移植排斥之抑制，之劑量

或量。

術語“人類結合蛋白質”包括具有實質上相當於本技藝所知道的人類生殖系列免疫球蛋白序列的可變異及守恆區之結合蛋白質，其包括，舉例而言，由Kabat 等人所述之該等，(第5版，1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，U.S. Department of Health and Human Services，NIH Publication No. 91-3242。本發明之人類抗體可包括未由人類生殖系列免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉活體外之隨機或位置專一性突變或藉活體內的體突變而導入之突變)，舉例而言，在CDRs中，以及特別地，CDR3中。該人類抗體可具有至少1、2、3、4、5或更多個由不是被該人類生殖系列免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基所取代的位置。

用語“抑制”、“拮抗”、“封阻”或“中和”IL-21R活性及其同源詞係指由於結合抗IL-21R抗體而減少、抑制或是用其他方法降低IL-21R之至少一種活性，其中該減少係相對於在無相同抗體存在下之該IL-21R之活性而言。可使用本項技藝中所熟知之任何技術測定IL-21R活性。抑制或拮抗作用未必顯示該IL-21R生物活性之總消除量。活性之減少量可以是約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高。

術語“介白素-21受體”或“IL-21R”或類似物係指第I族細胞素家族受體，亦已知為MU-1 (參見，例如：美國專利申請案案號 09/569,384 及美國申請案公開號

2004/0265960 ； 2006/0159655 ； 2006/0024268 ； 及 2008/0241098)，NILR或 α 11 (參見，例如：國際申請案公開號WO 01/085792；Parrish-Novak 等人，(2000)如前所述；Ozaki 等人，(2000)如前所述)，其係結合至IL-21配體。IL-21R係與IL-2及IL-15受體共有之 β 鏈，以及IL-4 α 是同源的(Ozaki 等人，(2000)如前所述)。當配體一結合，IL-21R可與共通加馬細胞素受體鏈(γ c)交互作用，並誘發STAT1與STAT3 (Asao 等人，(2001)如前所述)，或STAT5 (Ozaki 等人，(2000)如前所述)之磷酸化。IL-21R顯示廣範圍之淋巴組織分佈。術語“介白素-21受體”或“IL-21R”或類似物亦指一多胜肽(較佳哺乳動物來源的，例如，鼠類或人類IL-21R)或，如上下文需要，一個編碼此一多胜肽之聚核苷酸，其係能與IL-21(較佳地，哺乳動物來源的IL-21，例如，鼠類或人類IL-21)交互作用且具有下列特徵的至少一者：(1)一天然存在的哺乳動物IL-21R多胜肽或其片段的胺基酸序列，例如，序列辨識編號：2(人類-對應至GENBANK[®] (U.S. Dept. of Health and Human Services, Bethesda, MD)存取編號NP_068570)或是序列辨識編號：4(鼠科-對應至GENBANK[®] Acc. No. NP_068687)中提出的一胺基酸序列，或是其之一片段；(2)實質上與序列辨識編號：2或序列辨識編號：4中提出的一胺基酸序列或是其之一片段有至少85%、90%、95%、98%或99%同源之胺基酸序列；(3)一胺基酸序列，其係由一天然存在的哺乳動物IL-21R核苷酸序列或其之片段所編碼(例如：序列辨識編號：1 (人類-對

應至 GENBANK[®] 存取編號 NM_021798) 或是序列辨識編號：3 (鼠科-對應至 GENBANK[®] Acc. No. NM_021887)，或是其之一片段)；(4) 一胺基酸序列，其係由實質上與序列辨識編號：1 或序列辨識編號：3 提出之核苷酸序列或其之一片段具有，例如，至少 85%、90%、95%、98%，或是 99% 同源的一核苷酸序列所編碼；(5) 一胺基酸序列，其係由一簡併一天然存在的 IL-21R 核苷酸序列或其之一片段，例如：序列辨識編號：1 或序列辨識編號：3 之核苷酸序列，或是其之一片段所編碼的；或是(6) 一核苷酸序列，其係在嚴苛條件下，例如，高度嚴苛條件，與前述的核苷酸序列雜交。此外，其他非人類與非哺乳動物的 IL-21R 係被預期到於該等揭示的方法中是有用的。

術語“介白素-21”或“IL-21”係意指其序列與 IL-2、IL-4 與 IL-15 有序列同源性且結合至 IL-21R 之細胞素 (Parrish-Novak 等人，(2000) 如前所述)。此等細胞素都擁有“四-螺旋-束”之特定折疊結構，此為此家族之特徵。IL-21 主要表現於經活化之 CD4⁺T 細胞，亦有報導指出對 NK 細胞、B 細胞與 T 細胞亦有影響 (Parrish-Novak 等人，(2000) 如前所述；Kasaian 等人，(2002) 如前所述)。當 IL-21 結合至 IL-21R，IL-21R 的活化係導致，例如，STAT5 或 STAT3 信號傳送 (Ozaki 等人，(2000) 如前所述)。術語“介白素-21”或“IL-21”亦意指一多胜肽 (較佳哺乳動物來源的，例如，鼠類或人類 IL-21)，或是，如上下文需要，一個編碼此一多胜肽之聚核苷酸，其能與 IL-21R (較佳哺乳動物來源的，例

如，鼠類或人類IL-21R)交互作用且具有下列特徵的至少一者：(1) 一天然存在的哺乳動物IL-21或其片段的胺基酸序列，例如，序列辨識編號：212(人類)，或是其之一片段；(2)實質上與序列辨識編號：212中提出的一胺基酸序列或是其之一片段有至少85%、90%、95%、98%，或是99%同源之胺基酸序列；(3) 一胺基酸序列，其係由一天然存在的哺乳動物IL-21核苷酸序列或其之一片段所編碼(例如：序列辨識編號：211(人類)，或是其之一片段)；(4) 一胺基酸序列，其係由實質上與序列辨識編號：212或其之一片段提出的核苷酸序列具有，例如，至少85%、90%、95%、98%，或是99%同源的一核苷酸序列所編碼；(5) 一胺基酸序列，其係由一簡併一天然存在的IL-21核苷酸序列之核苷酸序列或是其之一片段所編碼；或是(6)一核苷酸序列，其係在嚴苛條件下，例如，高度嚴苛條件，與前述的核苷酸序列雜交。

術語“IL-21R活性”及類似物，(例如，“IL-21R的活性”、“IL-21/IL-21R活性”)係意指由於IL-21R結合所起始或中斷之至少一個細胞進程。IL-21R的活性包括，但不限於：(1) 與一配體(如IL-21多胜肽)交互作用，如結合；(2) 結合或活化訊息傳導(亦稱為“信號傳送”，其意指因應一特定刺激所發生的細胞內級聯)及訊息傳導分子(例如，加馬鏈(γ c)與JAK1)，及/或刺激STAT蛋白質，例如，STAT5及/或STAT3，之磷酸化及/或活化；及(3)調控免疫細胞之增殖、分化、效應細胞(effector cell)功能、細胞溶解活性、細胞素分泌，及/或存活，例如：T細胞、NK細胞、B細胞、巨噬細胞、調

控性T細胞(Tregs)與巨核細胞。

當使用於本文中，“活體外產生的抗體”意指其中所有或部份的該可變異區域(例如至少一個CDR)係在非免疫細胞選擇(例如：活體外噬菌體呈現、蛋白質晶片或可測試候選序列之與抗原結合之能力的任何其它方法)中產生的抗體。

術語“經單離的”意指實質上無其之天然環境之分子。譬如，一經單離的蛋白質為實質上無細胞性物質或得自該細胞之其它蛋白質或衍生該蛋白質之組織源。該術語亦指就藥學組成物而言，該經單離的蛋白質具充份純度或是至少70-80% (w/w)純度、至少80-90% (w/w)純度、至少90-95% (w/w)純度，或是至少95%、96%、97%、98%、99%，或是100% (w/w)純度的製劑。

用語“同一%”或“相同%”係指至少兩不同序列間之相似度。相同%可藉以下標準配向演算法而測定：例如由Altshul等人所述之the Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) ((1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10)；Needleman 等人之演算法，((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-53)；或是Meyers等人之演算法，((1988) *Comput. Appl. Biosci.* 4:11-17)。一組參數可以是具有空隙罰分為12、空隙擴大罰分為4，及移碼空隙罰分為5之Blosum 62計分矩陣。亦可使用已併入ALIGN程式(第2.0版)內之Meyers及Miller之演算法((1989) *CABIOS* 4: 11-17)，利用PAM 120殘基重量表、空隙長度罰分為12及空隙罰分為4以測定兩個胺基酸或核苷酸序列

間之相同%。該相同%通常係藉比較類似長度之序列而計算。

術語“名錄(repertoire)”意指係指全部或局部衍生自編碼至少一個免疫球蛋白編碼之至少一個序列的至少一個核苷酸序列。序列(群)可藉重鏈之V、D和J嵌段，及輕鏈之V與J嵌段的活體內重組而產生。任擇地，序列(群)可藉一細胞因應例如，活體外的刺激而發生重組時產生。任擇地，部份或所有該序列(群)可藉DNA接合法、核苷酸合成法、突變誘發，或是其它方法(參見，例如，美國專利號碼5,565,332)而獲得。一名錄可僅包括一序列或可包括數個序列，其包括在基因上不同的收集中之該等。

術語“專一性結合”、“專一地結合”及類似物，係指可形成於生理條件下具相當穩定性之複合物的兩分子。專一性結合作用與非專一性結合作用(其通常具有低親和力及中至高容量)不同之處在於具有高親和力及低至中容量的特徵。典型地，當結合常數 K_a 高於大約 $10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 時，結合作用被視為具專一性。若必要，在不會實質上影響專一性結合作用的情況下，藉改變結合條件，可減少非專一性結合作用。可藉熟練的技術人員，使用例行技術而使合適結合條件，諸如：結合蛋白質的濃度、溶液之離子強度、進行結合作用之溫度及時間、封阻劑(例如血清白蛋白、牛奶酪蛋白)之濃度等，予以改良。說明性條件係如本文中所提出的，但是本技藝中具有通常技藝的人已知之其它條件皆屬於本發明範圍。

當使用於本文中，術語“嚴苛(stringent)”、“嚴苛(stringency)”，及類似物係說明雜交與清洗條件。本發明的經單離之聚核苷酸能被使用作為雜交探針與引子，以辨認及單離出具有與揭示之聚核苷酸具有相同或相似序列之核酸。因此，以此方式單離的聚核苷酸可以用來生產IL-21R的結合蛋白質或是辨識表現此等結合蛋白質之細胞。用以辨認或單離之雜交方法包括聚合酶連鎖反應(PCR)、南方雜交、原位雜交與北方雜交，以及熟習此領域者所熟知的。

雜交反應可於不同嚴苛條件下進行。雜交反應之嚴苛性包括任二核酸分子互相雜合之困難性，以及其等在該等條件下仍維持雜交。較佳為，每一雜交之聚核苷酸係與其相對應之聚核苷酸於較低嚴苛性條件，更佳為嚴苛性條件，以及最佳為高度嚴苛性環境下雜交。嚴苛條件係該等熟悉此藝者所知道的且可在以下資料中找到，例如，*Current Protocols in Molecular Biology*，John Wiley & Sons，N.Y. (1989) 6.3.1-6.3.6。水性及非水性方法係描述在該參考資料中且任一種皆可使用。嚴苛的雜交條件之一實例為於約45℃下、在6×氯化鈉／檸檬酸鈉(SSC)中進行雜交，接著於50℃下在0.2×SSC、0.1%SDS中進行至少一次清洗。嚴苛的雜交條件亦，例如，於55℃、60℃，或是65℃下在0.2X SSC / 0.1% SDS中進行清洗予以完成。高度嚴苛條件包括，例如，於65℃下在0.5M磷酸氫二鈉 / 7% SDS中雜交，接著於65℃下在0.2X SSC / 1 % SDS中進行至少一次清洗。其他嚴苛條件之實例係顯示於下表1中：高度嚴苛條件為至少如舉例而

言，條件A-F一般嚴苛之嚴苛條件；嚴苛條件為至少如舉例而言，條件G-L一般嚴苛之嚴苛條件；以及較低嚴苛條件為至少如舉例而言，條件M-R一般嚴苛之嚴苛條件。

表 1：雜交條件

條件	雜交	雜交長度 (bp) ¹	雜交溫度與緩衝液 ²	清洗溫度與緩衝液 ²
A	DNA:DNA	> 50	65°C ; 1X SSC - 或 42°C ; 1X SSC , 50% 甲醛	65°C ; 0.3X SSC
B	DNA:DNA	< 50	T _B * ; 1X SSC	T _B * ; 1X SSC
C	DNA:RNA	> 50	67°C ; 1X SSC - 或 45°C ; 1X SSC , 50% 甲醛	67°C ; 0.3X SSC
D	DNA:RNA	< 50	T _D * ; 1X SSC	T _D * ; 1X SSC
E	RNA:RNA	> 50	70°C ; 1X SSC - 或 -50°C ; 1X SSC , 50% 甲醛	70°C ; 0.3X SSC
F	RNA:RNA	< 50	T _F * ; 1X SSC	T _F * ; 1X SSC
G	DNA:DNA	> 50	65°C ; 4X SSC - 或 -42°C ; 4X SSC , 50% 甲醛	65°C ; 1X SSC
H	DNA:DNA	< 50	T _H * ; 4X SSC	T _H * ; 4X SSC
I	DNA:RNA	> 50	67°C ; 4X SSC - 或 -45°C ; 4X SSC , 50% 甲醛	67°C ; 1X SSC
J	DNA:RNA	< 50	T _J * ; 4X SSC	T _J * ; 4X SSC
K	RNA:RNA	> 50	70°C ; 4X SSC - 或 -50°C ; 4X SSC , 50% 甲醛	67°C ; 1X SSC
L	RNA:RNA	< 50	T _L * ; 2X SSC	T _L * ; 2X SSC
M	DNA:DNA	> 50	50°C ; 4X SSC - 或 -40°C ; 6X SSC , 50% 甲醛	50°C ; 2X SSC
N	DNA:DNA	< 50	T _N * ; 6X SSC	T _N * ; 6X SSC

條件	雜交	雜交長度 (bp) ¹	雜交溫度與緩衝液 ²	清洗溫度與 緩衝液 ²
	A			
O	DNA:RNA A	> 50	55°C ; 4X SSC - 或 -42°C ; 6X SSC , 50% 甲 醛	55°C ; 2X SSC
P	DNA:RNA A	< 50	T _P * ; 6X SSC	T _P * ; 6X SSC
Q	RNA:RNA A	> 50	60°C ; 4X SSC - 或 -45°C ; 6X SSC , 50% 甲 醛	60°C ; 2X SSC
R	RNA:RNA A	< 50	T _R * ; 4X SSC	T _R * ; 4X SSC

¹ 雜交長度為參與雜交聚核苷酸之雜交區域。當要雜交一聚核苷酸至未知序列的標的聚核苷酸時，雜交長度便假定為該雜交的聚核苷酸之雜交長度。當已知序列的聚核苷酸雜交時，雜交長度便以對齊該聚核苷酸之序列，並辨識出該最佳序列互補性之區域來決定。

² SSPE (1XSSPE為0.15 M NaCl, 10 mM NaH₂PO₄, 以及 1.25 mM EDTA, pH 7.4)可取代雜交與清洗緩衝液中的SSC (1XSSC為0.15 M NaCl與15 mM 檸檬酸鈉)；清洗係於雜交完全後15分鐘後進行。

T_B*-T_R*：小於50鹼基對長度之雜交溫度應低於雜交熔點(T_m)5-10°C，其中T_m依據下列方程式決定。就長度小於18鹼基對之雜交而言，T_m(°C)= 2(A+T鹼基數目)+4(G+C鹼基數目)。就鹼基對長度介於18至49間之雜交而言，T_m(°C)=81.5+16.6(log₁₀Na⁺)+0.41(%G +C) -(600/N)，其中N為雜交鹼基數目，以及Na⁺為雜交緩衝液中鈉離子之濃度 (1X SSC中Na⁺=0.165M)。

其他聚核苷酸雜交之嚴苛條件實例係提供於以下中：Sambrook等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Chs. 9 & 11, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY(1989)，以及Ausubel等人，eds., *Current Protocols in Molecular Biology*, Sects. 2.10 & 6.3-6.4, John Wiley & Sons, Inc. (1995)，其等被併入本文中以為參考資料。

本發明的經單離之聚核苷酸可以使用作為雜交探針與引子，以辨識並單離出具編碼所揭示聚核苷酸之對偶基因的變異體的序列之DNA。對偶基因的變異體為所揭示聚核苷酸之天然存在之任擇的形式，其係編碼與該等揭示的聚核苷酸所編碼之多胜肽同一的或具有實質相似性之多胜

肽。較佳地，對偶基因的變異體具有與所揭示聚核苷酸至少90%序列同一性(更佳地，至少95%同一性；最佳地，至少99%同一性)。本發明的經單離之聚核苷酸亦可使用作為雜交探針或引子以辨識並單離出具有編碼與該等揭示的聚核苷酸同源的多胜肽之序列之DNA。此等同源物為聚核苷酸與多胜肽，其等係由與揭示之聚核苷酸與多胜肽不同物種，或相同之物種分離出之聚核苷酸與多胜肽，但是具有與該等揭示的聚核苷酸與多胜肽之顯著的序列相似性。較佳地，聚核苷酸同源物具有與該等揭示的聚核苷酸之至少大約50%的序列同一性(更佳地，至少大約75%同一性；最佳地，至少大約90%同一性)，而多胜肽同源物具有與該等揭示的結合蛋白質/多胜肽之至少大約30%的序列同一性(更佳地，至少大約45%同一性；最佳地，至少大約60%同一性)。較佳地，該等揭示的聚核苷酸與多胜肽之同源物係從哺乳動物物種單離的該等。本發明之經單離聚核苷酸可以額外地被使用作為雜交探針與引子以辨識表現本發明的結合蛋白質之細胞或組織以及其等被表現之條件。

用語“實質上如所說明的”、“實質上同一的”，及“實質上同源的”意指該有關的胺基酸或核苷酸序列(例如：CDR(群)、 V_H 或 V_L 領域)當與欲陳述之序列比較時係相同的或無實質差異(例如，經由守恆性胺基酸取代)。無實質差異包括較少的胺基酸變化，諸如在具有特定區域之5個胺基酸序列中之1或2個取代。就抗體而言，第二抗體具有相同專一性且其親和力為第一抗體親和力之至少大約50%。

與本文揭示的該等序列實質上同一的或是同源的序列亦為本申請案之一部份。於一些具體例中，序列同一性可以是約85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。任擇地，當於選擇性雜交條件(例如高度嚴苛的雜交條件)下，該等核酸嵌段可雜交至該股之互補物時，存在實質上的同一性或同源性。該等核酸可存在於全細胞內、細胞溶解產物內或以部份純化或實質上純的形式存在。

術語“治療劑”或類似物係一可治療或協助治療一醫療障礙或其之症狀的物質。治療劑可包括，但不限於：可以以能補足抗IL-21R結合蛋白質之用途的方式，調控免疫細胞或免疫反應之物質。於本發明的一個具體例中，一治療劑係一治療性抗體，例如，一抗-IL-21R抗體。於本發明的另一個具體例中，一治療劑是係一治療性結合蛋白質，例如，一抗-IL-21R奈米抗體。治療劑之非限制性實例及用途係描述於文中。

當使用於本文中，抗IL-21R結合蛋白質(例如，一抗體)的“治療有效量”係指該等結合蛋白質的量，當單一或多次劑量投藥至一個體(如人類病患)，之劑量，係有效用於治療、預防、治癒、延遲一障礙或一復發障礙之至少一個症狀、降低一障礙或一復發障礙之至少一個症狀的嚴重度，及/或改善一障礙或一復發障礙之至少一個症狀，或延長個體存活期間超過未經此治療之預期期間。

抗-IL-21R結合蛋白質

本申請案之揭示內容提供包含新穎的抗原結合片段之

新穎抗IL-21R結合蛋白質。熟悉本項技藝者所知道的許多方法皆可用於獲得結合蛋白質或其等之抗原結合片段。舉例而言，可使用重組DNA方法以生產包含抗體之抗IL-21R結合蛋白質(參見，例如，美國專利號碼4,816,567)。亦可根據已知方法藉融合瘤之產生而製成單株抗體(見，例如Kohler and Milstein(1975) *Nature*, 256: 495-499)。然後使用標準方法，諸如：酵素連結免疫吸附分析(ELISA)及表面電漿子共振(BIACORE™)分析，篩檢以此方式所形成之融合瘤以鑑定可產生能夠與特定抗原專一性結合之抗體的一或多種融合瘤。任何形式之特定抗原皆可作為免疫原，例如：重組型抗原、天然存在的形式、任何變異體或其之片段，以及其之抗原性胜肽。

製造包含抗體之結合蛋白質之一個例示性方法包括篩選蛋白質表現存庫，例如噬菌體或核糖體呈現存庫。噬菌體呈現技術係描述在，例如以下資料中：美國專利號碼5,223,409；Smith (1985) *Science* 228:1315-17；Clackson 等人，(1991) *Nature* 352:624-28；Marks 等人，(1991) *J. Mol. Biol.* 222:581-97；以及國際申請案公開號WO 92/018619；WO 91/017271；WO 92/020791；WO 92/015679；WO 93/001288；WO 92/001047；WO 92/009690；和WO 90/002809。

除使用該等呈現存庫之外，可使用特定抗原來免疫一種非人類動物，例如，石蟹獼猴、雞，或是嚙齒目動物(諸如小鼠、倉鼠或大鼠)。於一個具體例中，該非人類動物包

括人類免疫球蛋白基因之至少一部份。舉例而言，可使用人類Ig基因座(loci)之大片段予以工程化小鼠抗體製造不足之小鼠品系。使用該融合瘤技術，可生產並選擇衍生自該等具有所欲專一性之基因的抗原專一性單株結合蛋白質(參見，例如，XENOMOUSE™ (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA); Green 等人，(1994) *Nat. Genet.* 7:13-21；美國專利號碼 7,064,244；以及國際申請案公開號 WO 96/034096和WO 96/033735)。

於本發明的一個具體例中，該等結合蛋白質是一單株抗體，其係得自於一種非人類動物，以及接而使用本項技藝中所熟知的重組DNA技術使其經修飾(例如：人化的、去免疫化，或是嵌合型)。製造嵌合型抗體之多種方法業經描述(參見，例如：Morrison 等人，(1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81(21):6851-55；Takeda 等人，(1985) *Nature* 314(6010):452-54；美國專利號碼4,816,567與4,816,397；歐洲申請案公開號EP 0 171 496與EP 0 173 494；以及英國專利號碼GB 2 177 096)。亦可使用，例如可表現人類重鏈及輕鏈基因但是不能表現內源性小鼠免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因之基因轉殖的小鼠以產生人化結合蛋白質。Winter(美國專利號碼5,225,539)描述可用以製造本文中說明的人化結合蛋白質之例示性CDR移植方法。一特定人類結合蛋白質之所有CDR可用一個非人類CDR之至少一部份予以取代，或僅部份該等CDR可以用非人類CDR予以取代。僅必需取代使該人化結合蛋白質與預定抗原結合所需之CDR數

目。

可藉由用來自人類F_V可變異領域之均等的序列取代未直接涉及抗原結合之F_V可變異領域的序列而產生人化結合蛋白質或其片段。產生人化結合蛋白質或其片段之例示性方法係藉以下而提供：例如：Morrison (1985) *Science* 229:1202-07；Oi 等人，(1986) *BioTechniques* 4:214；以及；美國專利號碼5,585,089；5,693,761；5,693,762；5,859,205；和6,407,213。該等方法包括單離、操作，及表現編碼得自重鏈或輕鏈中之至少一者的所有或部份免疫球蛋白F_V可變異領域之核酸序列。如同以上說明的，此等核酸可得自能產生抗預定標的之抗體的融合瘤，以及其他來源。編碼該人化的抗體分子之重組型DNA接而能被選殖至合適表現載體內。

於某些具體例中，可藉守恆性取代、一致性序列取代、生殖系列取代及／或回復突變之導入而改良人化結合蛋白質。可藉本項技藝已知之幾種技術中之任一種而製成此等經改變之免疫球蛋白分子(參見，例如：Teng 等人，(1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:7308-73；Kozbor 等人，(1983) *Immunol. Today* 4:7279；Olsson 等人，(1982) *Meth. Enzymol.* 92:3-16)；國際申請案公開號WO 92/006193；以及歐洲專利案號碼EP 0 239 400)。

亦可藉人類T細胞抗原決定位之特定刪失或藉國際申請案公開號WO 98/52976及WO 00/34317中所揭示之“去免疫化”方法而修飾一結合蛋白質或其之片段。簡言之，可分

析結合蛋白質(例如，舉例而言，一衍生自一抗體的結合蛋白質)之重鏈及輕鏈可變異領域之可結合至MHC第II類的胜肽；這些胜肽代表潛在的T細胞抗原決定位(如，例如，國際申請案公開號WO 98/052976與WO 00/034317中所定義)。就潛在的T細胞抗原決定位之檢測而言，可施用稱為“胜肽結構預測線索法(peptide threading)”之電腦模擬方法，以及此外，如國際申請案公開號WO 95/52976及WO 00/34317中所說明的，存在於V_H及V_L序列中的要素可搜尋人類MHC第II類結合胜肽之資料庫。此等要素可結合至18種主要MHC第II類DR異型中之任一種，以及因而，可構成潛在的T細胞抗原決定位。檢測到的潛在T細胞抗原決定位能藉取代該等可變異領域中之少數胺基酸殘基或藉單一胺基酸取代予以消除。典型地，進行守恆性取代。通常，但並非絕對，可使用與人類生殖系列抗體序列中之一位置共有的一胺基酸。人類生殖系列序列係揭示於以下之中，例如：Tomlinson 等人，(1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-98；Cook 等人，(1995) *Immunol. Today* 16(5):237-42；Chothia 等人，(1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817；以及Tomlinson 等人，(1995) *EMBO J.* 14:4628-38。V BASE目錄提供人類免疫球蛋白可變異區域序列之綜合目錄（由Tomlinson 等人彙編，MRC Centre for Protein Engineering，Cambridge，UK）。此等序列可作為人類序列，例如架構區域及CDR，之來源。亦可使用一致性人類架構區域，如，例如，美國專利號碼6,300,064中所說明的。

於某些具體例中，一結合蛋白質可含有一經改變免疫球蛋白守恆或F_C區域。舉例而言，根據本文中的教示所生產之結合蛋白質可以更強或更具專一性地結合至效應分子，例如，補體及/或Fc受體，該等效應分子可控制該結合蛋白質之幾種免疫功用，諸如：效應細胞活性、溶胞作用、補體媒介之活性、結合蛋白質清除率，及結合蛋白質半生期。可結合至一結合蛋白質(例如IgG抗體)之F_C區域的典型F_C受體包括，但不限於以下之受體：F_CγRI、F_CγRII，及F_CRn亞型，其包括此等受體之對偶基因變異體或任擇的剪接形式。F_C受體係在，例如：Ravetch and Kinet (1991) *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92；Capel 等人，(1994) *Immunomethods* 4:25-34；與de Haas 等人，(1995) *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41中有評論。就額外之結合蛋白質/抗體生產技術，參見，例如，*Antibodies: A Laboratory Manual* (1988) Harlow 等人，eds.，Cold Spring Harbor Laboratory。本發明未必受限於一結合蛋白質或一抗體之任何特定來源、生產法或其他特別特徵。

包含抗體(免疫球蛋白)之結合蛋白質典型地為由各具大概25 kDa之兩輕(L)鏈及各具大概50 kDa之兩重(H)鏈所組成的四聚合醣化蛋白質。在抗體內可找到兩種輕鏈，亦即拉目達(λ)及卡巴(κ)。根據重鏈之守恆領域的胺基酸序列，可將免疫球蛋白分成5種主要的種類：A、D、E、G，及M，且其中一些可進一步分成亞型(同型物)，例如：IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁，及IgA₂。各輕鏈包括一個N-端可

變異(V)領域(V_L)及一個守恆(C)領域(C_L)。各重鏈包括一個N-端V領域(V_H)、3或4個C領域(C_{HS})，及一個樞紐區域。最接近 V_H 之該CH結構域稱為CH1。該等 V_H 及 V_L 領域係由4個相當守恆的序列之區域，稱為架構區域(FR1、FR2、FR3，及FR4)，所組成，該等架構區域可形成3個高度可變異序列之區域(稱為CDRs)所需的架構。該等CDR含有大部份可進行該抗體與抗原之專一性交互作用的殘基。CDR在文中稱為CDR1、CDR2，及CDR3。在該重鏈上之CDR成份在文中稱為H1、H2，及H3(在文中亦分別稱為CDR H1、CDR H2，和CDR H3)，而在該輕鏈上之CDR成份在文中稱為L1、L2，及L3(在文中亦分別稱為CDR L1、CDR L2，和CDR L3)。

CDR3典型地為該抗原結合位址內之最大分子多樣性的來源。例如CDR H3可以短如兩個胺基酸殘基或大於26個胺基酸。不同的免疫球蛋白種類之次單元結構及三維構形係本技藝所熟知的。就抗體結構之評論而言，參見，例如，Harlow 等人，(1988)如前所述。熟悉本項技藝者瞭解各次單元結構，例如 C_H 、 V_H 、 C_L 、 V_L 、CDR，及/或FR結構，包含活性片段，例如可以與該抗原結合之 V_H 、 V_L 或CDR次單元之部份，亦即該抗原結合性片段或，例如可結合至，例如 F_C 受體及／或補體及／或將活化 F_C 受體及／或補體之該 C_H 次單元之部份。該等CDRs典型地稱為Kabat CDRs (如於Kabat 等人，(1991)中所說明的，如前所述)。描述該抗原結合位址之特徵的另一標準係指如，例如：Chothia 等人，(1992)如前所述，與Tomlinson 等人，(1995)如前所述，

所說明的高度可變異環。又另一標準為由 Oxford Molecular's AbM 抗體模擬軟體所使用之“AbM”定義(一般而言, 見, 例如, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains* in: *Antibody Engineering* (2001) Duebel and Kontermann eds., Springer-Verlag, Heidelberg)。關於 Kabat CDRs 所說明的具體例可任擇地使用相似的關於 Chothia 高度可變異環或經 AbM 定義之環所說明的關係予以執行。

由 Fab 片段係由 V_H - C_{H1} 及 V_L - C_L 領域所構成, 該等領域係藉由介於守恆區之間的雙硫鍵共價地予以連結。 F_v 片段較小且係由非共價連結之 V_H 及 V_L 領域所構成。為了克服非共價連結領域解離之趨勢, 可建構 scF_v 。該 scF_v 含有可以使 (1) V_H 之 C-端與 V_L 之 N-端連接或使 (2) V_L 之 C-端與 V_H 之 N-端連接的可撓性多胜肽。一個 15 員 $(Gly_4Ser)_3$ 胜肽可作為一連接子, 但是其它連接子在本項技藝中係已知的。

抗體基因的序列在總成及體細胞突變後是高度變異的, 且這些變異基因經估計可編碼 10^{10} 個不同抗體分子 (*Immunoglobulin Genes* (第2版) Jonio 等人, eds., Academic Press, San Diego, CA,)。

於本發明的某些具體例中, 該結合蛋白質是一單一領域的結合蛋白質。單一領域的結合蛋白質包括結合蛋白質, 其中該等 CDRs 是一單一領域多胜肽的部分。實例包括, 但不限於, 重鏈結合蛋白質、天然缺乏輕鏈的結合蛋白質、衍生自慣例的 4 鏈抗體之單一領域的結合蛋白質、經

工程化的結合蛋白質，以及單一領域蛋白質骨架，除了衍生自抗體的該等之外。單一領域的結合蛋白質包括本技藝所知道的任一者，以及任何未來決定的或未來獲知的單一領域的結合蛋白質。

單一領域的結合蛋白質可以衍生自任何物種，包括，但不限於：小鼠、人類、駱駝、美洲駝、魚、鯊魚、山羊、兔、雞，以及牛。於本發明的一個態樣中，該單一領域的結合蛋白質能衍生自於魚中發現的免疫球蛋白之一可變異區域，例如，舉例而言，其係衍生自鯊魚血清中發現的已知為新穎抗原受體(NAR)之免疫球蛋白同型物。生產衍生自NAR的一可變異區域("IgNARs")的單一領域結合蛋白質的方法係說明於例如，國際申請案公開號WO 03/014161和Streltsov (2005) *Protein Sci.* 14(11):2901-09之中。單一領域的結合蛋白質也包括天然存在的單一領域的結合蛋白質，其係本技藝所知道為缺乏輕鏈的重鏈抗體。此衍生自一天然缺乏一輕鏈的重鏈抗體之可變異領域於本文中已知為一種VHH，或是一種奈米抗體，以令其與4鏈的免疫球蛋白之慣例的V_H 作區分。此一VHH分子可衍生自在駱駝科物種，例如駱駝、美洲駝、單峰駝、羊駝及南美野生羊駝，中所取得之抗體，以及有時稱為駱駝動物或駱駝動物化可變異領域(參見，例如，Muyldermans (2001) *J. Biotechnol.* 74(4):277-302，其被併入本文中以作為參考資料)。除了駱駝科家族的該等之外的其他物種亦可以生產天然缺乏輕鏈的重鏈結合蛋白質。VHH分子比IgG分子小大約10倍。其等

係單一多胜肽且非常安定，耐極端的pH與溫度條件。而且，其等對蛋白酶之作用有抗性，此並非慣例的抗體的情況。而且，VHH之活體外的表現能生產高產率、正確折疊的官能性VHH。此外，於駱駝動物產生的結合蛋白質會辨識除了經由抗體存庫活體外產生的抗體或是經由除了駱駝動物之外的其他哺乳動物之免疫作用產生的抗體所辨識的該等之外的抗原決定位(參見，例如，國際申請案公開號WO 97/049805與WO 94/004678，其等被併入本文中以作為參考資料)。

“雙專一性”或“雙官能性”結合蛋白質為具有兩不同重／輕鏈對及兩不同結合部份之人造雜交結合蛋白質。雙專一性結合蛋白質可藉各種方法製成，其包括融合瘤之融合或是成Fab'片段的連接(參見，例如，Songsivilai and Lachmann (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-21；Kostelny等人，(1992) *J. Immunol.* 148:1547-53)。於一個具體例中，該雙專一性結合蛋白質係包含一第一結合領域多胜肽，例如：Fab'片段，其係經由一免疫球蛋白守恒區而連結至一第二結合領域多胜肽。

如本發明的另一個的結合蛋白質能包含，舉例而言，一結合領域-免疫球蛋白融合蛋白質，其包括融合或用其他方法連接至一免疫球蛋白樞紐或樞紐作用區多胜肽的一結合領域多胜肽，該結合領域多胜肽接著經融合或用其他方法與非C_{H1}之含一或多個得自免疫球蛋白重鏈之天然或經工程化的守恒區的區域連接，舉例而言：IgG及IgA之C_{H2}

及C_H3區域或IgE之C_H3及C_H4區域(參見，例如，美國專利公開案2005/0136049，其被併入本文中以作為參考資料，以得到完整的說明)。該結合領域-免疫球蛋白融合蛋白質可進一步包括一包含經融合或用其他方法與該樞紐區多胜肽連接之天然或經工程化的免疫球蛋白重鏈C_H2守恆區多胜肽(或就全部或局部衍生自IgE之建構物而言係為C_H3)，及經融合或用其他方法與該C_H2守恆區多胜肽(或就全部或局部衍生自IgE之建構物而言係為C_H3)連接之天然或經工程化之免疫球蛋白重鏈C_H3守恆區多胜肽(或就全部或局部衍生自IgE之建構物而言係為C_H4)的區域。典型地，此等結合領域-免疫球蛋白融合蛋白質可具有至少一種選自以下所組成之群組的免疫活性：經抗體依賴性細胞媒介之細胞毒殺(ADCC)、補體結合，及／或結合至一目標，例如一標的抗原，例如：人類IL-21R。

本發明的結合蛋白質也可包含胜肽模擬物(mimetics)。類似物為可模擬蛋白質二級結構之元素的含胜肽分子(參見，舉例而言，Johnson 等人，*Peptide Turn Mimetics in Biotechnology and Pharmacy* (1993) Pezzuto 等人，eds.，Chapman and Hall，New York，其之全部內容被併入本文中以作為參考資料)。該胜肽模擬物之使用的背後優先原因在蛋白質之胜肽主鏈存在之主要功用為將胺基酸側鏈定向，以此方式來促進分子交互作用，諸如抗體與抗原間之分子交互作用。已預期胜肽模擬物可以進行與天然分子類似之分子交互作用。可使用這些原理以工程化不僅

具有文中揭示之該等目標胜肽的許多自然性質且具有經改變且潛在性改良之特徵的二代分子。

其他的適用於實施本發明之結合蛋白質的具體例包括融合蛋白質。此等分子通常具有於N-或C-端與所有或一部份的第二多胜肽或蛋白質連接之所有或大部份指引胜肽，例如IL-21R或抗IL-21R抗體。舉例而言，融合蛋白質可使用得自其他物種的前導(或訊息)序列以使一蛋白質在異源型宿主內呈現重組表現。舉例而言，本發明的該等結合蛋白質以及其等之抗原結合片段的胺基酸序列，或是編碼胺基酸序列的核酸序列，其係包含一前導(或訊息)序列，可以選自於序列辨識編號：87-109與239-248。另一有用的融合作用包括加入一免疫活性領域，諸如一結合蛋白質抗原決定位，以促進該融合蛋白質之純化。包含一分裂位址或接近該融合接合處之可促進純化後外源多胜肽之移除。其他有用之融合作用包括官能性領域，諸如酶之活性位址、醣化領域、細胞指引信號或穿膜區域，之連接。可併入融合蛋白質內之蛋白質或胜肽之實例包括，但不限於，細胞生長抑制性蛋白質、殺細胞性蛋白質、前細胞凋亡劑、抗血管生成劑、激素、細胞素、生長因子、胜肽藥物、抗體、抗體之Fab片段、抗原、受體蛋白質、酶、凝集素、MHC蛋白質、細胞黏連蛋白質及結合性蛋白質。產生融合蛋白質之方法為熟悉本項技藝者所熟知。可，例如藉化學附著法，使用雙官能性交聯劑，藉該完整的融合蛋白質之從新合成法或藉使可將編碼該指引胜肽之DNA序列與可將該第

二胜肽或蛋白質之DNA序列連接，繼而表現該完整的融合蛋白質，而製成此等蛋白質。

於一個具體例中，指引胜肽，舉例而言，IL-21R，係與含兩守恒區領域及一樞紐區域，但無可變異區域之免疫球蛋白重鏈守恒區(諸如F_C片段)融合(見，例如美國專利第6,018,026號及第5,750,375號，其皆在此併入本案以為參考資料)。該F_C區域可以是天然存在的F_C區域或可以經改變以改良特定性質，諸如治療特性、循環時間、減少的凝集性等。與F_C區域融合之胜肽及蛋白質典型地展現出比未經融合之對應物更大的活體內半生期。此外，與F_C區域融合之作用可以使該融合多胜肽進行二聚合作用／多聚合作用。

本發明的一個態樣係包含結合IL-21R的結合蛋白質以及其等之抗原結合片段。本揭示係提供衍生自人類免疫球蛋白基因存庫之新穎CDR。用於攜帶CDR之蛋白質結構通常為抗體重鏈或輕鏈或其一部份，其中該CDR係座落於與天然存在之CDR相關的區域內。可變異領域之結構及位置可以是如Kabat 等人，((1991)如前所述)所說明的方式決定。

本發明的結合蛋白質(以及其等之抗原結合片段)之例示性具體例係被辨識為AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，以及L23-L25。本發明的抗IL-21R結合蛋白質之DNA與胺基酸序列的一些非限制性例示性具體例係於序列辨識編號：5-195、213-229，以及239-248中提出。本發明的抗IL-21R結合蛋白質之DNA與胺基酸序列的一些例示性具體例，包

括其等之scFv片段、 V_H 與 V_L 領域，以及CDRs，以及其等目前的密碼與先前的名稱係於第17-25圖，以及表2A與2B內提出。

表 2A:目前的抗體密碼與先前的名稱之相關性

目前的密碼	先前的名稱
AbA	VHP/VL2
AbB	VHP/VL3
AbC	VHP/VL11
AbD	VHP/VL13
AbE	VHP/VL14
AbF	VHP/VL17
AbG	VHP/VL18
AbH	VHP/VL19
AbI	VHP/VL24
AbJ	VH3/VLP
AbK	VH3/VL3
AbL	VH3/VL13
AbM	VH6/VL13
AbN	VH6/VL24
AbO	VHP/VL16 ; VHPTM/VL16
AbP	VHP/VL20 ; VHPTM/VL20
AbQ	VH3/VL2 ; VH3DM/VL2
AbR	VH3/VL18 ; VH3DM/VL18
AbS	VHP/VL6 ; VHPTM/VL6 ; VL6
AbT	VHP/VL9 ; VHPTM/VL9 ; VL9
AbU	VHP/VL25 ; VHPTM/VL25
AbV	VH3TM/VL2
AbW	VH3TM/VL18
AbX	VHPDM/VL9
AbY	VHPg4/VL9
AbZ	VHPWT/VL9

表 2B:本發明的例示性結合蛋白質之 V_H 與 V_L 領域、scFv，
以及 CDRs 的胺基酸與核苷酸序列

區域	類型	H3 序列 辨識	H4 序列 辨識	H5 序列 辨識	H6 序列 辨識	L1 序列 辨識
V_H	AA	編號:14	編號:16	編號:18	編號:20	編號:6
V_L	AA	編號:10	編號:10	編號:10	編號:10	編號:22
scFv	AA	編號: 110	編號: 112	編號: 114	編號: 116	編號: 118
CDR H1	AA	編號: 163	編號: 163	編號: 163	編號: 163	編號: 163
CDR H2	AA	編號: 164	編號: 164	編號: 164	編號: 164	編號: 164
CDR H3	AA	編號: 165	編號: 166	編號: 167	編號: 168	編號: 169
CDR L1	AA	編號: 194	編號: 194	編號: 194	編號: 194	編號: 194
CDR L2	AA	編號: 195	編號: 195	編號: 195	編號: 195	編號: 195
CDR L3	AA	編號: 170	編號: 170	編號: 170	編號: 170	編號: 171
V_H	DNA	編號:13	編號:15	編號:17	編號:19	編號:5
V_L	DNA	編號:9	編號:9	編號:9	編號:9	編號:21
scFv	DNA	編號: 109	編號: 111	編號: 113	編號: 115	編號: 117

表 2B (待續的)

區域	類型	L2 序列 辨識	L3 序列 辨識	L4 序列 辨識	L5 序列 辨識	L6 序列 辨識
V _H	AA	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6
V _L	AA	編號：24	編號：26	編號：28	編號：30	編號：32
scFv	AA	編號： 120	編號： 122	編號： 124	編號： 126	編號： 128
CDR H1	AA	編號： 163	編號： 163	編號： 163	編號： 163	編號： 163
CDR H2	AA	編號： 164	編號： 164	編號： 164	編號： 164	編號： 164
CDR H3	AA	編號： 169	編號： 169	編號： 169	編號： 169	編號： 169
CDR L1	AA	編號： 194	編號： 194	編號： 194	編號： 194	編號： 194
CDR L2	AA	編號： 195	編號： 195	編號： 195	編號： 195	編號： 195
CDR L3	AA	編號： 172	編號： 173	編號： 174	編號： 175	編號： 176
V _H	DNA	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5
V _L	DNA	編號：23	編號：25	編號：27	編號：29	編號：31
scFv	DNA	編號： 119	編號： 121	編號： 123	編號： 125	編號： 127

表 2B (待續的)

區域	類型	L8 序列 辨識	L9 序列 辨識	L10 序 列辨識	L11 序 列辨識	L12 序列 辨識
V _H	AA	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6
V _L	AA	編號： 34	編號： 36	編號： 38	編號： 40	編號：42
scFv	AA	編號： 130	編號： 132	編號： 134	編號： 136	編號： 138
CDR H1	AA	編號： 163	編號： 163	編號： 163	編號： 163	編號： 163
CDR H2	AA	編號： 164	編號： 164	編號： 164	編號： 164	編號： 164
CDR H3	AA	編號： 169	編號： 169	編號： 169	編號： 169	編號： 169
CDR L1	AA	編號： 194	編號： 194	編號： 194	編號： 194	編號： 194
CDR L2	AA	編號： 195	編號： 195	編號： 195	編號： 195	編號： 195
CDR L3	AA	編號： 177	編號： 178	編號： 179	編號： 180	編號： 181
V _H	DNA	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5
V _L	DNA	編號： 33	編號： 35	編號： 37	編號： 39	編號：41
scFv	DNA	編號： 129	編號： 131	編號： 133	編號： 135	編號： 137

表 2B (待續的)

區域	類型	L13 序 列辨識	L14 序 列辨識	L15 序 列辨識	L16 序列 辨識	L17 序 列辨識
V _H	AA	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6
V _L	AA	編號： 44	編號： 46	編號： 48	編號：50	編號：52
scFv	AA	編號： 140	編號： 142	編號： 144	編號： 146	編號： 148
CDR H1	AA	編號： 163	編號： 163	編號： 163	編號： 163	編號： 163
CDR H2	AA	編號： 164	編號： 164	編號： 164	編號： 164	編號： 164
CDR H3	AA	編號： 169	編號： 169	編號： 169	編號： 169	編號： 169
CDR L1	AA	編號： 194	編號： 194	編號： 194	編號： 194	編號： 194
CDR L2	AA	編號： 195	編號： 195	編號： 195	編號： 195	編號： 195
CDR L3	AA	編號： 182	編號： 183	編號： 184	編號： 185	編號： 186
V _H	DNA	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5
V _L	DNA	編號： 43	編號： 45	編號： 47	編號：49	編號：51
scFv	DNA	編號： 139	編號： 141	編號： 143	編號： 145	編號： 147

表 2B (待續的)

區域	類型	L18 序列辨識	L19 序列辨識	L20 序列辨識	L21 序列辨識	L23 序列辨識
V _H	AA	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6	編號：6
V _L	AA	編號：54	編號：56	編號：58	編號：60	編號：62
scFv	AA	編號：150	編號：152	編號：154	編號：156	編號：158
CDR H1	AA	編號：163	編號：163	編號：163	編號：163	編號：163
CDR H2	AA	編號：164	編號：164	編號：164	編號：164	編號：164
CDR H3	AA	編號：169	編號：169	編號：169	編號：169	編號：169
CDR L1	AA	編號：194	編號：194	編號：194	編號：194	編號：194
CDR L2	AA	編號：195	編號：195	編號：195	編號：195	編號：195
CDR L3	AA	編號：187	編號：188	編號：189	編號：190	編號：191
V _H	DNA	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5	編號：5
V _L	DNA	編號：53	編號：55	編號：57	編號：59	編號：61
scFv	DNA	編號：149	編號：151	編號：153	編號：155	編號：157

表 2B (待續的)

區域	類型	L24 序列辨識	L25 序列辨識
V _H	AA	編號：6	編號：6
V _L	AA	編號：64	編號：66
ScFv	AA	編號：160	編號：162
CDR H1	AA	編號：163	編號：163
CDR H2	AA	編號：164	編號：164
CDR H3	AA	編號：169	編號：169
CDR L1	AA	編號：194	編號：194
CDR L2	AA	編號：195	編號：195
CDR L3	AA	編號：192	編號：193
V _H	DNA	編號：5	編號：5
V _L	DNA	編號：63	編號：65
scFv	DNA	編號：159	編號：161

本發明的抗IL-21R結合蛋白質可以包含抗體守恆區或其等之部分。舉例而言， V_L 領域可以於其C-端處與輕鏈守恆領域(如 C_k 或 C_λ)連接。類似地， V_H 領域或其部份可以與一重鏈(例如IgA、IgD、IgE，及IgM)的所有或部份，及任何同型物亞型連接。守恆區係本技藝所知道的(參見，例如，Kabat 等人，(1991)如前所述)。因此，屬於本發明範圍之結合蛋白質包括與本項技藝所熟知的守恆區結合之 V_H 及 V_L 領域或其部份。

某些具體例係包含AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21，及/或L23-L25之 F_V 片段的 V_H 領域、 V_L 領域或其等之組合。進一步的具體例包含來自 V_H 和 V_L 領域的1、2、3、4、5或6個CDR。其之CDR序列係相同於，或是相似於(亦即，無實質地與之不同的)序列辨識編號：5-195、213-229，以及239-248中提出的該等序列內存在的一或多個CDR序列之結合蛋白質係包含於本發明的範疇內。

於某些具體例中， V_H 及/或 V_L 領域可以是生殖系列化的，亦即，此等領域的FR係使用慣例的分子生物學技術予以突變以配合藉該等生殖系列細胞所產生之架構區域。於其他的具體例中，該等FR序列保持與一致性生殖系列序列相異。

於一個具體例中，使用突變誘發作用以製造更類似一或多種生殖系列序列之結合蛋白質。此可以經由體突變誘發作用或經由易出錯PCR (error prone PCR)將突變導入一

結合蛋白質(例如一抗體)之FR內。可藉根據VBASE資料庫(MRC Center for Protein Engineering, UK)以進行之胺基酸及核酸序列對齊而辨識該等V_H及V_L領域之生殖系列序列。VBASE為彙編自超過一千種已公開序列(其包括GENBANK[®]與EMBL資料庫之最近發佈的序列)之所有人類生殖系列可變異區域序列的綜合目錄。在一些具體例中,使scF_{VS}之FR突變以與VBASE資料庫中最接近之配對物一致,且使該等CDR部份保持完整。

於某些具體例中,本發明的結合蛋白質專一地與AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21,或是L23-L25所辨識的抗原決定位相同的抗原決定位,藉此其等競爭性抑制AbA-AbZ、H3-H6、L1-L6、L8-L21,或是L23-L25結合至人類IL-21R。可以在競爭性結合分析中測定此等結合蛋白質。於一個具體例中,此等結合蛋白質針對人類IL-21R的該結合常數(K_A)是至少 $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。可使用本項技藝中已知之技術,諸如ELISA、生物感測器技術(諸如生物專一性交互作用分析)或其它技術(其包括本申請案中所述之技術),測定結合親和力。

預期到本發明的結合蛋白質可結合其他的蛋白質,例如,舉例而言,包含IL-21R的所有或部份之重組型蛋白質。

熟悉此藝者會瞭解可使用該等所揭示結合蛋白質以檢測、測定,及/或抑制稍不同於IL-21R之蛋白質。舉例而言,此等蛋白質可以是IL-21R之同源物。已預期抗IL-21R抗體可結合之蛋白質所包含之序列與序列辨識編號:2或4

中所提出之序列內之具至少100、80、60、40或20個相鄰胺基酸的任何序列具至少約60%、70%、80%、90%、95%或更高同一性。

除了序列同源性分析外，可進行抗原決定位製圖(見，例如*Epitope Mapping Protocols* (1996) Morris ed., Humana Press)，及二級與三級結構分析以鑑定藉目前揭示之結合蛋白質及其與抗原之複合物所假設之特定3D結構。此等方法包括，但不限於：X射線結晶學(Engstem(1974) *Biochem. Exp. Biol.*, 11:7-13)及本文的結合蛋白質之實際代表的電腦模擬(Fletterick 等人，(1986) *Computer Graphics and Molecular Modeling* , in *Current Communications in Molecular Biology* , Cold Spring Harbor Laboratory , Cold Spring Harbor , NY)。

本揭示係提供提供一種獲得抗IL-21R結合蛋白質之方法。該方法包含產生具有經改變本文中所揭示的該等序列之V_H及／或V_L序列(群)的結合蛋白質。可藉熟練的技術人員使用本項技藝已知之技術而衍生此等結合蛋白質。舉例而言，可將胺基酸取代作用、刪失作用或加入作用導入FR及／或CDR區域中。FR變化通常用以改良該等結合蛋白質之安定性及免疫原性，而CDR變化典型上用以增加一結合蛋白質對其抗原之親和力。可藉改變一或多個CDR序列並測定該結合蛋白質對其目標之親和力而測試可增加親和力之變化(參見，例如，*Antibody Engineering* (2nd ed. 1995) Borrebaeck ed., Oxford University Press)。

其CDR序列與下列提出的序列無實質地不同或是包括下列序列的結合蛋白質係屬於本發明範疇：序列辨識編號：5-195、213-229，以及239-248。典型地，此無實質差異係涉及用一具有相似的電荷、疏水或立體化學特性之胺基酸進行胺基酸取代。與CDR區域不同，亦可進行FR區域內之更大程度的取代，只要該等取代作用不會不利地影響(例如與未經取代之結合蛋白質比較，減少超過50%之親和力)該結合蛋白質之結合性質。也可進行取代作用以將該結合蛋白質生殖系列化或將該抗原結合位址安定化。

守恆性修飾可生產具有類似於得自此等修飾作用之分子的官能性及化學性之分子。反之，可藉選擇該胺基酸序列中之取代基而實質修飾該等分子之官能性及／或化學特性，該等取代基在對於維持以下之作用有顯著差異：(1)在該取代區域中之分子主鏈的結構，例如呈薄片或螺旋構形，(2)於目標部位之分子的電荷或疏水性或(3)分子之大小。

舉例而言，“守恆性胺基酸取代”可涉及以非天然殘基取代天然胺基酸殘基，藉此對於該位置之胺基酸殘基的極性或電荷幾乎沒有影響(參見，例如，MacLennan 等人，(1998) *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 643:55-67；Sasaki 等人，(1998) *Adv. Biophys.* 35:1-24)。

在取代作用為所欲的情況下，可由熟悉本項技藝者測定所欲胺基酸取代基(不論守恆性或非守恆性)。舉例而言，可使用胺基酸取代基以鑑定該分子序列之重要殘基，或增

加或降低文中所述該等分子之親和力。代表性胺基酸取代基包括，但不限於：表3中所提出之取代基。

表 3： 例示性胺基酸取代

原有殘基	例示性的取代	更多的守恆性取代
Ala (A)	Val , Leu , Ile	Val
Arg (R)	Lys , Gln , Asn	Lys
Asn (N)	Gln	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser , Ala	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Gly (G)	Pro , Ala	Ala
His (H)	Asn , Gln , Lys , Arg	Arg
Ile (I)	Leu , Val , Met , Ala , Phe , 正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸 , Ile , Val , Met , Ala , Phe	Ile
Lys (K)	Arg , 1,4-二胺基-丁酸 , Gln , Asn	Arg
Met (M)	Leu , Phe , Ile	Leu
Phe (F)	Leu , Val , Ile , Ala , Tyr	Leu
Pro (P)	Ala , Gly	Gly
Ser (S)	Thr , Ala , Cys	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr , Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp , Phe , Thr , Ser	Phe
Val (V)	Ile , Met , Leu , Phe , Ala , 正白胺酸	Leu

於某些具體例中，守恆性胺基酸取代亦包括典型藉化學胜肽合成法(而非在生物系統中進行之合成法)而併入之非天然存在的胺基酸殘基。

於一個具體例中，該製造變異型V_H領域之方法包括加入、刪失或取代所揭示V_H領域中之至少一個胺基酸，或合

併所揭示V_H領域與至少一個V_L領域，並測試用於IL-21R結合或IL-21R/IL-21活性之調控作用的變異型V_H領域。

一種製造變異型V_L領域之類似方法包括加入、刪失或取代所揭示V_L領域中之至少一個胺基酸，或使所揭示之V_L領域與至少一個V_H領域組合，並測試用於IL-21R結合或IL-21R活性之調控作用的變異型V_L領域。

於一些例示性具體例中，該等抗IL-21R結合蛋白質可藉化學交聯法或重組法而予以連接至一蛋白質(例如白蛋白)。亦可以使用美國專利號碼4,640,835；4,496,689；4,301,144；4,670,417；4,791,192；與4,179,337中提出之方式使所揭示之結合蛋白質與各種非蛋白質狀聚合物(例如聚乙二醇、聚丙二醇或聚氧化烯烴)連接。該等結合蛋白質可藉與，例如聚合物共價結合而經化學性修飾以增加其在血液循環中之半生期。例示性聚合物及連接方法係示於美國專利號碼4,766,106；4,179,337；4,495,285；與4,609,546之中。

該等揭示的結合蛋白質可經修飾以改變其醣化作用；亦即，至少一種碳水化合物部分可經刪除或加入至該結合蛋白質內。可藉改變胺基酸序列以刪除或產生本項技藝中已為吾人熟知之醣化作用一致性位址而進行該等醣化作用位址的刪失作用或加入作用。添加碳水化合物部分之另一種方法為醣苷與該等結合蛋白質(例如抗體)之胺基酸殘基的化學或酵素性偶合(參見，例如，國際申請案公開號WO 87/05330及Aplin 等人，(1981) *CRC Crit. Rev. Biochem.*

22:259-306)。亦可化學或酵素性方法以進行碳水化合物部分之移除(參見，例如，Hakimuddin 等人，(1987) *Arch. Biochem. Biophys.* 259:52; Edge 等人，(1981) *Anal. Biochem.* 118:131；以及 Thotakura 等人，(1987) *Meth. Enzymol.* 138:350)。修飾碳水化合物結構可以是較佳的，因Fc領域內之胺基酸的改變可以高一種藥學組成物之免疫原性(參見，例如，國際申請案公開號WO 2008/052030)。針對免疫球蛋白分子，已經顯示出連接N-連接的碳水化合物至CH2領域的Asn-297對於ADCC活性是關鍵性的。其之酵素性或經由N-連接的一致性位址之突變的移除導致幾乎沒有或完全沒有ADCC活性。於醣蛋白內，碳水化合物可連接至三胜肽要素 Asn-X-Thr/Ser的天冬醯胺酸的側鏈之醯胺氮原子。此類型的醣化，稱為N-連接的醣化，於內質網(ER)中開始添加多個單醣至磷酸長醇以形成14-殘基分支的碳水化合物複合物。此碳水化合物複合物接而藉由寡醣轉移酶(OST)複合物予以轉移至蛋白質。在醣蛋白離開ER內腔之前，自該14-殘基寡醣移除3個葡萄糖分子。酵素ER配醣酶 I、ER配醣酶 II與ER甘露糖酶係涉及ER加工。其後，將多胜肽運送至高基複合體，N-連接的糖鏈係以許多不同的方式予以修飾。於高基複合體的順式及內側區間中，原始的14-醣N-連接的複合物可以經由移除甘露糖(Man)殘基予以修整以及經由添加N-乙醯葡萄糖胺糖(GlcNac)及/或海藻糖(Fuc)殘基予以延長。各種形式的 N-連接的碳水化合物大體而言具有共通的由3個甘露糖與2個N-乙醯葡萄糖胺糖殘基所構成

的五碳糖核心。最後，於反式高基複合體內，可加入其他的GlcNac殘基，接著半乳糖(Gal)與一末端的唾液酸(Sial)。高基複合體內的碳水化合物加工稱為“末端醣化”以與“核心醣化”區分，核心醣化係於ER內發生。最後的複合物碳水化合物單元能呈現許多的形式與結構，其等的一些具有2、3或4個支鏈(稱為雙觸角的、三觸角的或四觸角的)。許多酵素涉及高基加工，包括高基甘露糖酶IA、IB與IC、GlcNAc-轉移酶 I、高基甘露糖酶 II、GlcNAc-轉移酶 II、半乳糖基轉移酶與唾液基轉移酶。

改變一結合蛋白質的守恆區(例如，舉例而言，一抗體的守恆區)之方法係本技藝所知道的。可藉以不同殘基取代至少一種胺基酸殘基而製生具有不同功用(例如適於效應配體，諸如細胞上之F_CR或補體之C1組份，的不同親和力)之結合蛋白質(參見，例如，歐洲申請案公開號EP 0 388 151與美國專利號碼5,624,821及5,648,260)。若適用於鼠或其它物種的結合蛋白質，可描述能減少或去除類似功用之類似改變類型。

舉例而言，可改變一結合蛋白質(例如IgG，諸如人類IgG)之F_C區域對F_CR(例如F_C γ R1)或C1q之親和力。可藉以至少一種具有合適官能性於其側鏈上之殘基取代至少一種特定殘基，或藉導入帶電荷官能性基團，諸如麩胺酸或天冬胺酸，或也許是芳香族非極性殘基，諸如苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸或丙胺酸，而改變親和力(參見，例如，美國專利號碼5,624,821)。

舉例而言，在IgG守恆區內以丙胺酸取代殘基297(天冬醯胺酸)可顯著抑制效應細胞之募集，且僅稍微減少(約弱3倍)對Clq之親和力(見，例如美國專利號碼5,624,821)。該等殘基在重鏈中之編號為EU索引之編號(見，Kabat等人，(1991)如前所述)。此改變作用可破壞該醣化作用部位，以及咸信碳水化合物之存在為F_C受體結合作用所需。咸信於該部位之可破壞該醣化作用的任何其它取代作用會導致溶解活化之類似降低。亦已知，例如可將殘基318(Glu)、320(Lys)及322(Lys)之任一種轉變成Ala的其它胺基酸取代作用可完全破壞Clq與IgG抗體之F_C區域的結合作用(參見，例如，美國專利號碼5,624,821)。

可製備與F_C受體之相互作用性較低之經修飾的結合蛋白質。舉例而言，業經證明可結合至人類F_CγR1受體以將Leu 235轉變成Glu之人類IgG3可破壞其與該受體之相互作用。亦可使用一結合蛋白質的樞紐連結區域內之鄰接或接近部位上的突變作用(例如，以Ala取代殘基234、235與237)以影響結合蛋白質對該F_CγR1受體之親和力。該等殘基在重鏈內之編號係根據該EU索引(見上述Kabat等人，1991)。該等殘基在重鏈中之編號為EU索引之編號(見，Kabat等人，(1991)如前所述)。因而，於本發明的一些具體例中，本發明的結合蛋白質之Fc區域含有至少一個守恆區突變，例如，舉例而言，在位置234改變Leu成Ala(L234A)、在位置235改變Leu成Ala(L235A)，及/或在位置237改變Gly成Ala(G237A)。於一個具體例

中，該等結合蛋白質的 Fc 區域含有 2 個守恆區突變，L234A 與 G237A (亦即，“雙突變”或“DM”)。於另一個具體例中，該等結合蛋白質的 Fc 區域含有 3 個守恆區突變，L234A、L235A，以及 G237A (亦即，“三突變”或“TM”)。舉例而言，於序列辨識編號：196 中提出一個人類 IgG 之守恆區三突變。

改變一結合蛋白質之溶解活性的額外的方法，舉例而言，藉改變該CH2領域之N端區域內的至少一個胺基酸，係於國際申請案公開號 WO 94/029351 與美國專利號碼 5,624,821 之中說明。

本發明的結合蛋白質可經可檢測或功能性標籤標記。這些標籤包括放射性標記(例如 ^{131}I 或 ^{99}Tc)、酵素標記(例如辣根過氧化酶與鹼性磷酸酶)，及其它化學部分(例如生物素)。

本發明亦以一種結合 IL-21R (特別地，人類 IL-21R) 之經單離的結合蛋白質或其等之抗原結合片段為特徵。於某些具體例中，該等抗 IL-21R 結合蛋白質可具有以下特徵的至少一者：(1) 其係一單株或是單一專一性結合蛋白質；(2) 其係一人類結合蛋白質；(3) 其係一活體外產生的結合蛋白質；(4) 其係一活體內產生的結合蛋白質(例如，基因轉殖的小鼠系統)；(5) 其抑制 IL-21 結合至 IL-21R；(6) 其係一 IgG1；(7) 其以至少大約 $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的結合常數與人類 IL-21R 結合；(8) 其以至少大約 $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的結合常數與鼠類 IL-21R 結合；(9) 其以大約 $10^{-3} (1/\text{s})$ 或更小的解離常數與人

類IL-21R結合；(10) 其以大約 10^{-2} (1/s)或更小的解離常數與鼠類IL-21R結合；(11) 其係在大約1.75 nM或較低之 IC_{50} 下抑制人類IL-21R-媒介的表現人類IL-21R BaF3細胞之增殖；(12) 其係在大約0.5 nM或較低之 IC_{50} 下抑制鼠類IL-21R-媒介的表現鼠類IL-21R BaF3細胞之增殖；(13) 其係在大約14.0 nM或較低之 IC_{50} 下抑制人類IL-21R-媒介的表現人類IL-21R TF1細胞之增殖；(14) 其係在大約1.9 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的人類原代B細胞的增殖；(15) 其係在大約1.5 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的人類原代 $CD4^+$ T細胞的增殖；以及(16) 其係在大約5.0 nM或較低之 IC_{50} 下抑制IL-21-媒介的鼠類原代 $CD4^+$ T細胞之增殖。

本技藝中具有技藝的人可知以上說明的修飾並非全面徹底性，且根據本揭示內容之教示，許多其它修飾為熟練的技藝者所知。

核酸、選殖及表現系統

本揭示內容提供編碼該等揭示的結合蛋白質之經單離的核酸。該等核酸可包含DNA或RNA，且其可以是合成型(完全或部分地)或重組型(完全或部分地)。如本文中所說明的核苷酸序列包括具有特定序列之DNA分子，且包括具有其中係以U取代T之特定序列的RNA分子。

亦預期到以下核酸，其係包含如文中揭示之1、2或3個CDR、一 V_H 領域、一 V_L 領域或其等之組合的編碼序列或實質上與其相同之序列(例如與其它相同性為至少50%、

60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列，或於嚴苛條件下可與該等序列雜交之序列)。

於一個具體例中，該等經單離的核酸具有編碼抗-IL-21R結合蛋白質的重鏈與輕鏈可變異區域之核苷酸序列，其係包含選自於序列辨識編號：163-195的胺基酸序列之至少一個CDR，或是編碼一個與本文說明的該等序列相差1或2或3或4個胺基酸之CDR之序列。

該核酸僅能編碼可變異區域的輕鏈或重鏈，或是能編碼一結合蛋白質輕鏈或重鏈的守恆區，其係可操作地連接至對應的可變異區域。於一個具體例中，該輕鏈可變異區域係與選自卡巴或拉目達守恆區之守恆區連接。該輕鏈守恆區也可以是人類卡巴或拉目達類型。在另一具體例中，該重鏈可變異區域係與選自 IgG(例如 IgG₁、IgG₂、IgG₃和 IgG₄)、IgM、IgA₁、IgA₂、IgD，及 IgE 之結合蛋白質的同型物的重鏈守恆區連接。該重鏈的守恆區可以是一 IgG (例如，IgG1)同型物。

本發明的核酸組成物，雖然除了經修飾的限制酶位址及諸如此類外，其通常以(cDNA 或基因組 DNA 或其混合物之)天然序列根據標準技術予以突變以提供基因序列。就密碼序列而言，如所欲，這些突變作用可影響胺基酸序列。特別地，係涵蓋實質上與天然 V、D、J、恆定的轉換部位相同或自其衍生之核苷酸序列及文中所述之其

它此等序列(其中“衍生”表示與另一序列相同或自其修飾之序列)。

於一個具體例中，該核酸與所提供之序列的核酸不同(例如由於取代、插入或刪失)而產生差異(例如相差至少一個但小於 10、20、30 或 40 個核苷酸；至少一個但小於該實驗對象核酸中該等核苷酸之 1%、5%、10%或 20%)。就此分析而言，若必要，該等序列應該經對齊以獲得最大同源性。自刪失或插入或錯配所“圈出(loop out)”之序列被認為有差異。該差異可以是發生於可將編碼非必需殘基(群)之核苷酸(群)，或該差異可以是一守恆性取代。

本揭示亦提供以質體、載體，以及轉錄或表現卡匣形式之核酸建構物，其包含至少一種如文中所述之核酸。

本揭示進一步提供一宿主細胞，其係包含至少一個本文揭示的核酸建構物。

亦提供一種自一包含本文中說明的序列之核酸(群)製造一經編碼蛋白質(群)的方法。該方法包括於合適條件下培養宿主細胞以使其自核酸表現該蛋白質。若合適，在表現及製造後，可使用任何合適技術以單離及／或純化 V_H 或 V_L 領域或特定結合部份，然後使用。該方法亦可包括以下步驟：融合一編碼 scFv 之核酸與編碼一個結合蛋白質之 Fc 部份之核酸，並在細胞內表現該經融合核酸。該方法亦可包括生殖系列化之步驟。

抗原結合片段、 V_H 及／或 V_L 領域，及編碼核酸分子與載體可自其等之天然環境以實質上純或均質形式，或就

核酸而言，無或實質上無不同於編碼具有所欲功用之多胜肽之序列的來源之核酸或基因，予以單離及／或純化。

用於在各種宿主細胞內選殖或表現多胜肽之系統係本技藝所知道的。適於產生結合蛋白質之細胞係描述在，例如 Fernandez 等人(1999) *Gene Expression Systems*，Academic Press 中。簡言之，合適的宿主細胞包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母細胞或原核細胞，例如大腸桿菌(*E. coli*)。本技藝中可得之用於異源性多胜肽表現之哺乳動物細胞包括：淋巴細胞株(例如 NSO)、HEK 293 細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、COS 細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎細胞、卵母細胞，及得自轉殖基因動物之細胞，例如乳房上皮細胞。在其它具體例中，編碼本發明的結合蛋白質之核酸係在組織專一性啟動子(例如乳房專一性啟動基因)之控制下且該等結合蛋白質係在基因轉殖的動物體內產生。舉例而言，該等結合蛋白質係分泌入該基因轉殖動物(諸如：基因轉殖的牛、豬、馬、綿羊、山羊或嚙齒目動物)之奶汁內。

可選用或建構成含有合適調節序列之合適載體，該等調節序列包括啟動子序列、終止子序列、聚腺苷酸化作用序列、增強子序列、標誌序列，及其它序列。該等載體亦可含有質體或病毒主鏈。關於細節，參見，例如，Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed. 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press。使用載體之許多已確認技術，包括 DNA 之操作法、製法、突

變誘發、定序，及轉染，係描述在，例如， Current Protocols in Molecular Biology (2nd ed. 1992) Ausubel 等人，eds.， John Wiley & Sons 中。

本揭示的一個另外的態樣係提供一種將該核酸導入宿主細胞內之方法。就真核細胞而言，合適的轉染技術可包括磷酸鈣、DEAD-聚葡萄糖、電子穿孔法、經脂質體媒介之轉染，及使用反錄病毒或其它病毒(例如牛痘或桿狀病毒)之轉導。就細菌細胞而言，合適的技術可包括氯化鈣轉形法、電子穿孔法，及使用噬菌體之轉染。DNA導入後可進行篩選法(例如抗藥性)以選擇含有該核酸之細胞。

抗-IL-21R結合蛋白質之用途

作為IL-21R之拮抗劑之抗IL-21R結合蛋白質可用來調節至少一種經IL-21R媒介之免疫反應，例如：一或多種細胞增殖、T細胞、B細胞、NK細胞、巨噬細胞、或滑膜細胞之細胞素表現或分泌、化學激動劑分泌，以及細胞溶解活性。於是，本發明的結合蛋白質能使用來抑制免疫或造血細胞(例如骨髓、淋巴或成紅細胞系之細胞或其前驅細胞)之活性(例如增殖、分化，及／或存活)，且因此，可用以治療各種免疫障礙及血液過度增生性障礙。可治療的免疫障礙之實例包括，但不限於：移植排斥、移植物對抗宿主疾病(GVHD)、過敏(舉例而言，異位性過敏)，以及自體免疫障礙。自體免疫障礙包括：糖尿病、關節炎障礙(包括：風濕性關節炎、青少年風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬關節炎，以及僵直性脊椎炎)、脊椎關節病、多發性硬化症、

腦脊髓炎、重症肌無力症、全身性紅斑狼瘡、皮膚型紅斑狼瘡、自體免疫甲狀腺炎、皮膚炎(包括異位性皮膚炎與濕疹)、牛皮癬、修格蘭氏症候群(Sjögren's syndrome)、IBD (包括克隆氏症與潰瘍性結腸炎)、氣喘(包括內因性氣喘與過敏性氣喘)、硬皮病以及血管炎。

組合療法

於一個具體例中，一種含有至少一個抗 IL-21R 結合蛋白質與至少一個治療劑之藥學組成物係於組合療法中予以投藥。該療法可用於治療病理病況或障礙，例如：免疫及發炎障礙。本文之術語“組合”意指實質上同時期，同時或相繼地，給予該結合蛋白質組成物及治療劑。若相繼地給予，則於第二種化合物開始投藥時，於治療之部位仍可檢測到有效濃度之這兩種化合物中之第一種化合物。

舉例而言，組合療法可包括與至少一種額外治療劑共配方，及／或共投藥之至少一種抗 IL-21R 結合蛋白質，例如，舉例而言，一種抗-IL-21R 抗體。額外的藥劑可包括至少一種細胞素抑制劑、生長因子抑制劑、免疫抑制劑、消炎劑、代謝抑制劑、酶抑制劑、細胞毒殺劑，及／或細胞生長抑制劑。此等組合療法可有利地使用較低劑量之所投藥治療劑，因此可避免與各種單一療法有關之毒性或併發症。而且，文中所揭示之該等治療劑可在與 IL-21/IL-21R 路徑不同之路徑上作用，以及因此已預期可增強該等抗 IL-21R 結合蛋白質之作用及／或與其產生協同作用。

本發明的另一個態樣係有關進行抗-IL-21R結合蛋白質與其他的治療劑之組合投藥的套組。於一個具體例中，該套組包含經配方於一種藥學載劑之內的至少一個抗IL-21R結合蛋白質，以及至少一個若合適在一或多種不同藥學製劑中經配方之治療劑。

診斷用途

本發明的結合蛋白質亦可用以檢測 IL-21R 在生物樣本中之存在。藉著將這些蛋白質之位準與醫學病況建立相互關聯性，熟悉本項技藝者可診斷該有關的醫學病況。舉例而言，舉例而言，經刺激的 T 細胞增高 IL-21R 其等之表現，以及於關節處之不尋常高濃度的 IL-21R 表現 T 細胞可能表示關節發炎及可能的關節炎。可以藉由本發明的結合蛋白質診斷之例示性醫學病況包括，但不限於：多發性硬化症、風濕性關節炎，以及移植排斥。

結合蛋白質為主之檢測方法，例如：通常針對抗體使用的該等，在本項技藝中已為吾人所熟知，且包括 ELISA、放射免疫分析、免疫墨點法、西方墨點法(Western blot)、流動細胞測量法、免疫螢光、免疫沉澱，及其它相關技術。一併入此等程序的至少一者之診斷套組可以提供該等結合蛋白質以檢測 IL-21R。該套組可含有其它組份、包裝材料、用藥指示或有助於檢測該蛋白質及該套組之使用的其它材料。

結合蛋白質可經可檢測標記，其包括配體基團(例如生物素)、螢光團、發色團、放射性同位素、電子稠密劑

或是酵素，而予以修飾。酵素係藉其活性而檢測。舉例而言，辣根過氧化酶係藉其將四甲基聯苯胺(TMB)轉化成藍色色素之能力而檢測，其可經分光光度計而定量。其它合適的結合作伙伴包括生物素及抗生物素蛋白、IgG及蛋白質A，與本項技藝中已知之其它受體-配體對。

結合蛋白質抗體亦可以官能性地連結到至少一種其他的分子實體，其包括，例如：另一個結合蛋白質(例如，雙專一性或是多重專一性結合蛋白質)、毒素、放射性同位素、細胞毒殺劑或細胞生長抑制劑，官能性鍵聯(例如藉化學偶合、基因融合、非共價結合或其它方法)。其它置換法及可能使用的方法對本技藝中具有通常技藝者是明顯的，以及這些方法被視為屬於本發明範疇內的均等物。

藥學組成物及投藥方法

本發明的某些具體例包括包含該等揭示的結合蛋白質之組成物。該等組成物可適於藥學用途及對患者投藥。該等組成物包含本發明之結合蛋白質及藥學賦形劑。當使用於本文中，“藥學賦形劑”包括溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑、抗真菌劑、等滲壓劑及吸收延緩劑等，這些賦形劑皆可以與藥學投藥相容。這些適於作為藥學上活性物質之藥劑係本技藝所熟知的。該等組成物亦可含有能提供補充性、另外或增強的治療功能之其它活性化合物。該等藥學組成物亦可包含具有投藥說明之容器、小包或配藥器中。

本發明之藥學組成物係經配方而適合其計劃之投藥途徑。進行該投藥之方法為本技藝中具有通常技藝者所知。可局部或以口服方式或能夠通過黏膜而輸送之方式而投予藥學組成物。一種藥學組成物之投藥實例包括口服或吸入。亦可進行靜脈內、腹膜內、肌肉內、腔內、皮下、皮膚或經皮投藥。

用於皮內或皮下塗敷之溶液或懸浮液典型上包括以下組份之至少一種：無菌稀釋劑，例如：水、食鹽水、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶劑；抗細菌劑，諸如苺醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及滲性劑，諸如氯化鈉或右旋糖。pH 可經酸或鹼調整。此等製劑可包封在安瓶、拋棄式注射器或多劑量小玻瓶。

用於靜脈內投藥之溶液或懸浮液包括載劑，諸如生理食鹽水、制菌劑、CREMOPHOR EL[®] (BASF Corp., Ludwigshafen, Germany)、乙醇或多元醇。就一切情況而言，該組成物必需無菌且容易注射之流體。通常可使用卵磷脂或表面活性劑以獲得合適流動性。該組成物於製造及貯存之條件下亦必需具安定性。可使用抗細菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、硫柳汞(thimerosal)等，以防止微生物。在許多情況下，該組成物可包含等滲壓劑(糖)、多元醇(甘露醇及山梨糖醇)或

氯化鈉。可藉添加能延緩吸收之藥劑，例如單硬脂酸鋁及明膠，而延長該組成物之吸收。

口服組成物包括惰性稀釋劑及食用載劑。就口服投藥的目的而言，該等結合蛋白質可併入賦形劑以及放入錠劑、口含錠或膠囊內。該組成物可包含藥學上相容之結合劑或佐劑物質。藥學上相容的結合劑或佐劑材料可被包括於該組成物之內。該等組成物可含有(1)結合劑，諸如微晶狀纖維素、黃耆膠或明膠；(2) 賦形劑，諸如澱粉或乳糖；(3)分解劑，諸如藻酸、Primogel 或玉米澱粉；(4)潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；(5)助滑劑，諸如膠態二氧化矽；及/或(6)甜味劑或調味劑。

亦可藉經黏膜或經皮途徑而投予該組成物。舉例而言，含 Fc 部份之結合蛋白質(例如，一抗體)可穿越腸、口或肺內之黏膜(經由 Fc 受體)。可藉使用含片、鼻噴劑、吸入器或塞劑而進行經黏膜投藥。亦可藉使用含本項技藝已知之油膏、軟膏、凝膠或乳膏之組成物而進行經皮投藥。就經黏膜或經皮投藥而言，係使用適於欲滲透之屏障的滲透劑。就吸入投藥而言，係自含有推進劑(例如液體或氣體)或霧化器之加壓容器或分配器以氣溶膠噴劑遞送該等結合蛋白質。

於某些具體例中，係使用可保護該等結合蛋白質免於自身體快速消除之載劑以製備本發明的結合蛋白質。通常使用生物可分解的聚合物(例如：乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯，以及聚乳酸)。此等

配方之製法為熟悉本項技藝者所知。脂質體懸浮液亦可使用作為藥學上可接受載劑。可根據本項技藝中已確定之方法製成該等脂質體(參見，例如，美國專利號碼 4,522,811)。

本發明的結合蛋白質或是結合蛋白質組成物係以如所述之治療有效量予以投藥。治療有效量可根據個體的年齡、病況、性別，及醫學病況之嚴重性而變化。可藉醫生根據臨床指徵而決定合適劑量。可以以團狀劑量提供該等結合蛋白質或組成物而使最長時間下之結合蛋白質的循環位準最大化。亦可使用連續注入。

當使用於本文中，術語“個體”係意欲包括人類及非人類動物。個體可包括罹患以可表現 IL-21R 之細胞，例如癌細胞或免疫細胞，為特徵的病況之人類病人。本發明術語“非人類動物”包括所有脊椎動物，諸如非人類之靈長類、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物、爬蟲類等。

可對個體投藥之劑量範圍的實例可選自：1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 20 mg/kg 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 10 mg/kg 、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 1 mg/kg 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 1 mg/kg 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 1 mg/kg 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 2 mg/kg 、250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 1 mg/kg 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 2 mg/kg 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至 1 mg/kg 、1 mg/kg 至 2 mg/kg 、1 mg/kg 至 5 mg/kg 、5 mg/kg 至 10 mg/kg 、10 mg/kg 至 20 mg/kg 、15 mg/kg 至 20 mg/kg 、10 mg/kg 至 25 mg/kg 、15 mg/kg 至 25 mg/kg 、20 mg/kg 至 25 mg/kg ，以及 20 mg/kg 至 30 mg/kg (或更高)。根據劑量、投藥方法、欲治療之障礙或症狀，及個別個體之特徵，此等劑量

可每日、每週、雙週、每月或較低頻率，例如一年兩次，予以投藥。

在特定情況下，最好可以以劑量單位形式來配方組成物以容易投藥及獲得該劑量之一致性。如文中使用之劑量單位形式係指適於該患者之實際上各別的單位。各劑量單位含有預定量之結合蛋白質，其經估計可產生與該載劑有關之治療作用。劑量單位係取決於該等結合蛋白質之特徵及欲獲得之特定治療作用。

可在細胞培養或實驗動物中藉標準藥學程序而測定該組成物之毒性及治療效力，例如測定 LD_{50} (對 50% 群體有害之劑量) 及 ED_{50} (對 50% 該群體有治療效果之劑量)。毒性作用與治療作用間之劑量比為治療指數且其可以以 LD_{50}/ED_{50} 之比率表示。具有大治療指數之結合蛋白質可以具低毒性及／或更具治療上有效性。

可使用得自該等細胞培養分析及動物研究之資料以配方適用於人類之劑量範圍。這些化合物之劑量在於血液內循環結合蛋白質濃度之範圍內，其包括幾乎不具毒性之 ED_{50} 。根據所使用的劑量組成物形式及投藥途徑，劑量可在該範圍內變化。就用於本發明之任何結合蛋白質而言，可首先使用細胞培養分析法以估計治療上有效劑量。可以以動物模式配方劑量以獲得包括 IC_{50} (亦即獲得症狀之半最大抑制作用的結合蛋白質濃度) 之循環血漿濃度。可藉合適的生物分析法而監測任何特定劑量之效用。合適的生物分析法之實例包括 DNA 複製分析、以轉錄為主之分

析、基因表現分析、IL-21/IL-21R 結合分析，以及其它免疫學分析法。

本申請案從頭到尾所記述之全部的參考資料、專利申請案，以及專利的整體內容係於此被併入本文中以作為參考資料。

實施例

本發明將進一步於下列非限制性實施例中予以闡釋。提出此等實施例以協助瞭解本發明，但不希望限制本發明之範疇，以及不應以任何方式解釋成限制本發明之範疇。該等實施例不包括詳細說明中本技藝中具有通常技藝的該等所熟知的慣例方法。

實施例1：藉由噬菌體呈現產生結合蛋白質

美國專利號碼7,495,085(併入本文中以作為參考資料)之中說明的scFv 親代殖系18A5係藉由標準的噬菌體呈現方法自CS人類scFv存庫得到，其係於第1與第3回合使用BaF3細胞表現人類IL-21R作為一標的且於第2回合使用經生物素化的IL-21R-Fc融合蛋白質作為一標的。

實施例2：存庫建構

噬菌體呈現存庫係根據使用pCANTAB6載體的親代18A5 scFv，其中該scFv係於其之3'端被融合至完整的基因III。各種的CDR3序列係使用本技藝所熟知的技術予以衍生。

任意排列6個連續密碼之2個重疊的封阻於V_H與V_L的CDR3內，生產總計4個存庫：H3B1、H3B2、L3B1，以及

L3B2。下列分別地辨識核苷酸與胺基酸序列。IL-21R: 18A5 V_HCDR3 [序列辨識編號: 199與200]; H3B1 (存庫大小 1.40×10^9) [序列辨識編號: 201與202]; H3B2 (存庫大小 1.00×10^9) [序列辨識編號: 203與204]; IL-21R: 18A5 V_LCDR3 [序列辨識編號: 205與206]; L3B1 (存庫大小 9.00×10^9) [序列辨識編號: 207與208]; L3B2 (存庫大小 6.40×10^9) [序列辨識編號: 209與210]。

實施例3：噬菌體篩選

18A5之所有的衍生物係從以上之scFv 存庫單離，其係藉由篩選能夠於溶液相結合至經生物素化的人類IL-21R細胞外領域His-Flag融合蛋白質(“生物素-hIL-21R-H/F”)及經生物素化的鼠類IL-21R細胞外領域His-Flag融合蛋白質(“生物素-mIL-21R-H/F”)的噬菌體；有關篩選之全部的程序與技術係熟習此藝者所熟知的。總計27個抗-IL-21R scFv係藉由噬菌體篩選的程序予以單離。

實施例4：存庫篩選

所形成之scFv形式的結合蛋白質係根據以下方式來選擇：其等與人類IgG1形式之親代的18A5競爭結合至生物素-hIL-21R-H/F與生物素-mIL-21R-H/F的能力，以預防經基因工程化的細胞株表現人類IL-21R之hIL-21-依賴性增殖以及經基因工程化的細胞株表現鼠類IL-21R之mIL-21-依賴性增殖。

實施例4.1：供用於篩選分析的粗周質材料(“peri-preps”)製備

取決於使用的生長條件，scFv能被表現於細菌周質空間內的溶液中。為了誘導scFv釋放至周質內，96-深井平盤的將含有0.1% 葡萄糖 / 100 $\mu\text{g/ml}$ 胺苄青黴素之990 μl 2xTY培養基係使用QPix2群落挑取儀(Genetix, New Milton, England)自解凍的甘油存液接種(每井1個殖系)，以及於37°C (999 rpm)下生長歷時大約4 hr。培養物係用最終濃度 0.02 mM的IPTG予以誘導以及於30°C (999 rpm)生長隔夜。細菌周質(peri-preps)的內含物係藉由滲壓衝擊予以釋放。簡言之，將平盤離心以及將成粒再懸浮於150 μl TES周質緩衝液(50 mM Tris / HCl (pH 8.0) / 1 mM EDTA (pH 8.0) / 20% Sucrose)之中的，接著添加150 μl 1:5 TES:水，以及於冰上孵育歷時30 min。將平盤離心，以及收穫含有scFv之上清液。

實施例4.2：針對存庫篩選之抗原決定位競爭分析

能與親代18A5抗體競爭結合至人類或鼠類IL-21R的該等scFv之係藉由均相時間分辨螢光(HTRF[®])分析自經選擇的噬菌體辨識。經純化的親代的18A5抗體係依據HTRF[®] Cryptate Labeling套組(Cisbio, Bedford, MA)之用法說明、用穴狀化合物，鎔的衍生物，予以共價地修飾。scFv之Peri-preps係如同以上說明的方式予以製備，以及被稀釋成配於PBS / 0.4 M氯化鉀 / 0.1% BSA (HTRF[®]緩衝液)的0.25%；接而將10 μl 的混合物轉移至黑色384-淺-井平盤(Nunc, Rochester, NY)的井內。接而將5 μl 的穴狀化合物-結合的18A5抗體添加至各個井，接著1:800稀釋的鏈黴抗

生物素蛋白-XL665共軛物(Cisbio)之5 μ l的混合物，以及 either 4.8 nM 生物素-hIL-21R-H/F 或 40 nM 生物素-mIL-21R-H/F。該混合物係在RT予以孵育歷時2 hr，以及進行時間分辨螢光的測量(340 nm激發、615 nm 與665 nm發射)。藉由665 nm的發射對615 nm的發射之背景校正的比率之降低指出與18A5抗體之競爭作用。

使用人類IL-21R-H/F於HTRF[®]分析中篩選總計8280個獨立單離的scFv，以及選出能與親代18A5抗體競爭對生物素-hIL-21R-H/F的結合之376個殖系用於進一步分析。

實施例5：存庫-衍生的scFv之DNA序列分析 - 定序分析之scFv區域的PCR擴增

具有超越親代 18A5 scFv 分子之改善的 IL-21R 的結合之 287 個 18A5-衍生的 scFv 變異體的序列係被決定，以及在各個位置上發現的各個胺基酸之頻率係被決定。在 V_H 殖系之中，只有 2 個(1.7%)是衍生自突變最後 6 個胺基酸的存庫，例如，序列辨識編號：169 (在 V_H CDR3 的 C 端)，而其餘的係衍生自突變最前面的 6 個胺基酸的存庫，例如，序列辨識編號：169。在 V_L 殖系之中，只有 1 個殖系(0.6%)是衍生自一存庫，該存庫中的最後 6 個胺基酸，例如，序列辨識編號：170 (在 V_L CDR3 的 C 端)係經突變的，而多數係衍生自最前面的 6 個胺基酸的改變，例如，序列辨識編號：170 (在 V_L CDR3 的 N 端)。

scFvs 之 PCR 的擴增係依據製造商的用法說明於 HN 緩衝液(Epicentre Biotechnologies, Madison, WI)中使用

VENT[®] DNA 聚合酶(New England Biolabs, Ipswich, MA)予以進行。5 μ l 的 1:10 的稀釋之靜止相的細菌培養物係用作為 20 μ l 之最後反應體積的模板。使用的循環條件是在 94°C 熱啟動 2-min, 30 週期的在 94°C (1 min)變性、在 55°C (2 min)引子黏合以及在 72°C (1 min)延展,接著在 72°C (5 min)最終的延展。PCR 產物係經瓊脂糖凝膠電泳予以證實且在用 M13rev 引子定序之前以 ExoI/SAP (蝦鹼性磷酸酶)予以清理。

27個scFv的CDR3序列之序列辨識編號係列於表4中。選擇此等scFv用於根據實施例6中說明的分析法予以進一步分析。

表4:改良的18A5-衍生的scFv之CDR3序列辨識編號

scFv	重鏈 CDR3	輕鏈 CDR3
H3	165	170
H4	166	170
H5	167	170
H6	168	170
L1	169	171
L2	169	172
L3	169	173
L4	169	174
L5	169	175
L6	169	176
L8	169	177
L9	169	178
L10	169	179
L11	169	180
L12	169	181
L13	169	182
L14	169	183
L15	169	184
L16	169	185
L17	169	186

L18	169	187
L19	169	188
L20	169	189
L21	169	190
L23	169	191
L24	169	192
L25	169	193

實施例6：存庫衍生的scFv之特徵化

實施例6.1：用於定量分析之純化的scFv的製備

個別的 scFv 殖系係藉由 PHYTIP[®] 管柱 (PhyNexus, Inc., San Jose, CA) 上之 Ni-NTA 以小規模予以純化。單一的群落係在 37°C 伴隨 250 rpm 的震盪、在 50-ml 圓錐形管中於含有 0.1% 葡萄糖 / 100 µg/ml 胺苄青黴素之 20 ml 2xTY 培養基內生長至中-對數期。用最終濃度 0.02 mM 之 IPTG 誘導 scFv 的表現，以及培養物在 30°C 生長隔夜。細胞係藉由離心予以收穫且再懸浮於 1 ml TES 周質緩衝液之中，接著添加 1 ml 1:5 TES：水且於冰上孵育歷時 30 min。在 4°C 以 3200 rpm 離心溶解產物歷時 10 min，以及將上清液帶至 2 mM MgCl₂。藉由於 Perkin Elmer (Waltham, MA) MINITRAK[™] IX 液體處理儀上的 PHYTIPS[®] 上方重複通過上清液而捕捉 scFv 於 Ni-NTA PHYTIPS[®] (PhyNexus) 之上，接著於 IMAC 清洗緩衝液內清洗並以 200 mM 咪唑、50 mM Tris、300 mM NaCl (pH 8.0) 沖洗。藉由 3 個週期之 1:10 的稀釋至 PBS 之內而將緩衝液交換成 PBS，接著於 10,000 分子量分割過濾器平盤 (Millipore MULTISCREEN[®] ULTRACEL[™] 96 井的超過濾平盤, Millipore, Billerica, MA) 上濃縮。利用使用製造商的牛血清白蛋白標準之 Micro

BCA™套組(Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL)來定量樣本。

實施例6.2:過度表現人類或鼠類IL-21R之細胞的IL-21-依賴性增殖之分析

用18A5-衍生的結合蛋白質(scFv與IgG)執行抑制作用的分析以測量其等對轉染人類或鼠類IL-21R的細胞株之IL-21-依賴性增殖的封阻作用。BaF3細胞、鼠科前-B細胞株，以及TF1細胞(人類紅血球系細胞株)係以IL-21R與綠螢光蛋白(GFP)予以反轉錄轉導。細胞例行地於含10% FBS、2 mM L-麩醯胺酸、100 U/ml 青黴素、100 µg/ml 鏈黴素，和 0.00036% β- 巯乙醇之 RPMI 1640 之內生長。人類IL-21R-BaF3細胞培養物係用50 ng/ml的人類IL-21予以補充；鼠科IL-21R-BaF3細胞培養物係用10 U/ml的IL-3予以補充；TF1細胞培養物係用50 ng/ml的GM-CSF予以補充。在分析之前，細胞係用缺乏補充性生長因子之分析培養基予以清洗3X，再懸浮於分析培養基中，以及在37°C / 5% CO₂ 孵育歷時6 hr。為了製備分析平盤，將5000個細胞以55 µl/井的體積添加至96-井的平底白色組織培養平盤(Thermo Scientific, Waltham, MA)之中央60個井內。測試的scFv或IgG 樣本係藉由於分析培養基中稀釋存液樣本以及連續地稀釋3倍予以製備。將25 µl的結合蛋白質樣本添加至該等細胞以及在37°C / 5% CO₂ 予以孵育歷時30 min。將含有100-400 pg/ml的人類或鼠類IL-21之20µl的分析培養基添加至各個井，以及令該等細胞孵育歷時額外的48 hr。藉

由以下步驟測量增殖：將平盤處於RT，添加15 μ l/井的CELLTITER-GLO®，於RT予以孵育歷時10 min，以及用一Perkin Elmer ENVISION™平盤讀取器測量螢光。在用PhyNexus IMAC吸管尖純化之後，108 scFv係測試全部的3個細胞株之IL-21-依賴性增殖的中和作用。全部顯示出人類IL-21R-BaF3細胞之中和作用，具有低於或等於親代18A5 scFv的IC₅₀之IC₅₀s。A子集顯示出鼠類IL-21R-BaF3細胞和人類IL-21R-TF1細胞增殖之強的中和作用。來自27個最有效力的殖系之資料顯示於第1-3圖之中，以及總結於表5之內。

第1-3圖顯示出人類IL-21R-BaF3細胞(第1a-c圖)；人類IL-21R-TF1細胞(第2a-c圖)；與鼠科IL-21R-BaF3細胞(第3a-c圖)的增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合以及以100 pg/ml(第1-2圖)或是400 pg/ml(第3圖)的人類IL-21予以孵育。

實施例6.3：定量抗原決定位競爭分析

純化的scFv係於酵素連結免疫吸附分析(ELISA)中被定量分析其等與親代18A5抗體競爭結合至鼠科IL-21R的能力。親代的18A5抗體係以配於PBS之0.75 μ g/ml的濃度在4°C下塗覆於96-井的Nunc MAXISORP®平盤上隔夜。平盤係使用PBS予以清洗3X，以及接而於PBS / 1% BSA / 0.05% Tween-20中在RT下封阻歷時3 hr。scFv係與36 nM 經生物素化的mIL-21R-H/F混合以及在RT孵育歷時10 min。經封阻的平盤係用PBS清洗3X，以及將50 μ l/井的scFv /

IL-21R 混合物轉移至合適的平盤以及在 RT 下孵育歷時 1 hr。在添加 1:6000 稀釋的辣根過氧化酶-結合的鏈黴抗生物素蛋白(Southern Biotech, Birmingham, AL)二級抗體來檢測結合的經生物素化的 mIL-21R-H/F 之前, 用 PBS 清洗平盤 5X。平盤接而在 RT 下孵育歷時 1 hr 以及用 PBS 清洗 7X。使用 3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)令信號顯露出, 用 H₂SO₄ 停止反應, 以及於 ENVISION™ 平盤讀取器(Perkin Elmer) 上在 450 nm 讀取吸光度。於此分析中測試藉由 PhyNexus IMAC 吸管尖純化的 108 個 scFv, 以及多數會與親代 18A5 抗體競爭結合至經生物素化的鼠科 IL-21R-H/F, 且 IC₅₀s 低於親代 18A5 scFv 的 IC₅₀。以細胞為基礎的中和分析中有最高效力的 27 個殖系的抗原決定位競爭資料係顯示於第 4a-c 圖之中以及總結於表 5 之內。

表 5: 以細胞為基礎的分析之人類與鼠類 IL-21R 的中和作用以及以 18A5 抗體競爭鼠科 IL-21R 的結合

	人 類 IL-21R-BaF3 中和分析中 之 IC ₅₀ (nM)	人 類 IL-21R-TF1 中和分析中 之 IC ₅₀ (nM)	鼠 科 IL-21R-BaF3 中和分析中 之 IC ₅₀ (nM)	鼠 科 IL-21R 抗原決定位 競爭 ELISA 中 之 IC ₅₀ (nM)
H3	7.7	98.1	25.68	14
H4	3.8	9.3	nd	nd
H5	7.9	178.5	53.66	17
H6	13.8	150 (估計的)	nd	13
L1	3.7	55 (估計的)	28.77	7
L2	3.1	37.5	2.41	5
L3	27.6	7 (估計的)	13.78	100
L4	2.1	60 (估計的)	nd	8
L5	2.1	20 (估計的)	38.52	7
L6	5.9	150 (估計的)	0.29	4

L8	4.1	51.3	715.27	7
L9	2.8	27.7	3.61	7
L10	15.1	7	nd	40
L11	4.2	38.3	10.03	6
L12	2.6	54.9	87.77	8
L13	11.0	257.4	1.25	7
L14	3.2	33.5	6.49	6
L15	3.3	30.3	53.49	14
L16	3.7	67.4	4.71	6
L17	1.6	60.3	2.66	12
L18	3.7	54.4	8.34	8
L19	4.5	35.3	13.59	15
L20	3.1	57.5	15.39	5
L21	9.4	100 (估計的)	162.27	28
L23	1.5	15.3	nd	12
L24	2.4	18.7	3.73	6
L25	3.7	33.1	15.55	9

實施例7：親代的18A5 IgG的轉化成生殖系列序列

下列具有經修飾的V_L區域之15個scFv，與生殖系列化的親代18A5 V_L (參見以下)一起被選擇用於轉化成全長的人類IgG拉目達：L2、L3、L6、L9、L11、L13、L14、L16、L17、L18、L19、L20、L23、L24，以及L25。具有經修飾的V_H區域之4個scFv，H3、H4、H5，和H6，與該生殖系列化的親代18A5 V_H (參見以下)一起係被選擇用於轉化成全長的人類IgG1。

親代18A5抗體之V_H和V_L胺基酸序列係經修飾以使得CDR區域外部的序列符合最接近的人類生殖系列序列：就V_H來說係DP67/VH4B+ (VBASE_AA:WAP00CEAZ_1)和JH1/JH4/JH5，以及就V_L來說係DPL16/VL3.1(VBASE_AA:WAP00CEMI_1)。修飾係藉由GENEART (Regensburg, Germany)之基因的合成以及藉由

PCR導入的位置專一變化之組合來進行。此外，該等序列係藉由使用其等專有的方法之GENEART來最佳化密碼子以供於哺乳動物細胞內之表現。親代18A5序列與該等生殖系列校正的18A5序列之對準係顯示如下：

18A5 重鏈比較

親代的18A5 V_H

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGACT
TCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCC
ATCAGCAGTGGTTACTACTGGGGCTGGATCCGGCAGCCCCCA
GGGAAGGGGTTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCTCATACTGGG
AACACCTACTACAACCCGCCCTCAAGAGTCGCGTCACCATA
TCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAACTGAGC
TCTGTGACCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGA
GGTGGGGGAATTAGCAGGCCGGAGTACTGGGGCAAAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGT (序列辨識編號：5)

生殖系列化的18A5 V_H

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCT
TCCGAGACCCTGTCTCTGACCTGTGCCGTGTCCGGCTACTCC
ATCTCCTCCGGCTACTACTGGGGCTGGATCAGACAGCCTCCT
GGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCTCCATCTCTCACACCGGC
AACACCTACTACAACCCCCCTCTGAAGTCCAGAGTGACCATC
TCCGTGGACACCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCC
TCTGTGACCGCTGCCGATACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGA
GGCGGCGGAATCTCCAGACCTGAGTACTGGGGCCAGGGCACC
CTGGTGACCGTGTCTCT (序列辨識編號：7)

生殖系列化的18A5 V_H x 親代的18A5 V_H

```

      .       .       .       .       .
1  CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGCCCTGGCCTGGTGAAGCCTTCCGAGAC 50
   ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| ||||| |||||
1  CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGACTTCGGAGAC 50
      .       .       .       .       .

51 CCTGTCTCTGACCTGTGCCGTGTCCGGCTACTCCATCTCCTCCGGCTACT 100
   ||||| || ||||| || || || || ||||| || || |||||
51 CCTGTCCCTCACcTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTTACT 100
      .       .       .       .       .

```


1



acctactacgcctcctggtatcagcagaagcctggacaggcc
 cctgtgctggtgatctacggcaagcacaagaggccatccggc
 atccctgacagattctccggctcctcctctggcaataccgcc
 tccctgaccatcacccggcgctcaggccgaggacgaggccgac
 tactactgtaactcccgggactcttccggcaaccctcacgtg
 ctgttttggcgggcgggaaccagctgaccgtgcta (序列辨識
 編號：11)

生殖系列化的18A5 V_L x 親代的18A5 V_L

```

      .       .       .       .       .
1 TCCTCTGAGCTGACCCAGGATCCTGCTGTGTCTGTGGCCCTGGGCCAGAC 50
  || ||||| ||||| ||| ||||| ||||| ||||| |||||
1 TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTCCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGAC 50
      .       .       .       .       .

51 CGTCAGGATCACCTGCCAGGGCGATAGCCTGAGAACCTACTACGCCTCCT 100
   |||| | |||| |||| || || |||| ||||| || || ||
51 AGTCACGCTCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCTATTATGCAAGCT 100
      .       .       .       .       .

101 GGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCCCTGTGCTGGTGATCTACGGCAAG 150
    |||| ||||| |||| | ||||| ||||| || || || ||
101 GGTACCAGCAGAAGTCAGGACAGGCCCTATACTTCTCCTCTATGGTAAA 150
      .       .       .       .       .

151 CACAAGAGGCCATCCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCCTCCTCTGG 200
    ||||| |||| || || ||||| ||| | ||||| ||||| |||| ||
151 CACAAACGGCCCTCAGGGATCCCAGACCGCTTCTCTGGCTCCACCTCAGG 200
      .       .       .       .       .

201 CAATACCGCCTCCCTGACCATCACCGGCGCTCAGGCCGAGGACGAGGCCG 250
    | || || || || ||||| || || ||||| || || ||||| ||
201 AGACACAGCTTCCTTGACCATCACTGGGGCTCAGGCGGAAGACGAGGCTG 250
      .       .       .       .       .

251 ACTACTACTGTA ACTCCCGGGACTCTTCCGGCAACCCTCACGTGCTGTTT 300
    |||| ||||| ||||| ||||| ||||| || || || |||||
251 ACTATTACTGTA ACTCCCGGGACTCCAGTGGCAACCCCATGTTCTGTTC 300
      .       .

301 GGCGGCGGAACCCAGCTGACCGTGCTA 327 (序列辨識編號：11)
    ||||| || ||||| ||||| ||
301 GGCGGAGGGACCCAGCTCACCGTTTTA 327 (序列辨識編號：9)

```

生殖系列校正的V_H序列 (由親代的序列之變化係粗體且劃
 底線的):

親代的(序列辨識編號：6)

QVQLQESGPGLVKTSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKG

生殖系列化的(序列辨識編號：8)

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKG

親代的

LEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGISRP

生殖系列化的

LEWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGGISRP

親代的

EYWGKGLTVSS

生殖系列化的

EYWGQGLTVSS

生殖系列校正的V_L序列(由親代的序列之變化係粗體且劃底線的)：

親代的(序列辨識編號：10)

SSELTQDPPVSVALGQTVTLTCQGDSLRTYYASWYQQKSGQAPIL

生殖系列化的(序列辨識編號：12)

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVL

親代的

LLYGKHKRPSGIPDRFSGTSGDTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPHVLFGGGTQ

生殖系列化的

VIYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPHVLFGGGTQ

親代的

LTVL

生殖系列

LTVL

實施例8：存庫衍生的scFv的轉化成IgG

經改良的18A5 scFv衍生物之V_L與V_H領域的CDR3區域

係藉由PCR予以擴增以及藉由下列的方法予以次選殖成親代18A5之生殖系列校正的V_L和V_H架構。一個包含生殖系列化的18A5 V_H基因之5'部分的PCR片段係藉由使用引子 BssHII_II_V_H_F (5'-GCTTGGCGCGCACTCTCAGGTGCAGCTGCAGGAG-3') [序列辨識編號：230] 和 GV_H_R_for_BssHII (5'-TCAGGGAGAACTGGTTCTTGG-3') [序列辨識編號：231]之質體 pSMED2_OP18A5G_huIgG1的擴增來產生。一個包含來自經改良的scFv殖系VH3之V_H基因的3'部分之PCR片段係使用下列引子：G_V_H_F_for_SalI (5'-TCCAAGAACCAGTTCTCCCTG-3') [序列辨識編號：232] 和 scFv_SalI_V_H_R (5'-GCGACGTCGACAGGACTCACCCTCGAGACGGTGACCAGGGTGCC-3') [序列辨識編號：233]予以擴增。片段係經凝膠純化，以及接而將二者混合且使用外部引子組 BssHII_G_V_H_F和 SalI_V_H_R予以擴增以產生一完整的V_H基因片段。用BssHII和SalI消化此片段以及接合至一載體內，該載體含括具有三突變樞紐區域的人類IgG1之守恆區。該插入子係用 BssHII_II_V_H_F和一個新的引子 (Sal_V_H_R_RJ (5'-GCGACGTCGACAGGACTCACCCTCGAGACGG-3')) [序列辨識編號：234]予以再擴增俾以改變V_HJ節段的編碼序列以符合JH1生殖系列序列，以及接合至一個人類IgG1-三突變守恆區載體之內。

來自經改良的scFv之V_L基因係藉由一相似的方法予以次選殖。一個包含18A5 V_L基因的5'部分之PCR片段係使用引子 BssHII_II_V_L_F (5'-GCTTGGCGCGCACTCTTCCTCTGAGCTGACCCAG-3') [序列辨識編號：235] 和 scFv_V_L_R_for_BssHII (5'-GCCTGAGCCCCAGTGATGGTCA-3') [序列辨識編號：236]，藉由質體 pSMEN2_OP18A5G_hu拉目達的擴增予以產生。包含來自經改良的scFv殖系之V_L基因的3'部分之PCR片段係使用引子 GV_L_F_for_XbaI (5'-ACCGCCTCCCTGACCATCAC-3') [序列辨識編號：237] 和 scFv_XbaI_V_L_R (5'-GCGCCGTCTAGAGTTATTCTACTCACCTAAAACGGTGAGCTGGGTCCCTC-3') [序列辨識編號：238]予以擴增。片段係經凝膠純化，以及接而令對應至各基因的5'和3'部分之片段混合以及使用外部引子組BssHII_II_V_L_F和scFv_XbaI_V_L_R予以擴增以產生完整的V_L基因片段。用BssHII和XbaI消化此等片段，以及接合至一含括人類拉目達基因的守恆區之載體內。

實施例9：活體外之經改良的IgG的特徵化

實施例9.1：結合蛋白質之暫時的小規模的表現

殖系係在cos-7細胞的暫時性表現之後測試完全的IgG形式之功能。16個測試序列組(生殖系列化的親代18A5 V_L以及L2、L3、L6、L9、L11、L13、L14、L16、L17、L18、L19、L20、L23、L24和L25)中的各輕鏈與5個測試序列組

(H3、H4、H5，和H6，與生殖系列化的親代18A5 V_H領域 V_H_P一起)中的各重鏈配對。成對中的各質體(1.4 µg)係依據製造商的用法說明與TRANSIT[®] 的轉染的試劑(Mirus，Madison，WI)組合，以及將DNA:TRANSIT[®]的試劑複合物添加至生長於6-井的組織培養平盤內之杜貝可氏改良的依格氏培養基(Dulbecco modified Eagle's medium) (DMEM) / 10% 熱-去活化的胎牛血清 / 青黴素 / 鏈黴素 / 2 mM L-麩醯胺酸中的單層cos-7細胞。在24 hr之後，將培養基改成無血清的培養基 (R1CD1)，以及接而在48 hr後收集。現在包含全長的抗體之結合蛋白質係經由抗人類IgG ELISA予以定量。

實施例9.2：抗-IL-21R IgG於細胞增殖的中和作用之活性

於無血清的條件培養基中之80個暫時地表現的IgGs係於如上說明的3個細胞株中測試IL-21-依賴性增殖分析的活性：(1)人類IL-21R-BaF3細胞、(2)鼠科IL-21R-BaF3細胞，以及(3)人類IL-21R-TF1細胞。全部的80對顯示出表現人類IL-21R- BaF3細胞增殖之中和作用，以及除了該等涉及VH4之外的全部的配對顯示出表現人類IL-21R TF1細胞的中和作用(資料未顯示)。全部的80對亦顯示出表現人類IL-21R BaF3細胞增殖之中和作用，且最強之中和作用大體而言與親代重鏈配對的輕鏈相關以及最弱之中和作用大體而言與VH4重鏈相關(資料未顯示)。來自最有效力的21 IgG組合(AbA-AbU)之中和作用資料係顯示於第5圖中，以及IC₅₀資料係總結於表6內。

用 100 pg/ml 的人類 IL-21 於人類 IL-21R-BaF3 細胞 (第 5a-c 圖)、用 100 pg/ml 的人類 IL-21 於人類 IL-21R-TF1 細胞 (第 5d-f 圖)，或是用 100 pg/ml 的鼠類 IL-21 於鼠類 IL-21R-BaF3 細胞 (第 5g-i 圖) 進行分析。IL-21 係在指定的抗體之後被添加至細胞；在 48 hr 之後用 CELLTITER-GLO[®] 測量增殖。第 26a-c 圖顯示出額外的研究，其等展現於相同的 3 個細胞株中之相似的抑制作用。

實施例 9.3：抗-IL-21R IgG 的結合至暫時表現的大鼠和石蟹獼猴 IL-21R

結合蛋白質的子集係被測試對暫時地表現在 CHO-PA-Dukx 細胞的表面之大鼠、石蟹獼猴、人類 IL-21R，或是人類 IL-2R- γ 共同次單元之結合作用。細胞係在分析之前 48 hr 予以轉染。於分析當天，細胞係於一自動的平盤清洗儀 (Titertek, Huntsville, AL) 上以含有 0.9 mM CaCl₂ 和 0.45 mM MgCl₂ (PBS / CaMg) 之 PBS 溫和地清洗 5X，以及於 PBS / CaMg / 5% 脫脂乾燥牛奶內在 RT 下予以封阻歷時 1 hr。來自暫時表現抗-IL-21R IgGs 之條件培養基係於封阻緩衝液內連續地稀釋以及在 RT 下被添加至經封阻的平盤中的細胞歷時 1 hr。細胞係用 PBS / CaMg 予以清洗 5X，以及接而在 RT 下以辣根過氧化酶-結合的抗人類 IgG 予以孵育歷時 1 hr。細胞接而於 PBS / CaMg 中清洗 10X 以及將全部的清洗緩衝液移除。以 100 μ l TMB 孵育細胞直到顏色反應到達飽和為止，用 100 μ l 的

0.18 M H_2SO_4 令其停止，以及於一 Perkin Elmer ENVISION™平盤讀取器在 A450 讀取。

全部的 21 個 IgGs 均結合至暫時表現人類(第 6a-c 圖)、大鼠(第 6d-f 圖)，或是石蟹獼猴(第 6g-i 圖)IL-21R 之 CHO 細胞。多數對一暫時表現於 CHO 細胞上的對照蛋白質(人類加馬 (γ)共同鏈)在高於背景值顯示出不結合，但是一子集的 IgGs(AbD、AbE、AbF、AbH、AbL，以及 AbM)在 13 nM 或更大時結合高於背景值(第 6j-l 圖)。資料係總結於表 6 之內。

表6： 細胞增殖分析中的人類與鼠類IL-21R活性的中和作用以及表現於CHO細胞上的人類、大鼠，和石蟹獼猴IL-21R之結合作用的總結

結 合 蛋 白 質	人 類 IL-21R -BaF3 增殖 IC ₅₀ (nM)	人 類 IL-21R -TF1 增殖 IC ₅₀ (nM)	鼠 科 IL-21R -BaF3 增殖 IC ₅₀ (nM)	人 類 IL-21R 的 結 合 (於細胞 ELISA 中 13 nM Ab ； A450)	大 鼠 IL-21R 的 結 合 (於細胞 ELISA 中 13 nM Ab ； A450)	石蟹獼 猴 IL-21R 的 結 合 (於細胞 ELISA 中 13 nM Ab ； A450)	人類加 馬 共 同 的 結 合 (於細胞 ELISA 中 13 nM Ab ； A450)
AbA	0.97	3.80	0.08	1.196	1.124	1.352	0.111
AbB	1.14	3.34	0.421	1.147	1.09	1.333	0.107
AbC	0.82	3.36	0.03	1.218	0.999	1.277	0.137
AbD	0.91	2.67	0.01	1.247	0.874	1.375	0.197
AbE	0.56	2.28	0.04	1.257	1.111	1.423	0.223
AbF	0.54	2.41	0.304	1.347	1.001	1.458	0.433
AbG	0.77	3.84	0.07	1.35	1.112	1.304	0.108
AbH	0.94	3.64	0.327	1.35	1.097	1.324	0.152
AbI	1.00	3.80	0.224	1.237	1.088	1.209	0.107
AbJ	0.65	4.60	0.4	1.217	1.261	1.273	0.126
AbK	0.98	4.00	0.079	1.364	1.175	1.338	0.108
AbL	0.68	4.25	0.227	1.454	1.257	1.514	0.219

AbM	1.08	4.22	0.125	1.197	0.78	1.45	0.224
AbN	0.50	1.59	0.435	1.214	0.702	1.497	0.136
AbO	0.52	2.91	0.065	1.107	1.101	1.358	0.108
AbP	0.75	3.48	0.03	1.308	1.03	1.313	0.112
AbQ	0.68	4.62	0.153	1.255	1.161	1.31	0.125
AbR	0.87	3.94	0.302	1.334	1.108	1.35	0.109
AbS	1.53	5.00	0.04	1.017	1.166	1.224	0.118
AbT	0.67	3.26	0.093	1.078	0.994	1.219	0.102
AbU	0.73	3.13	0.184	1.289	0.927	1.314	0.104

實施例9.4：抗-IL-21R IgG的結合至人類IL-21R之選擇性的
BIACORE™ 分析

一子集的暫時表現的抗-IL-21R 結合蛋白質(此稱抗體)的結合專一性係於 *BIACORE™* 2000 表面電漿子共振儀器上測試。抗人類-IgG、抗鼠類免疫球蛋白抗體，以及鼠科 IL-21R-H/F 係使用標準的胺偶合固定於研究級的羧甲基聚葡萄糖晶片(CM5)之上。感測器晶片的表面係以 20 μ l/min 的流速用 EDC/NHS 予以活化歷時 7 min。使用第一個流量槽作為參考表面以校正整體折射指數(bulk refractive index)，間質效應，以及非專一性結合。捕獲的抗體(於流量槽 2 上的 7,150 共振單位(RU) 的抗人類-Fc 抗體(Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA)以及於流量槽 3 上的 7,500 RU 的抗鼠類-Fc 抗體)係於醋酸鈉緩衝液(pH 5.0)內稀釋至 10 μ g/ml 以及被注入至活化的表面上。剩下的活化基團係用 1.0 M 乙醇胺(pH 8.0)予以封阻。該等抗人類 IgG 和抗鼠類 IgG 的分子量均是 150 kD，以及 IL-21R 單體的分子量是 27 kD。

含有抗-IL-21R 抗體和抗體對照(鼠類抗人類 IL-2R β 和鼠類抗人類 IL-4R (R&D Systems, Minneapolis, MN); 人類抗人類 IL-13 (Wyeth, Cambridge, MA))之條

件培養基係於用 0.2% 牛血清予以補充的 HBS / EP 緩衝液之內稀釋以及注入至 BIACORE™ 晶片之全部的 4 個流量槽上，於物種-合適的捕獲抗體上捕獲 500-700 (RU) 的抗體。接著 5sec 清洗期間，一正對照蛋白質(鼠科 IL-21R-H/F)、2 種有關 IL-21R 之人類蛋白質(人類 IL-2R β 和人類 sIL-4R(R&D Systems))，或是一不相關的 His/FLAG-標示蛋白質(人類 IL-13-H/F)之 50 nM 溶液係被注入於該晶片上之捕獲的抗體之上。分別地監測結合和解離相 120 和 180sec，接著 2 個 5 μ l 注射的甘胺酸(pH 1.5)以再生完全主動捕捉表面。全部的結合實驗係於 HBS / EP 緩衝液內在 25°C 下進行。各感測圖係使用雙重參考(double referencing)減去空白和緩衝作用。

全部被測試的抗 IL-21R 抗體(18A5 抗體與 AbA-AbU)顯示出完全的結合至鼠科 IL-21R，但是不結合至 IL-21R-相關的蛋白質人類 IL-2R β 和人類可溶解的 IL-4R，或是無關的 His/FLAG-標示蛋白質人類 IL-13-His/FLAG(第 7a-c 圖)。對照組係指出 IL-2R β 和人類可溶解的 IL-4R 可被專一的抗 IL-2R β 和抗 IL-4R 抗體所捕捉(第 7d 圖)。

實施例9.5：暫時表現的抗體之純化

令 7 種抗體(人類 IgG1 三突變形式：AbS、AbT、AbO、AbP，和 AbU；以及雙突變形式：AbQ 和 AbR)暫時表現於 cos-7 細胞中以及予以純化用於進一步分析。此外，預期會有不同位準的 Fc 受體結合之具有人類 IgG 尾部之 AbT 的 3 種形式(野生型 IgG1、IgG4，和 IgG1 雙突變)亦被製備。除了

使用 25 µg 的各質體予以轉染 8 個 T-175 燒瓶的各個燒瓶中的細胞之外，遵守以上說明的 *TRANSIT*[®] 規則。在條件培養基之第一次的收穫以後，添加新鮮的 R1CD1，以及接而在額外的 72 hr 之後予以收集。將條件培養基集中以及於一 0.22 µm 過濾器上過濾。將抗體裝入蛋白質 A 樹脂上，用 20 mM 檸檬酸 / 150 mM 氯化鈉 (pH 2.5) 沖洗，用 Tris (pH 8.5) 予以中和，以及透析至 PBS。

實施例 9.6：人類與鼠類 IL-21R 之抗體結合的 *BIACORE*[™] 分析

人類與鼠類 IL-21R-H/F 之抗 IL-21R 抗體的結合動力學係於 *BIACORE*[™] 表面電漿子共振儀器上測試。使用標準的胺偶合將抗人類 IgG 抗體 (Invitrogen Corporation) 固定於一研究級的羧甲基聚葡萄糖晶片 (CM5) 之上。表面係以 20 µl/min 的流量用 EDC/NHS 予以活化歷時 7 min。使用第一個流量槽作為參考表面以校正整體折射指數，間質效應，以及非專一性結合。抗人類-Fc 抗體係於 10 mM 醋酸鈉緩衝液 (pH 5.0) 內稀釋至 20 µg/ml，以及 4 個流量槽的各個上捕捉 2950-3405 共振單位 (RU)。剩下的活化基團係用 1.0 M 乙醇胺-HCl (pH 8.5) 予以封阻。

抗-IL-21R 抗體係於用 0.2% 牛血清白蛋白予以補充的 HBS / EP 緩衝液予以稀釋至 0.1-0.2 µg/ml 以及裝入至 *BIACORE*[™] 晶片之上。在短暫的清洗期間以後，0-100 nM 的人類 IL-21R-H/F 或 10-500 nM 鼠科 IL-21R-H/F 的溶液係以 50 µl/min 的流速被注入於晶片之上。針對人類與鼠類

IL-21R的動力學進行結合相歷時3 min，以及針對hIL-21R監測解離相歷時15 min及針對mIL-21R監測解離相歷時5 min，接著2個10 μ l 注射及1個30 μ l 注射的甘胺酸(pH 1.5)以再生完全主動捕捉表面。全部的結合實驗係於HBS / EP緩衝液內在25°C下進行，以及將樣本架保持在15°C。各感測圖係使用雙重參考以減去空白和緩衝作用。感測圖係顯示於第8a-b圖(人類 IL-21R-His/FLAG)和8c-d(鼠科 IL-21R-His/FLAG)之中。結合動力學參數係顯示於表7A之中，以及來自一重複的實驗之額外的動力學資料係顯示於表7B之中。

此外，AbS和AbT係藉由以上說明的程序測試對於石蟹獼猴 IL-21R-His/FLAG的結合動力學。AbS和AbT二者對人類與石蟹獼猴 IL-21R-H/F之結合圖形是相似的(第9圖)。第9圖顯示出石蟹獼猴 IL-21R-His/FLAG結合至AbS(9a)；以及結合至AbT(9c)；以及人類 IL-21R-His/FLAG結合至AbS(9b)；以及結合至AbT(9d)。

表7A：抗IL-21R抗體結合人類與鼠類IL-21R-His/FLAG的動力學參數

	人類 IL-21R			鼠科 IL-21R		
抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
18A5	2.43E+05	1.08E-03	4.43E-09	2.12E+05	1.53E-02	7.20E-08
AbO	2.41E+05	1.14E-04	4.75E-10	1.12E+05	5.49E-03	4.92E-08
AbP	1.94E+05	1.19E-04	6.15E-10	9.99E+04	5.08E-03	5.08E-08
AbQ	4.39E+05	9.34E-05	2.13E-10	3.01E+05	2.07E-02	6.88E-08
AbR	1.70E+05	9.61E-05	5.67E-10	7.65E+04	4.93E-03	6.45E-08
AbS	1.44E+05	2.91E-04	2.02E-09	1.99E+05	3.32E-03	1.67E-08
AbT	1.79E+05	6.78E-05	3.79E-10	2.11E+05	3.31E-03	1.57E-08
AbU	1.86E+05	8.18E-05	4.40E-10	9.81E+04	4.34E-03	4.42E-08

表 7B：抗 IL-21R 抗體結合人類 IL-21R-His/FLAG 的動力學參數

	人類 IL-21R		
抗體	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
18A5	3.04E+05	1.34E-03	4.40E-09
AbP	2.33E+05	1.02E-04	4.36E-10
AbQ	4.39E+05	9.34E-05	2.13E-10
AbR	2.48E+05	9.76E-05	3.94E-10
AbS	2.02E+05	3.05E-04	1.51E-09
AbT	2.73E+05	7.42E-05	2.72E-10
AbU	2.38E+05	7.83E-05	3.29E-10

實施例 9.7：BIACORE™ 抗原決定位競爭分析

將抗體 AbS 和 AbT 以及親代抗體 18A5 直接地固定於 CM5 BIACORE™ 晶片之上。允許鼠科 IL-21R-H/F (100 nM) 流動越過晶片歷時 300 sec，接著清洗 (100 sec)，以及接而允許 5 µg/ml 的 AbS、AbT、D5，或是一非中和性抗 mIL-21R 抗體 (7C2) 之溶液流動越過表面。AbS、AbT，和 D5 未觀察到額外的結合，其係指出於 mIL-21R-H/F 上之其等的結合位址係被同時的結合 AbS、AbT，或 18A5 抗體所阻止 (第 10a 圖)。反之，非中和性對照抗 IL-21R 抗體 7C2 能夠結合至被捕捉於 AbS、AbT，或是 18A5 抗體之上的 mIL-21R-H/F，其係指出此對照抗體係結合在和捕獲的抗體所結合的抗原決定位不同之一個抗原決定位。

相似地，AbS 和 AbT 不與固定於 CM5 BIACORE™ 晶片之上的 AbS 或 AbT 所捕捉之人類 IL-21R-H/F 結合，而對照抗

人類IL-21R抗體(9D2)能夠結合由AbS或AbT所捕捉之人類IL-21R-H/F(第10b圖)。此觀察暗示著AbS的結合位址係藉由同時的結合AbT所封阻，以及反之亦然。

實施例9.8：以細胞為基礎的增殖分析

純化的IgG係如同以上說明的於3個細胞株中測試IL-21-依賴性增殖分析的活性：人類IL-21R-BaF3細胞、鼠科IL-21R-BaF3細胞，以及人類IL-21R-TF-1細胞。全部均顯示出人類與鼠類IL-21R-依賴性增殖二者之強的抑制作用，具有比親代18A5 IgG的潛力更大的潛力(第11圖，表8)。用100 pg/ml的人類IL-21於人類IL-21R-BaF3細胞進行分析(第11a圖)，用200 pg/ml的鼠類IL-21於鼠科IL-21R-BaF3細胞進行分析(第11b圖)，以及用100 pg/ml的人類IL-21於人類IL-21R-TF-1細胞進行分析(第11c圖)。第26d圖係描繪此等抗體對於人類IL-21R-BaF3細胞的作用之額外的研究的結果。

表8：人類IL-21R-BaF3細胞、鼠科IL-21R-BaF3細胞，以及人類IL-21R-TF-1細胞的增殖之中和作用

抗體	人 類 IL-21R-BaF3 中和 IC ₅₀ (nM)	鼠 科 IL-21R-BaF3 中和 IC ₅₀ (nM)	人 類 IL-21R-TF1 中 和 IC ₅₀ (nM)
18A5 抗體	1.71	177.23	13.99
AbR	0.56	0.34	1.63
AbS	0.68	0.04	6.67
AbT	0.30	0.05	2.32
AbX	0.54	nd	nd
IL21R-Fc	0.20 (人 類 IL-21R-Fc)	0.04 (小 鼠 IL-21R-Fc)	7.22 (人 類 IL-21R-Fc)

實施例9.9：原代人類B細胞增殖分析

抗IL-21R抗體係被測試其等抑制IL-21-依賴性原代人類B細胞增殖的能力。來自健康的人類供體之棕黃層(buffy coat)細胞係得自於Massachusetts General Hospital (Boston, MA)。細胞係用ROSETTESEP™ B細胞的增濃雞尾酒(StemCell Technologies, Vancouver, Canada)予以孵育, 以及B細胞係依據製造商的用法說明予以單離。以 1×10^5 /井的量將所形成的族群(60-80% CD19⁺ B細胞)培養於96-井的平底的平盤之中含有10% FBS、50 U/ml 青黴素、50 μ g/ml 鏈黴素, 和2 mM L-麩醯胺酸之RPMI內。B細胞係於調整至5% CO₂的37°C孵育器中用連續稀釋的抗人類IL-21R抗體予以預處理歷時30 min。經處理的B細胞接而於調整至5% CO₂的37°C孵育器中用0.5 μ g/ml 抗CD40 mAb (BD Biosciences, San Jose, CA)和10 ng/ml IL-21細胞素予以刺激歷時3天。於第3天, 培養物係以0.5 μ Ci/井的³H-胸腺核苷(Perkin Elmer (NEN))產生脈動以及在5 hr之後於玻璃纖維過濾墊片上予以收穫。藉由液體閃爍計數器決定³H-胸腺核苷的併入。全部經改良的抗體會以比親代18A5抗體更大的潛力中和IL-21-依賴性增殖(第12a-b圖, 表9; 亦可參見第26e圖)。

表9：人類原代B細胞的增殖之中和作用

抗體	B細胞增殖之中和 IC ₅₀ (nM)
AbQ	0.16
AbR	0.22
AbS	0.44
AbT	0.14
AbU	0.13

18A5 抗體	1.86

實施例9.10：原代人類T細胞增殖分析

抗IL-21R抗體係被測試其等抑制IL-21-依賴性原代人類CD4⁺ T細胞增殖的能力。來自健康的人類供體之棕黃層細胞係得自於Massachusetts General Hospital (Boston, MA)。CD4⁺ T細胞係依據製造商的用法說明使用ROSETTESEP™ CD4⁺ T細胞的增濃雞尾酒(StemCell Technologies)之負篩選予以單離。所形成的族群係~80-90% CD4⁺/CD3⁺ T細胞。經增濃的人類CD4⁺ T細胞在調整至5% CO₂的37°C孵育器中、於含有10% FBS、100 U/ml 青黴素、100 µg/ml 鏈黴素、2 mM L-麩醯胺酸，和HEPES之RPMI內、以抗CD3/抗CD28-塗覆的微球體予以活化歷時3天。在活化之後，將微球體移除以及清洗該等細胞且以大概1x10⁶ 細胞/ml的量靜止於培養基之中隔夜。靜止的細胞接而在加至分析平盤之前再次予以清洗。於平底的96-井平盤內之培養基中製造連續稀釋的抗人類IL-21受體抗體，接著相繼的添加人類IL-21(20 ng/ml的最終濃度)，以及活化的與靜止的CD4⁺ T細胞(10⁵細胞/井)。該等平盤接而被孵育歷時額外的3天以及在分析的最終6 hr的期間以1 µCi/井³H-胸腺核苷(Perkin Elmer (NEN))產生脈動。細胞係於玻璃纖維過濾墊片上予以收穫，以及藉由液體閃爍計數器決定³H-胸腺核苷的併入。全部經改良的抗體會以比親代18A5抗體更大的潛力中和IL-21-依賴性增殖(第13圖，表10A；亦可參見第26f圖)。

表10A：人類原代T細胞增殖之中和作用

抗體	T 細胞增殖之中和 IC ₅₀ (nM)
AbO	0.06
AbP	0.02
AbQ	0.08
AbR	0.04
AbS	0.06
AbT	0.03
AbU	0.03
18A5 抗體	1.42

實例9.11：原代鼠科T細胞增殖分析

抗IL-21R抗體係被測試其等抑制IL-21-依賴性原代鼠科CD8⁺ T細胞增殖的能力。收集來自12-週大雌性BALB/C小鼠之膈的、腋窩的、肱的，和腹股溝的淋巴結以及脾臟。使用配於0.017 M Tris (pH 7.4)之0.16 M NH₄Cl將脾臟細胞之單一-細胞的懸浮液之紅血球細胞去掉。集中脾臟和淋巴結細胞以及使用鼠科T細胞CD8 子集管柱套組(R&D Systems)來增濃CD8⁺細胞。將鼠科CD8⁺細胞(3x10⁴；懸浮於含有10%胎牛血清且補充0.05 mM β-巰乙醇、2 mM L-麩醯胺酸、0.1 mM 非必需胺基酸、1 mM丙酮酸鈉、100 U/ml 青黴素、100 μg/ml 鏈黴素以及50 μg/ml 建它黴素的DMEM之中)平板培養於96-井，抗mCD3活化平盤中(BD Biosciences)；將mIL-21 (50 ng/ml)添加至全部的井中。從20 μg/ml開始以三重複滴定測試抗體的力價。細胞係於37°C/ 10% CO₂孵育器中生長歷時3天。在培養的最後5 hr

的期間，用0.5 μCi 甲基- ^3H -胸腺核苷/井(GE Healthcare)標記細胞。使用Mach III 細胞收穫機(TomTec, Hamden, CT)收穫細胞以及使用Trilux microbeta計數器(Perkin Elmer)計數細胞。除AbP之外，全部的經改良的抗體會以比親代18A5抗體更大的潛力中和IL-21-依賴性增殖(第14圖，表10B；亦可參見第26g圖)。

表10B：鼠類原代T細胞增殖之中和作用

抗體	T 細胞增殖之中和 IC ₅₀ (nM)
AbO	4.92
AbP	無抑制作用
AbQ	0.85
AbR	0.13
AbS	0.02
AbT	0.61
AbU	1.79
18A5 抗體	>85

實施例9.12：ADCC分析

抗IL-21R抗體係被測試當結合至標的細胞時其等誘導抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)的能力。在實驗的前一天，PBMC係藉由於PBS中稀釋棕黃層 1:1，令其於FICOLL[®] (GE Healthcare)上成層，以及以1200 g離心20 min而從棕黃層單離。PBMCs係自FICOLL[®]層的頂部移除，予以清洗，以及用10 ng/ml IL-2和10 ng/ml IL-12 (R&D Systems)予以刺激隔夜。實驗當天，經刺激的 PBMCs係藉由離心予以收集以及以 1×10^8 細胞/ml被再懸浮於培養基內。BJAB細胞係在37°C下用0.5 μM CFSE (MOLECULAR PROBES[®]，Invitrogen Corporation)予以標記10 min，以及接而以胎牛血

清洗一次和PBS二次。接而以100 μ l的培養基 2×10^5 細胞/井的量將細胞平板培養於96-井平底的平盤內。添加50 μ l的4x抗體至BJAB細胞，接著50 μ l的 5×10^6 PBMC，提供最終1：25標的：效應細胞比率。細胞係在37°C下孵育歷時6hr以及用碘化丙啶(PI)染色以標記死的和垂死的細胞。標的細胞之毒殺(CFSE⁺)係於FACSCALIBUR™流式細胞儀(BD Biosciences)中藉由測量PI染色予以評定。只有一種抗IL-21R抗體，AbZ，其具有野生型人類IgG1守恆區，顯示出高於背景位準(由不結合至標的細胞的對照抗IL-13抗體所呈現)之ADCC。具有如同AbZ之相同的可變異領域之全部的抗體，包括帶有人類IgG4的形式(AbY)，以及該等帶有雙突變(AbX)和三突變(AbT)形式的人類IgG1，均僅顯示出背景位準的ADCC(第15圖)。測試之全部的其他的抗IL-21R抗體均含有三突變形式的人類IgG1以及顯示出背景ADCC。一正對照抗體，rituximab (RITUXAN®)，於全部的實驗中會誘導ADCC。

實施例9.13：C1q ELISA

為了決定是否細胞表面被抗IL-21R抗體結合可能會導致補體依賴性細胞毒殺(CDC)，該等抗體係於ELISA中測試其等結合至補體組份C1q的能力。IL-21R抗體和rituximb (RITUXAN®)係於PBS之內稀釋至5 μ g/ml。稀釋的抗體(100 μ l)係在4°C下被塗覆於一COSTAR®高度結合的ELISA平盤(Corning Life Sciences, Lowell, MA)上隔夜。平盤係用PBS / Tween-20予以清洗3X以及在RT下用200 μ l

的封阻緩衝液(0.1 M NaPO₄, 0.1 M NaCl, 0.1% 明膠, 0.01% Tween)予以封阻歷時1 hr。先前經測定含有 C1q的人類血清(Quidel, San Diego, CA)係於PBS中予以稀釋 1:50。在1hr的封阻之後，清洗平盤係以及將100 µl的稀釋血清添加至各個井中且在RT下於一震盪器上孵育歷時2hr。在3次清洗以後，將100 µl的0.1 µg/ml 雞多株抗人類C1q抗體(AbCam, Cambridge, MA)添加至各個井中且在RT下孵育歷時1 hr。再次清洗平盤以及用稀釋1:4000的100 µl 的兔多株抗體對雞 Ig-Y-HRP (AbCam)在RT下孵育歷時1 hr。清洗平盤以及用TMB予以顯示歷時5 min，接著用50 µl的1M H₂SO₄以停止反應，以及接而在450 nm讀取。只有一種抗IL-21R抗體，AbZ，其具有野生型人類IgG1守恆區，顯示出高於背景位準(由先前已經顯示出缺乏C1q的結合之帶有三突變的人類IgG1守恆區的對照抗體所呈現)之的C1q的結合。具有如同AbZ之相同的可變異領域之全部的抗體，包括帶有人類IgG4的形式(AbY)，以及該等帶有雙突變(AbX)和三突變(AbT)形式的人類IgG1，均僅顯示出背景位準的C1q的結合(第16圖)。測試之全部的其他的抗IL-21R抗體均含有三突變形式的人類IgG1以及顯示出背景C1q的結合。

實施例9.14：細胞素競爭分析

執行細胞素競爭分析以展現抗體AbT係以競爭IL-21細胞素的方式結合至鼠科IL-21R。抗體AbT係以1 µg/ml予以塗覆於ELISA平盤上，其等接而用配於PBS/.05% Tween之1% BSA 予以封阻。1.5 ng/ml 經生物素化的鼠科

IL-21R-His/FLAG係單獨地或是於增加濃度的鼠類IL-21存在之下被添加至井中，以及受體的結合至固定的抗體係用HRP-結合的鏈黴抗生物素蛋白和隨後用TMB檢測試劑予以孵育來檢測。在4 ng/ml之上的小鼠IL-21幾乎完全地能夠封阻mIL-21R的結合至AbT，其係指出該抗體與該細胞素競爭結合至鼠科IL-21R (第27a圖)。

執行第二種分析以展現抗體AbS係以競爭IL-21細胞素的方式結合至鼠科IL-21R。鼠科IL-21R-Fc係被捕捉於覆蓋有一抗小鼠IgG2a抗體之ELISA平盤之上。平盤係用配於PBS之1% BSA予以封阻以及清洗，並且變化濃度的AbS係於10 µg/ml mIL-21存在之下被添加至該平盤。mIL-21的結合該受體係藉由HRP-結合的抗His₆抗體予以檢測，以及AbS的結合該受體係藉由一抗人類Ig抗體予以檢測。在大概2 µg/ml之上的AbS的濃度完全地防止mIL-21結合至mIL-21R-Fc，其係指出該抗體與該細胞素競爭結合至鼠科IL-21R(第27b圖)。

均等物

該等熟悉此藝者只使用例行的實驗會識別出，或是能夠確定本文中說明的本發明的特定具體例之許多的均等物。下列的申請專利範圍意欲包含此等均等物。

【圖式簡單說明】

第1(a-c)圖係描繪人類IL-21R-BaF3細胞增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合，以及接而用100 pg/ml的人類IL-21予以孵育。在48小時之後藉由

CELLTITER-GLO[®] (Promega Corporation, Madison, WI) 測量增殖。

第2(a-c)圖係描繪人類IL-21R-TF1細胞增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合，以及接而用100 pg/ml的人類IL-21予以孵育。在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®]測量增殖。

第3(a-c)圖係描繪鼠類IL-21R-BaF3細胞增殖藉由scFv之中和作用。細胞係用指出的scFv予以混合，以及接而用400 pg/ml的鼠類IL-21予以孵育。在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®]測量增殖。

第4(a-c)圖係描繪scFv與親代抗體18A5 IgG結合至鼠類IL-21R之競爭作用。scFv係用經生物素化的-鼠科IL-21R-H/F予以混合，以及將該等混合物添加至固定於ELISA平盤之上的抗體18A5。mIL-21R的捕獲係用HRP-鏈黴抗生物素蛋白予以檢測，以及A450信號的降低係指出針對mIL-21R結合之競爭作用。

第5圖係描繪IL-21-依賴性增殖藉由21重鏈/輕鏈對之中和作用。如圖示中指出的抗體係被添加至細胞。隨後添加IL-21，以及在48小時之後藉由CELLTITER-GLO[®]測量增殖。用100 pg/ml的人類IL-21進行IL-21R-BaF3細胞的分析(第5a-c圖)，用100 pg/ml的人類IL-21進行人類IL-21R-TF1細胞的分析(第5d-f圖)，或是用400 pg/ml的鼠類IL-21進行鼠類IL-21R-BaF3細胞的分析(第5g-i圖)。

第6圖係描繪 21 抗IL-21R IgGs對暫時表現人類

IL-21R(第6a-c圖)、大鼠IL-21R(第6d-f圖)、石蟹獼猴IL-21R(第6g-i圖),以及人類加馬共同鏈(第6j-l圖)之CHO細胞的結合。CHO細胞係暫時地用IL-21R或是對照的加馬共同鏈予以轉染,以及用HRP-結合的抗人類IgG於一細胞為主的ELISA檢測結合作用。

第7(a-c)圖係描繪藉由表面電漿子共振予以測量之特定的抗IL-21R抗體(第7a圖, AbS; 第7b圖, AbQ、AbT、AbO; 第7c圖, AbR、AbP, 和AbU)之專一性的結合。抗IL-21R抗體係被捕捉於抗人類IgG之上, 以及於BIACORE™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ)儀器內測量鼠科IL-21R-H/F、人類IL-13-H/F、人類IL-2R β , 或是人類可溶解的IL-4R任一者之隨後的結合。第7d圖顯示出人類IL-2R β 與人類可溶解的IL-4R係分別地被專一的抗IL-2R β 與抗IL-4R抗體捕捉(對照)。

第8(a-d)圖係描繪抗IL-21R抗體對人類與鼠類IL-21R之結合。指出的人類抗IL-21R抗體係被捕捉於固定在BIACORE™晶片上的抗人類IgG之上。允許變化濃度的人類IL-21R-His/FLAG(第8a-b圖)與鼠科IL-21R-His/FLAG(第8c-d圖)於晶片上流動, 以及監測結合作用與解離作用。

第9圖係描繪抗IL-21R抗體對人類與石蟹獼猴IL-21R之結合作用。人類抗IL-21R抗體AbS與AbT係被捕捉於固定在BIACORE™晶片上的抗人類IgG之上。允許變化濃度的人類與石蟹獼猴IL-21R-His/FLAG於晶片上流動, 以及監測結合作用與解離作用。第9a圖顯示出的石蟹獼猴

IL-21R-His/FLAG 的結合至 AbS。第 9b 圖顯示出人類 IL-21R-His/FLAG 結合至 AbS。第 9c 圖顯示出石蟹獼猴 IL-21R-His/FLAG 的結合至 AbT。第 9d 圖顯示出人類 IL-21R-His/FLAG 的結合至 AbT。

第 10 圖係描繪 IL-21R 抗體之抗原決定位的評定。於第 10a 圖所說明的實驗中(亦參見 Y-軸左方的闡釋)，鼠科 IL-21R-H/F (His-Flag 融合蛋白質)係被捕捉於固定在 BIACORE™ 晶片上的抗 IL-21R 抗體 AbS 之上。額外的抗 IL-21R 抗體(AbS、AbT、D5 (D5-20，中和性抗鼠類 IL-21R 抗體)，與 7C2(非中和性抗鼠類 IL-21R 對照抗體))係於晶片上流動以及監測其等結合至該捕獲的 IL-21R-H/F。於第 10b 圖所說明的實驗中，人類 IL-21R-H/F 係被捕捉於固定在 BIACORE™ 晶片上的抗 IL-21R 抗體 AbS 之上。額外的抗 IL-21R 抗體(AbS、AbT，和 9D2(非中和性抗人類 IL-21R 對照抗體))係於晶片上流動以及監測其等結合至該捕獲的 IL-21R-H/F。

第 11 圖係描繪人類 IL-21R-BaF3 細胞增殖與鼠類 IL-21R-BaF3 細胞增殖藉由該指出的抗體之中和作用。將抗體添加至細胞。隨後添加 IL-21 以及在 48 小時之後用 CELLTITER-GLO® 測量增殖。用 100 pg/ml 的人類 IL-21 進行人類 IL-21R-BaF3 細胞的分析(第 11a 圖)，用 200 pg/ml 的鼠類 IL-21 進行鼠類 IL-21R-BaF3 細胞的分析(第 11b 圖)，以及用 100 pg/ml 的人類 IL-21 進行人類 IL-21R-TF1 細胞的分析(第 11c 圖)。

第12圖係描繪人類原代B細胞之IL-鼠類21-依賴性的增殖之中和作用。將該等指出的抗體與抗CD40抗體和人類IL-21一起添加至原代人類B細胞。在3天之後測量³H-胸腺核苷的併入。第12a圖係描繪介於AbQ、AbR、AbS、AbT、AbU、IL-13 三突變，以及18A5 親代抗體之間的比較；第12b圖係描繪介於AbT、AbV、AbW、AbU，和人類IgG1對照(hIg1)之間的比較。

第13圖係描繪人類原代CD4⁺T細胞的IL-21-依賴性增殖之中和作用。將指示的抗體與人類IL-21一起加入至活化的原代人類CD4⁺T細胞，以及在3天之後測量³H-胸腺核苷的併入。

第14圖係描繪鼠類原代CD8⁺ T細胞的IL-21-依賴性增殖之中和作用。將指示的抗體與人類IL-21一起加入至活化的原代鼠科CD8⁺T細胞，以及在3天之後測量³H-胸腺核苷的併入。

第15圖係描繪由抗-IL-21R抗體誘導的抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)之測量。覆蓋有該指出的抗-IL-21R抗體之CFSE-標記的BJAB細胞的PBMC-依賴性毒殺係藉由碘化丙啶的併入予以測量。該等抗CD20抗體 rituximab (RITUXAN[®]， Genentech， Inc.， South San Francisco， CA) 係被包括作為一正對照組，以及抗-IL-13抗體係被包括作為一負對照組。

第16圖係描繪藉由抗-IL-21R抗體之補體C1q的結合。該指出的抗-IL-21R抗體被固定於ELISA平盤之上以及，接

著用人類血清孵育，C1q的結合係用雞抗人類C1q以及HRP-結合的抗-雞IgY抗體予以測量。該等抗CD20抗體rituximab (RITUXAN[®])係被包括作為一正對照組，以及一抗-IL-13抗體係被包括作為一負對照組。

第17(a-c)圖描繪AbQ的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第18(a-c)圖描繪AbR的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第19(a-c)圖描繪AbW的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第20(a-c)圖描繪AbS的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第21(a-c)圖描繪AbT的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第22(a-c)圖描繪AbO的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第23(a-c)圖描繪AbP的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第24(a-c)圖描繪AbU的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第25(a-c)圖描繪AbV的胺基酸序列，其包括V_H和V_L領域、CDRs (H1、H2、H3、L1、L2，與L3)，以及守恆區域。

第26(a-g)圖係描繪額外的研究產生的結果，該等研究係以相似於產生第5、11、12、13，和14圖（以上說明的）

中顯示出的結果的方式執行。

第27a圖係描繪IL-21細胞素與抗體AbT對鼠類IL-21R的結合之競爭作用。載體或是增加量的IL-21係用經生物素化的鼠類IL-21R-His/FLAG混合，以及將該等混合物添加至被固定於ELISA平盤之上的AbT。mIL-21R的捕獲係用HRP-鏈黴抗生物素蛋白予以檢測，以及A450信號的降低係指出針對mIL-21R結合之競爭作用。第27b圖係描繪用抗體AbS之IL-21細胞素競爭的實驗。

【主要元件符號說明】

(無)

序列表

- <110> 惠氏
梅迪繆思有限公司
- <120> 介白素-21 受體結合蛋白質
- <130> 01997.069000
- <150> US 61/055,500
- <151> 2008-05-23
- <160> 248
- <170> PatentIn 版本 3.5
- <210> 1
- <211> 2665
- <212> DNA
- <213> 智人

- <220>
- <221> CDS
- <222> (236)..(1849)

<400> 1	
gtcgactgga ggcccagctg cccgtcatca gagtgacagg tcttatgaca gcctgattgg	60
tgactcgggc tgggtgtgga ttctcacccc aggcctctgc ctgctttctc agacctcat	120
ctgtcacccc cacgctgaac ccagctgcca cccccagaag cccatcagac tgcccccagc	180
acacggaatg gatttctgag aaagaagccg aaacagaagg cccgtgggag tcagc atg	238
	Met
	1
ccg cgt ggc tgg gcc gcc ccc ttg ctc ctg ctg ctg ctc cag gga ggc	286
Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly Gly	
	5 10 15
tgg ggc tgc ccc gac ctc gtc tgc tac acc gat tac ctc cag acg gtc	334
Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr Val	
	20 25 30
atc tgc atc ctg gaa atg tgg aac ctc cac ccc agc acg ctc acc ctt	382
Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr Leu	
	35 40 45
acc tgg caa gac cag tat gaa gag ctg aag gac gag gcc acc tcc tgc	430
Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser Cys	
	50 55 60 65
agc ctc cac agg tcg gcc cac aat gcc acg cat gcc acc tac acc tgc	478
Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr Cys	
	70 75 80
cac atg gat gta ttc cac ttc atg gcc gac gac att ttc agt gtc aac	526
His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val Asn	
	85 90 95
atc aca gac cag tct ggc aac tac tcc cag gag tgt ggc agc ttt ctc	574
Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Leu	
	100 105 110
ctg gct gag agc atc aag ccg gct ccc cct ttc aac gtg act gtg acc	622
Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val Thr	
	115 120 125

ttc tca gga cag tat aat atc tcc tgg cgc tca gat tac gaa gac cct Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp Pro 130 135 140 145	670
gcc ttc tac atg ctg aag ggc aag ctt cag tat gag ctg cag tac agg Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg 150 155 160	718
aac cgg gga gac ccc tgg gct gtg agt ccg agg aga aag ctg atc tca Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile Ser 165 170 175	766
gtg gac tca aga agt gtc tcc ctc ctc ccc ctg gag ttc cgc aaa gac Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys Asp 180 185 190	814
tcg agc tat gag ctg cag gtg cgg gca ggg ccc atg cct ggc tcc tcc Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser Ser 195 200 205	862
tac cag ggg acc tgg agt gaa tgg agt gac ccg gtc atc ttt cag acc Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr 210 215 220 225	910
cag tca gag gag tta aag gaa ggc tgg aac cct cac ctg ctg ctt ctc Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu Leu 230 235 240	958
ctc ctg ctt gtc ata gtc ttc att cct gcc ttc tgg agc ctg aag acc Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe Trp Ser Leu Lys Thr 245 250 255	1006
cat cca ttg tgg agg cta tgg aag aag ata tgg gcc gtc ccc agc cct His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser Pro 260 265 270	1054
gag cgg ttc ttc atg ccc ctg tac aag ggc tgc agc gga gac ttc aag Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe Lys 275 280 285	1102
aaa tgg gtg ggt gca ccc ttc act ggc tcc agc ctg gag ctg gga ccc Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser Leu Glu Leu Gly Pro 290 295 300 305	1150
tgg agc cca gag gtg ccc tcc acc ctg gag gtg tac agc tgc cac cca Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His Pro 310 315 320	1198
cca cgg agc ccg gcc aag agg ctg cag ctc acg gag cta caa gaa cca Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu Pro 325 330 335	1246
gca gag ctg gtg gag tct gac ggt gtg ccc aag ccc agc ttc tgg ccg Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp Pro 340 345 350	1294
aca gcc cag aac tcg ggg ggc tca gct tac agt gag gag agg gat cgg Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg 355 360 365	1342
cca tac ggc ctg gtg tcc att gac aca gtg act gtg cta gat gca gag Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala Glu 370 375 380 385	1390
ggg cca tgc acc tgg ccc tgc agc tgt gag gat gac ggc tac cca gcc Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala 390 395 400	1438
ctg gac ctg gat gct ggc ctg gag ccc agc cca ggc cta gag gac cca	1486

Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp Pro
 405 410 415
 ctc ttg gat gca ggg acc aca gtc ctg tcc tgt ggc tgt gtc tca gct 1534
 Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser Ala
 420 425 430
 ggc agc cct ggg cta gga ggg ccc ctg gga agc ctc ctg gac aga cta 1582
 Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu
 435 440 445
 aag cca ccc ctt gca gat ggg gag gac tgg gct ggg gga ctg ccc tgg 1630
 Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro Trp
 450 455 460 465
 ggt ggc cgg tca cct gga ggg gtc tca gag agt gag gcg ggc tca ccc 1678
 Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro
 470 475 480
 ctg gcc ggc ctg gat atg gac acg ttt gac agt ggc ttt gtg ggc tct 1726
 Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Gly Ser
 485 490 495
 gac tgc agc agc cct gtg gag tgt gac ttc acc agc ccc ggg gac gaa 1774
 Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp Glu
 500 505 510
 gga ccc ccc cgg agc tac ctc cgc cag tgg gtg gtc att cct ccg cca 1822
 Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro Pro
 515 520 525
 ctt tcg agc cct gga ccc cag gcc agc taatgaggct gactggatgt 1869
 Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser
 530 535
 ccagagctgg ccaggccact gggccctgag ccagagacaa ggacacctgg gctgtgatgt 1929
 gaagacacct gcagcctttg gtctcctgga tgggcctttg agcctgatgt ttacagtgtc 1989
 tgttgttgtg tgtgcatatg tgttgttgtg catatgcatg tgttgttgtg tgttgttctt 2049
 aggtgcgtag tggcatgtcc acgtgttgtg gtgattgcac gtgcctgtgg gcctgggata 2109
 atgcccattg tactccatgc attcacctgc cctgtgcatg tctggactca cggagctcac 2169
 ccatgtgcac aagtgtgcac agtaaactg tttgtgggtca acagatgaca acagccgtcc 2229
 tccctcctag ggtcttgtgt tgcaagttgg tccacagcat ctccggggct ttgtgggata 2289
 agggcattgc ctgtgactga ggcgagagccc agccctccag cgtctgcctc caggagctgc 2349
 aagaagtcca tattgttctt tatcacctgc caacaggaag cgaaggggga tggagtgagc 2409
 ccatgtgtgac ctcggaagt gcaatttttt gggcgggccc tggacgaagg tctgaatccc 2469
 gactctgata cttctgtggt gtgctacctg agccaagtgc cctcccctct ctgggctaga 2529
 gtttccttat ccagacagtg gggaaggcat gacacacctg ggggaaattg gcgatgtcac 2589
 ccgtgtacgg tacgcagccc agagcagacc ctcaataaac gtcagcttcc ttcaaaaaaa 2649
 aaaaaaaaaa tctaga 2665
 <210> 2
 <211> 538
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 2

Met Pro Arg Gly Trp Ala Ala Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gln Gly
1 5 10 15

Gly Trp Gly Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr
20 25 30

Val Ile Cys Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr
35 40 45

Leu Thr Trp Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser
50 55 60

Cys Ser Leu His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr
65 70 75 80

Cys His Met Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val
85 90 95

Asn Ile Thr Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe
100 105 110

Leu Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val
115 120 125

Thr Phe Ser Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp
130 135 140

Pro Ala Phe Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr
145 150 155 160

Arg Asn Arg Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile
165 170 175

Ser Val Asp Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys
180 185 190

Asp Ser Ser Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser
195 200 205

Ser Tyr Gln Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln
210 215 220

Thr Gln Ser Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu
225 230 235 240

Leu Leu Leu Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe Trp Ser Leu Lys
245 250 255

Thr His Pro Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser
260 265 270

Pro Glu Arg Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe
275 280 285

Lys Lys Trp Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser Leu Glu Leu Gly
290 295 300

Pro Trp Ser Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His
305 310 315 320

Pro Pro Arg Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu
325 330 335

Pro Ala Glu Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp
340 345 350

Pro Thr Ala Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp
355 360 365

Arg Pro Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala
370 375 380

Glu Gly Pro Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro
385 390 395 400

Ala Leu Asp Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp
405 410 415

Pro Leu Leu Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser
420 425 430

Ala Gly Ser Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg
435 440 445

Leu Lys Pro Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro
450 455 460

Trp Gly Gly Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser
465 470 475 480

Pro Leu Ala Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Gly
485 490 495

Ser Asp Cys Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp
500 505 510

Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro
515 520 525

Pro Leu Ser Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser
530 535

6

165	170	175	
tca aga aac gtc tct ctt ctc cct gaa gag ttc cac aaa gat tct agc Ser Arg Asn Val Ser Leu Leu Pro Glu Glu Phe His Lys Asp Ser Ser 180 185 190 195			991
tac cag ctg cag gtg cgg gca gcg cct cag cca ggc act tca ttc agg Tyr Gln Leu Gln Val Arg Ala Ala Pro Gln Pro Gly Thr Ser Phe Arg 200 205 210			1039
ggg acc tgg agt gag tgg agt gac ccc gtc atc ttt cag acc cag gct Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ala 215 220 225			1087
ggg gag ccc gag gca ggc tgg gac cct cac atg ctg ctg ctc ctg gct Gly Glu Pro Glu Ala Gly Trp Asp Pro His Met Leu Leu Leu Leu Ala 230 235 240			1135
gtc ttg atc att gtc ctg gtt ttc atg ggt ctg aag atc cac ctg cct Val Leu Ile Ile Val Leu Val Phe Met Gly Leu Lys Ile His Leu Pro 245 250 255			1183
tgg agg cta tgg aaa aag ata tgg gca cca gtg ccc acc cct gag agt Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Pro Val Pro Thr Pro Glu Ser 260 265 270 275			1231
ttc ttc cag ccc ctg tac agg gag cac agc ggg aac ttc aag aaa tgg Phe Phe Gln Pro Leu Tyr Arg Glu His Ser Gly Asn Phe Lys Lys Trp 280 285 290			1279
gtt aat acc cct ttc acg gcc tcc agc ata gag ttg gtg cca cag agt Val Asn Thr Pro Phe Thr Ala Ser Ser Ile Glu Leu Val Pro Gln Ser 295 300 305			1327
tcc aca aca aca tca gcc tta cat ctg tca ttg tat cca gcc aag gag Ser Thr Thr Thr Ser Ala Leu His Leu Ser Leu Tyr Pro Ala Lys Glu 310 315 320			1375
aag aag ttc ccg ggg ctg ccg ggt ctg gaa gag caa ctg gag tgt gat Lys Lys Phe Pro Gly Leu Pro Gly Leu Glu Glu Gln Leu Glu Cys Asp 325 330 335			1423
gga atg tct gag cct ggt cac tgg tgc ata atc ccc ttg gca gct ggc Gly Met Ser Glu Pro Gly His Trp Cys Ile Ile Pro Leu Ala Ala Gly 340 345 350 355			1471
caa gcg gtc tca gcc tac agt gag gag aga gac cgg cca tat ggt ctg Gln Ala Val Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr Gly Leu 360 365 370			1519
gtg tcc att gac aca gtg act gtg gga gat gca gag ggc ctg tgt gtc Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Gly Asp Ala Glu Gly Leu Cys Val 375 380 385			1567
tgg ccc tgt agc tgt gag gat gat ggc tat cca gcc atg aac ctg gat Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Met Asn Leu Asp 390 395 400			1615
gct ggc cga gag tct ggc cct aat tca gag gat ctg ctc ttg gtc aca Ala Gly Arg Glu Ser Gly Pro Asn Ser Glu Asp Leu Leu Leu Val Thr 405 410 415			1663
gac cct gct ttt ctg tct tgc ggc tgt gtc tca ggt agt ggt ctc agg Asp Pro Ala Phe Leu 425 Cys Gly Cys Val 430 Ser Gly Ser Gly Leu Arg 435			1711
ctt gga ggc tcc cca ggc agc cta ctg gac agg ttg agg ctg tca ttt Leu Gly Gly Ser Pro Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Arg Leu Ser Phe 440 445 450			1759

gca aag gaa ggg gac tgg aca gca gac cca acc tgg aga act ggg tcc 1807
Ala Lys Glu Gly Asp Trp Thr Ala Asp Pro Thr Trp Arg Thr Gly Ser
455 460 465

cca gga ggg ggc tct gag agt gaa gca ggt tcc ccc cct ggt ctg gac 1855
Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro Pro Gly Leu Asp
470 475 480

atg gac aca ttt gac agt ggc ttt gca ggt tca gac tgt ggc agc ccc 1903
Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Ala Gly Ser Asp Cys Gly Ser Pro
485 490 495

gtg gag act gat gaa gga ccc cct cga agc tat ctc cgc cag tgg gtg 1951
Val Glu Thr Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val
500 505 510 515

gtc agg acc cct cca cct gtg gac agt gga gcc cag agc agc 1993
Val Arg Thr Pro Pro Pro Val Asp Ser Gly Ala Gln Ser Ser
520 525

tagcatataa taaccagcta tagtgagaag aggcctctga gcctggcatt tacagtgtga 2053

acatgtaggg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2113

gtgtgtgtgt cttgggttgt gtgttagcac atccatgttg ggatttggtc tgttgctatg 2173

tattgtaatg ctaaattctc tacccaaagt tctaggccta cgagtgaatt ctcatgttta 2233

caaacttgct gtgtaaacct tgttccttaa tttataacca ttgggttaaat aaaattggct 2293

gcaaccaatt actggaggga ttagaggtag ggggcttttg agttacctgt ttggagatgg 2353

agaaggagag aggagagacc aagaggagaa ggaggaagga gaggagagga gaggagagga 2413

gaggagagga gaggagagga gaggagagga gaggagagga gaggagagga gaggagagga 2473

catgagcctg tggccaggag aaacagcaag tatctggggt acactggtga ggaggtggcc 2533

aggccagcag ttagaagagt agattagggg tgacctccag tatttgtcaa agccaattaa 2593

aataacaaaa aaaaaaaaaa agcggccgct ctaga 2628

<210> 4

<211> 529

<212> PRT

<213> 家鼯鼠

<400> 4

Met Pro Arg Gly Pro Val Ala Ala Leu Leu Leu Ile Leu His Gly
1 5 10 15

Ala Trp Ser Cys Leu Asp Leu Thr Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Trp Thr
20 25 30

Ile Thr Cys Val Leu Glu Thr Arg Ser Pro Asn Pro Ser Ile Leu Ser
35 40 45

Leu Thr Trp Gln Asp Glu Tyr Glu Glu Leu Gln Asp Gln Glu Thr Phe
50 55 60

Cys Ser Leu His Arg Ser Gly His Asn Thr Thr His Ile Trp Tyr Thr
65 70 75 80

Cys His Met Arg Leu Ser Gln Phe Leu Ser Asp Glu Val Phe Ile Val
85 90 95

Asn Val Thr Asp Gln Ser Gly Asn Asn Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe
100 105 110

Val Leu Ala Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Leu Asn Val Thr Val
115 120 125

Ala Phe Ser Gly Arg Tyr Asp Ile Ser Trp Asp Ser Ala Tyr Asp Glu
130 135 140

Pro Ser Asn Tyr Val Leu Arg Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr
145 150 155 160

Arg Asn Leu Arg Asp Pro Tyr Ala Val Arg Pro Val Thr Lys Leu Ile
165 170 175

Ser Val Asp Ser Arg Asn Val Ser Leu Leu Pro Glu Glu Phe His Lys
180 185 190

Asp Ser Ser Tyr Gln Leu Gln Val Arg Ala Ala Pro Gln Pro Gly Thr
195 200 205

Ser Phe Arg Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln
210 215 220

Thr Gln Ala Gly Glu Pro Glu Ala Gly Trp Asp Pro His Met Leu Leu
225 230 235 240

Leu Leu Ala Val Leu Ile Ile Val Leu Val Phe Met Gly Leu Lys Ile
245 250 255

His Leu Pro Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Pro Val Pro Thr
260 265 270

Pro Glu Ser Phe Phe Gln Pro Leu Tyr Arg Glu His Ser Gly Asn Phe
275 280 285

Lys Lys Trp Val Asn Thr Pro Phe Thr Ala Ser Ser Ile Glu Leu Val
290 295 300

Pro Gln Ser Ser Thr Thr Thr Ser Ala Leu His Leu Ser Leu Tyr Pro
305 310 315 320

Ala Lys Glu Lys Lys Phe Pro Gly Leu Pro Gly Leu Glu Glu Gln Leu
325 330 335

Glu Cys Asp Gly Met Ser Glu Pro Gly His Trp Cys Ile Ile Pro Leu
340 345 350

Ala Ala Gly Gln Ala Val Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro
355 360 365

Tyr Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Gly Asp Ala Glu Gly
370 375 380

Leu Cys Val Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Met
385 390 395 400

Asn Leu Asp Ala Gly Arg Glu Ser Gly Pro Asn Ser Glu Asp Leu Leu
405 410 415

Leu Val Thr Asp Pro Ala Phe Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser Gly Ser
420 425 430

Gly Leu Arg Leu Gly Gly Ser Pro Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Arg
435 440 445

Leu Ser Phe Ala Lys Glu Gly Asp Trp Thr Ala Asp Pro Thr Trp Arg
450 455 460

Thr Gly Ser Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro Pro
465 470 475 480

Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Ala Gly Ser Asp Cys
485 490 495

Gly Ser Pro Val Glu Thr Asp Glu Gly Pro Pro Arg Ser Tyr Leu Arg
500 505 510

Gln Trp Val Val Arg Thr Pro Pro Pro Val Asp Ser Gly Ala Gln Ser
515 520 525

Ser

<210> 5
<211> 354
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtgg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 6

<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 354
<212> DNA
<213> 智人

<400> 7
cagggtgcagc tgcaggagtc tggccctggc ctggtgaagc cttccgagac cctgtctctg 60
acctgtgccg tgtccggcta ctccatctcc tccggctact actggggctg gatcagacag 120
cctcctggca agggcctgga gtggatcggc tccatctctc acaccggcaa cacctactac 180
aacccccctc tgaagtccag agtgaccatc tccgtggaca cctccaagaa ccagttctcc 240
ctgaagctgt cctctgtgac cgctgccgat accgccgtgt actactgtgc cagaggcggc 300
ggaatctcca gacctgagta ctggggccag ggcaccctgg tgaccgtgtc ctct 354

<210> 8
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

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

20 25 30
 Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 9
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 智人

<400> 9
 tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtgcct tgggacagac agtcacgctc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
 caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
 ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gacgaggctg actattactg taactcccgg gactccagt gcaacccccca tgttctgttc 300
 ggcgaggagga cccagctcac cgtttta 327

<210> 10
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 10

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
 35 40 45
 Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 11
<211> 327
<212> DNA
<213> 智人

<400> 11
tcctctgagc tgaccagga tctgctgtg tctgtggccc tgggccagac cgtcaggatc 60
acctgccagg gcatagcct gagaacctac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 120
caggcccctg tgctggtgat ctacggcaag cacaagaggc catccggcat ccctgacaga 180
ttctccggct cctcctctgg caataccgcc tccctgacca tcaccggcgc tcaggccgag 240
gacgaggccg actactactg taactcccgg gactcttccg gcaacctca cgtgctgttt 300
ggcggcgga cccagctgac cgtgcta 327

<210> 12
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 13
<211> 354
<212> DNA

<213> 人造的

<220>

<223> H3 VH

<400> 13

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc      60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag      120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac      180
aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc      240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgattcatg      300
gggttcggcc gcccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt          354

```

<210> 14

<211> 118

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> H3 VH

<400> 14

```

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

```

```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
          20           25           30

```

```

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

```

```

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
          100          105          110

```

```

Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 15

<211> 354

<212> DNA

<213> 人造的

<220>

<223> H4 VH

<400> 15
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgatggctc 300
gggttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 16
<211> 118
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H4 VH

<400> 16
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 354
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> H5 VH

<400> 17
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgattcttg 300
ggcttcggcc ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 18
<211> 118
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H5 VH

<400> 18

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 354
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> H6 VH

<400> 19

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actgggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgattcttc 300

ggcttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcacctgg tcaccgtctc gagt 354

<210> 20
<211> 118
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H6 VH

<400> 20

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L1 VL

<400> 21

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgcgtcccgg tcggtgagcg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 22

<211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L1 VL

<400> 22

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Ser Val Ser Gly Asn Pro
 85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 23
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L2 VL

<400> 23

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc	60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga	120
caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc	180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa	240
gacgaggctg actattactg tgtcgcccg tgggtgggtgg gcaacccccca tgttctgttc	300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta	327

<210> 24
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L2 VL

<400> 24

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro
85 90 95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 25
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L3 VL

<400> 25
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tactttcct ctatggtaaa cacaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactgggc tcaggcgaa 240
gacgaggctg actattactg tgtcagcagg gcggtgggtg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 26
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L3 VL

<400> 26

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr

35 40 45
 Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ala Val Val Gly Asn Pro
 85 90 95
 His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 27
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L4 VL

<400> 27
 tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
 caggccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
 ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gacgaggctg actattactg tagcaccgcg agcagcaagg gcaaccccca tgttctgttc 300
 ggcgaggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 28
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L4 VL

<400> 28

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
 35 40 45
 Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 29
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L5 VL

<400> 29
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggcccta tacttctcct ctatggtaaa cacaacggc cctcagggat ccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgccagcagg tcctccaagg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga ccagctcac cgtttta 327

<210> 30
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L5 VL

<400> 30

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 31
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L6 VL

<400> 31
tcttctgagc tgactcagga cctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactgggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tatgagcagg agcatctggg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 32
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L6 VL

<400> 32
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 33
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L8 VL

<400> 33
 tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
 acatgccaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
 caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
 ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
 gacgaggctg actattactg taccacgcg cccaccagg gcaaccccca tgttctgttc 300
 ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 34
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L8 VL

<400> 34

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Thr Gln Gly Asn Pro
 85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 35
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L9 VL

<400> 35
 tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
 acatgccaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
 caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
 ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgtcgccagg tccaacaagg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 36
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L9 VL

<400> 36

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 37
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L10 VL

<400> 37

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggcccccta tactttctct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tatcagccgg tcgatctacg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L10 VL

<400> 38
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser Arg Ser Ile Tyr Gly Asn Pro
85 90 95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 39
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L11 VL

<400> 39
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcttggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg ttctccccgc tcccgccacg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 40
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L11 VL

<400> 40
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Ser Arg His Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 41
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L12 VL

<400> 41
tcttctgagc tgactcagga ccttcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgtcgcgagg gggacgaggg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgttttta 327

<210> 42
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L12 VL

<400> 42

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Gly Thr Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 43
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L13 VL

<400> 43
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgtcaccgcg aaccgctacg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 44
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L13 VL

<400> 44

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Asn Arg Tyr Gly Asn Pro

859095

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100105

<210> 45
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L14 VL

<400> 45
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactgggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tatggcgagg tcgaggaagg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 46
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L14 VL

<400> 46

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
151015

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
202530

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
354045

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65707580

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro
859095

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100105

<210> 47
<211> 327

<212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L15 VL

<400> 47
 tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
 acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
 caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
 ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcgaa 240
 gacgaggctg actattactg ttccaccgc gccatccacg gcaaccccca tgttctgttc 300
 ggcgaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 48
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L15 VL

<400> 48

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ala Ile His Gly Asn Pro
 85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 49
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L16 VL

<400> 49
 tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgtgacgagg agcgcgaagg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 50
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L16 VL

<400> 50

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 51
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L17 VL

<400> 51

ttttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tagcacgagg tcgaggaagg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 52
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L17 VL

<400> 52

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro
 85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 53
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L18 VL

<400> 53

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60

acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120

caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat ccagaccgc 180

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240

gacgaggctg actattactg tgtcacgagg agcgtgaagg gcaaccccca tgttctgttc 300

ggcggaggga ccagctcac cgtttta 327

<210> 54
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L18 VL

<400> 54

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 55

<211> 327

<212> DNA

<213> 人造的

<220>

<223> L19 VL

<400> 55

tcttctgagc tgactcagga cctctctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgtcgcgcgg gcggtgaggg gcaacccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 56

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L19 VL

<400> 56

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 57
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L20 VL

<400> 57
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggcccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgtctccgc agcgcgaagg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 58
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L20 VL

<400> 58

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 59
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L21 VL

<400> 59
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggcccccta tactttctcct ctatggtaaa cacaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tgccacccgg gcggtccggg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 60
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L21 VL

<400> 60

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 61
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L23 VL

<400> 61
tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga 120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc 180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg ttcggcgcgg tcggtgaggg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 62
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L23 VL

<400> 62

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Arg Ser Val Arg Gly Asn Pro
85 90 95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 63
<211> 327
<212> DNA
<213> 人造的

<220>

<223> L24 VL

<400> 63

```

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc      60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga      120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc      180
ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa      240
gacgaggctg actattactg tatcgccagg agcaacaagg gcaaccccca tgttctgttc      300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta      327

```

<210> 64

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L24 VL

<400> 64

```

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

```

```

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20      25      30

```

```

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

```

```

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50      55      60

```

```

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65      70      75      80

```

```

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85      90      95

```

```

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100      105

```

<210> 65

<211> 327

<212> DNA

<213> 人造的

<220>

<223> L25 VL

<400> 65

```

tcttctgagc tgactcagga ccctcctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcacgctc      60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagtcagga      120
caggccccta tacttctcct ctatggtaaa cacaaacggc cctcagggat cccagaccgc      180

```

ttctctggct ccacctcagg agacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa 240
gacgaggctg actattactg tacgacgcgg agcaacaagg gcaaccccca tgttctgttc 300
ggcggaggga cccagctcac cgtttta 327

<210> 66
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L25 VL

<400> 66

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 67
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VH4 重鏈

<400> 67

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag 60
gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
cctggcaagg gcctggagtg gatcggtccc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac 240
ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 300
aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag atggctcggg 360
ttcggccgcc cggagtactg gggcaaaggc accctgggtga ccgtgtcctc tgcctccacc 420

aaggggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc 780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
tgcggtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac 960
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ccccggttaa a 1401

<210> 68
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VH4 重链

<400> 68

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

370375380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385390395400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405410415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420425430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435440445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450455460

Pro Gly Lys
465

<210> 69
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VH5 重鏈

<400> 69

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag60

gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcett ccgagaccct gtctctgacc120

tgtgccgtgt ccggctactc catctctctc ggctactact ggggctggat cagacagcct180

cctggcaagg gccitggagt gatcggtctc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac240

ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg300

aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag attcttgggc360

ttcggccggc cggagtactg gggcaaaggc accctggtga ccgtgtcttc tgcctccacc420

aaggggcccat cggtcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca540

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac600

tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt720

gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc780

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca840

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac900

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac960

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag1020

```

tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa      1080
ggtcagcccc  gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag      1140
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag      1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc      1260
gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg      1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc      1380
ctctccctgt ccccggttaa a                                          1401

```

<210> 70
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> VH5 重鏈

<400> 70

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
 35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
 85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
 115 120 125

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 71
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> VH6 重鏈

<400> 71
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag 60
 gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
 tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
 cctggcaagg gcctggagtg gatcggctcc atctctcaca ccggcaaacac ctactacaac 240
 cccctctlga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 300
 aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag attcttcggc 360
 ttcggccgcc cggagtactg gggcaaaggc accctggatga ccgtgtcctc tgcctccacc 420
 aaggggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
 gacaaaactc acacatgccc accgtgccc a gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc 780
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
 tgcgtgggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 900
 ggctgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
 ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
 aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 1260
 gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
 aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
 ctctccctgt ccccggttaa a 1401

<210> 72
 <211> 467
 <212> PRI

<213> 人造的

<220>

<223> VH6 重鏈

<400> 72

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 73
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VL3 輕鏈

<400> 73
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc


```

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc      120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag      180
gccccgtgtc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc      240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgacatca ctggggctca ggcggaagac      300
gaggctgact attactgtgt cagcagggcg gtggtgggca acccccatgt tctgttcggc      360
ggagggaccc agtcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcggt cactctgttc      420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtga      480
ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga      540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg      600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa      660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca                          702

```

<210> 74
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> VL3 輕鏈

<400> 74

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
 35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ala Val Val
 100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 75
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VL11 輕鏈

<400> 75
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat cggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgttc ctcccgctcc cgccacggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 76
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL11 輕鏈

<400> 76

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

[illegible]

<210>	77
<211>	702
<212>	DNA
<213>	人造的

<220>
<223> VL13 輕鏈

<400> 77
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtgt caccgcgaac cgctacggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcggg cactctgttc 420
ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca 702

<210> 78
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL13 輕鏈

<400> 78

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Asn Arg Tyr
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 79
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VL14 輕鏈

<400> 79
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtat ggcgaggctg aggaagggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggaggggacc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtac 480
ttctaccgga gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 80
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL14 輕鏈

<400> 80

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala Arg Ser Arg Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 81
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VL17 輕鏈

<400> 81

```

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc      60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccag aatcctgacc      120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag      180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc      240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac      300
gaggctgact attactgtag cagcaggtcg aggaagggca acccccatgt tctgttcggc      360
ggaggggaccc agctcacctg tttagggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc      420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc      480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcgga      540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg      600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa      660
gggagcaccc tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca                          702

```

<210> 82
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> VL17 輕鏈

<400> 82

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Arg Ile Leu Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr Arg Ser Arg Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 83
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VL23 輕鏈

<400> 83
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggcccttg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccaggcgc atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat cgggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgacctca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgttc ggcgcggtcg gtgaggggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggctcag cccaaggctg cccctcggg cactctgttc 420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtga 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcgga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccagg cagcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 84
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL23 輕鏈

<400> 84

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Arg Ser Val Arg
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 85
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> VL24 輕鏈

<400> 85
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
 tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
 tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag 180
 gccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
 tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
 gaggctgact attactgtat cgccaggagc aacaagggca acccccatgt tctgttcggc 360
 ggagggaccc agctcaccgt tttaggctcag cccaaggctg cccctcggg cactctgttc 420
 ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc 480
 ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcgga 540
 gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 600
 agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggc cacgcatgaa 660
 gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca 702

<210> 86
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> VL24 輕鏈

<400> 86

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
 20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
 35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ala Arg Ser Asn Lys
 100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

130	135	140
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp		
145	150	155 160
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro		
	165	170 175
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn		
	180	185 190
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys		
	195	200 205
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val		
	210	215 220
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
225	230	

<210> 87
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> 具訊息序列之 VHPTM 重鏈

<400> 87	
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag	60
gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc	120
tgtgccgtgt ccggctactc catctctctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct	180
cctggcaagg gcctggagtg gatcggtccc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac	240
ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg	300
aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag aggcggcgga	360
atctccagac ctgagtactg gggccagggc accctggtga ccgtgtcctc tgcctccacc	420
aaggggcccat cgggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac	600
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	720
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc	780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	840
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac	900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	960
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1020

```

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccaggtca gctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ccccggttaa a 1401

```

<210> 88
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> 具訊息序列之 VHPTM 重鏈

<400> 88

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
 35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
 85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 89
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> 具訊息序列之 VHPDM 重鏈

<400> 89
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag 60
 gtgcagctgc aggagtcttg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
 tgtgccgtgt cgggtacttc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
 cctggcaagg gcctggagtg gatcggtcc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac 240
 cccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 300
 aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag aggcggcgga 360
 atctccagac ctgagtactg gggccagggc accctggatga ccgtgtcctc tgcctccacc 420
 aaggggccat cggctctccc cctggcacc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 660
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
 gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccctgggggc accgtcagtc 780
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 900
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960
 cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
 tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
 ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
 aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1260
 gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1320
 aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
 ctctccctgt ccccggttaa a 1401

<210> 90
 <211> 467
 <212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> 具訊息序列之 VHPDM 重鍵

<400> 90

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
130 135 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
165 170 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
180 185 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
195 200 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
210 215 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly
245 250 255

Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
260 265 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
275 280 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 91
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VH3TM 重鏈

<400> 91
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag


```

gtgcagctgc aggagtctgg ccttggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
cctggcaagg gcctggagtg gatcggtcc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac 240
ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 300
aagctgtcct ctgtgaccgc tggcgatacc gccgtgtact actgtgccag attcatgggg 360
ttcggccgcc ccggagtactg gggccagggc accctgggtga ccgtgtcctc tgcctccacc 420
aagggcccat cggctctccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc 780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1080
ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ccccggttaa a 1401

```

<210> 92
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VH3DM 重鏈

<400> 92

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
 85 90 95
 Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly
 245 250 255
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Pro Gly Lys
 465

<210> 93
 <211> 1401
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> 具訊息序列之 VH3DM 重鏈

<400> 93
 atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactctcag 60
 gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
 tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
 cctggcaagg gcctggagtg gatcggtccc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac 240
 cccctcttga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 300
 aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag attcatgggg 360
 ttcggccgcc cggagtactg gggccagggc accctggtga ccgtgtcctc tgccctccacc 420
 aaggggcccat cgggtcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 540
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc aacacctaag ccctgggggc accgtcagtc 780
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
tgcgtaggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggag agcagtacaa cagcacgtac 960
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ccccggttaa a 1401

<210> 94
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VH3TM 重鏈

<400> 94

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 95

<211> 702

<212> DNA

<213> 人造的

<220>

<223> 具訊息序列之 VL2 輕鏈

<400> 95

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc	60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc	120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag	180
gcccctgtgc tggatgatcta cggaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc	240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgacatca ctggggctca ggcggaagac	300
gaggctgact attactgtgt cgcccggtcg gtggtgggca acccccatgt tctgttcggc	360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggctcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc	420
ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtga	480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga	540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg	600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcacac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa	660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca	702

<210> 96

<211> 234

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> 具訊息序列之 VL2 輕鏈

<400> 96

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala

202530

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
354045

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
505560

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65707580

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
859095

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val
100105110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115120125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130135140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145150155160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165170175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180185190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195200205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210215220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225230

<210> 97
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL6 輕鏈

<400> 97
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag 180

```

gccccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc      240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac      300
gaggctgact attactgtat gagcaggagc atctggggca acccccatgt tctgttcggc      360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcggc cactctgttc      420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtac      480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga      540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg      600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa      660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca                          702

```

<210> 98

<211> 234

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> 具訊息序列之 VL6 輕鏈

<400> 98

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser Arg Ser Ile Trp
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 99
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL9 輕鏈

<400> 99
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag 180
ggccctgtgc tgggtgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtgt cgccagggtcc aacaagggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggaggggaccc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg cccctcggt cactctgttc 420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa 660
gggagcacccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 100
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL9 輕鏈

<400> 100

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 101
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL16 輕鏈

<400> 101
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120

```

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag      180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc      240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac      300
gaggctgact attactgtgt gacgaggagc gcgaagggca acccccatgt tctgttcggc      360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggctcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc      420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc      480
ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga      540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg      600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa      660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca                          702

```

<210> 102

<211> 234

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> 具訊息序列之 VL16 輕鏈

<400> 102

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10           15

```

```

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
                20           25           30

```

```

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
          35           40           45

```

```

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50           55           60

```

```

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65           70           75           80

```

```

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
          85           90           95

```

```

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Ala Lys
          100           105           110

```

```

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115           120           125

```

```

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130           135           140

```

```

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145           150           155           160

```

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 103
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL18 輕鏈

<400> 103
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtgt cacgaggagc gtgaagggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttagggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 420
ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtgaac 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcgccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 104
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL18 輕鏈

<400> 104
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 105
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL20 輕鏈

<400> 105
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120

```

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggg atcagcagaa gcctggacag      180
gcccctgtgc tggatgacta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc      240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac      300
gaggctgact attactgtgt ctcccgagc gcgaagggca acccccatgt tctgttcggc      360
ggagggaccc agctcacctg tttaggctag cccaaggctg cccctcggg cactctgttc      420
ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtc cataagtgc      480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caagcgggga      540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg      600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa      660
gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt ca                          702

```

<210> 106

<211> 234

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> 具訊息序列之 VL20 輕鏈

<400> 106

```

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1           5           10          15

```

```

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
                20           25           30

```

```

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35           40           45

```

```

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50           55           60

```

```

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65           70           75           80

```

```

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85           90           95

```

```

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys
100          105          110

```

```

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115          120          125

```

```

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130          135          140

```

```

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

```

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
 165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
 180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
 195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
 210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 107
<211> 702
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL25 輕鏈

<400> 107
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggcgc gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccaggcgc atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtac gacgcggagc aacaagggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 420
ccgcccctct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgc 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 702

<210> 108
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL25 輕鏈

<400> 108

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 109
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> H3 scFV

<400> 109
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcgagac cctgtccctc


```

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag      120
ccccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac      180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcahtagaca cgtccaagaa ccagttctcc      240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgattcatg      300
gggttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gaggaggagc      360
ggcgggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggaagt cactttcttc tgagctgact      420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac      480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt      540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc      600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat      660
tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag      720
ctcaccgttt ta                                                                732

```

<210> 110
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> H3 scFV

<400> 110

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 111
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> H4 scFV

<400> 111
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgatggctc 300
gggttcggcc gcccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 112
<211> 244
<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> H4 scFV

<400> 112

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 113
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> H5 scFV

<400> 113
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
 cccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
 aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
 ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgattcttg 300
 ggcttcggcc ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
 ggcggttcag gcgagggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
 caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
 agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
 ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
 tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg 720
 ctcaccgttt ta 732

<210> 114
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> H5 scFV

<400> 114

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210 215 220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 115
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> H6 scFv

<400> 115
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cticggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgattcttc 300
ggcttcggcc gcccgagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
 tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg 720
 ctcaccgttt ta 732

<210> 116
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> H6 scFv

<400> 116

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
 145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr

195200205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser
210215220

Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225230235240

Leu Thr Val Leu

<210> 117
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L1 scFv

<400> 117
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgccccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcgggttcag gcgagggtgg ctctggcggg ggcggaagt cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgcgt ccggtcggg gagcggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 118
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L1 scFv

<400> 118

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
202530

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Arg Ser Val Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 119
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L2 scFv

<400> 119
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120


```

ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac      180
aaccgccccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc      240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg      300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc      360
ggcggttcag gcggagggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact      420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagica cgctcacatg ccaaggagac      480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt      540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc      600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat      660
tactgtgtcg cccggtcggg ggtgggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg      720
ctcaccgttt ta                                                                732

```

<210> 120
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L2 scFv

<400> 120

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Arg Ser Val Val Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 121
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L3 scFV

<400> 121
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtca gcagggcggg ggtgggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 122
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>

<223> L3 scFv

<400> 122

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser
210 215 220

Arg Ala Val Val Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 123
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L4 scFv

<400> 123
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggcccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggtccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtagca cccgcagcag caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 124
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L4 scFv

<400> 124
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr
210 215 220

Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 125
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L5 scFv

<400> 125
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtgg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggagggtg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
 tactgtgcc a gcaggtcctc caagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
 ctcaccgttt ta 732

<210> 126
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L5 scFv

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
 145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 127
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L6 scFv

<400> 127
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagt cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatccag accgcttctc tggtccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtatga gcaggagcat ctggggcaac ccccatgttc tggtcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 128
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L6 scFv

<400> 128

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser
210 215 220

Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 129
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L8 scFv

<400> 129
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180


```

aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctgttac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtacca cgcgctccac ccagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

```

<210> 130
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L8 scFv

<400> 130

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr
210 215 220

Arg Ser Thr Gln Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 131
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L9 scFv

<400> 131
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagggtgggc 360
ggcggttcag gcgagggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggtccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtcg ccagggtcaa caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 132
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L9 scFv

<400> 132

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 133

<211> 732

<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L10 scFv

<400> 133
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcggcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcgagggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggcccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtatca gccggtcgat ctacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 134
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L10 scFv

<400> 134
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr

100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
 145 150 155 160
 Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ser
 210 215 220
 Arg Ser Ile Tyr Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu

<210> 135
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L11 scFv

<400> 135
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
 cccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
 aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
 ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggagg 300
 ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
 ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagt cactttcttc tgagctgact 420
 caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
 agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
 ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggtccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660

tactgttcct cccgctcccg ccacggcaac ccccatgttc tggtcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 136
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L11 scFv

<400> 136

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser

210215220

Arg Ser Arg His Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225230235240

Leu Thr Val Leu

<210> 137
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L12 scFv

<400> 137
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggtcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtcg cgagggggac gaggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 138
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L12 scFv

<400> 138

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
151015

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
202530

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
354045

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
210 215 220

Arg Gly Thr Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 139
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L13 scFv

<400> 139
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccggcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
 ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagggtggagc 360
 ggcggtttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagt cactttcttc tgagctgact 420
 caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
 agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
 ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatccag accgcttctc tggctccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
 tactgtgtca cccgcaaccg ctacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
 ctcaccgttt ta 732

<210> 140
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L13 scFv

<400> 140

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Arg Asn Arg Tyr Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 141
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L14 scFv

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagtctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtatgg cgaggtcgag gaagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 142
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L14 scFv

<400> 142

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ala
210 215 220

Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 143
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L15 scFv

<400> 143
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggcctgtg attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgttcca cccgcgccat ccacggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 144
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L15 scFv

<400> 144
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr
210 215 220

Arg Ala Ile His Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 145
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L16 scFv

<400> 145
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtga cgaggagcgc gaagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg 720

ctcaccgttt ta

732

<210> 146

<211> 244

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L16 scFv

<400> 146

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 147
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L17 scFv

<400> 147
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcgggttcag gcgaggtgg ctctggcggg ggcggaagt cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtagca cgaggtcgag gaagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 148
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L17 scFv

<400> 148

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Thr
210 215 220

Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 149
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L18 scFv

<400> 149
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctgggta cttcatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga agggggttga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gaggaggaggc 360
ggcgggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagt cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggcccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtca cgaggagcgt gaagggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 150
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L18 scFv

<400> 150

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr
210 215 220

Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 151
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L19 scFv

<400> 151
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcgagggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgttctc tggtccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcaact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtcg cgcgggcggt gaggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccacg 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 152
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L19 scFv

<400> 152

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140
 Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
 145 150 155 160
 Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205
 Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala
 210 215 220
 Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 225 230 235 240
 Leu Thr Val Leu

<210> 153
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>

<223> L20 scFv
<400> 153
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttggg gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtgtct cccgcagcgc gaagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 154
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L20 scFv
<400> 154

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Thr Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115120125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130135140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145150155160

Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
165170175

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180185190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195200205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser
210215220

Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225230235240

Leu Thr Val Leu

<210> 155
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L21 scFv

<400> 155

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc60

acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag120

ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac180

aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc240

ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtgg300

ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc360

ggcggttcag gcggagggtg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact420

caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac480

agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt540

ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc600

tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat660

tactgtgcc acccggcggg ccggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggacccag720

ctcaccgttt ta732

<210> 156
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L21 scFv

<400> 156

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
 130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
 145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
 180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
 195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr
 210 215 220

Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln

225

230

235

240

Leu Thr Val Leu

<210> 157
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> L23 scFv

<400> 157
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
 acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtgggttact actggggctg gatccggcag 120
 cccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
 aacccgcccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
 ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
 ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
 ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
 caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
 agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
 ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
 tactgttcgg cgcggtcggg gaggggcaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
 ctcaccgttt ta 732

<210> 158
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L23 scFv

<400> 158

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala
210 215 220

Arg Ser Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 159
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L24 scFv

<400> 159
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccagggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgccc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgaggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360

ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggt ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
 caggaccctc ctgtgtctgt ggccttggga cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
 agcctcagaa cctattatgc aagctggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
 ctctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
 tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
 tactgtatcg ccaggagcaa caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
 ctcaccgttt ta 732

<210> 160
 <211> 244
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L24 scFv

<400> 160

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ile Ala
210 215 220

Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 161
<211> 732
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L25 scFv

<400> 161
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaaga cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtta ctccatcagc agtggttact actggggctg gatccggcag 120
ccccaggga aggggttgga gtggattggg agtatctctc atactgggaa cacctactac 180
aaccgcgcc tcaagagtcg cgtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaaactga gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg 300
ggaattagca ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc gagtggaggc 360
ggcggttcag gcggagggtg ctctggcggg ggcggaagtg cactttcttc tgagctgact 420
caggaccctc ctgtgtctgt ggccttgagg cagacagtca cgctcacatg ccaaggagac 480
agcctcagaa cctattatgc aagctgggtac cagcagaagt caggacaggc ccctatactt 540
ctcctctatg gtaaacacaa acggccctca gggatcccag accgcttctc tggctccacc 600
tcaggagaca cagcttcctt gaccatcact ggggctcagg cggaagacga ggctgactat 660
tactgtacga cgcgagcaa caagggaac ccccatgttc tgttcggcgg agggaccag 720
ctcaccgttt ta 732

<210> 162
<211> 244
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L25 scFv

<400> 162

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Pro
130 135 140

Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Asp
145 150 155 160

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

Ala Pro Ile Leu Leu Leu Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile
180 185 190

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Thr Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr
195 200 205

Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr
210 215 220

Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 164
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164

Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H3 重鏈 CDR3

<400> 165

Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H4 重鏈 CDR3

<400> 166

Trp Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H5 重鏈 CDR3

<400> 167

Phe Leu Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H6 重鏈 CDR3

<400> 168

Phe Phe Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr
1 5

<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 171
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L1 輕鏈 CDR3

<400> 171

Ala Ser Arg Ser Val Ser Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 172
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L2 輕鏈 CDR3

<400> 172

Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L3 輕鏈 CDR3

<400> 173

Val Ser Arg Ala Val Val Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 174
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造的

<220>

<223> L4 輕鏈 CDR3

<400> 174

Ser Thr Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L5 輕鏈 CDR3

<400> 175

Ala Ser Arg Ser Ser Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 176

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L6 輕鏈 CDR3

<400> 176

Met Ser Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 177

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L8 輕鏈 CDR3

<400> 177

Thr Thr Arg Ser Thr Gln Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 178

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L9 輕鏈 CDR3

<400> 178

Val Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 179

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L10 輕鏈 CDR3

<400> 179

Ile Ser Arg Ser Ile Tyr Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 180

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L11 輕鏈 CDR3

<400> 180

Ser Ser Arg Ser Arg His Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 181

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L12 輕鏈 CDR3

<400> 181

Val Ala Arg Gly Thr Arg Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 182

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L13 輕鏈 CDR3

<400> 182

Val Thr Arg Asn Arg Tyr Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 183

<211> 12

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> L14 輕鏈 CDR3

<400> 183

Met Ala Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu
1 5 10

<210> 184

<211> 12

<212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L15 輕鏈 CDR3

<400> 184

Ser Thr Arg Ala Ile His Gly Asn Pro His Val Leu
 1 5 10

<210> 185
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L16 輕鏈 CDR3

<400> 185

Val Thr Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro His Val Leu
 1 5 10

<210> 186
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L17 輕鏈 CDR3

<400> 186

Ser Thr Arg Ser Arg Lys Gly Asn Pro His Val Leu
 1 5 10

<210> 187
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L18 輕鏈 CDR3

<400> 187

Val Thr Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro His Val Leu
 1 5 10

<210> 188
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L19 輕鏈 CDR3

<400> 188

Val Ala Arg Ala Val Arg Gly Asn Pro His Val Leu
 1 5 10

<210> 189

<211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L20 輕鏈 CDR3

<400> 189

Val	Ser	Arg	Ser	Ala	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 190
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L21 輕鏈 CDR3

<400> 190

Ala	Thr	Arg	Ala	Val	Arg	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 191
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L23 輕鏈 CDR3

<400> 191

Ser	Ala	Arg	Ser	Val	Arg	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 192
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L24 輕鏈 CDR3

<400> 192

Ile	Ala	Arg	Ser	Asn	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 193
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> L25 輕鏈 CDR3

<400> 193

Thr	Thr	Arg	Ser	Asn	Lys	Gly	Asn	Pro	His	Val	Leu
1				5					10		

<210> 194
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 194

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
 1 5 10

<210> 195
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 195

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser
 1 5

<210> 196
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> 人類 IgG 守恆區 TM

<400> 196

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 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 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> 197
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> 人類 IgG 守恆區 DM

<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 Ala Leu Gly Ala 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 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> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 199
<211> 100
<212> DNA
<213> 智人

<400> 199

gctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gcgagggtggg ggaattagca 60
ggccggagta ctggggcaaa ggcaccctgg tcaccgtctc 100

<210> 200
<211> 34
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr
20 25 30

Val Ser

<210> 201

<211> 60
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> H3B1 VH 存庫

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (19)..(20)
 <223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (22)..(23)
 <223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (25)..(26)
 <223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (28)..(29)
 <223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (31)..(32)
 <223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (34)..(35)
 <223> n 是 a、c、g，或 t

<400> 201
 cacataatga cagcgctnn snnsnnsnns nnsnnsaggcc tcatgacccc gtttccgtgg 60

<210> 202
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> H3B1 VH 存庫

<400> 202

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp
 1 5 10 15

Gly Lys Gly Thr
 20

<210> 203
 <211> 56
 <212> DNA
 <213> 人造的

<220>
 <223> H3B2 VH 存庫

<220>
<221> misc_特徵
<222> (20)..(21)
<223> n是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (23)..(24)
<223> n是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (26)..(27)
<223> n是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (29)..(30)
<223> n是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (32)..(33)
<223> n是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (35)..(36)
<223> n是 a、c、g，或 t

<400> 203
gacacgcgct ccacccccctn nsnnsnnsnn snnsnnsacc ccgtttccgt gggacc 56

<210> 204
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> H3B2 VH 存庫

<400> 204
Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Lys Gly
1 5 10 15

Thr Leu

<210> 205
<211> 85
<212> DNA
<213> 智人

<400> 205
ggctgactat tactgtaact cccgggactc cagtggcaac ccccatgttc tgttcggcgg 60
agggacccag ctcaccgttt taagt 85

<210> 206
<211> 28
<212> PRT
<213> 智人
<400> 206

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val
1 5 10 15

Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Ser
20 25

<210> 207
<211> 55
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L3B1 VL 存庫

<220>
<221> misc_特徵
<222> (17)..(18)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (20)..(21)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (23)..(24)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (26)..(27)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (29)..(30)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (32)..(33)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<400> 207
ccgactgata atgacannsn nsnnsnnsnn snnscggtg ggggtacaag acaag 55

<210> 208
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L3B1 VL 存庫

<400> 208

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val
1 5 10 15

Leu Phe

<210> 209
<211> 59
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> L3B2 VL 存庫

<220>
<221> misc_特徵
<222> (23)..(24)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (26)..(27)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (29)..(30)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (32)..(33)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (35)..(36)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<220>
<221> misc_特徵
<222> (38)..(39)
<223> n 是 a、c、g，或 t

<400> 209
gacattgagg gccctgaggt cannsnnsnn snnsnnsnns aagccgcctc cctgggtcg 59

<210> 210
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> L3B2 VL 存庫

<400> 210
Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly
1 5 10 15

Gly Thr Gln

<210> 211
<211> 617
<212> DNA
<213> 智人

<220>

<221> CDS

<222> (47)..(532)

<400> 211

gctgaagtga aaacgagacc aaggctctagc tctactgttg gtactt atg aga tcc 55
 Met Arg Ser
 1

agt cct ggc aac atg gag agg att gtc atc tgt ctg atg gtc atc ttc 103
 Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met Val Ile Phe
 5 10 15

ttg ggg aca ctg gtc cac aaa tca agc tcc caa ggt caa gat cgc cac 151
 Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln Asp Arg His
 20 25 30 35

atg att aga atg cgt caa ctt ata gat att gtt gat cag ctg aaa aat 199
 Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn
 40 45 50

tat gtg aat gac ttg gtc cct gaa ttt ctg cca gct cca gaa gat gta 247
 Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val
 55 60 65

gag aca aac tgt gag tgg tca gct ttt tcc tgc ttt cag aag gcc caa 295
 Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln
 70 75 80

cta aag tca gca aat aca gga aac aat gaa agg ata atc aat gta tca 343
 Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser
 85 90 95

att aaa aag ctg aag agg aaa cca cct tcc aca aat gca ggg aga aga 391
 Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg
 100 105 110 115

cag aaa cac aga cta aca tgc cct tca tgt gat tct tat gag aaa aaa 439
 Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys
 120 125 130

cca ccc aaa gaa ttc cta gaa aga ttc aaa tca ctt ctc caa aag atg 487
 Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met
 135 140 145

att cat cag cat ctg tcc tct aga aca cac gga agt gaa gat tcc 532
 Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 150 155 160

tgaggatcta acttgcagtt ggacactatg ttacatactc taatatagta gtgaaagtca 592

tttcttttgta ttccaagtgg aggag 617

<210> 212

<211> 162

<212> PRT

<213> 智人

<400> 212

Met Arg Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met
 1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln
 20 25 30

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln

35 40 45
 Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro
 50 55 60
 Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln
 65 70 75 80
 Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile
 85 90 95
 Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala
 100 105 110
 Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr
 115 120 125
 Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu
 130 135 140
 Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu
 145 150 155 160
 Asp Ser
 <210> 213
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人造的
 <220>
 <223> VH3DM 重鏈
 <400> 213
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30
 Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45
 Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Leu Gly Ala Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

 <210> 214
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人造的

 <220>
 <223> VL2 輕鏈

 <400> 214
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro
 85 90 95
 His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 115 120 125
 Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
 145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 215
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL2 輕鏈的可變異區

<400> 215

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 216
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL18 輕鏈

<400> 216

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala

20 25 30

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 217
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL18 輕鏈的可變異區

<400> 217

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 218

<211> 448

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> VH3TM 重鏈

<400> 218

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Phe Met Gly Phe Gly Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 219
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> VHPTM 重鏈

<400> 219

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Pro 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 Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 220

<211> 215

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> VL6 輕鏈

<400> 220

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 221
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL6 輕鏈的可變異區

<400> 221

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala

20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Ser Arg Ser Ile Trp Gly Asn Pro
 85 90 95
 His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 222
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人造的
 <220>
 <223> VL9 輕鏈
 <400> 222
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
 85 90 95
 His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 100 105 110
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 115 120 125
 Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 223

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> VL9 輕鏈的可變異區

<400> 223

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 224

<211> 215

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> VL16 輕鏈

<400> 224

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

1	5	10	15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala	20	25	30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr	35	40	45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser	50	55	60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu	65	70	75
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro	85	90	95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro	100	105	110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu	115	120	125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro	130	135	140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala	145	150	155
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala	165	170	175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg	180	185	190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr	195	200	205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	210	215	

<210> 225
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> 人造的

<220>
 <223> VL16 輕鏈的可變異區

<400> 225

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 226
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL20 輕鏈

<400> 226

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 227

<211> 109

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> VL20 輕鏈的可變異區

<400> 227

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ser Arg Ser Ala Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 228

<211> 215

<212> PRT

<213> 人造的

<220>

<223> VL25 輕鏈

<400> 228

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95
His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 229
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> VL25 輕鏈的可變異區

<400> 229

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

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

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

Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys Gly Asn Pro
85 90 95

His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 230
<211> 34
<212> DNA
<213> 人造的序列

<220>
<223> 引子 BssHII_II_VH_F

<400> 230
gcttggcgcg cactctcagg tgcagctgca ggag 34

<210> 231
<211> 21
<212> DNA
<213> 人造的序列

<220>
<223> BssHII 之引子 GVH_R

<400> 231
tcagggagaa ctggttcttg g 21

<210> 232
<211> 21
<212> DNA
<213> 人造的序列

<220>
<223> SalI 之引子 G_VH_F

<400> 232
tccaagaacc agttctccct g 21

<210> 233
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造的序列

<220>
<223> 引子 scFv_SalI_VH_R

<400>	233	
gcgacgtcga	caggactcac	cactcgagac ggtgaccagg gtgcc
		45
<210>	234	
<211>	32	
<212>	DNA	
<213>	人造的序列	
<220>		
<223>	引子 Sa1_VH_R_RJ	
<400>	234	
gcgacgtcga	caggactcac	cactcgagac gg
		32
<210>	235	
<211>	34	
<212>	DNA	
<213>	人造的序列	
<220>		
<223>	引子 BssHII_II_VL_F	
<400>	235	
gcttggcgcg	cactcttcct	ctgagctgac ccag
		34
<210>	236	
<211>	22	
<212>	DNA	
<213>	人造的序列	
<220>		
<223>	BssHII 之引子 scFv_VL_R	
<400>	236	
gcctgagccc	cagtgatggt	ca
		22
<210>	237	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人造的序列	
<220>		
<223>	XbaI 之引子 GVL_F	
<400>	237	
accgcctccc	tgaccatcac	
		20
<210>	238	
<211>	50	
<212>	DNA	
<213>	人造的序列	
<220>		
<223>	引子 scFv_XbaI_VL_R	
<400>	238	
gcgccgtcta	gagttattct	actcacctaa aacggtgagc tgggtccctc
		50
<210>	239	
<211>	1401	
<212>	DNA	
<213>	人造的	

<220>
<223> 具訊息序列之 VHPTM 重鏈

<400> 239
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt gcactctcag 60
gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
cctggcaagg gcctggagtg gatcggtcc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac 240
ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gttctccctg 300
aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag aggcggcgga 360
atctccagac ctgagtactg gggccagggc accctggatga ccgtgtcctc tgcctccacc 420
aagggcccat cggtcttccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc 780
ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
tgctgtgtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 960
cgtgtgtgta gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1080
ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ccccggttaa a 1401

<210> 240
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VHPTM 重鏈

<400> 240

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
 35 40 45
 Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
 65 70 75 80
 Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
 85 90 95
 Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ser Arg Pro Glu Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
 245 250 255
 Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 241
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VH3TM 重鏈

<400> 241
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt gcactctcag 60
gtgcagctgc aggagtctgg ccctggcctg gtgaagcctt ccgagaccct gtctctgacc 120
tgtgccgtgt ccggctactc catctcctcc ggctactact ggggctggat cagacagcct 180
cctggcaagg gcctggagtg gatcggtcc atctctcaca ccggcaacac ctactacaac 240
ccccctctga agtccagagt gaccatctcc gtggacacct ccaagaacca gtctctccctg 300
aagctgtcct ctgtgaccgc tgccgatacc gccgtgtact actgtgccag attcatgggg 360
ttcggccgcc cggagtactg gggccagggc accctgtgta ccgtgtcctc tgcctccacc 420
aagggcccat cggctcttccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 480

gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cgggtgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 660
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 720
gacaaaactc acacatgccc accgtgcca gcacctgaag ccgcgggggc accgtcagtc 780
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 840
tgcggtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 900
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaa cgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac 960
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1020
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1080
ggtcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1140
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1200
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1260
gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1320
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1380
ctctccctgt ccccggtaa a 1401

<210> 242
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VH3TM 重鏈

<400> 242

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile
35 40 45

Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Ser His Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Pro Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

100										105					110				
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Phe	Met	Gly	Phe	Gly	Arg	Pro	Glu	Tyr	Trp	Gly				
		115					120					125							
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser				
	130					135					140								
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala				
145					150					155					160				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val				
			165						170					175					
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala				
		180						185					190						
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val				
	195						200					205							
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His				
	210					215					220								
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys				
225					230					235					240				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly				
				245					250					255					
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met				
		260					265						270						
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His				
		275					280					285							
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val				
	290					295					300								
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr				
305					310					315					320				
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly				
			325						330					335					
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile				
			340					345					350						
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val				
		355					360					365							
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser				
	370					375					380								

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 243
<211> 703
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL2 輕鏈

<400> 243
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtgt cggccggtcg gtggtgggca acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 420
ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac 480
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt cat 703

<210> 244
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL2 輕鏈

<400> 244

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Ala Arg Ser Val Val
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 245
<211> 703
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL18 輕鏈

<400> 245
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt gcactcttcc 60
tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc 120
tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctgggt atcagcagaa gcctggacag 180
gcccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc 240
tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgacatca ctggggctca ggcggaagac 300
gaggctgact attactgtgt cacgaggagc gtgaaggga acccccatgt tctgttcggc 360
ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc 420
ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac 480
ttctaccggg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcgga 540
gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg 600
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 660
gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt cat 703

<210> 246
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL18 輕鏈

<400> 246
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30
Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60
Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80
Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Val Thr Arg Ser Val Lys
100 105 110
Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

130

135

140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

145150155160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

165170175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

180185190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

195200205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

210215220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

225230

<210> 247
<211> 703
<212> DNA
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL25 輕鏈

<400> 247

atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtggcaacag ctacaggcgt gcactcttcc

60

tctgagctga cccaggatcc tgctgtgtct gtggccctgg gccagaccgt caggatcacc

120

tgccagggcg atagcctgag aacctactac gcctcctggt atcagcagaa gcctggacag

180

gccccctgtgc tggatgatcta cggcaagcac aagaggccat ccggcatccc tgacagattc

240

tccggctcct cctctggcaa taccgcctcc ctgaccatca ctggggctca ggcggaagac

300

gaggctgact attactgtac gacgcggagc aacaagggca acccccatgt tctgttcggc

360

ggagggaccc agctcaccgt tttaggtcag cccaaggctg cccctcgggt cactctgttc

420

ccgccctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tgggtgtgtct cataagtgac

480

ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga

540

gtggagacca ccacaccctc caaacaagc aacaacaagt acgcggccag cagctatctg

600

agcctgacgc ctgagcagtg gaagtccac agaagctaca gctgccaggt cagcatgaa

660

gggagcaccg tggagaagac agtggccctt acagaatgtt cat

703

<210> 248
<211> 234
<212> PRT
<213> 人造的

<220>
<223> 具訊息序列之 VL25 輕鏈

<400> 248

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala
20 25 30

Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
50 55 60

Val Ile Tyr Gly Lys His Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala
85 90 95

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Thr Arg Ser Asn Lys
100 105 110

Gly Asn Pro His Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
115 120 125

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
165 170 175

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
180 185 190

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
195 200 205

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
210 215 220

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98117296

※申請日：98. 5. 25

※IPC 分類：

A61k 39/395 (2006.01)

C07k 16/24 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

介白素-21受體結合蛋白質

INTERLEUKIN-21 RECEPTOR BINDING PROTEINS

二、中文發明摘要：

本發明係提供專一地結合至該人類介白素-21受體(IL-21R)之結合蛋白質以及其等之抗原結合片段。該等結合蛋白質能作用為，例如，IL-21R活性之拮抗劑，藉此通常調控免疫反應，以及特別地該等由IL-21R所媒介的免疫反應。該揭示的組成物和方法可以使用於，例如，診斷及/或治療IL-21R相關的障礙，例如：發炎障礙、自體免疫障礙、過敏、移植排斥、癌症，以及其他的免疫系統障礙。

三、英文發明摘要：

The present invention provides binding proteins and antigen-binding fragments thereof that specifically bind to the human interleukin-21 receptor (IL-21R). The binding proteins can act as, e.g., antagonists of IL-21R activity, thereby modulating immune responses in general, and those mediated by IL-21R in particular. The disclosed compositions and methods may be used, e.g., in diagnosing and/or treating IL-21R-associated disorders, e.g., inflammatory disorders, autoimmune diseases, allergies, transplant rejection, cancer, and other immune system disorders.

七、申請專利範圍：

1. 一種結合 IL-21R 之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約 95% 同一性的：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及 248。
2. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一抗體。
3. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 scFv。
4. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_H 。
5. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_L 。
6. 如申請專利範圍第 1 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 CDR。

7. 一種結合 IL-21R 之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其等之抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之核苷酸序列有至少大約 95% 同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，以及 247。
8. 如申請專利範圍第 7 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一抗體。
9. 如申請專利範圍第 7 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 scFv。
10. 如申請專利範圍第 7 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_H 。
11. 如申請專利範圍第 7 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_L 。
12. 如申請專利範圍第 7 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 CDR。
13. 如申請專利範圍第 1 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序

列：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及 248。

14. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一抗體。
15. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 scFv。
16. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_H 。
17. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_L 。
18. 如申請專利範圍第 13 項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 CDR。
19. 一種結合 IL-21R 之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約 95% 同一性的：序列辨

識編號：6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162-195、213-229、240、242、244、246，和 248，以及

其中，設若該結合蛋白質或抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之序列有至少大約 95% 同一性的：序列辨識編號：6、8、10、12、163、164、169、170、194，和 195，那麼該結合蛋白質或抗原結合片段也必須包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約 95% 同一性的：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及 248。

20. 一種結合 IL-21R 之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之核苷酸序列有至少大約 95% 同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，和 247，以及

其中，設若該結合蛋白質或抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之序列有至少大約 95% 同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：5、7、9，和 11，那麼該結合蛋白質或抗原結合片段也必須包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係由與選自於以下所構成的群組之核苷酸序列有至少大約 95% 同一性的核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、

105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、
125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、
145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、
241、243、245，和 247。

21. 如申請專利範圍第 19 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162-195、213-229、240、242、244、246，以及 248，

其中，設若該結合蛋白質或抗原結合片段包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之序列有至少大約 95% 同一性的：序列辨識編號：6、8、10、12、163、164、169、170、194，和 195，那麼該結合蛋白質或抗原結合片段也必須包含至少一個胺基酸序列，該胺基酸序列係與一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列有至少大約 95% 同一性的：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、

- 60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及 248。
22. 一種結合 IL-21R 之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含一輕鏈與一重鏈，以及其中該重鏈包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：14、16、18、20、68、70、72、88、90、92、94、213、218、219、240，以及 242。
23. 一種結合 IL-21R 之經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其中該結合蛋白質或其抗原結合片段包含一輕鏈與一重鏈，以及其中該輕鏈包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、74、76、78、80、82、84、86、96、98、100、102、104、106、108、214-217、220-229、244、246，以及 248。
24. 如申請專利範圍第 22 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段包含一 V_L 領域與一 V_H 領域，以及其中該 V_H 領域係包含選自於以下所構

成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：14、16、18，以及 20。

25. 如申請專利範圍第 23 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段包含一 V_L 領域與一 V_H 領域，以及其中該 V_L 領域係包含選自於以下所構成的群組之至少一個胺基酸序列：序列辨識編號：22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、215、217、221、223、225、227，以及 229。

26. 如申請專利範圍第 22 或 23 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該重鏈包含一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列：序列辨識編號：88、90、92、94、213、218、219、240，和 242，以及該輕鏈包含一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列：序列辨識編號：96、98、100、102、104、106、108、214、216、220、222、224、226、228、244、246，以及 248。

27. 一種經單離的結合蛋白質或其抗原結合片段，其係結合可由一選自於以下所構成的群組之結合蛋白質所辨識之 IL-21R 抗原決定位：AbA-AbW、H3-H6、L1-L6、L8-L21，和 L23-L25，其中該結合蛋白質或抗原結合片段競爭地抑制一選自於以下所構成的群組之結合蛋白質之結合至人類 IL-21R：AbA-AbW、H3-H6、L1-L6、L8-L21，和 L23-L25。

28. 如申請專利範圍第 27 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其包含含有一選自於以下所構成的群組之胺基酸序列的一重鏈、一輕鏈，或是一 Fv 片段：序列辨識編號：14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、86、88、90、92、94、96、98、100、102、104、106、108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、165-168、171-193、213-229、240、242、244、246，以及 248。
29. 如申請專利範圍第 27 項之結合蛋白質或抗原結合片段，其包含含有一胺基酸序列之一重鏈、一輕鏈，或是一 Fv 片段，該胺基酸序列係由一選自於以下所構成的群組之核苷酸序列所編碼：序列辨識編號：13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、239、241、243、245，以及 247。

30. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段針對人類 IL-21R 的結合常數是至少大約 $10^5 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ 。
31. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約 1.75 nM 或較低之 IC_{50} 下抑制 IL-21-媒介的 BaF3 細胞之增殖，以及其中該等 BaF3 細胞包含一人類 IL-21R。
32. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約 14.0 nM 或較低之 IC_{50} 下抑制 IL-21-媒介的 TF1 細胞之增殖，以及其中該等 TF1 細胞包含一人類 IL-21R。
33. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約 1.9 nM 或較低之 IC_{50} 下抑制 IL-21-媒介的原代人類 B 細胞之增殖，以及其中該等 B 細胞包含一人類 IL-21R。
34. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係在大約 1.5 nM 或較低之 IC_{50} 下抑制 IL-21-媒介的原代人類 CD4⁺細胞之增殖，以及其中該等 CD4⁺細胞包含一人類 IL-21R。

35. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係專一地結合至一胺基酸序列，該胺基酸序列係與序列辨識編號：2 的至少 100 個相鄰的胺基酸之任何序列有至少大約 95% 同一性的。
36. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係抑制 IL-21 的結合至 IL-21R。
37. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係 IgG1。
38. 如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係人類的。
39. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段。
40. 一種經單離的核酸，其編碼如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段。
41. 一種表現載體，其包含如申請專利範圍第 40 項之核酸。
42. 一種宿主細胞，其係經如申請專利範圍第 41 項之載體予以轉形的。
43. 如申請專利範圍第 42 項之宿主細胞，其中該宿主細胞係一細菌、哺乳動物的細胞、酵母細胞、植物細胞，或是昆蟲細胞。

44. 一種診斷套組，其包含如申請專利範圍第 1、2、19，或 20 項中任一項之結合蛋白質或抗原結合片段。
45. 如申請專利範圍第 19-38 項中任一項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一抗體。
46. 如申請專利範圍第 19-38 項中任一項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 scFv。
47. 如申請專利範圍第 19-38 項中任一項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_H 。
48. 如申請專利範圍第 19-38 項中任一項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 V_L 。
49. 如申請專利範圍第 19-38 項中任一項之經單離的結合蛋白質或抗原結合片段，其中該結合蛋白質或抗原結合片段係一 CDR。

圖 1b 第

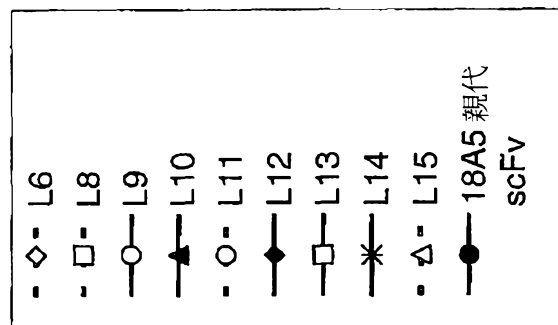
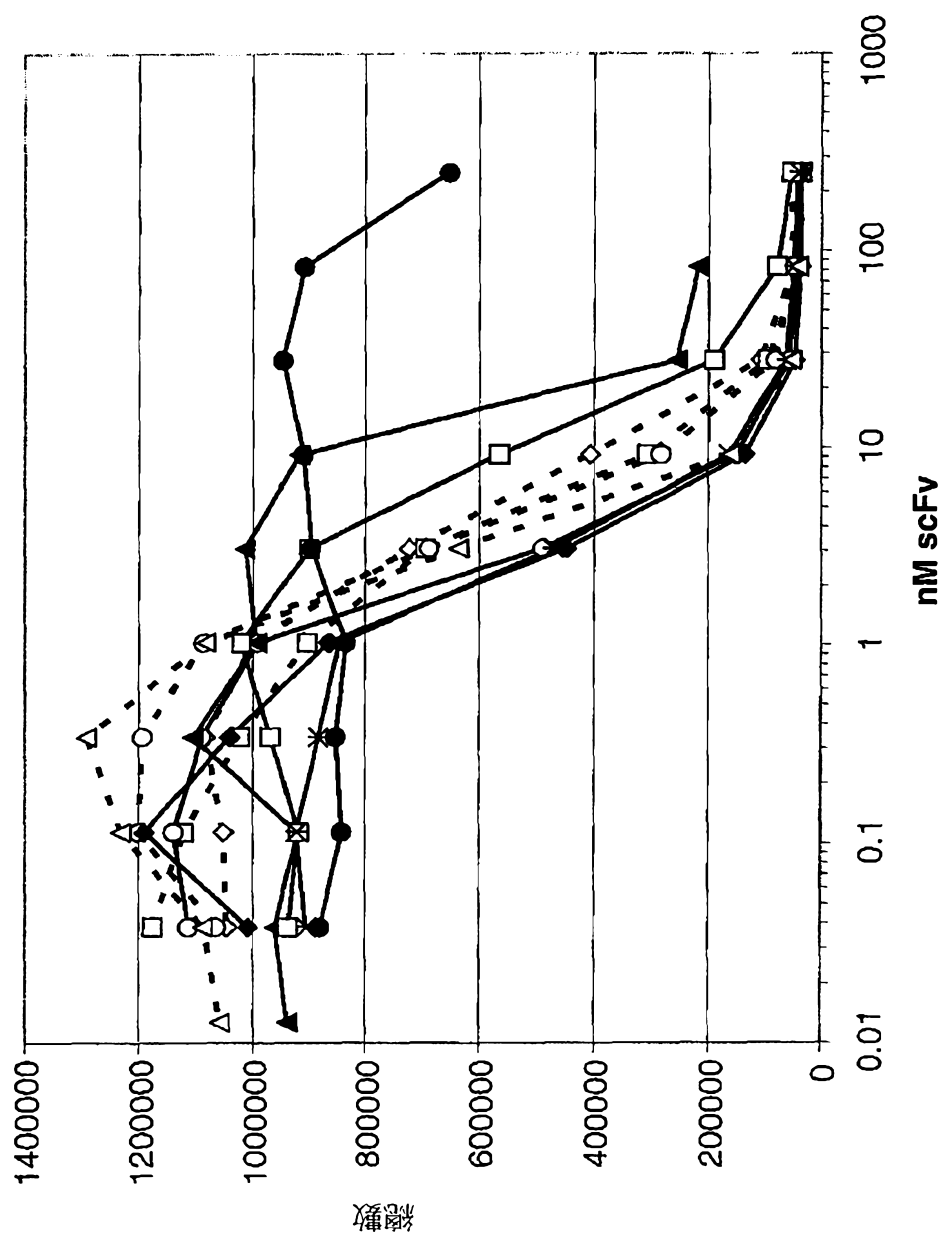


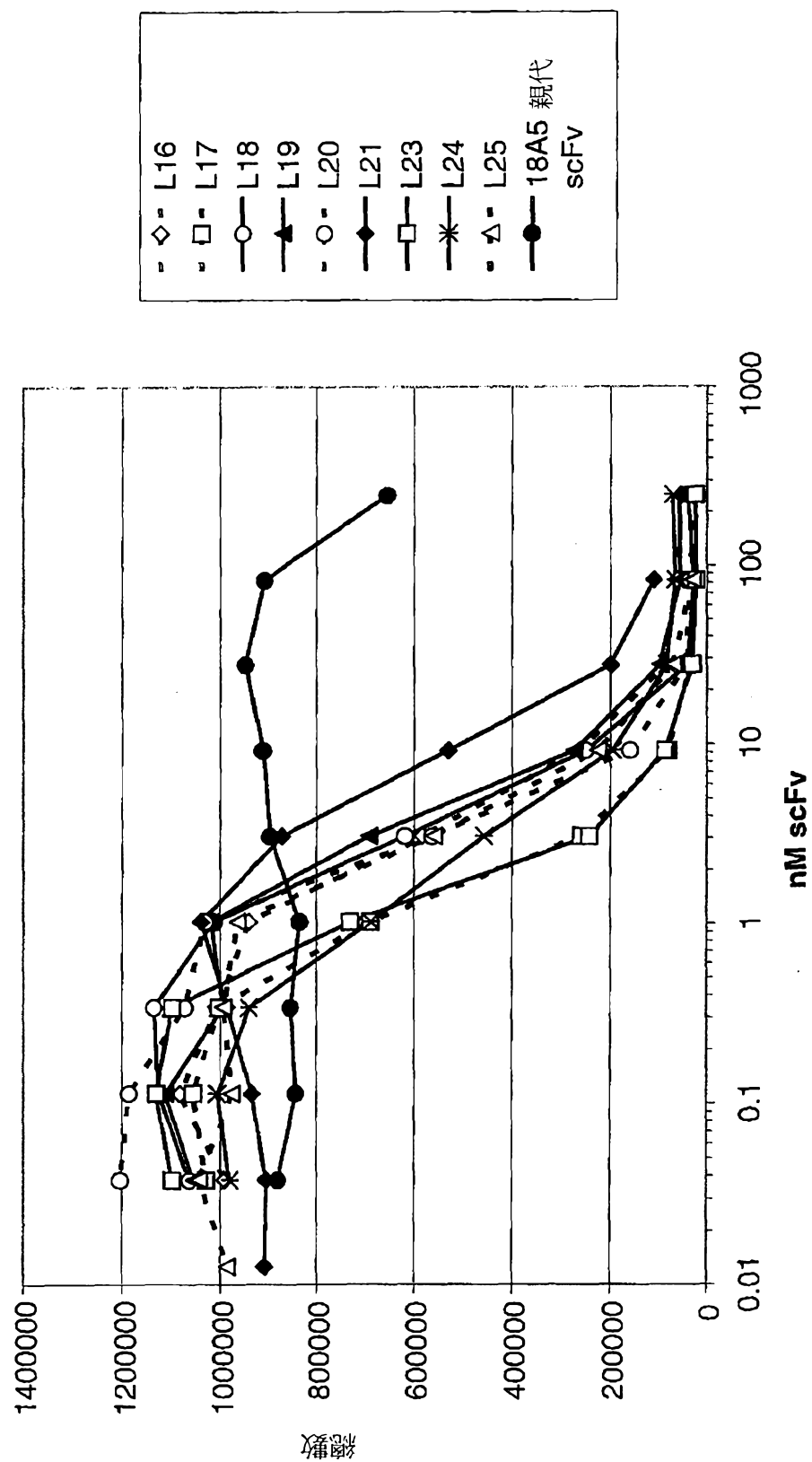
圖 1c
策

圖
第2a

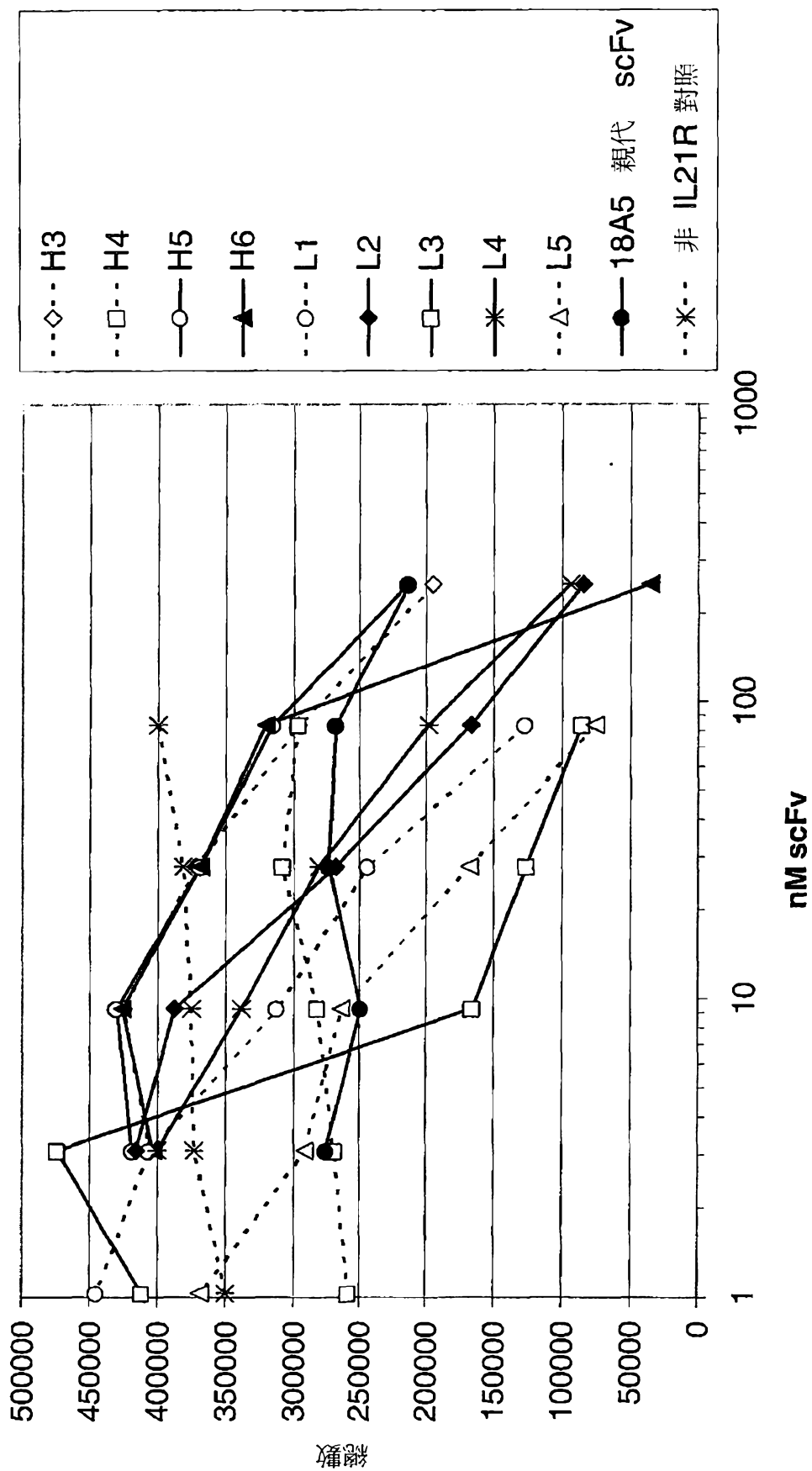
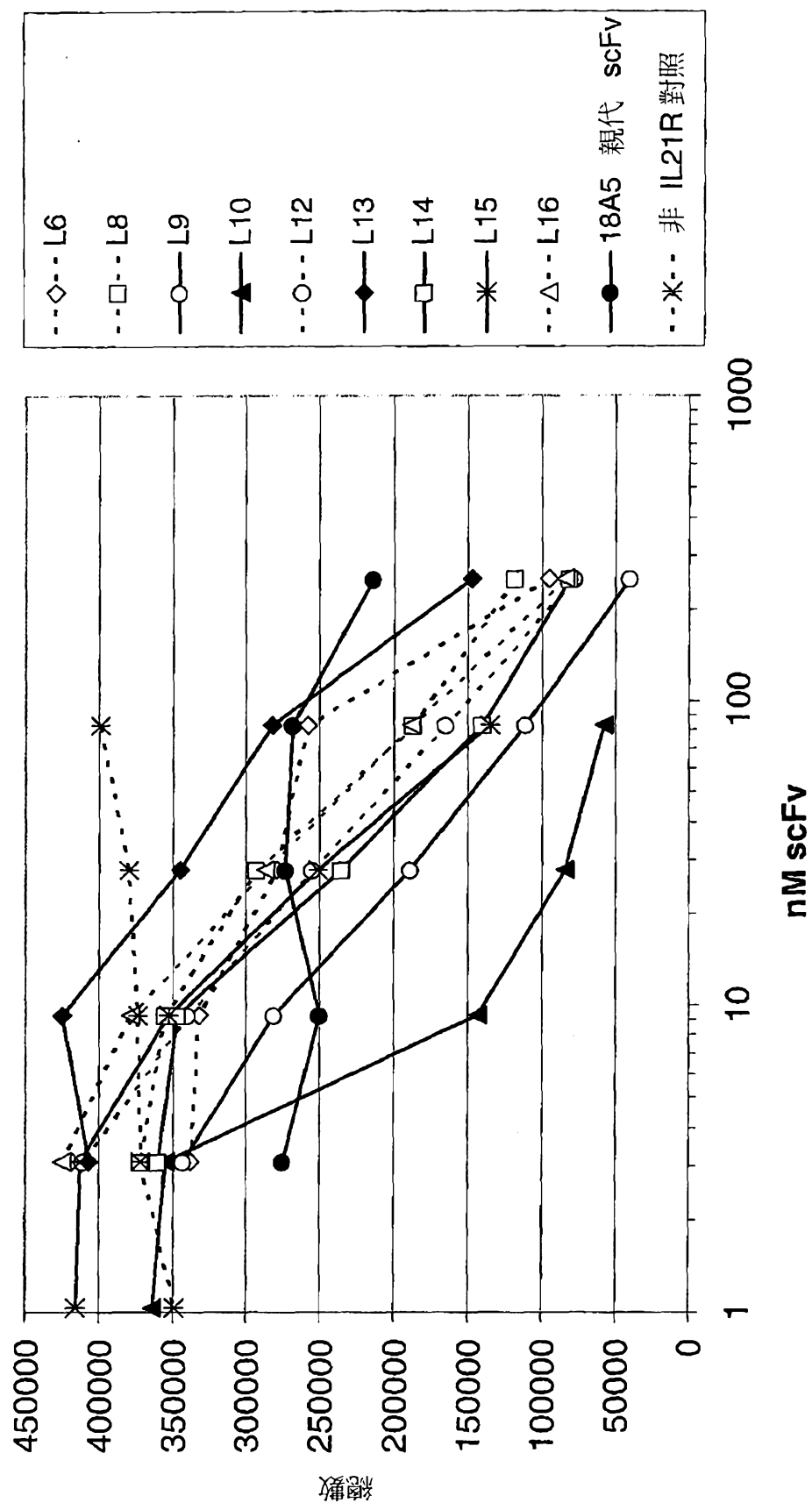
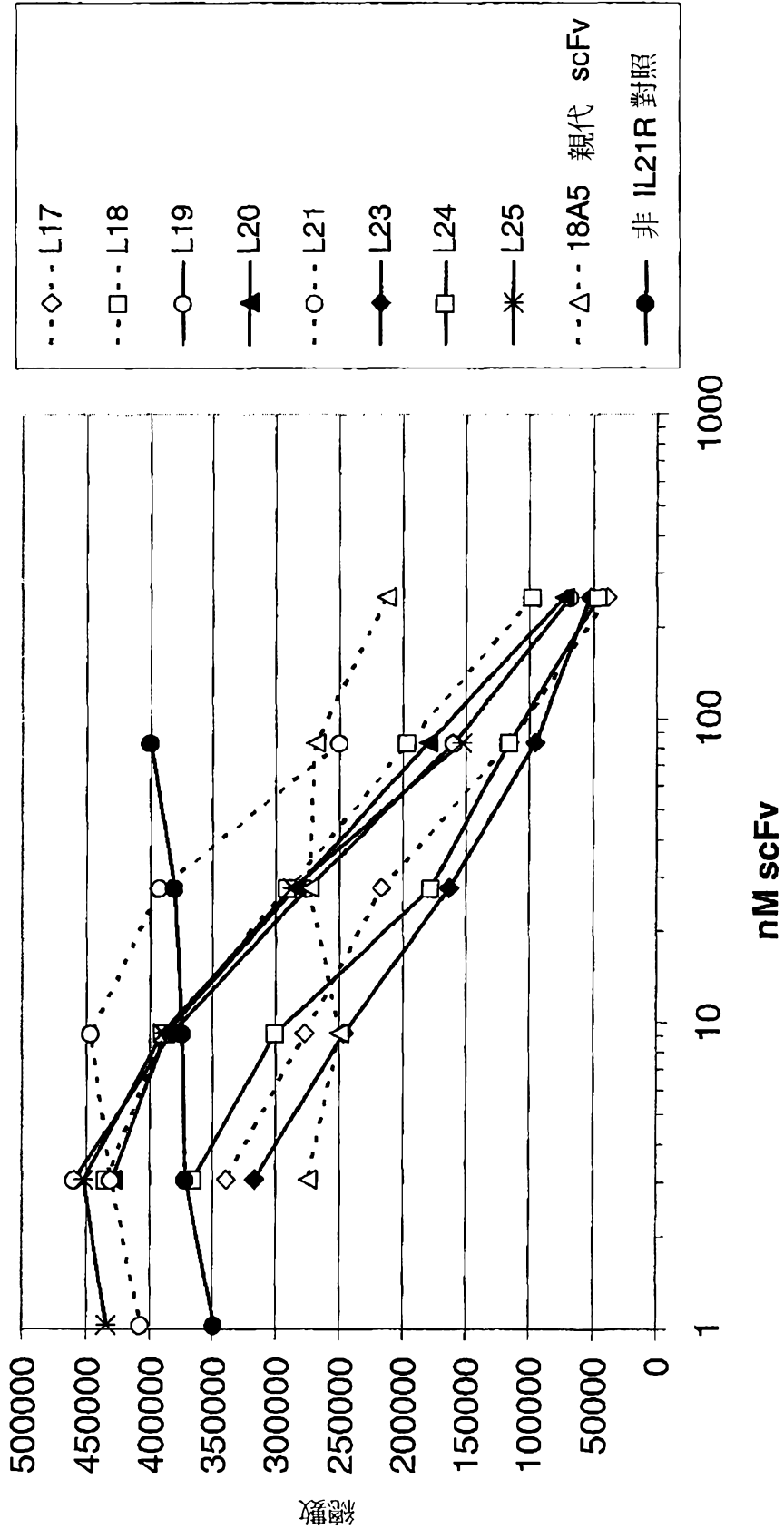


圖
第26



第2c 圖



第4a圖

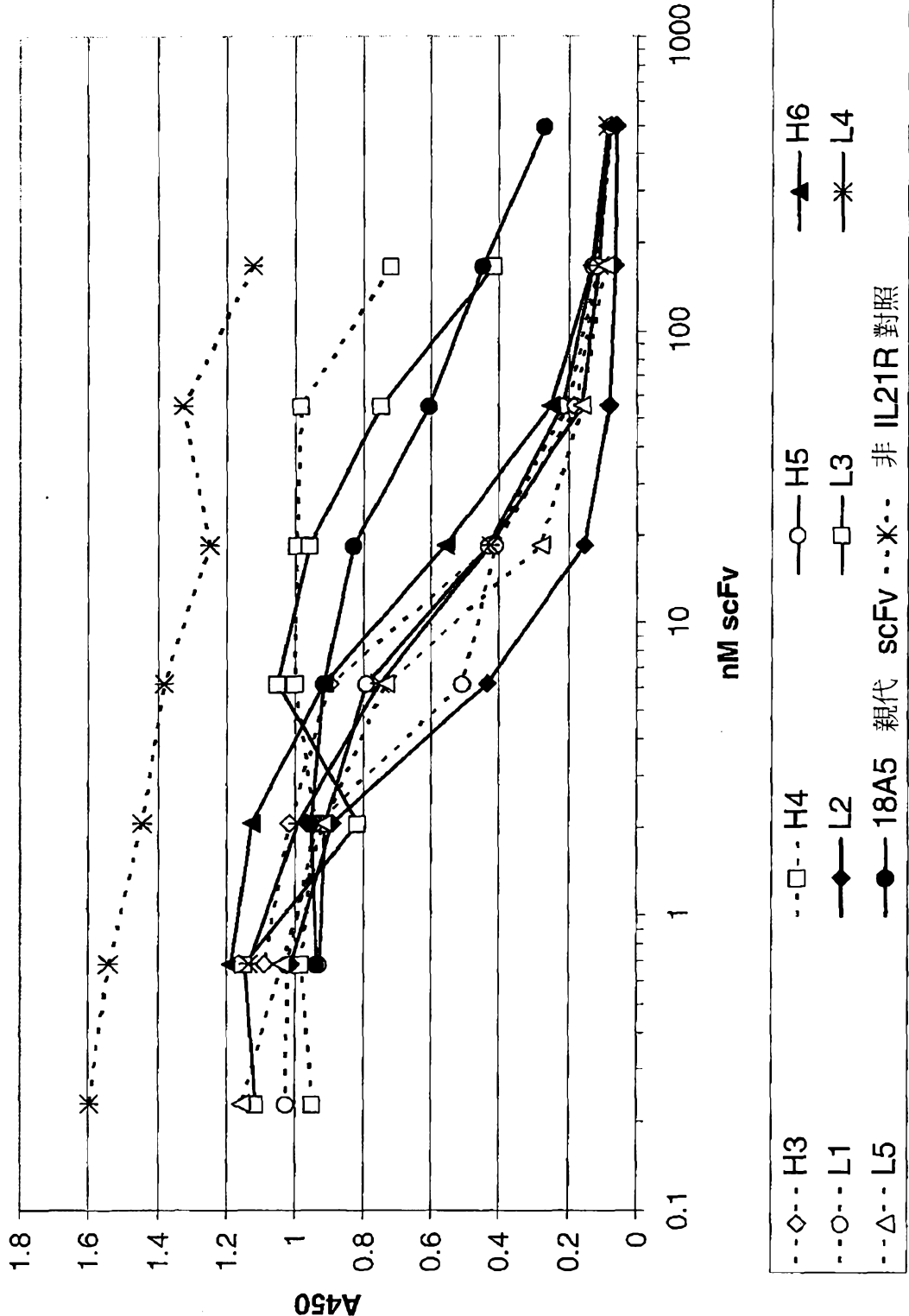
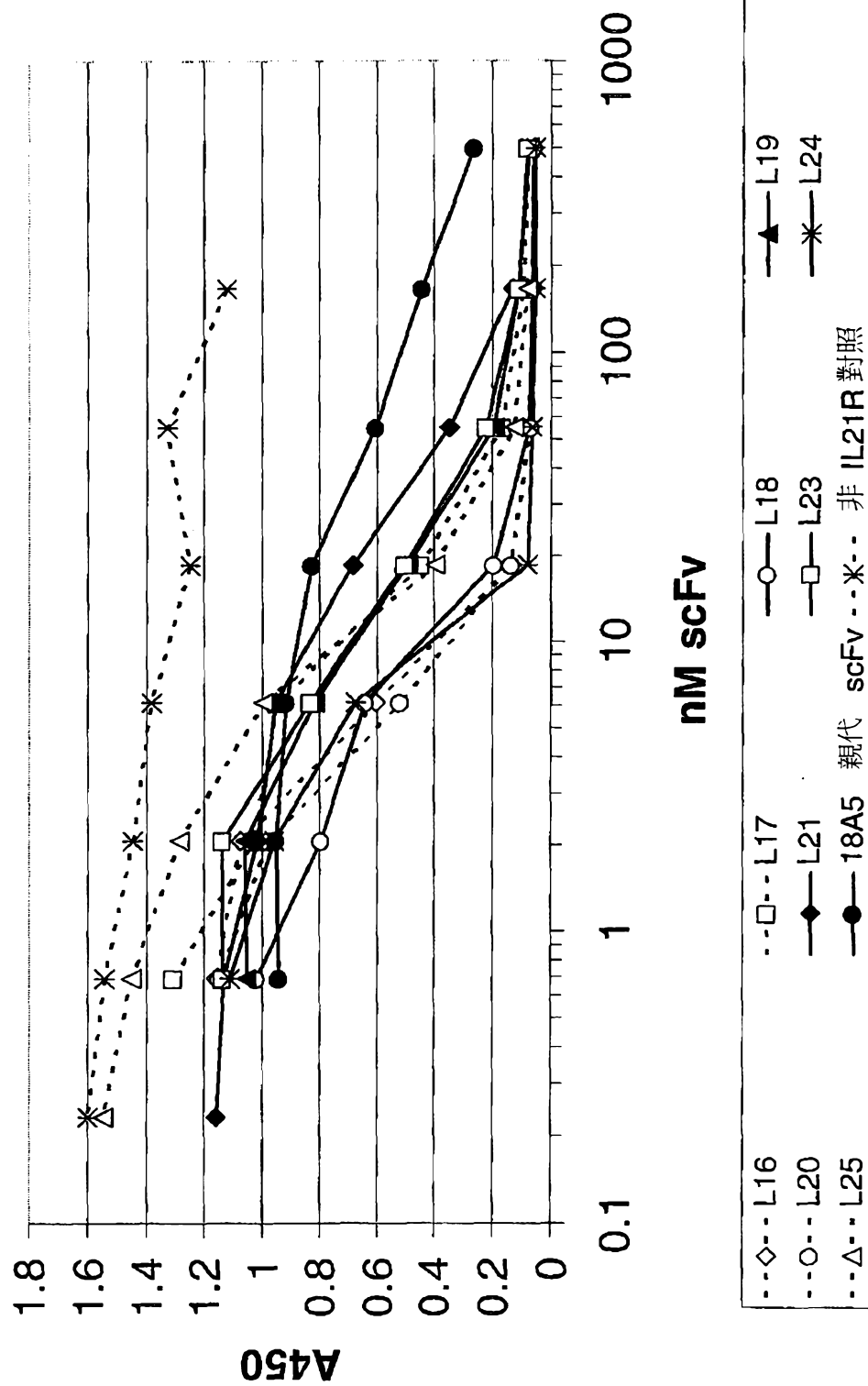


圖 4C 第



第5a圖

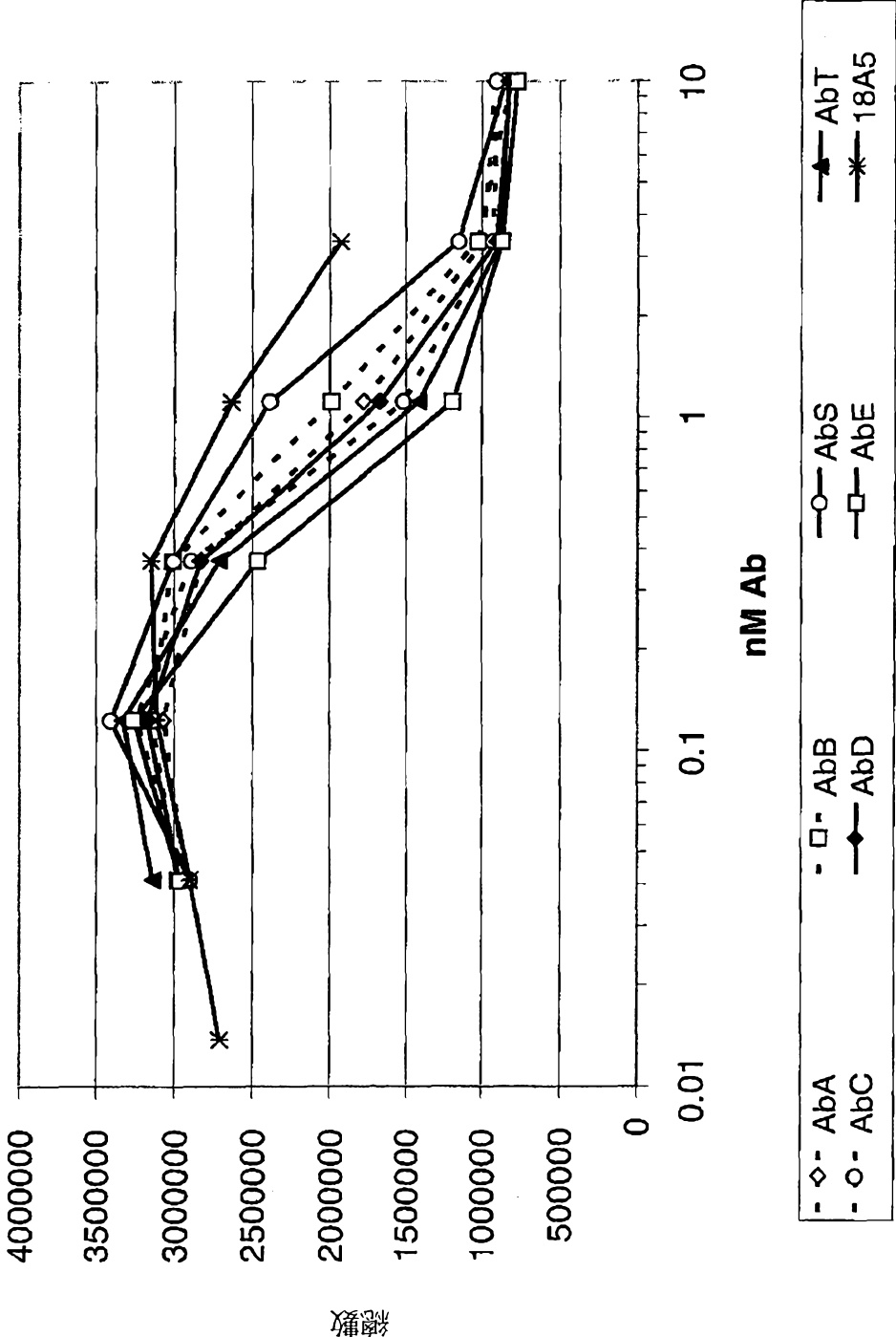
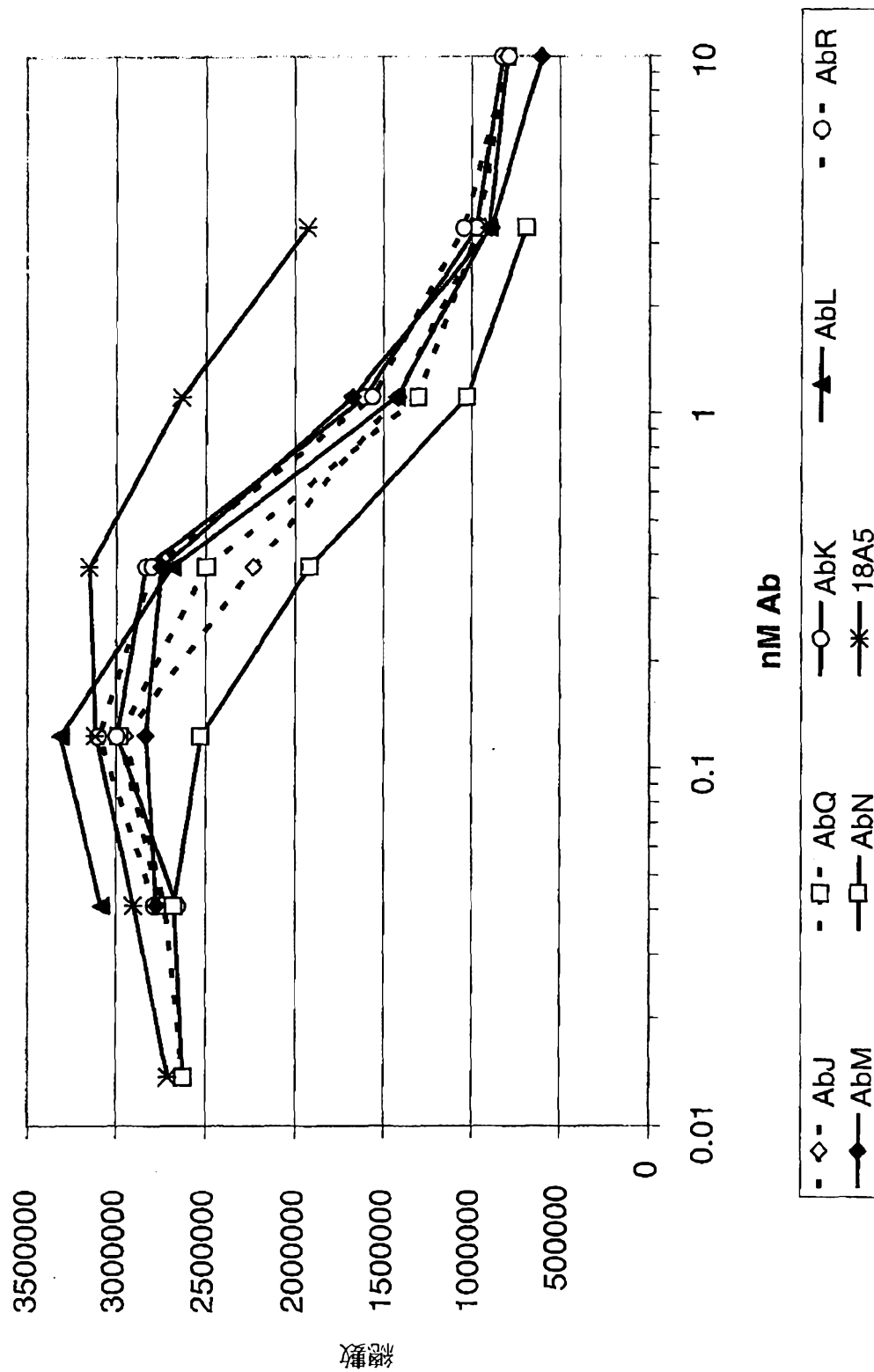


圖 5c



第5d圖

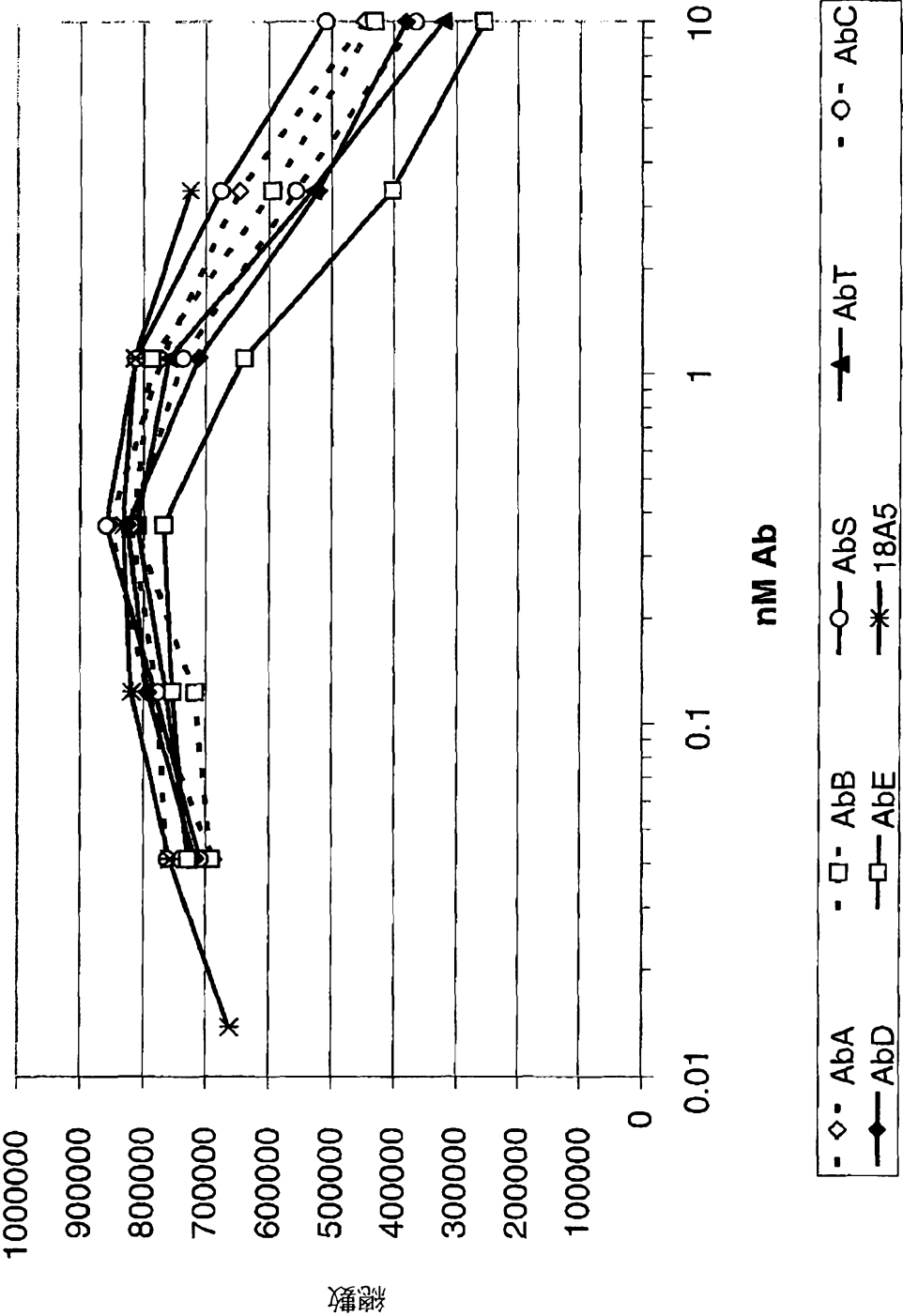
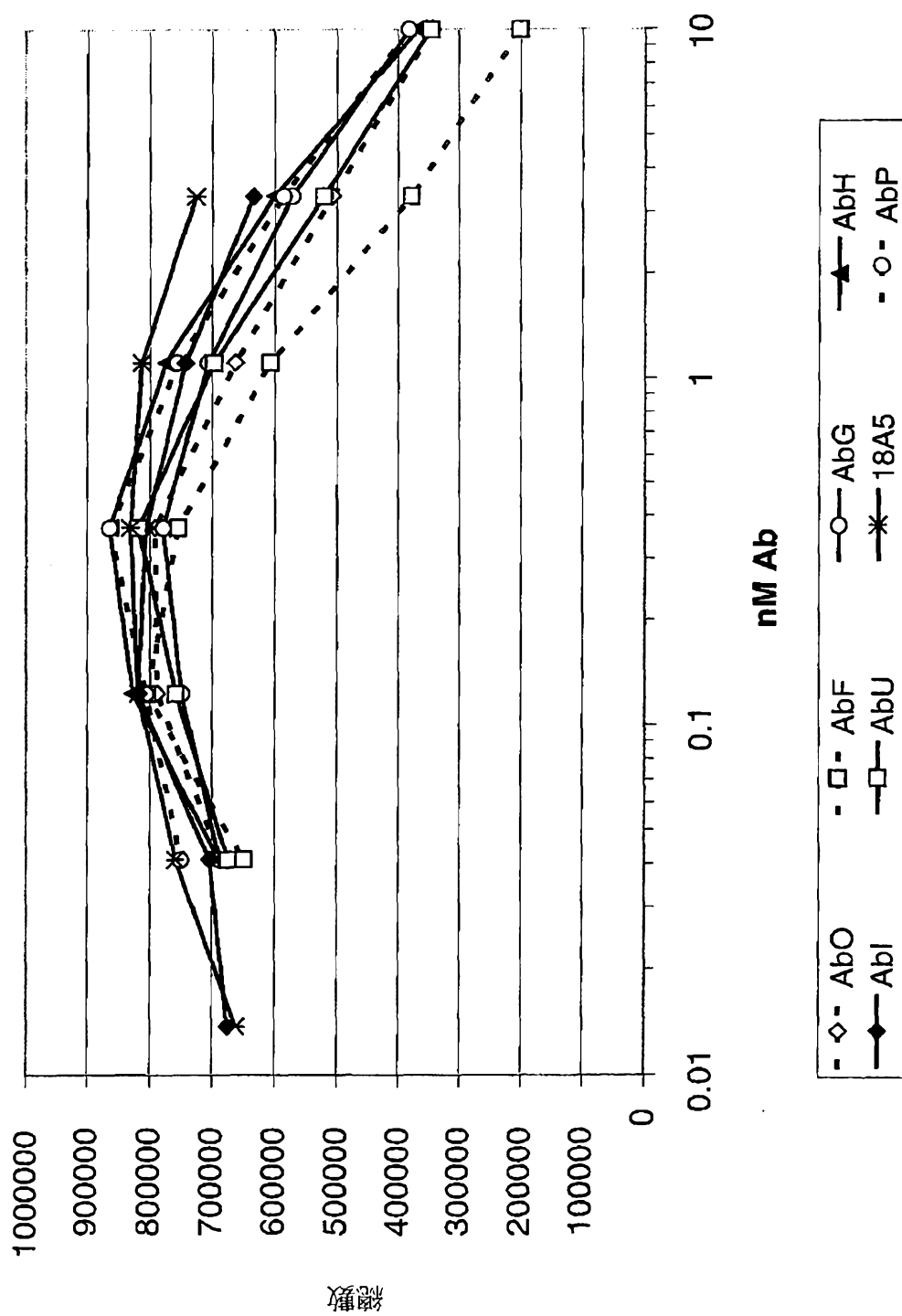
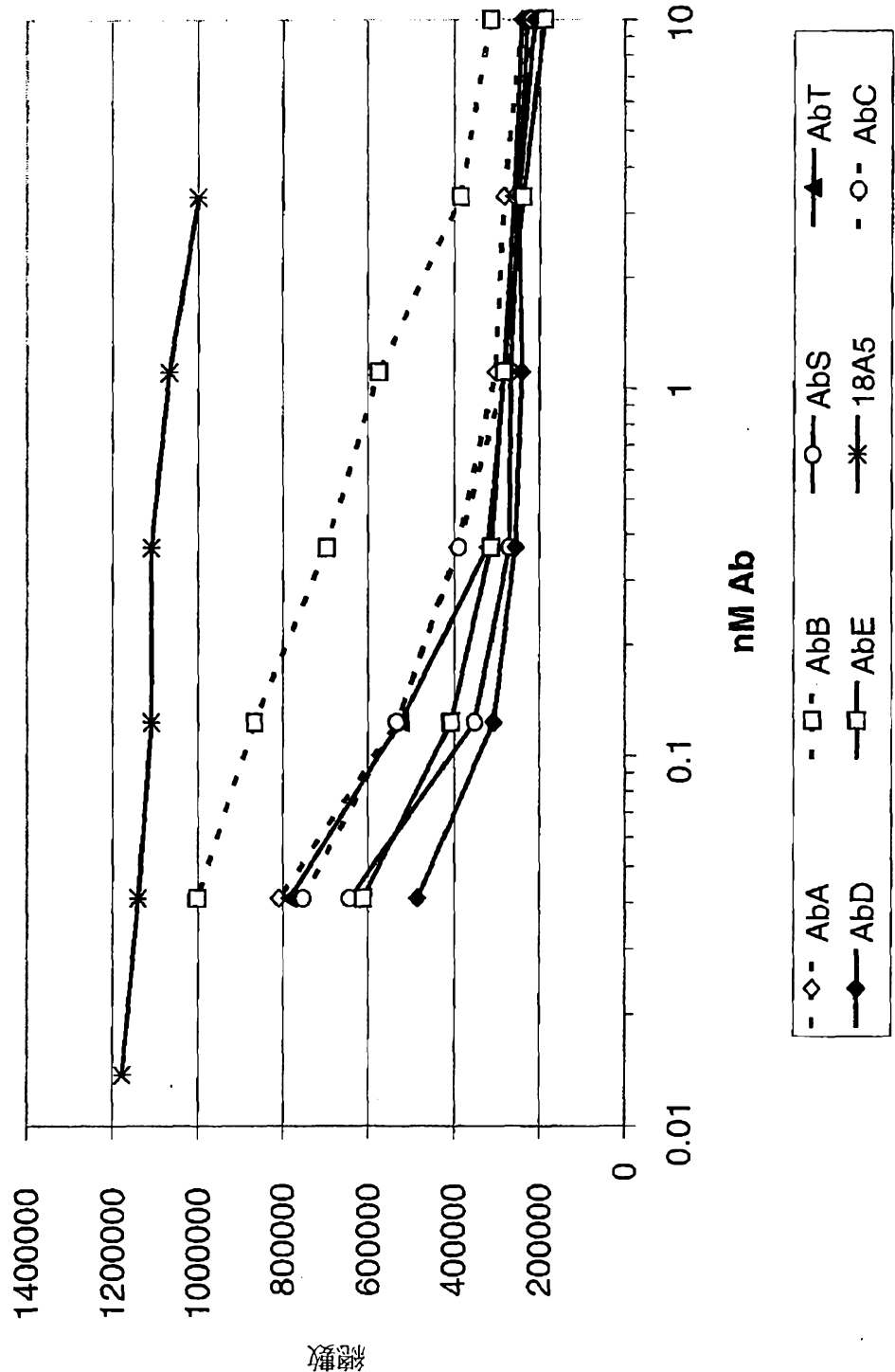


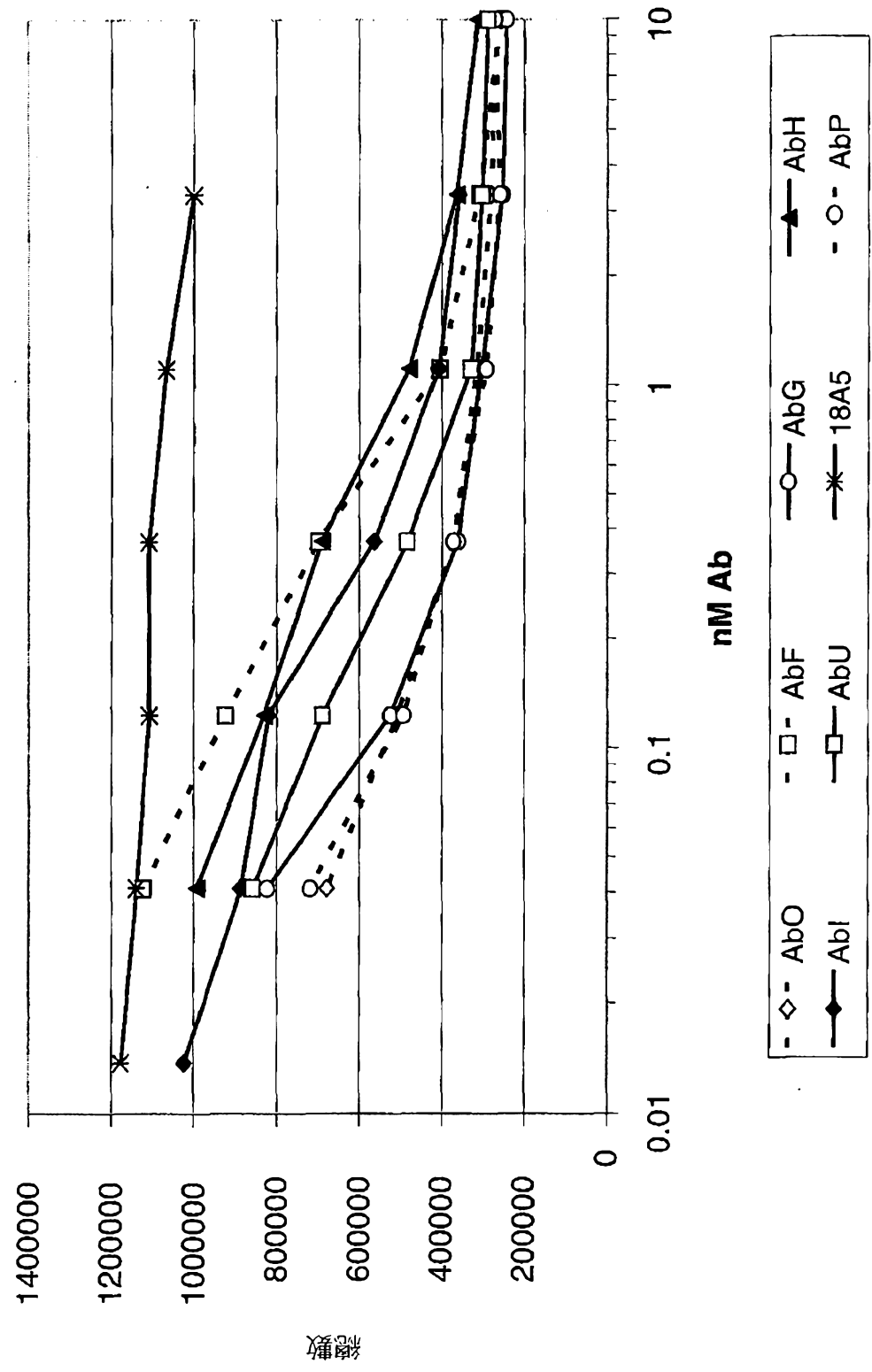
圖
5e
第



第5g 圖



第5h 圖



第 5i 圖

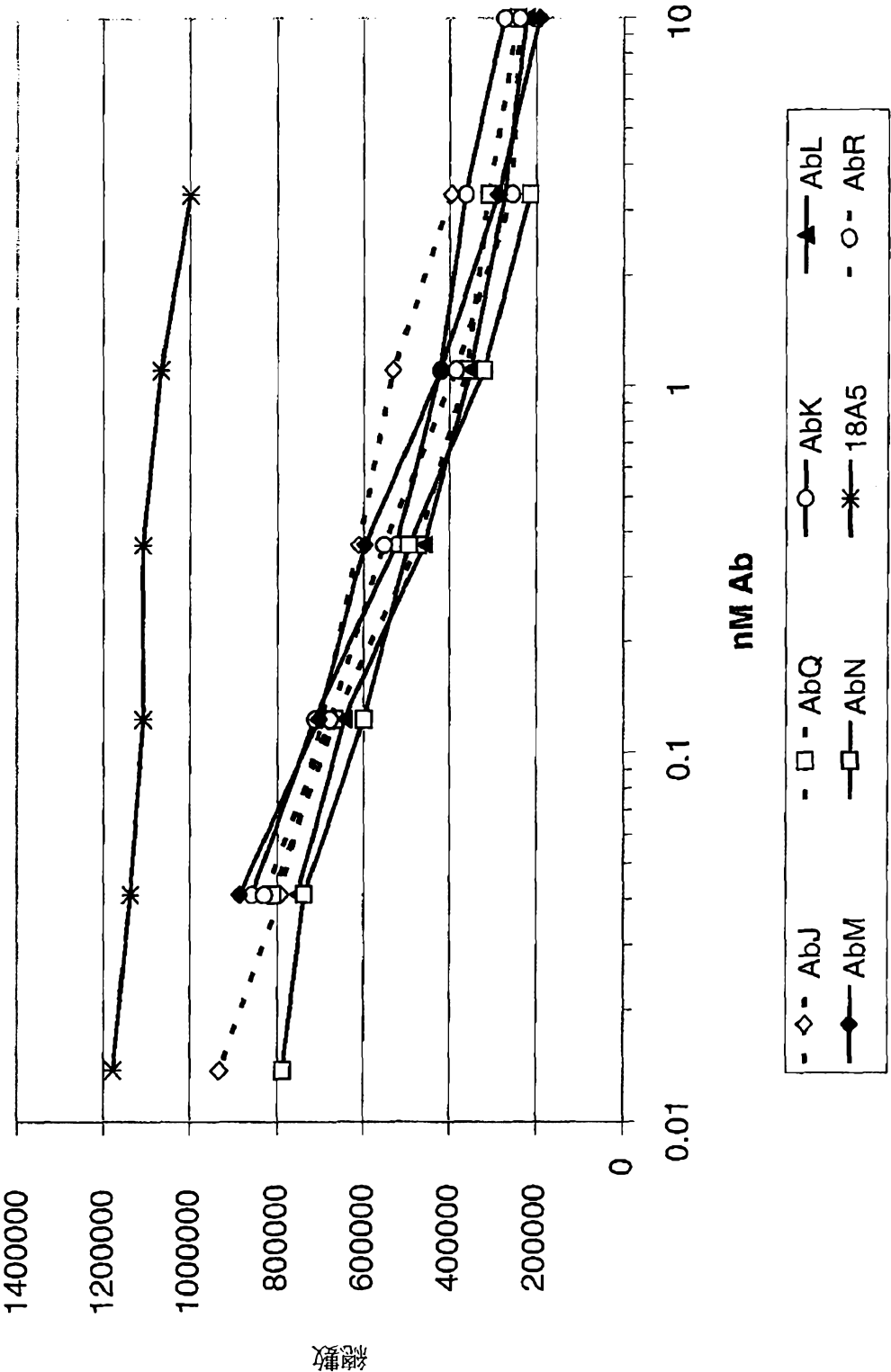


圖 6a 第

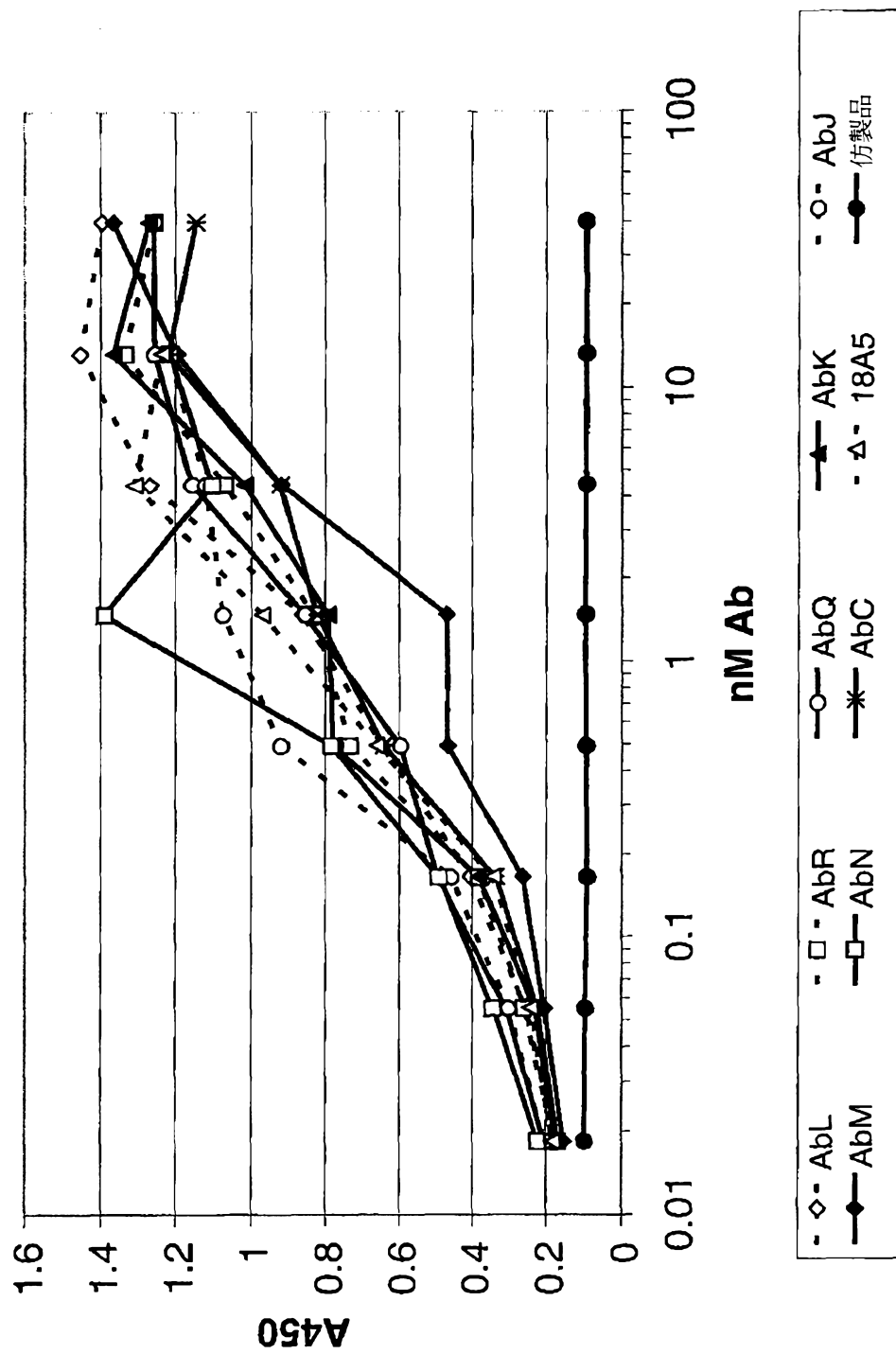


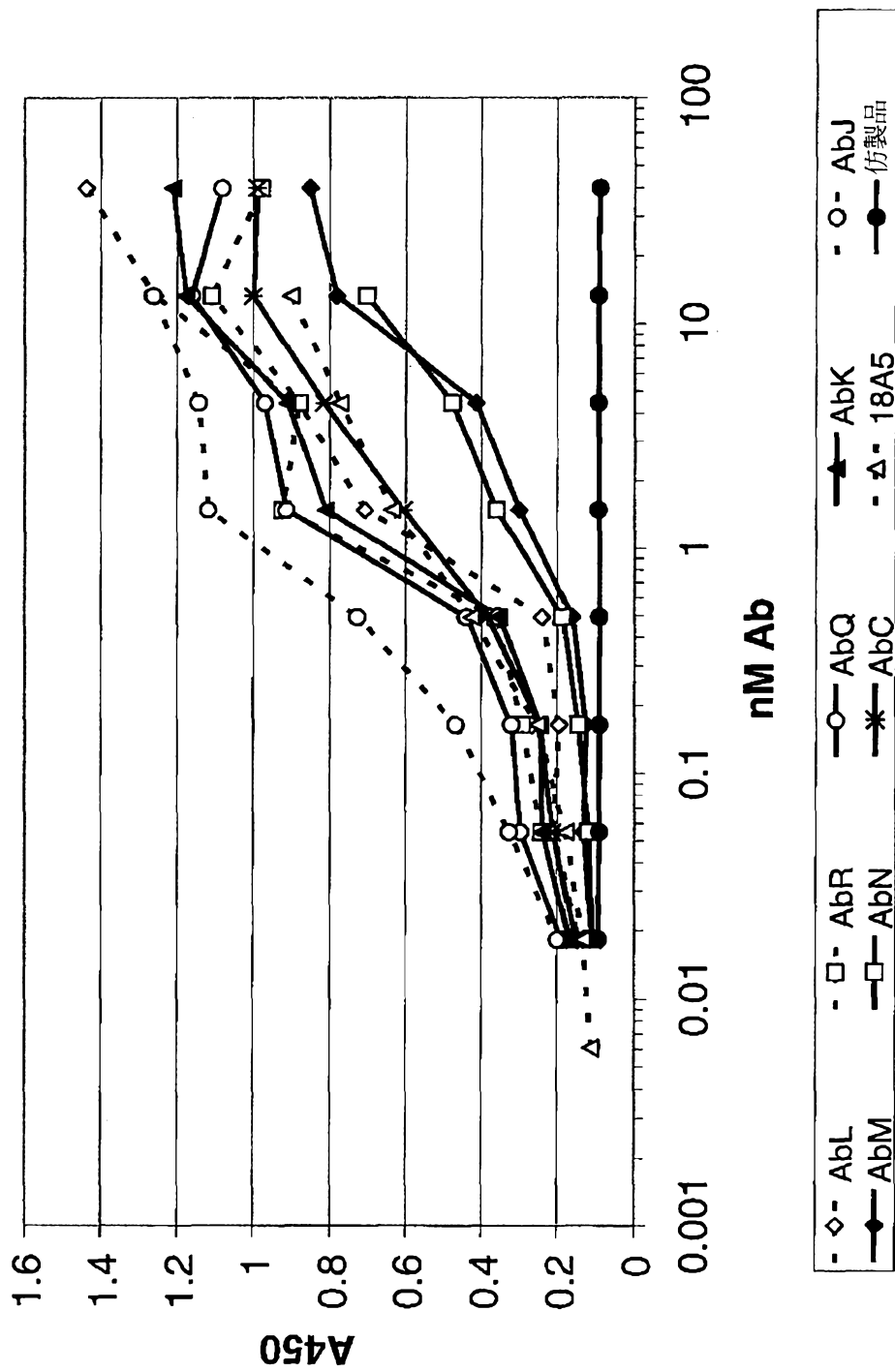
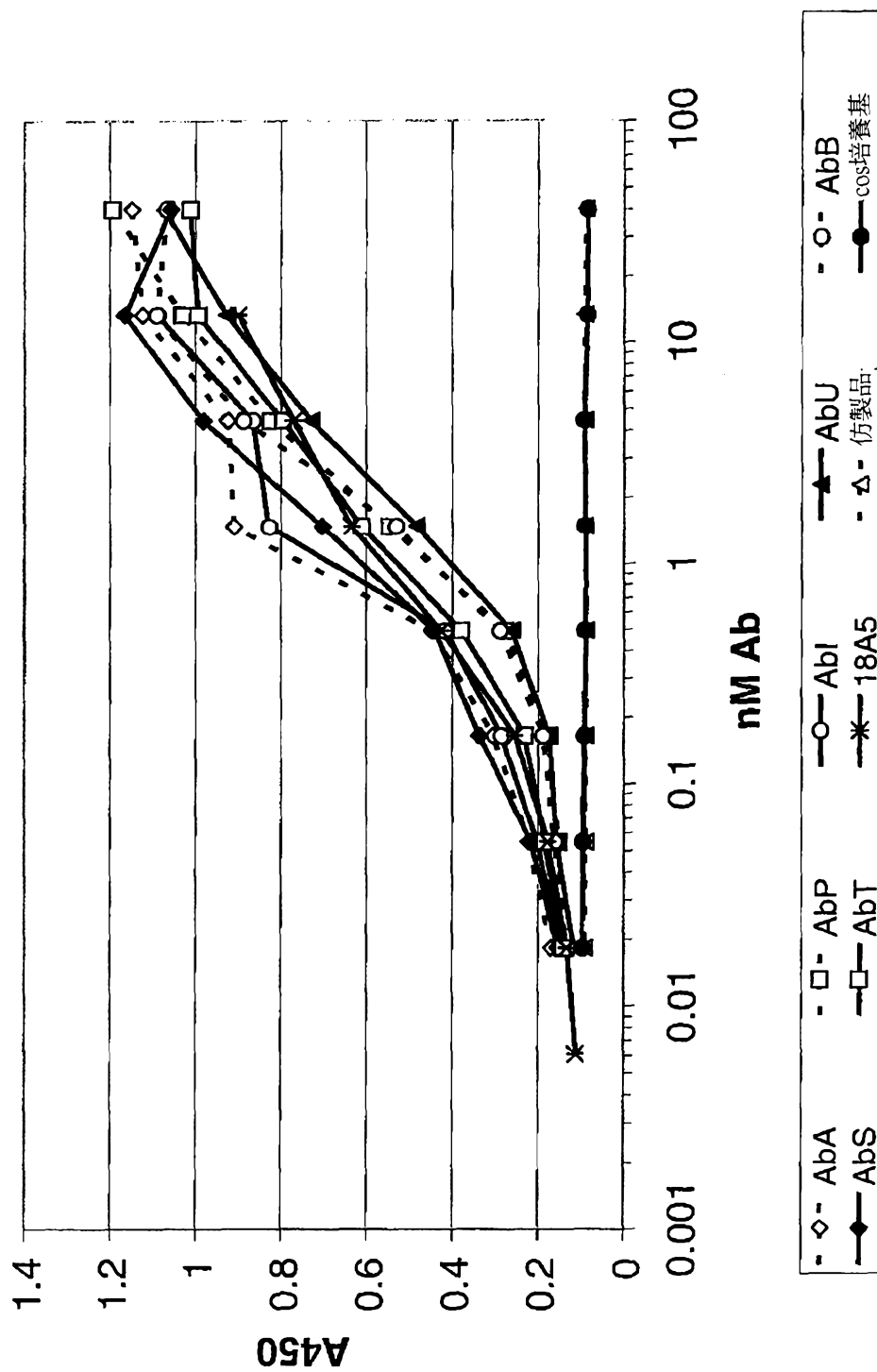
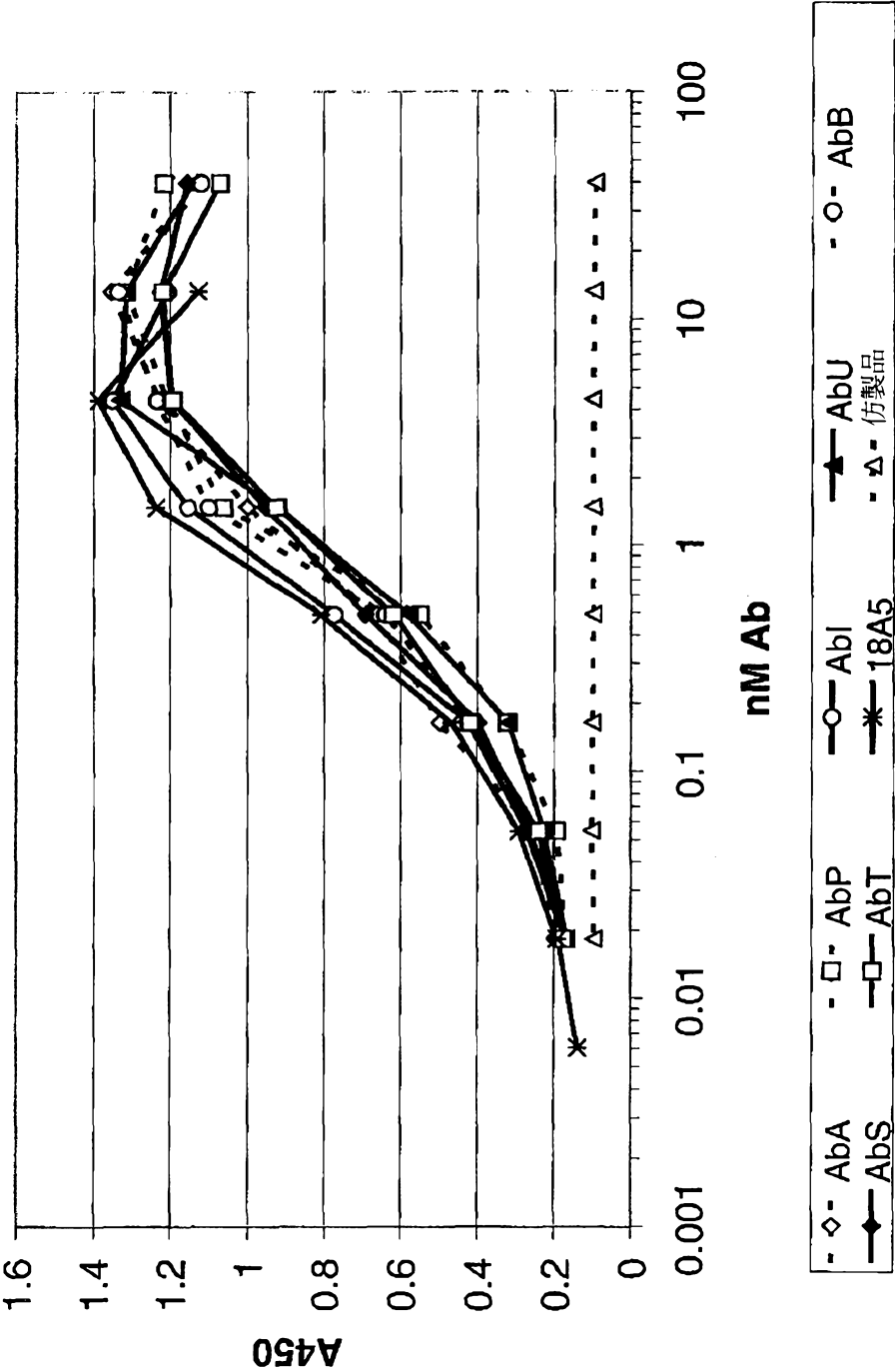
圖
6d
築

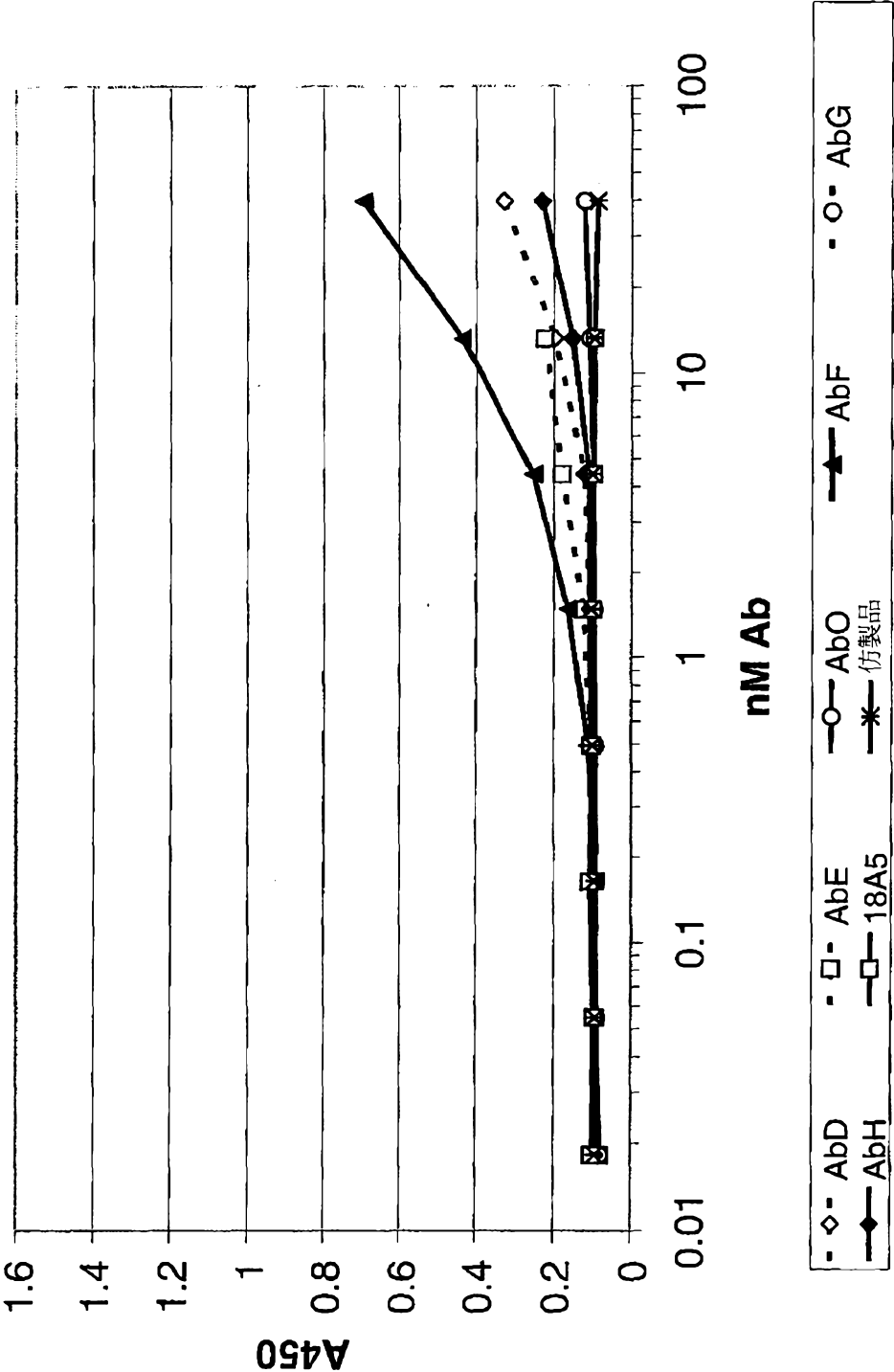
圖 19 第 6f



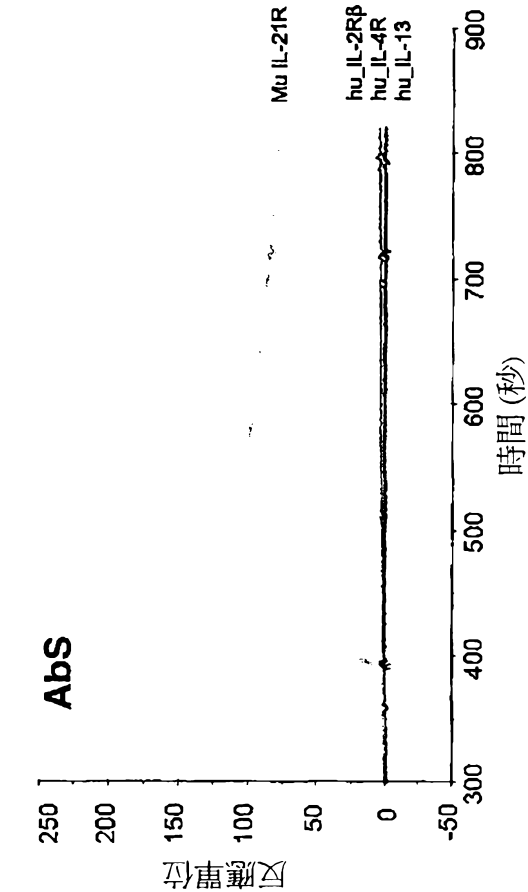
第6i圖

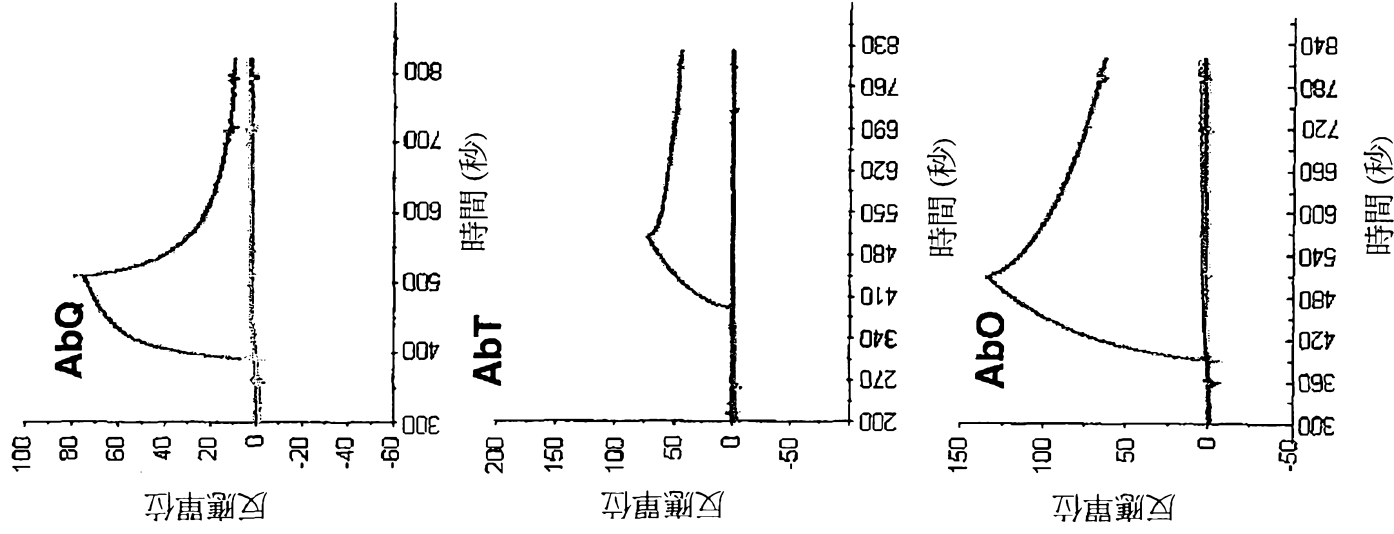


第6k 圖



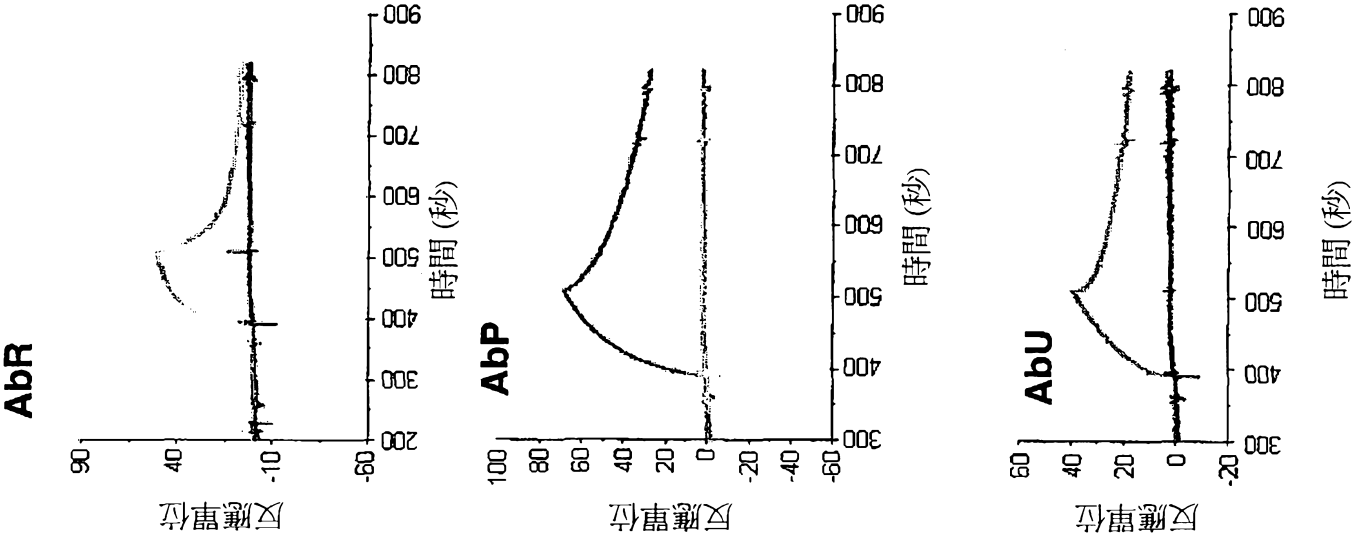
第7a圖



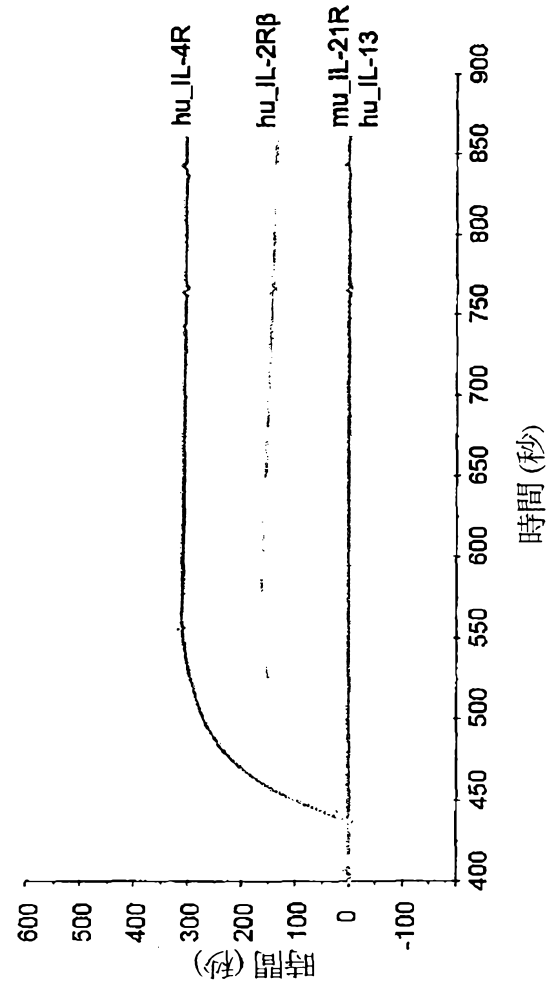


第7b 圖

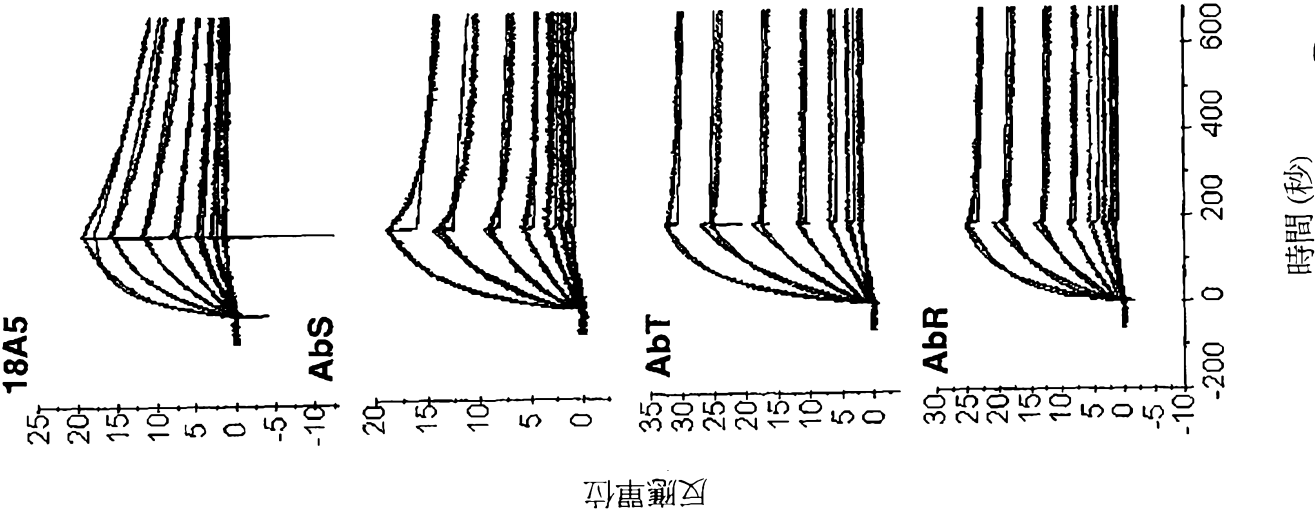
第7c圖



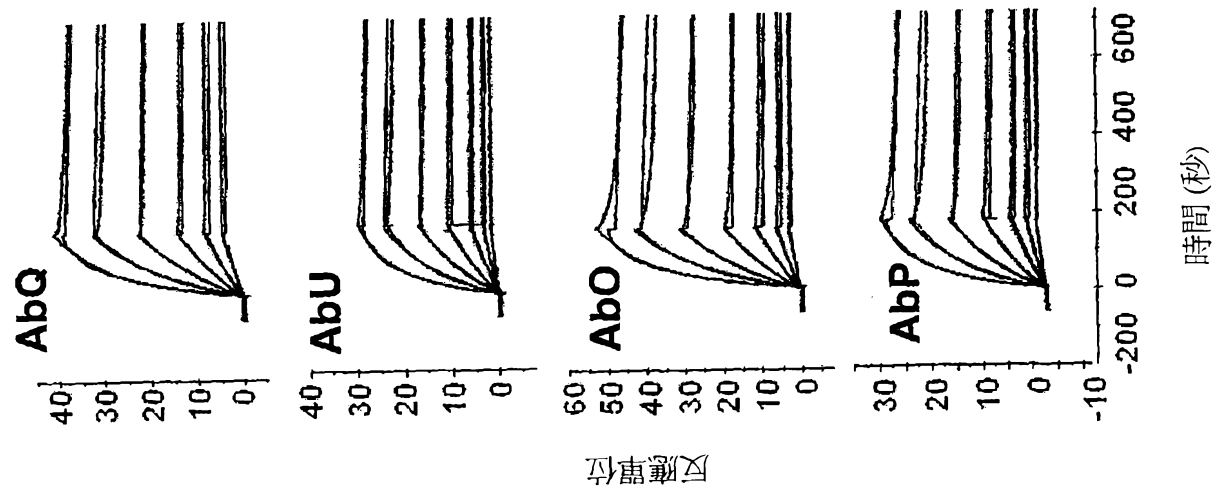
第7d 圖



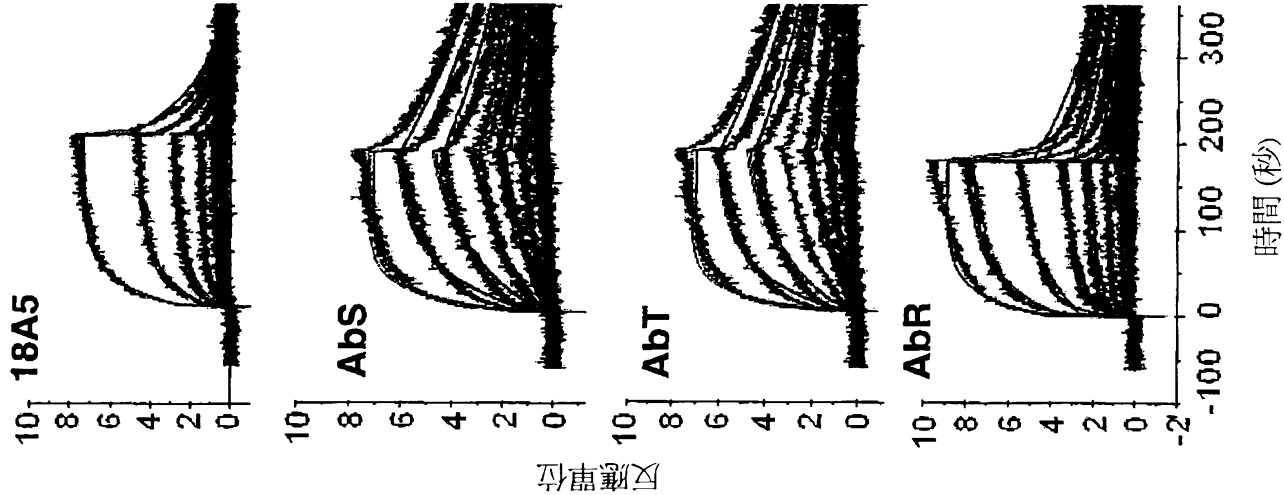
第 8a 圖



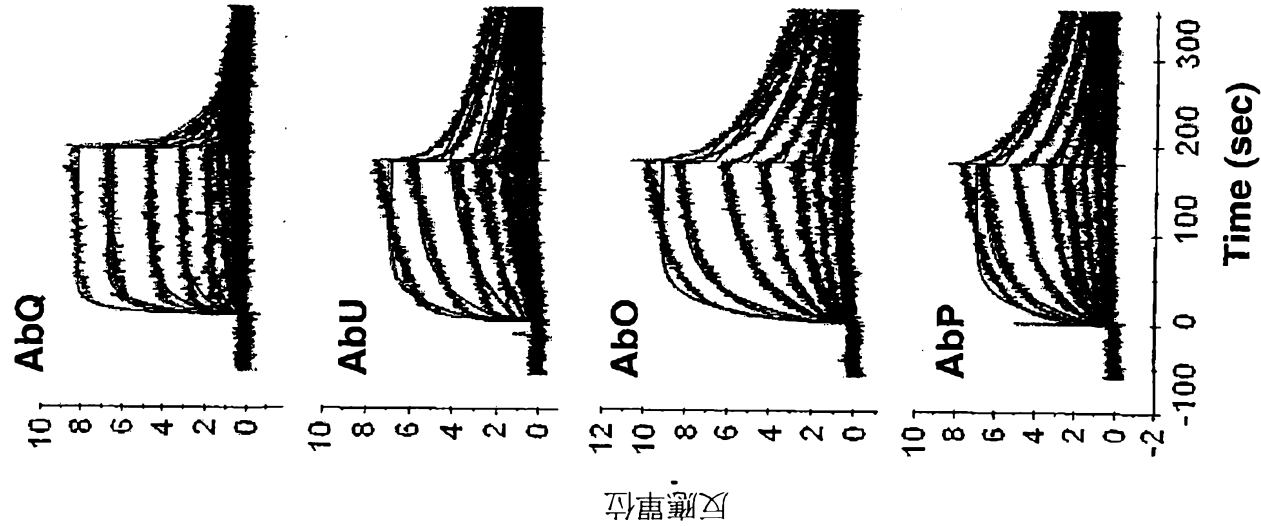
第 8b 圖



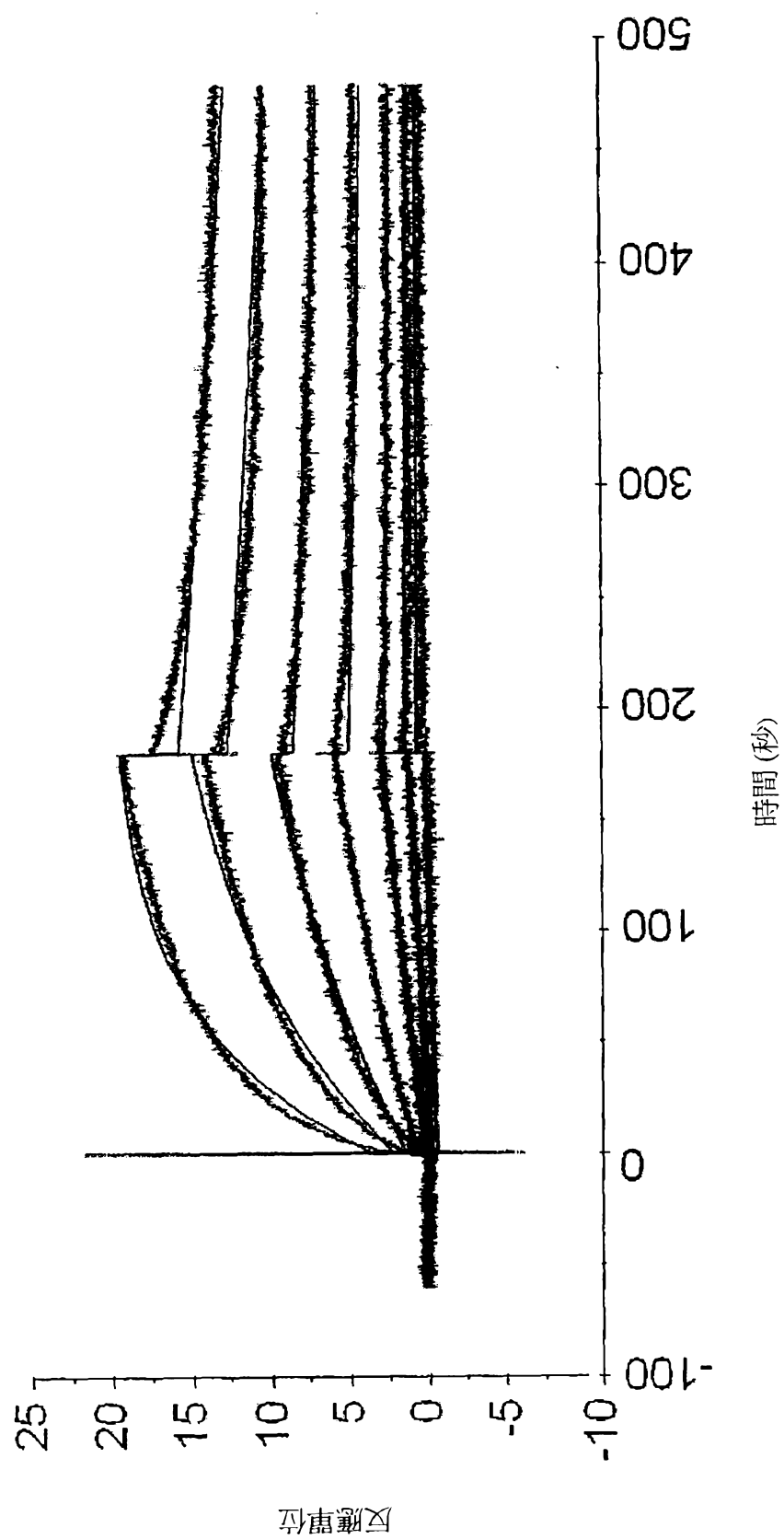
第 8c 圖



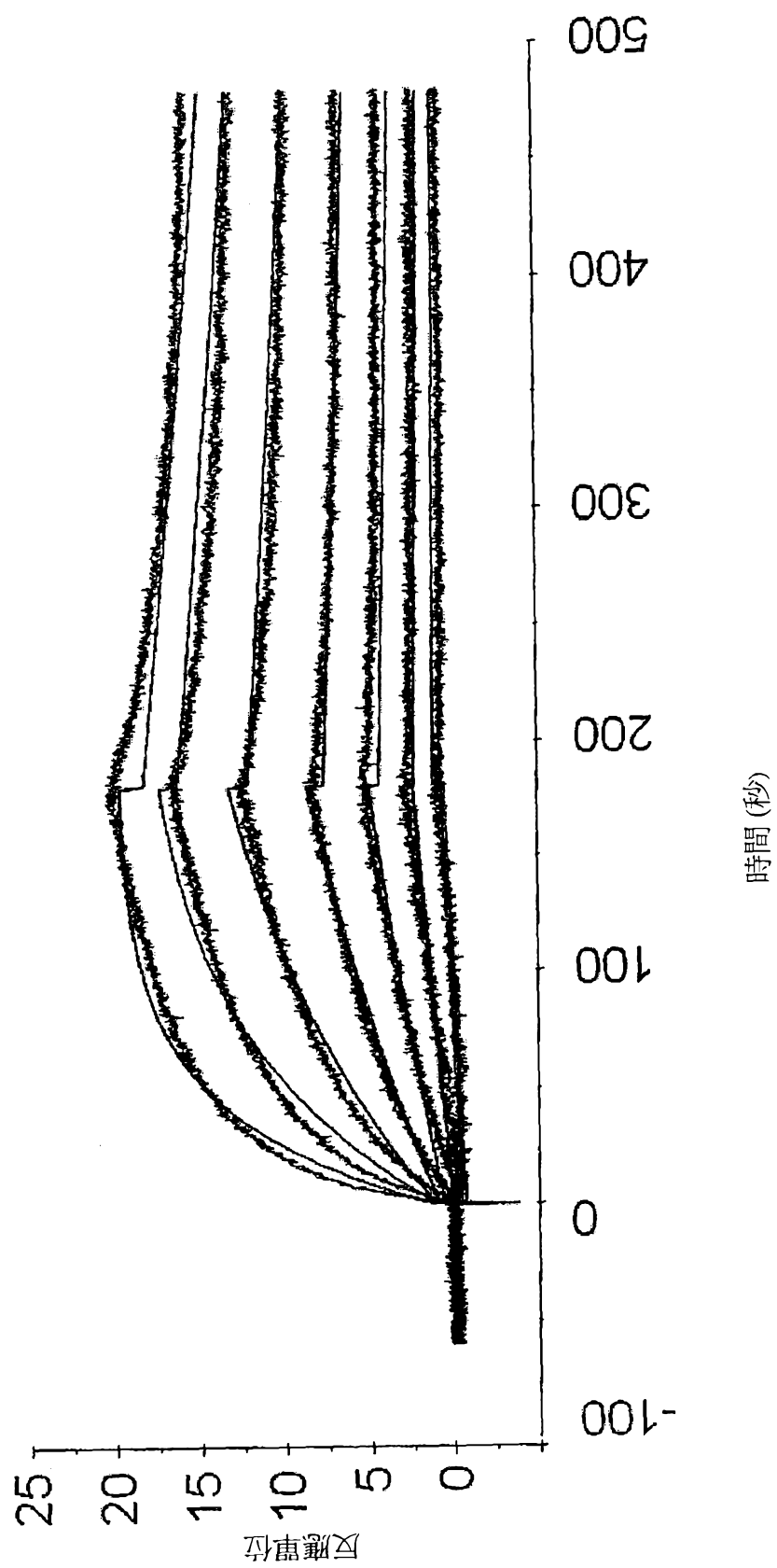
第8d圖



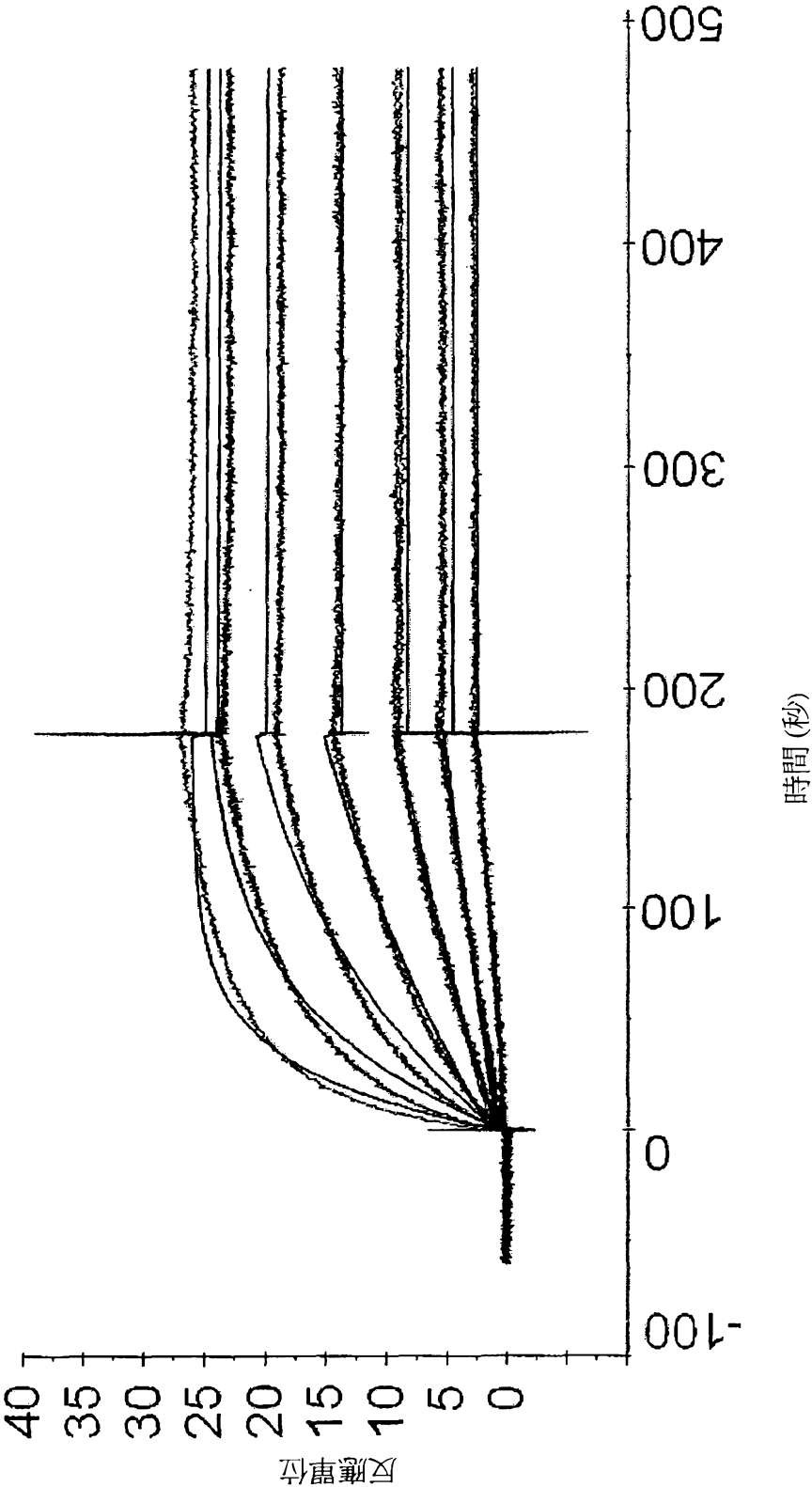
第 9a 圖



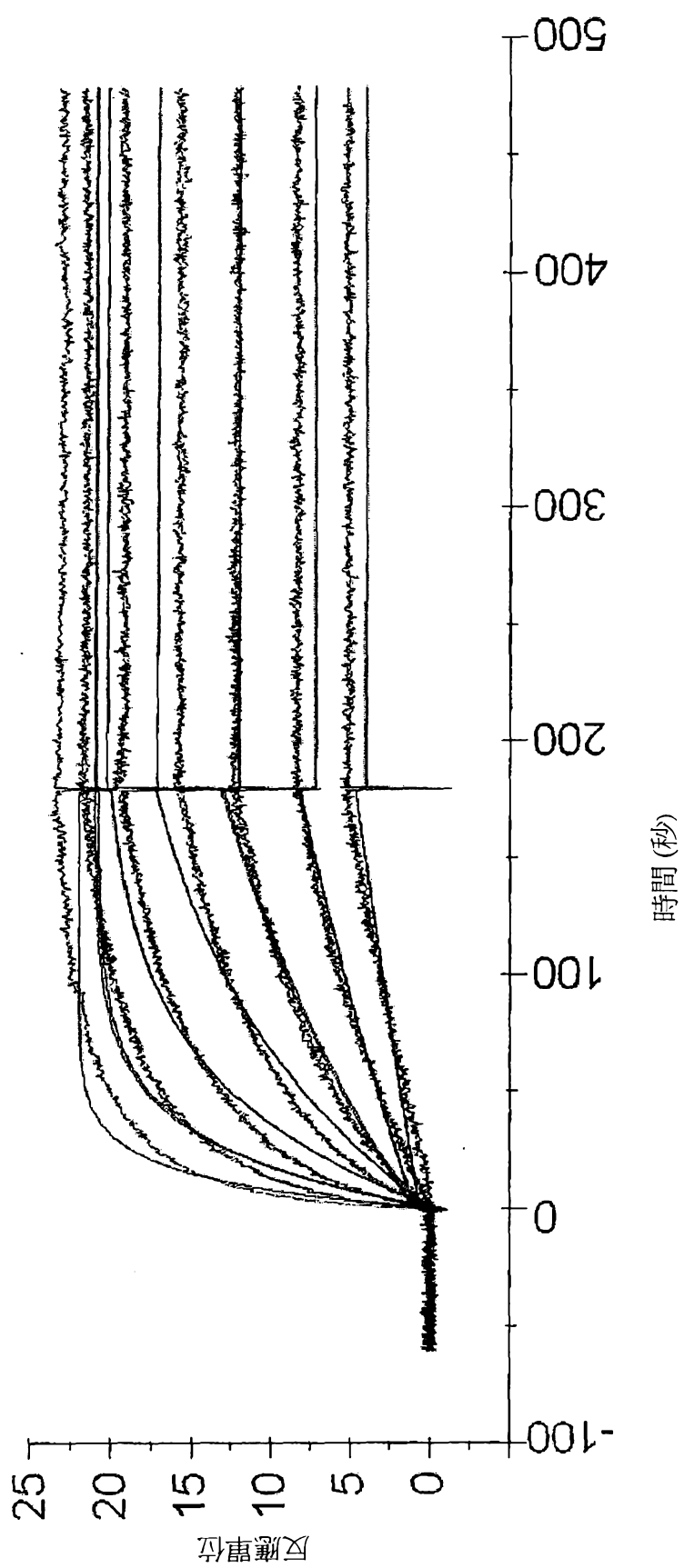
第9b圖



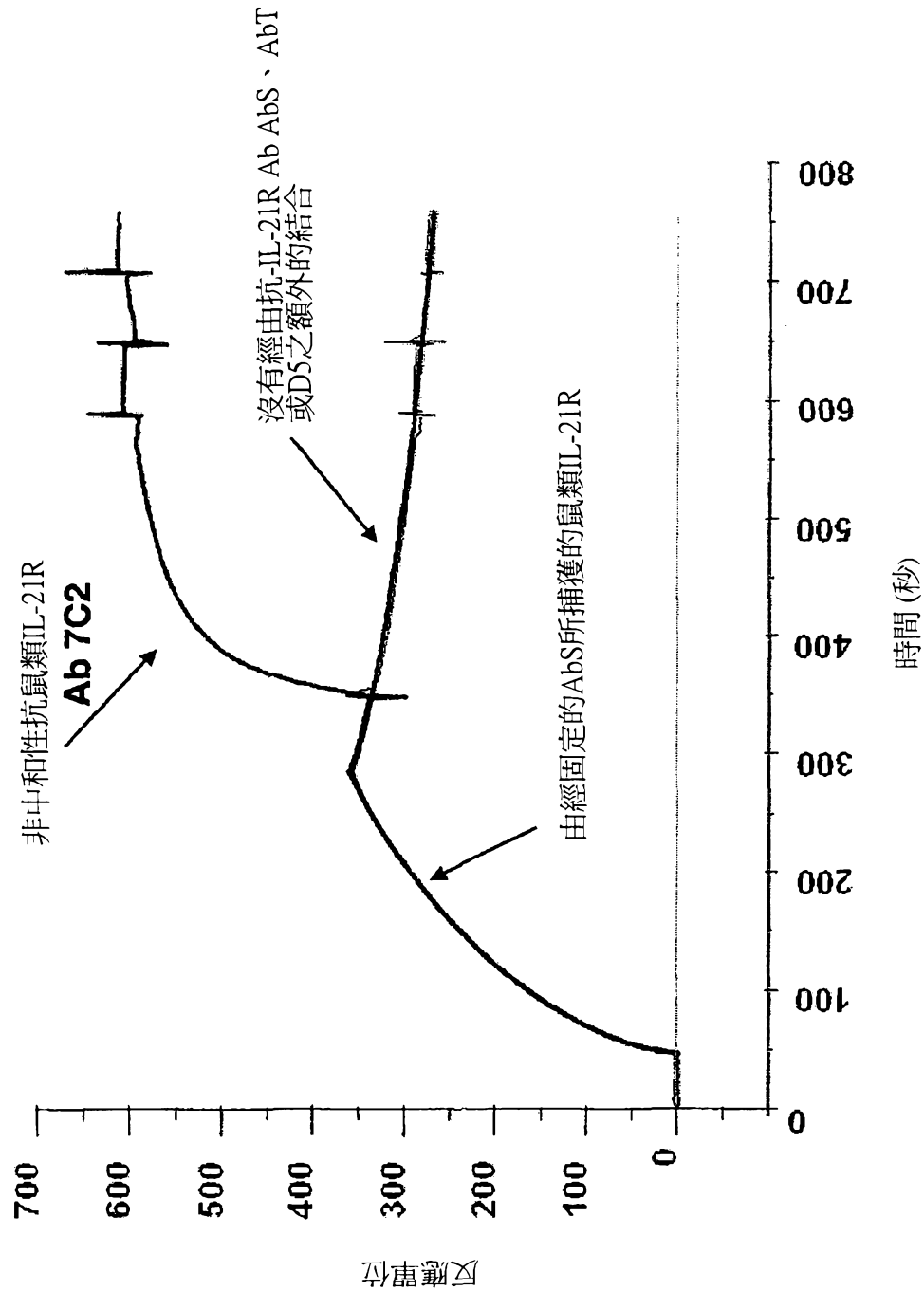
第9c圖



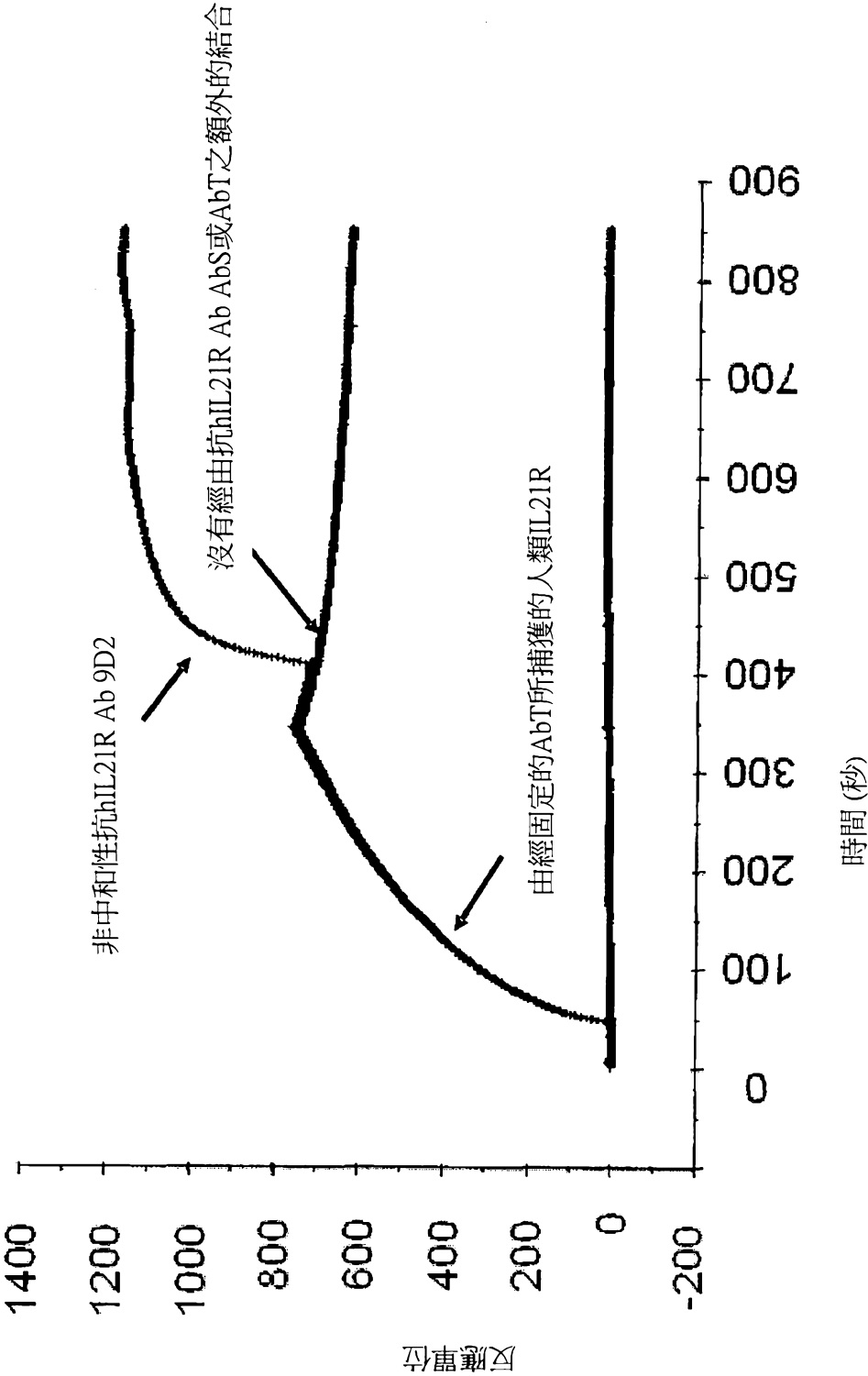
第9d圖



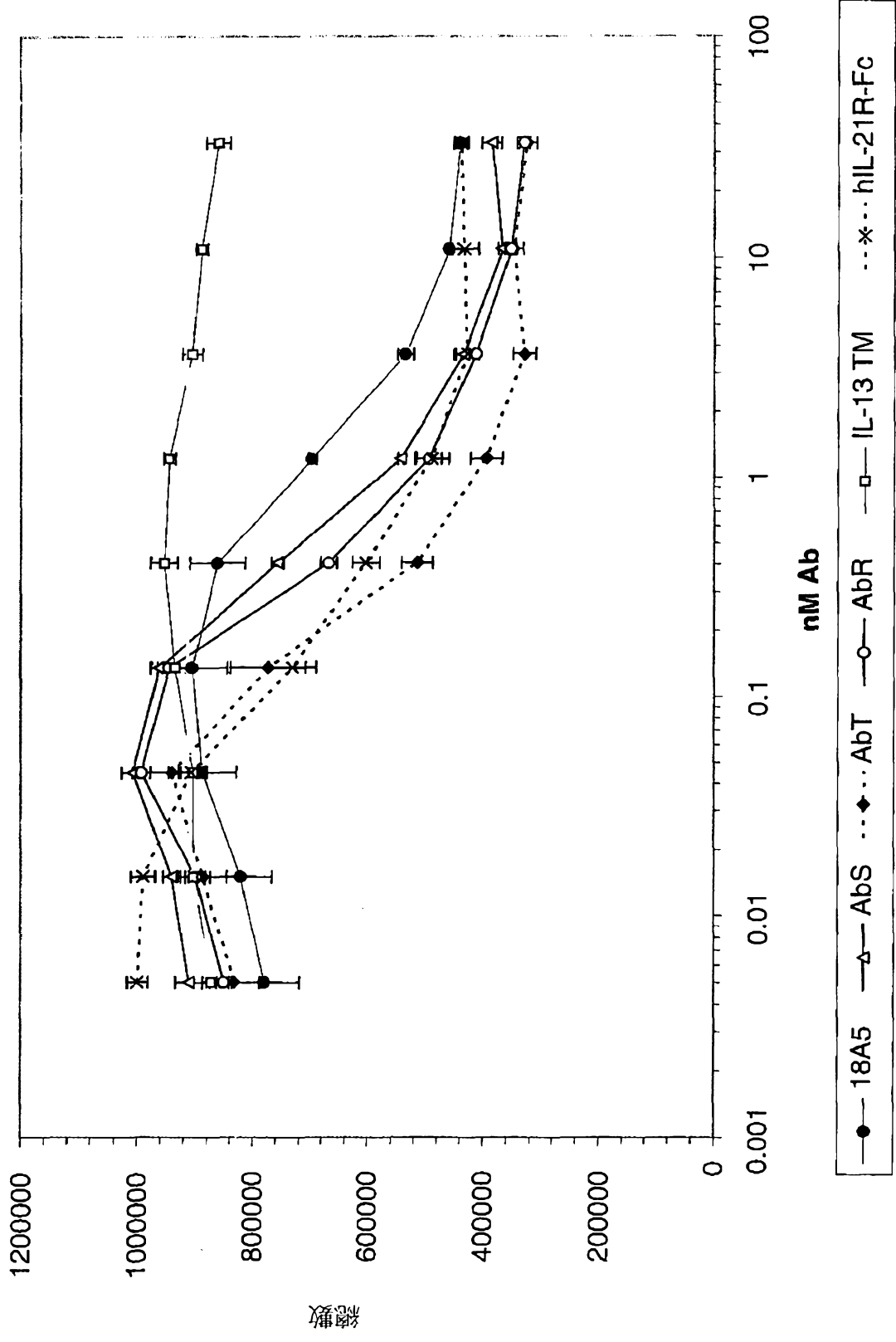
第 10a 圖



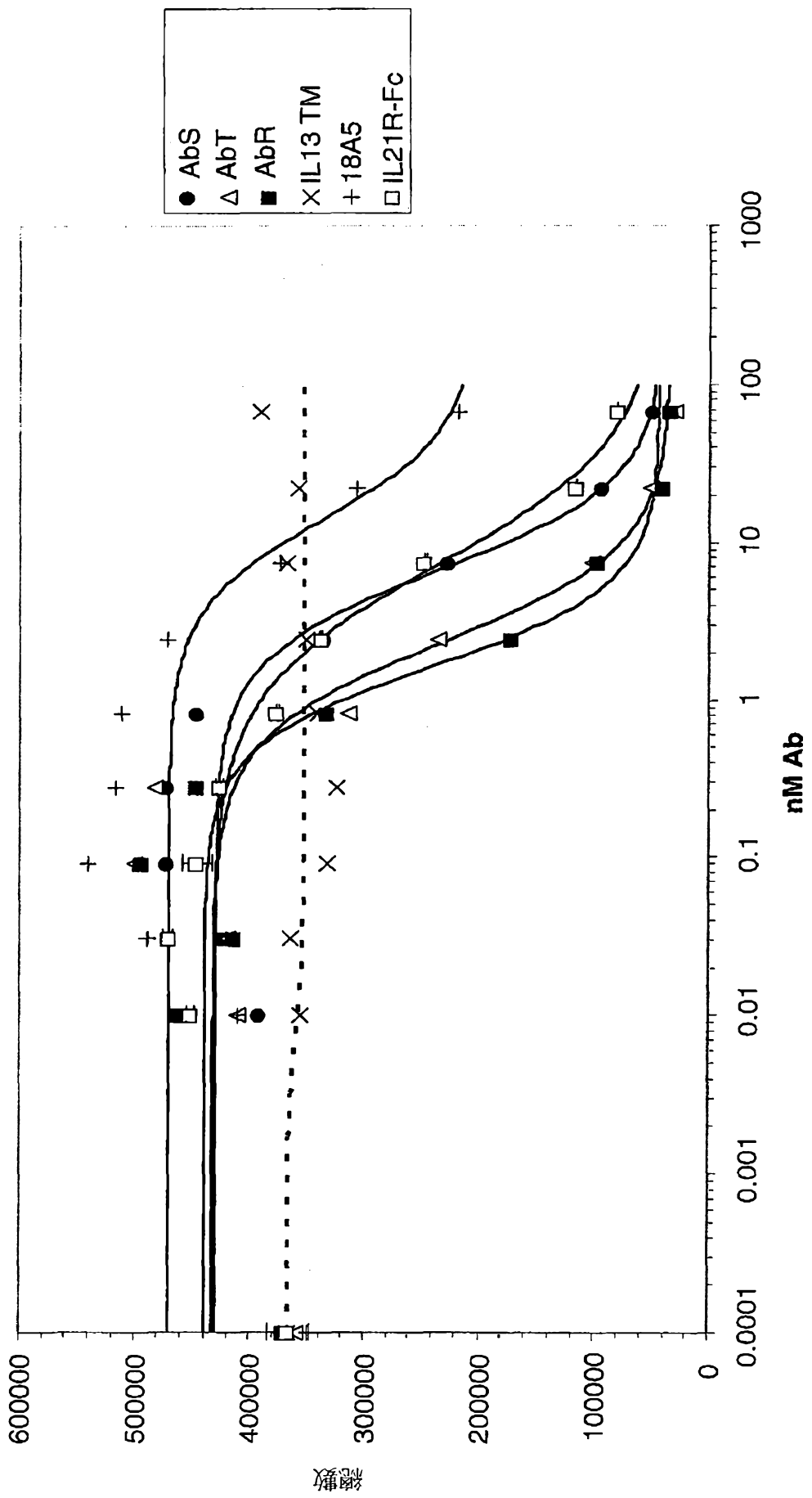
第 10b 圖



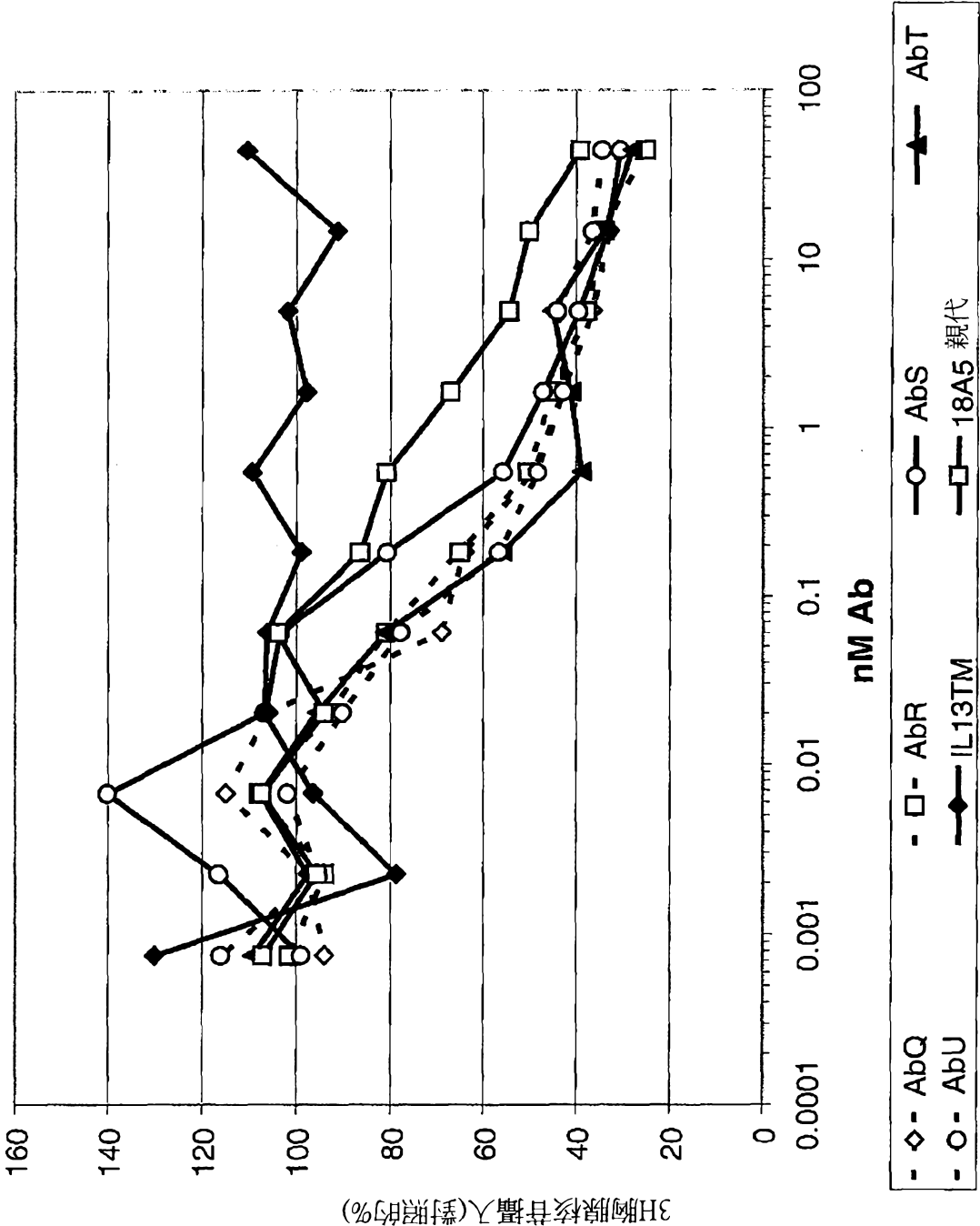
第 11a 圖



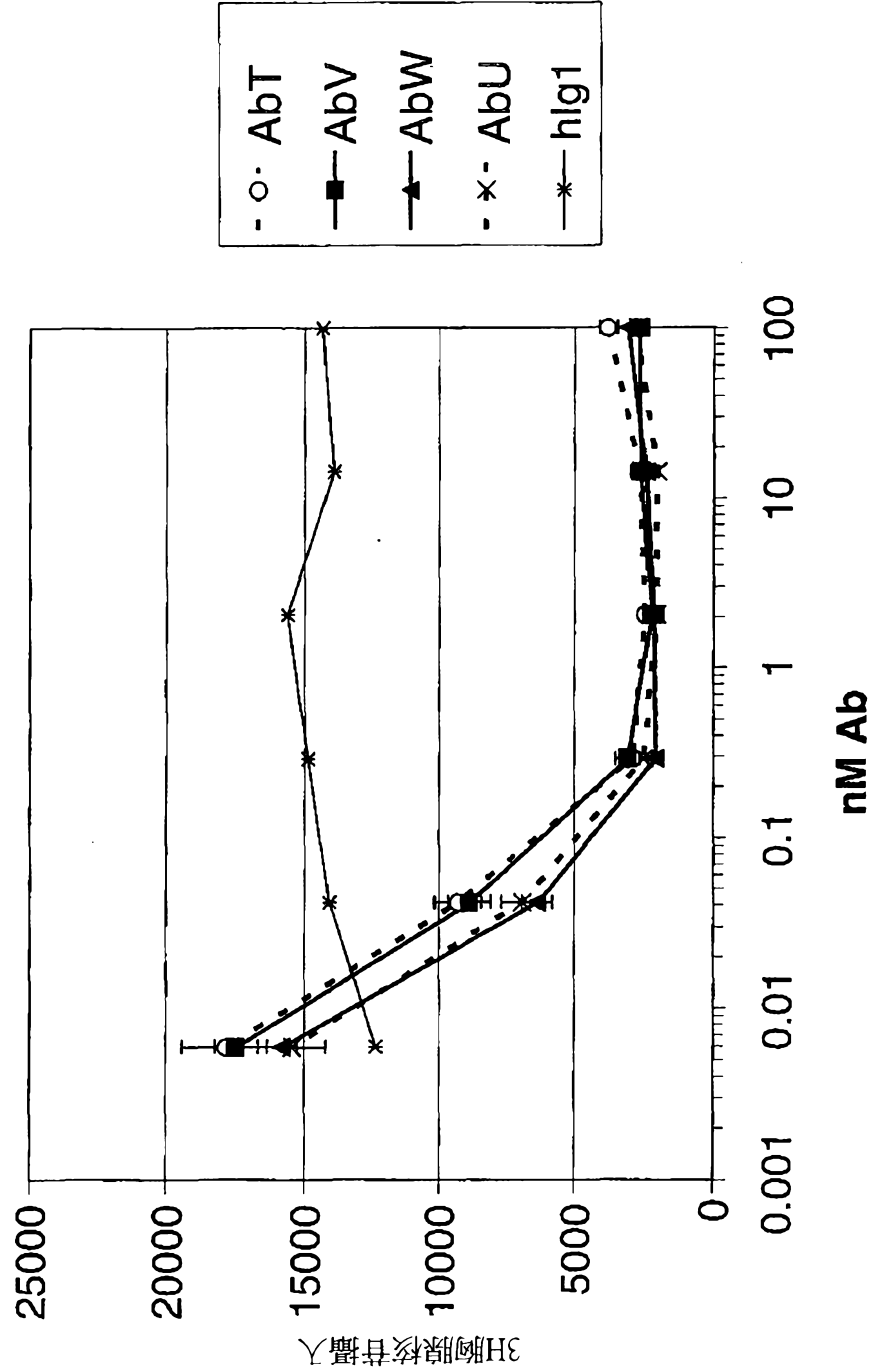
第11c 圖



第12a 圖



第12b圖



第13圖

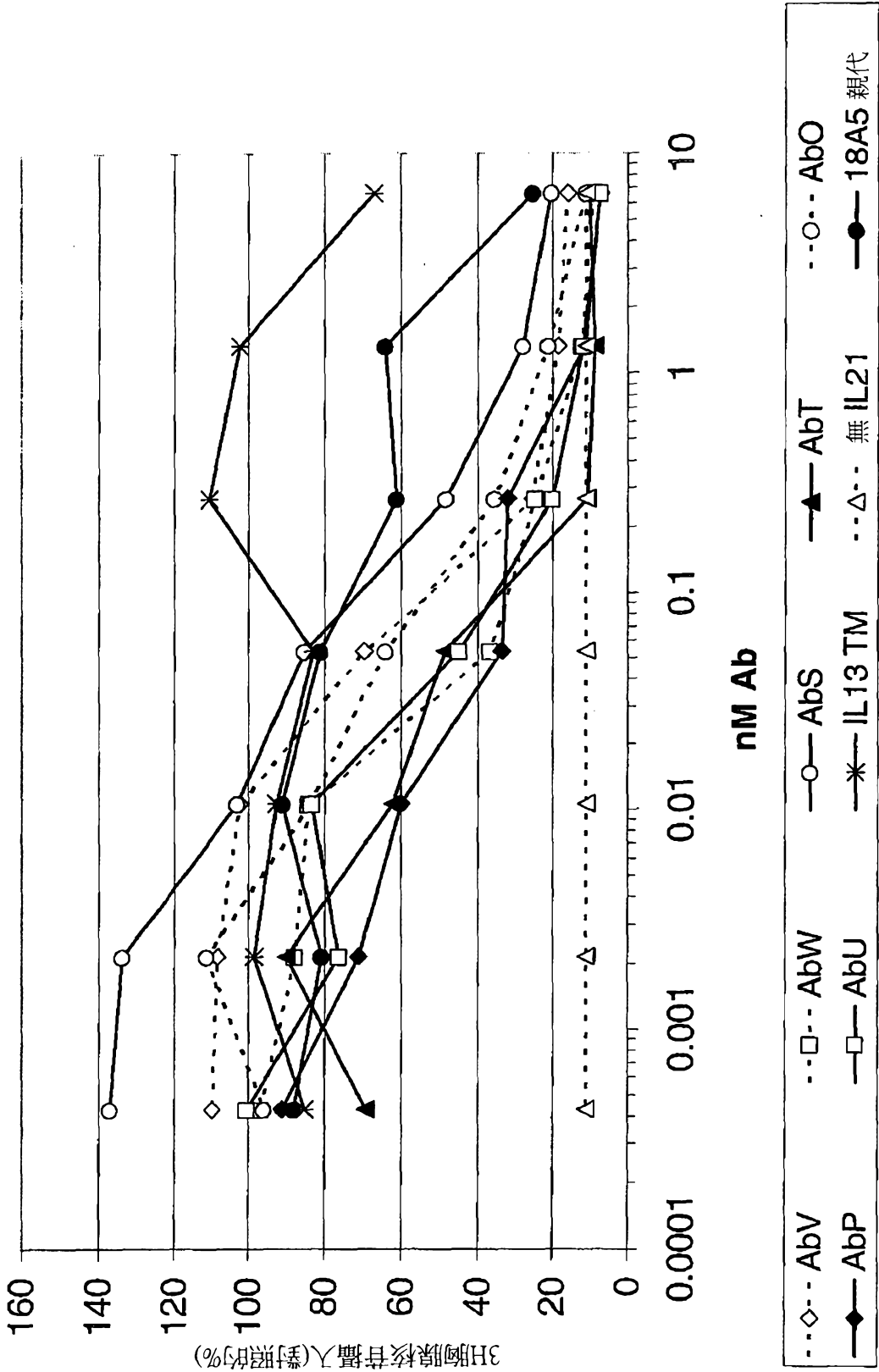
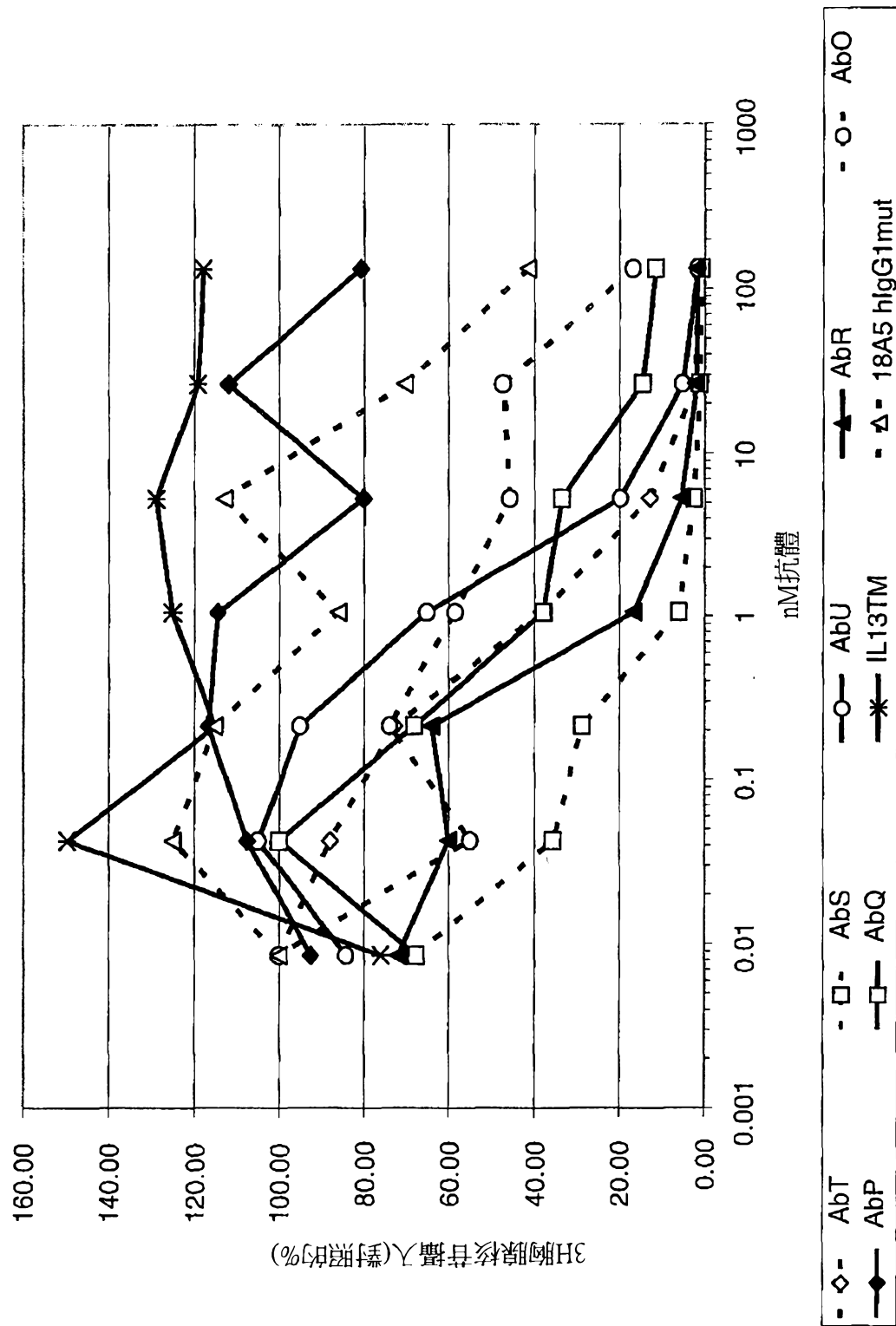
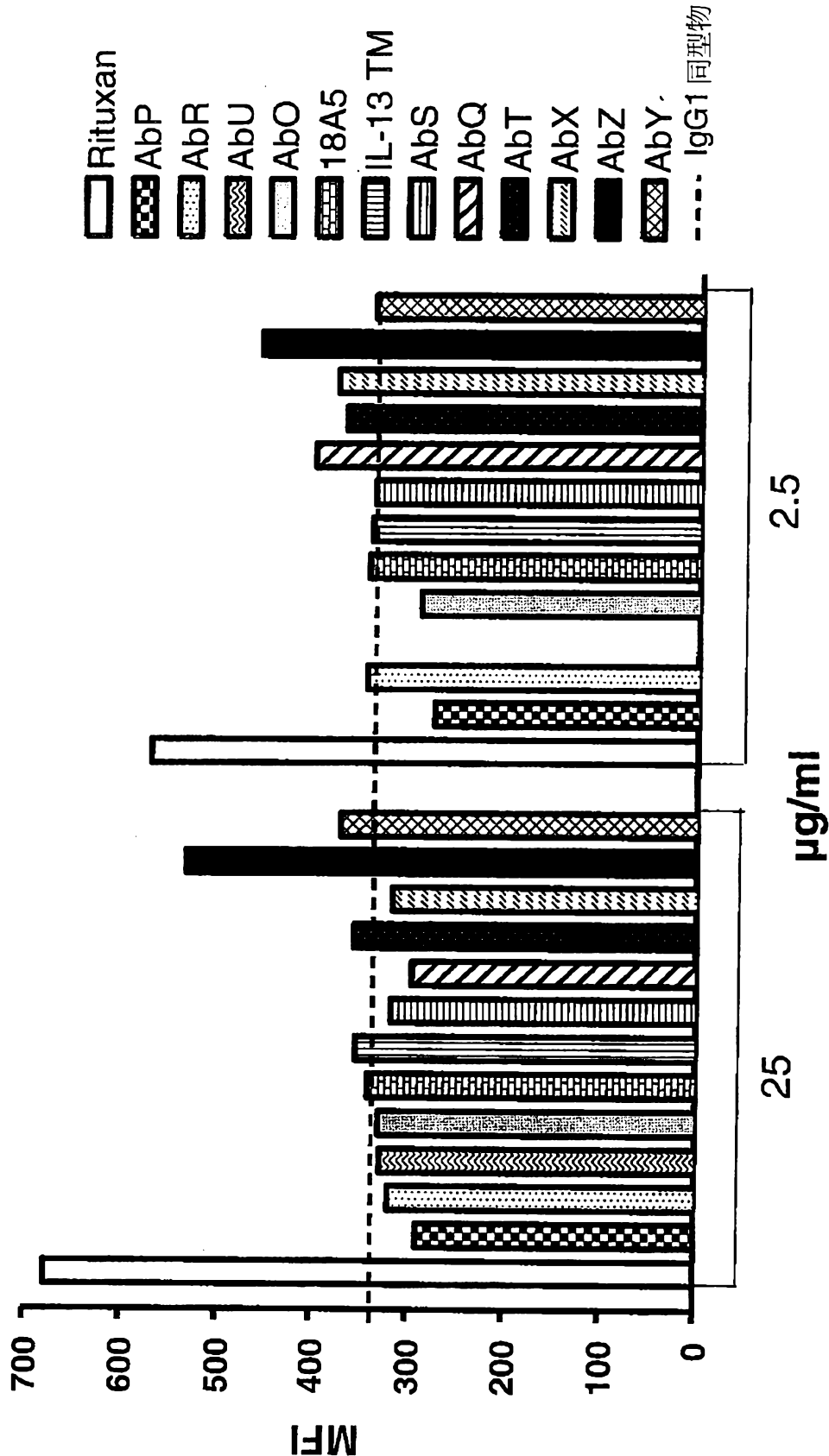


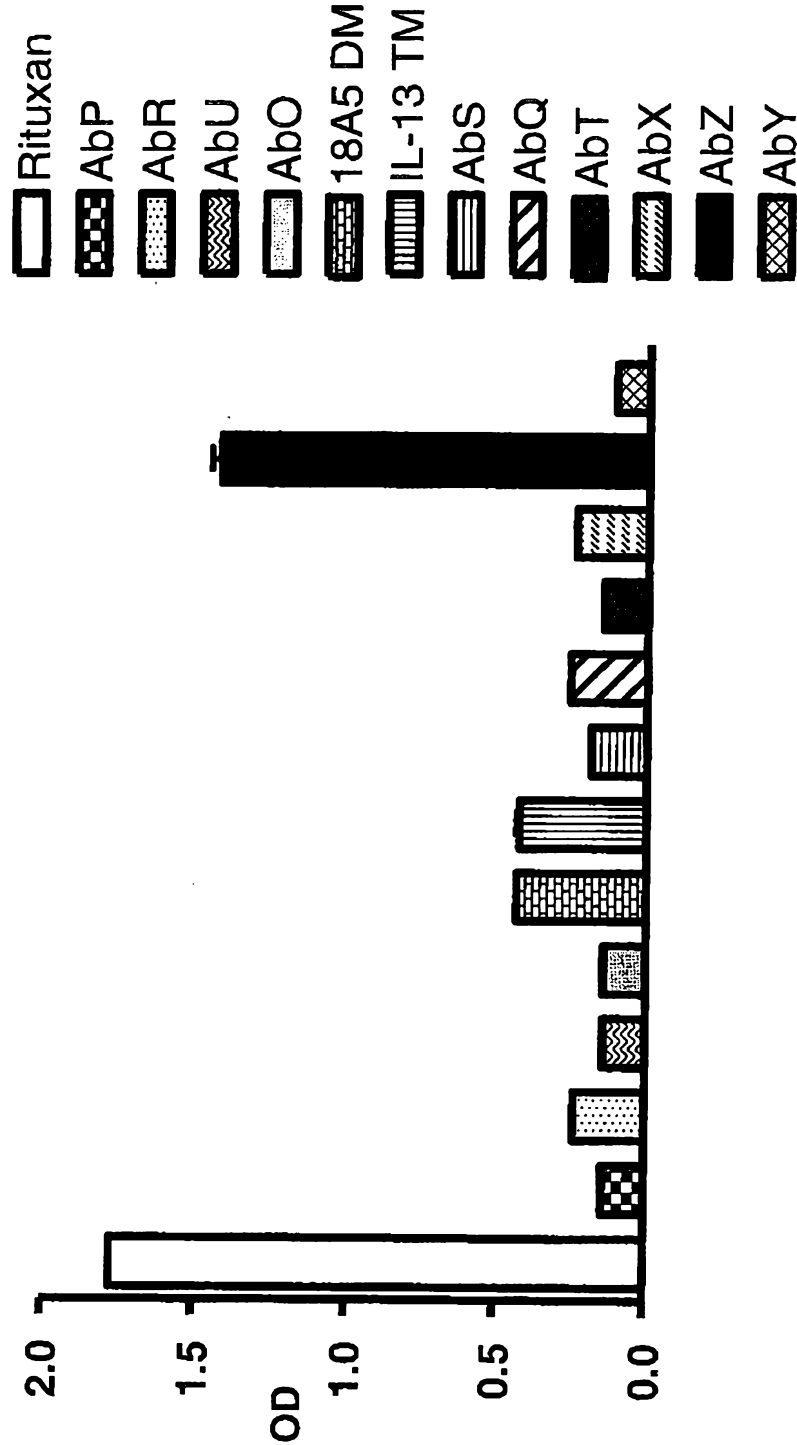
圖
14
第



第15 圖



第 16 圖



第 17a 圖

AbQ:

AbQ 的重鏈(序列辨識編號：213)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 165)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之雙突變(L234A G237A)(序列辨識編號：197)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
 EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
 VYYCARFMGFGRPEYWGQGTLVTVSS*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
 papealgapsvflfppkpkdtl*misrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvhlhqdwlngkeykc
kvsnkalpapiektiskakgqprepqv tylppsreemtknqvsltc
lvkgfy p sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk

AbQ 的輕鏈(序列辨識編號：214)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 172)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示(序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
 IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSV
VGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfpssseelqankatlvc l
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttt p skqsnnkyaassy l slt
peqwkshrsyscqvthe g stvektvaptecs

序列辨識編號：213 是 **AbQ** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
 EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
 VYYCARFMGFGRPEYWGQGTLVTVSS*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
 papealgapsvflfppkpkdtl*misrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvhlhqdwlngkeykc
kvsnkalpapiektiskakgqprepqv tylppsreemtknqvsltc
lvkgfy p sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk

第 17b 圖

序列辨識編號：14 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLVTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：165 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

FMGFGRPEY

序列辨識編號：197 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之雙突變(L234A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpapealgapsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vsvltvlnhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytk
slslspgk*

序列辨識編號：214 係 **AbQ** 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSV
VGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcl
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

第 17c 圖

序列辨識編號：215 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSV
VGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：172 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

VARSVVGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvt
gstvektvaptecs*

第 18a 圖

AbR:

AbR 的重鏈(序列辨識編號：213)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 165)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之雙突變(L234A G237A)(序列辨識編號：197)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
 EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
 VYYCARFMGFGRPEYWGQGLVTVSSastkgpsvfp~~lapsskstsg~~
 gtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav~~lqssglysls~~
 svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdktht~~cppc~~
 pape~~alg~~apsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
 nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltv~~lhqdwlngkeykc~~
 kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqv~~yt~~lppsreemtknqvsl~~tc~~
 lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennyk~~tt~~ppvldsdgsfflyskltvd
 ksrwqqgnvfscsvmhealhhhytqksls~~l~~spgk

AbR 的輕鏈 (序列辨識編號：216)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 187)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYASWYQQKPGQAPVLV~~
 IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED~~EADYYCVTRSV~~
 KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsv~~tl~~fppsseelqankat~~lvcl~~
 isdfypgavtvawkadsspvkagvet~~tt~~pskqsnnkyaassyl~~slt~~
 peqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

序列辨識編號：213 是 **AbR** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
 EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
 VYYCARFMGFGRPEYWGQGLVTVSSastkgpsvfp~~lapsskstsg~~
 gtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpav~~lqssglysls~~
 svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdktht~~cppc~~
 papealgapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
 nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltv~~lhqdwlngkeykc~~
 kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqv~~yt~~lppsreemtknqvsl~~tc~~
 lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennyk~~tt~~ppvldsdgsfflyskltvd
 ksrwqqgnvfscsvmhealhhhytqksls~~l~~spgk

第 18b 圖

序列辨識編號：14 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGT LVT VSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：165 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

FMGFGRPEY

序列辨識編號：197 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之雙突變(L234A G237A)的
重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswns gal
tsgvhtfpavqlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape **alg** **aps** vflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vsvsltlvlhqdwlngkeykckvsnk al papiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltcclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhhhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：216 係 AbR 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVTRSV
KGNPHVLFGGGTQLTVL *gqpka* apsvtlfppsseelqankatlvcl
isdfypgavtvawkadsspvkagvet ttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvt hegstvektvaptecs

第 18c 圖

序列辨識編號：217 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDYVCVTRSV
KGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 VL 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 VL 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：187 係全長輕鏈之 VL 部分的 CDR L3 部分：

VTRSVKGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvtthe
gstvektvaptecs*

第 19a 圖

AbW:

AbW 的重鏈(序列辨識編號：218)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 165)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
papeaagapsvflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlgdwlngkeykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

AbW 的輕鏈(序列辨識編號：216)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 187)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示(序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVTRSV
KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfpssseelqankatlvc
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

序列辨識編號：218 是 AbW 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
papeaagapsvflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlgdwlngkeykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

第 19b 圖

序列辨識編號：14 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGTLLTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：165 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

FMGFGRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape**aag**apsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vvsvltvlnhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytk
slslspgk*

序列辨識編號：216 係 AbW 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVTRSV
KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcl
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

第 19c 圖

序列辨識編號：217 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDYVCVTRSV
KGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：187 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

VTRSVKGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvt
gstvektvaptecs*

第 20a 圖

AbS:

AbS 的重鏈 (序列辨識編號：219)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 169)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
*papea***aagap***svflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

AbS 的輕鏈 (序列辨識編號：220)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 176)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCMSRSI
WGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfp~~ps~~seelqankatlvc~~l~~
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

序列辨識編號：219 是 AbS 的全長重鏈：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
*papea***aagap***svflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

第 20b 圖

序列辨識編號：6 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGLTVTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：169 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

GGGISRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavqlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape***aa****ga***psvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnahtkpreegynstyr
vsvltvlnhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：220 係 AbS 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCMSRSI
WGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvc
lisd fyypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

第 20c 圖

序列辨識編號：221 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCMSRSI
WGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：176 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

MSRSIWGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassy ls ltpeqwks hrsyscqvthe
gstvektvaptecs*

第 21a 圖

AbT:

AbT 的重鏈 (序列辨識編號：219)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3 (各別地係序列辨識編號：163、164 與 169)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變 (L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav~~lqssglysls~~
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdktht~~c~~ppc
papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwln~~g~~keykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsl~~tc~~
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

AbT 的輕鏈 (序列辨識編號：222)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3 (各別地係序列辨識編號：194、195 與 178)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC~~VARSN~~
~~KGNPHVL~~*FGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatl~~lvcl~~*
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassyl~~slt~~
peqwkshrsyscqvt~~he~~gstvektvaptecs

序列辨識編號：219 是 **AbT** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav~~lqssglysls~~
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdktht~~c~~ppc
papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwln~~g~~keykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsl~~tc~~
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

第 21b 圖

序列辨識編號：6 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWQQGTLVTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：169 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

GGGISRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkqpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape***aag***apsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vsvltvvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsgfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhhhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：222 係 AbT 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSN
KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvc
lisd fyypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl
tpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

第 21c 圖

序列辨識編號：223 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSN
KGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：178 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

VARSNKGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvt
gstvektvaptecs*

第 22a 圖

AbO:

AbO 的重鏈 (序列辨識編號：219)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 169)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
 EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
 VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
 papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
 nwyvdgvevhnakttkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc
 kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
 lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
 ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~sl~~spgk

AbO 的輕鏈 (序列辨識編號：224)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 185)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLRTYYAS~~WYQQKPGQAPVLV
 IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAED~~EADYYC~~VTRSA
 KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfp~~ps~~seelqankatlvc
 lisd~~fy~~pgavtvawkadsspvkagvettt~~ps~~kqsnnkyaassylslt
 peqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

序列辨識編號：219 是 **AbO** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYYWGWIRQPPGKGL
 EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
 VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
 papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
 nwyvdgvevhnakttkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc
 kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
 lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
 ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~sl~~spgk

第 22b 圖

序列辨識編號：6 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT¹⁶³LVTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：169 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

GGGISRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape**aag**apsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vsvltvlnhqdwlngkeykckvsnkaldpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltcclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：224 係 AbO 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVTRSA
KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcl
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

第 22c 圖

序列辨識編號：225 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVTRSA
KGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：185 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

VTRSAKGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvcclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassy ls ltpeqwkshrsyscqvt
gstvektvaptecs*

第 23a 圖

AbP:

AbP 的重鏈 (序列辨識編號：219)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 169)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
*gtaalgc**lvkdyfpepvtvswns**galtsgvhtfpav**lqssglysls*
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
*pape***aa****ga***psvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlnhqdwlngkeykc
*kvsnk**alpapiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc*
*lvkgfy**psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd*
*ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls**lspgk*

AbP 的輕鏈 (序列辨識編號：226)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 189)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVSRSA
KGNPHVLFGGGTQLTVL*gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvc*
*lisd**fy**pgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl*
tpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

序列辨識編號：219 是 **AbP** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
*gtaalgc**lvkdyfpepvtvswns**galtsgvhtfpav**lqssglysls*
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
*pape***aa****ga***psvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlnhqdwlngkeykc
*kvsnk**alpapiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc*
*lvkgfy**psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd*
*ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls**lspgk*

第 23b 圖

序列辨識編號：6 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGLVTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：169 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

GGGISRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavqlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape**aag**apsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vsvltvvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：226 係 AbP 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVSRSA
KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcl
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

第 23c 圖

序列辨識編號：227 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVSRSA
KGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：189 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

VSRSAKGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvt
gstvektvaptecs*

第 24a 圖

AbU:

AbU 的重鏈 (序列辨識編號：219)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 169)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSIS~~SSGYYWG~~WIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
pape~~**aagap**~~*svflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc
kvsnkalspapiektiskakgqprepqv tylppsreemtknqvsltc
lvkgfy p sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk

AbU 的輕鏈 (序列辨識編號：228)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 193)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGD~~SLR~~TY~~YAS~~WYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCTTRSN
KGNPHVLFGGGTQ~~LT~~VL*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvc l*
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

序列辨識編號：219 是 **AbU** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSIS~~SSGYYWG~~WIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
pape~~**aagap**~~*svflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf*
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc
kvsnkalspapiektiskakgqprepqv tylppsreemtknqvsltc
lvkgfy p sdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls l spgk

第 24b 圖

序列辨識編號：6 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARGGGISRPEYWGQGTLLTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：169 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

GGGISRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgal
tsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpapeaagapsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltcclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhhhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：228 係 AbU 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCTTRSN
KGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcl
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvtthegstvektvaptecs

第 24c 圖

序列辨識編號：229 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCTTRSN
KGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

序列辨識編號：193 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

TTRSNKGNPHVL

序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvtthe
gstvektvaptecs*

第 25a 圖

AbV:

AbV 的重鏈 (序列辨識編號：218)，其具有畫底線的 CDRs H1、H2 與 H3(各別地係序列辨識編號：163、164 與 165)。該重鏈守恆區係由小寫的斜體字表示，其具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A) (序列辨識編號：196)。

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlqssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlnhgdwlnkeykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

AbV 的輕鏈 (序列辨識編號：214)，其具有畫底線的 CDRs L1、L2 與 L3(各別地係序列辨識編號：194、195 與 172)。該守恆拉目達輕鏈序列係由小寫的斜體字表示 (序列辨識編號：198)。

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC~~VARSV~~
~~VGNPHVL~~*FGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvc*
lisd~~f~~ypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylslt
peqwkshrsyscqvt~~h~~egstvektvaptecs

序列辨識編號：218 是 **AbV** 的全長重鏈：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSSGYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGT~~LVTVSS~~*astkgpsvfplapsskstsg*
gtaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlqssglysls
svvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppc
papeaagapsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkf
nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlnhgdwlnkeykc
kvsnk~~al~~papiektiskakgqprepqvytlppsreemtknqvsltc
lvkgfy~~ps~~diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvd
ksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls~~l~~spgk

第 25b 圖

序列辨識編號：14 係全長重鏈之 V_H 部分：

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGL
EWIGSISHTGNTYYNPPLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTA
VYYCARFMGFGRPEYWGQGTLVTVSS

序列辨識編號：163 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H1 部分：

SGYYWG

序列辨識編號：164 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H2 部分：

SISHTGNTYYNPPLKS

序列辨識編號：165 係全長重鏈之 V_H 部分的 CDR H3 部分：

FMGFGRPEY

序列辨識編號：196 係具有以粗體小寫的畫底線字表示之三突變(L234A L235A G237A)的重鏈守恆區：

*astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsгал
tsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt
kvdkkvepkscdkthtcppcpape**aag**apsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr
vsvltvlnhqdwlngkeykckvsnkalspapietiskakgqprepq
vytlppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk
slslspgk*

序列辨識編號：214 係 AbV 的全長輕鏈：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSV
VGNPHVLFGGGTQLTVLgqpkaapsvtlfpssseelqankatlvc
isdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsl
peqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs

第 25c 圖

序列辨識編號：215 係全長輕鏈之 V_L 部分：

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQQKPGQAPVLV
IYGKHKRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCVARSV
VGNPHVLFGGGTQLTVL

序列辨識編號：194 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L1 部分：

QGDSLRTYYAS

序列辨識編號：195 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L2 部分：

GKHKRPS

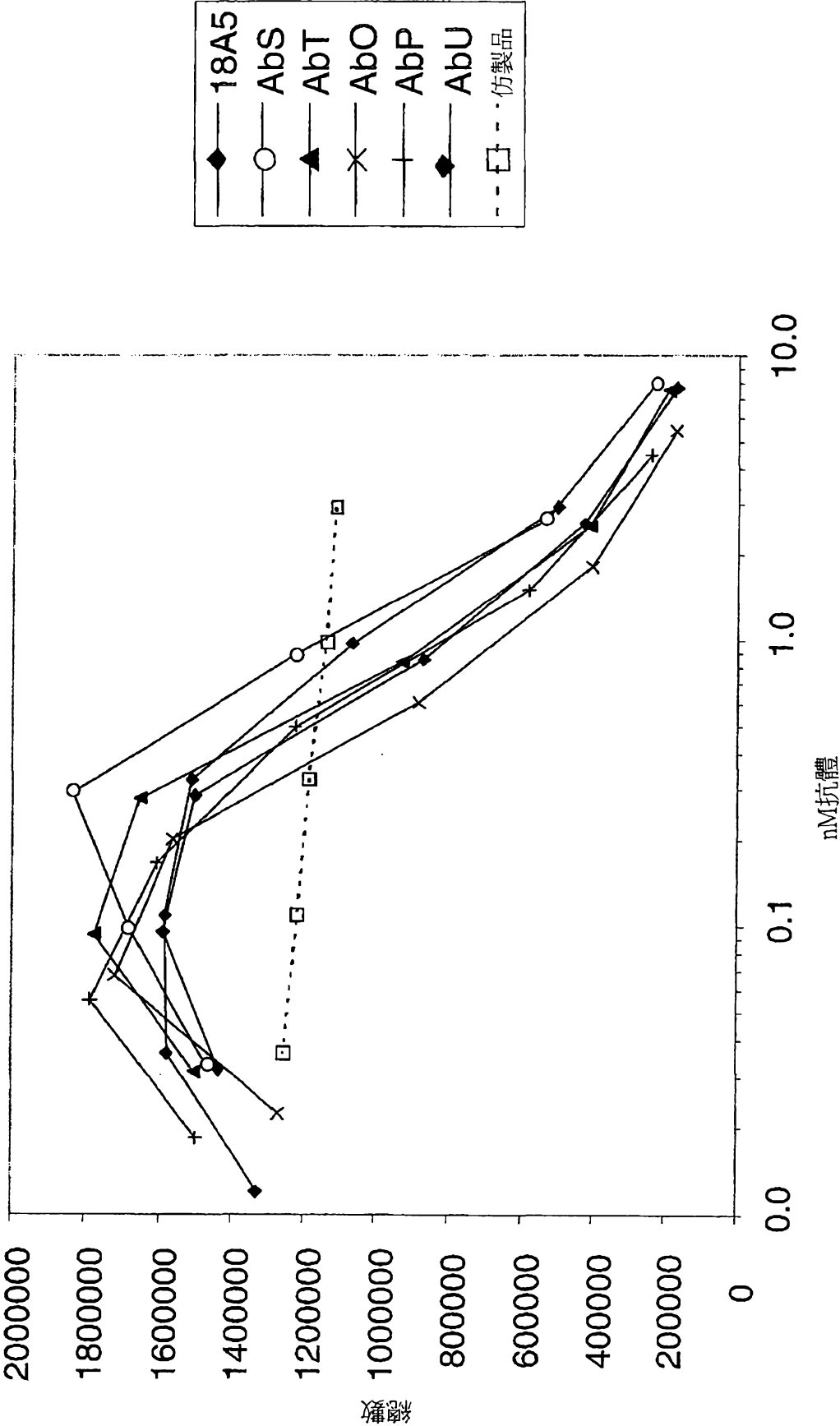
序列辨識編號：172 係全長輕鏈之 V_L 部分的 CDR L3 部分：

VARSVVGNPHVL

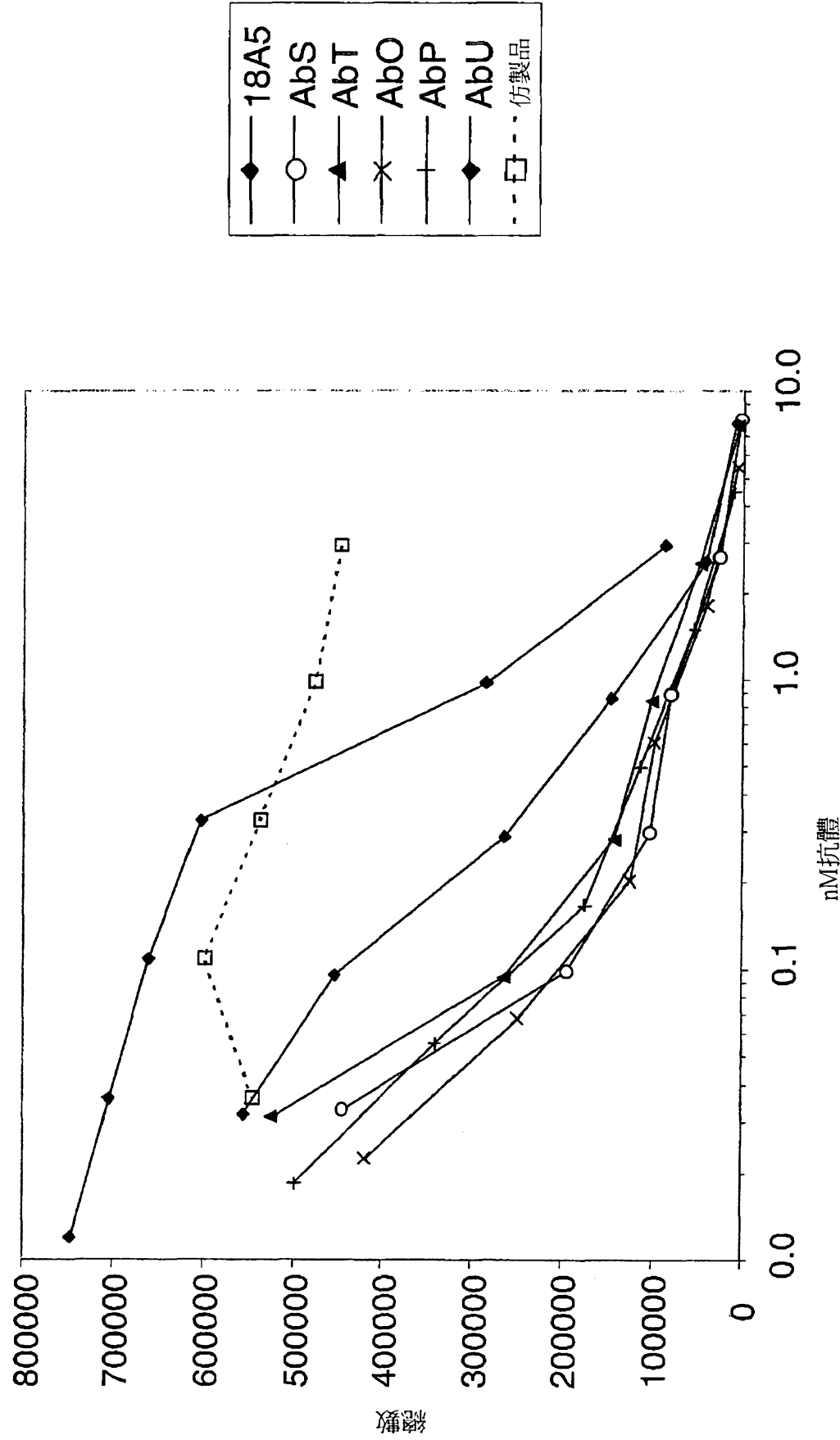
序列辨識編號：198 係拉目達輕鏈守恆區：

*gqpkaapsvtlfpssseelqankatlvcclisdfypgavtvawkads
spvkagvetttpskqsnnkyaassy ls ltpeqwkshrsyscqvtthe
gstvektvaptecs*

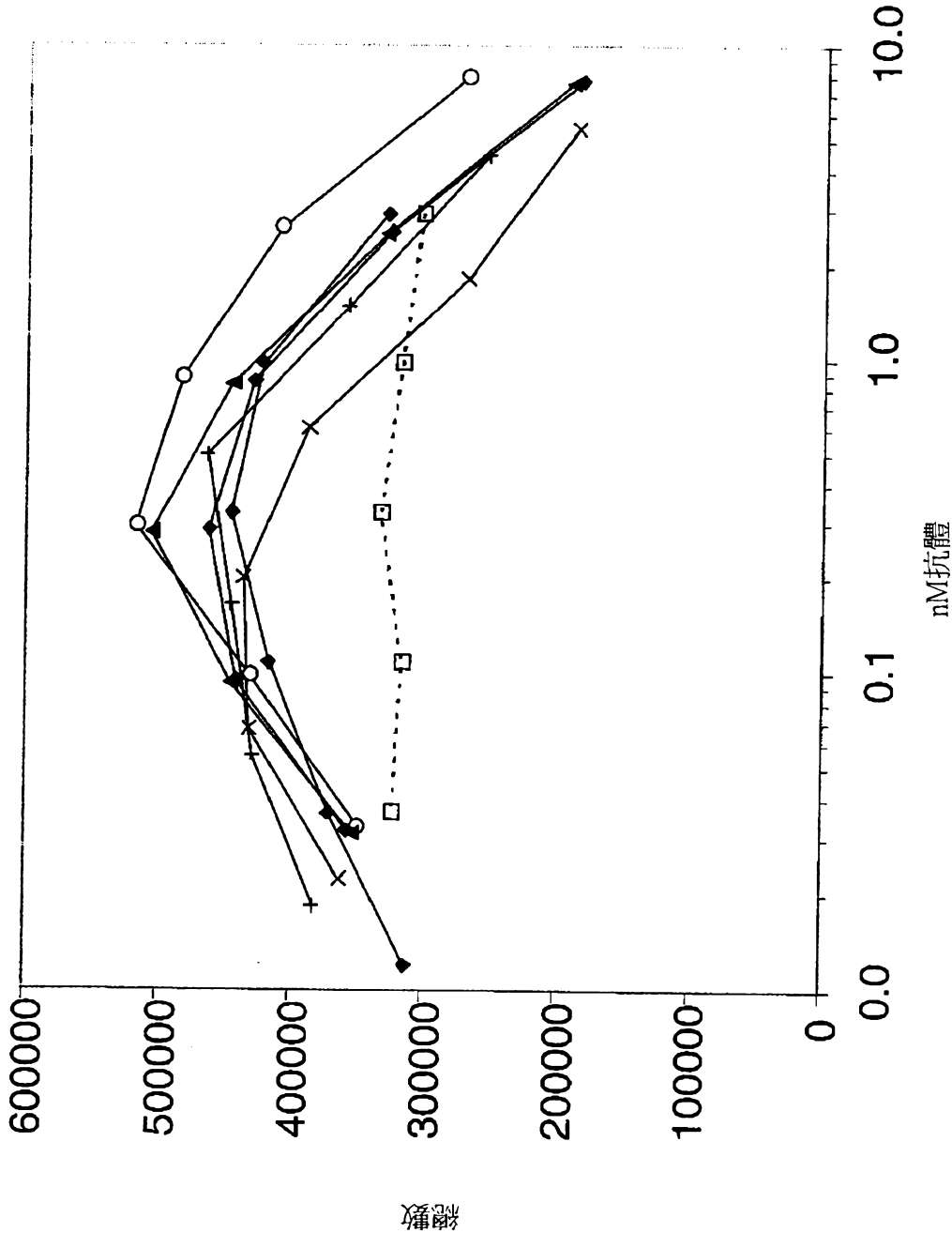
第 26a 圖



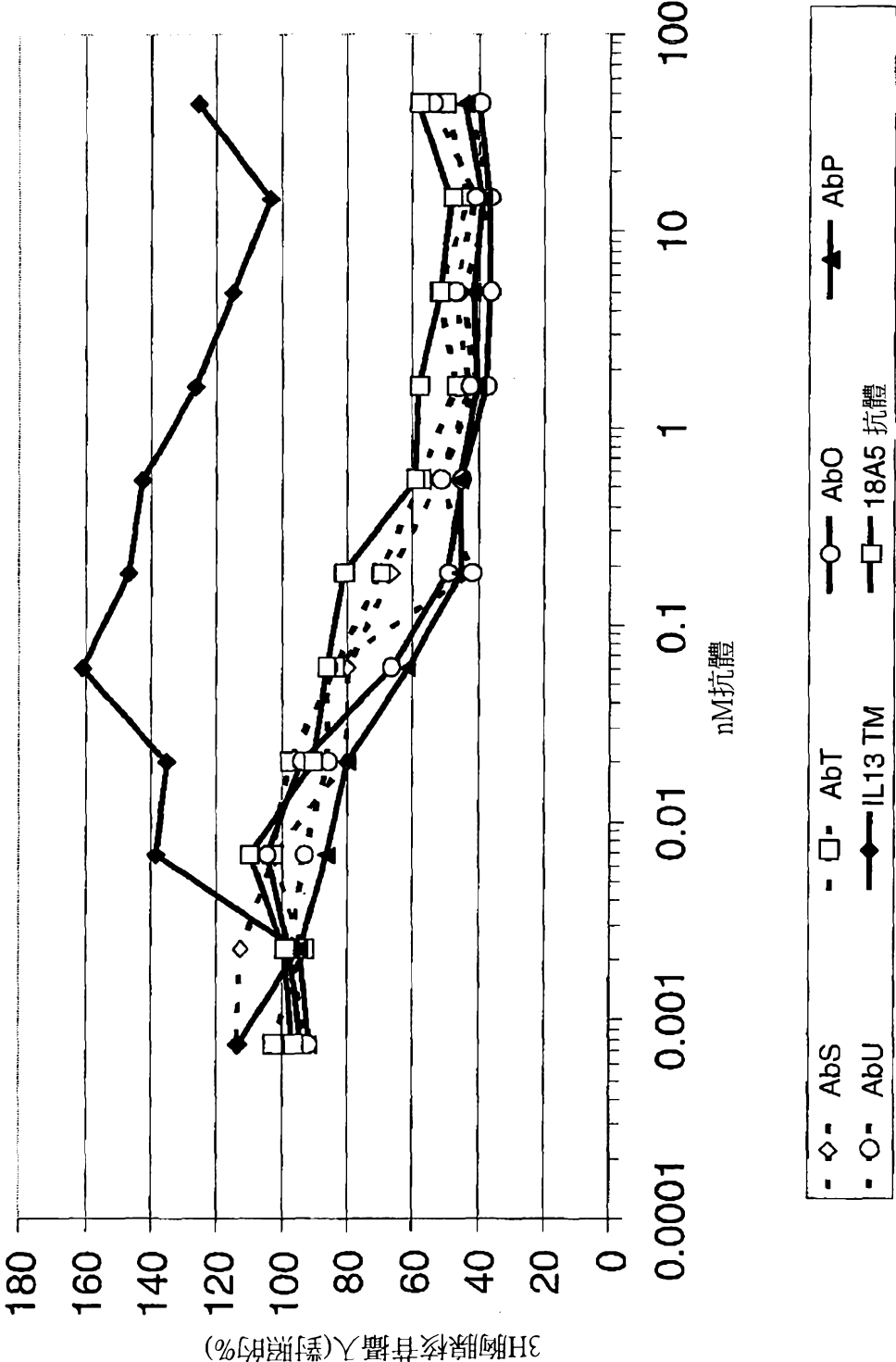
第 26b 圖



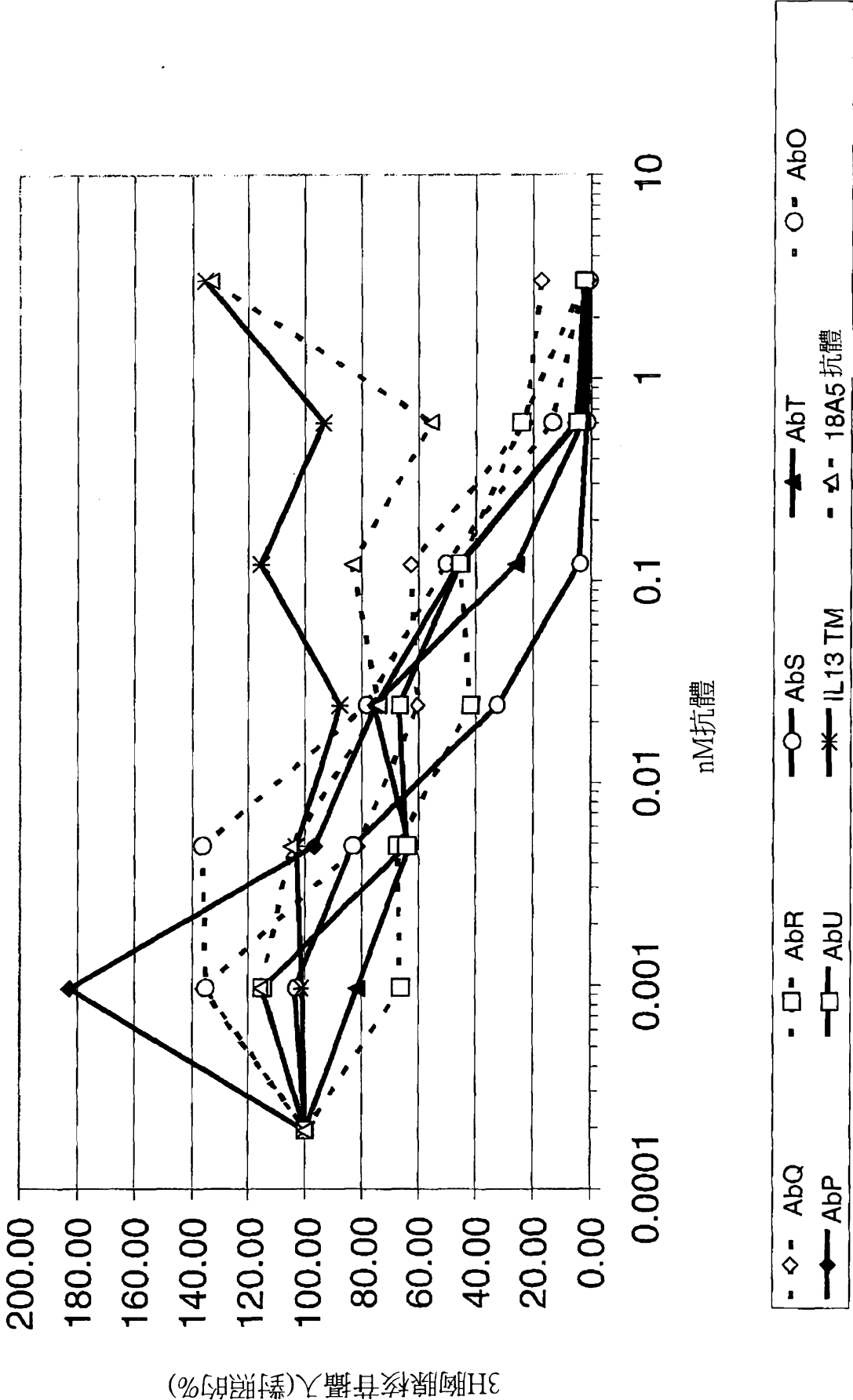
第 26c 圖



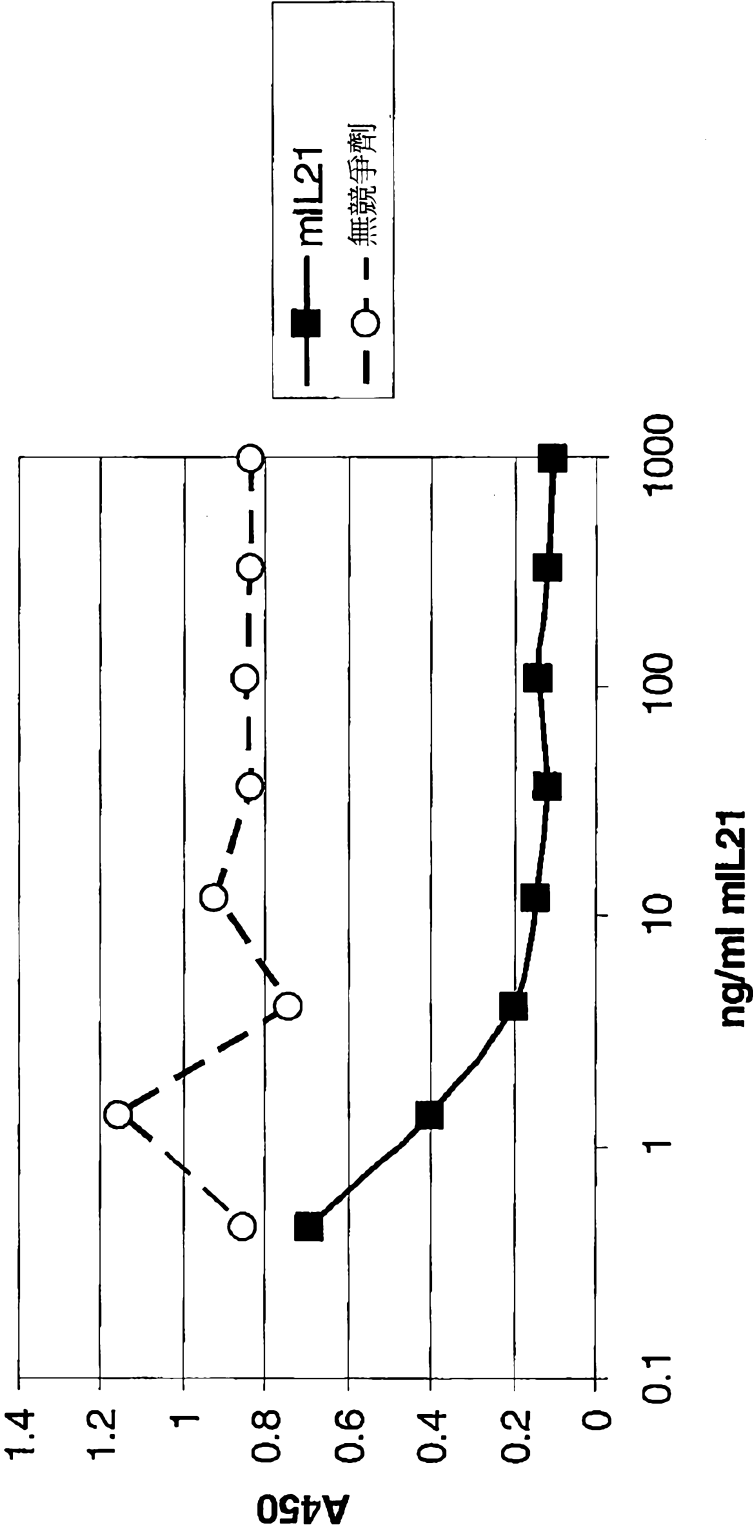
第 26e 圖



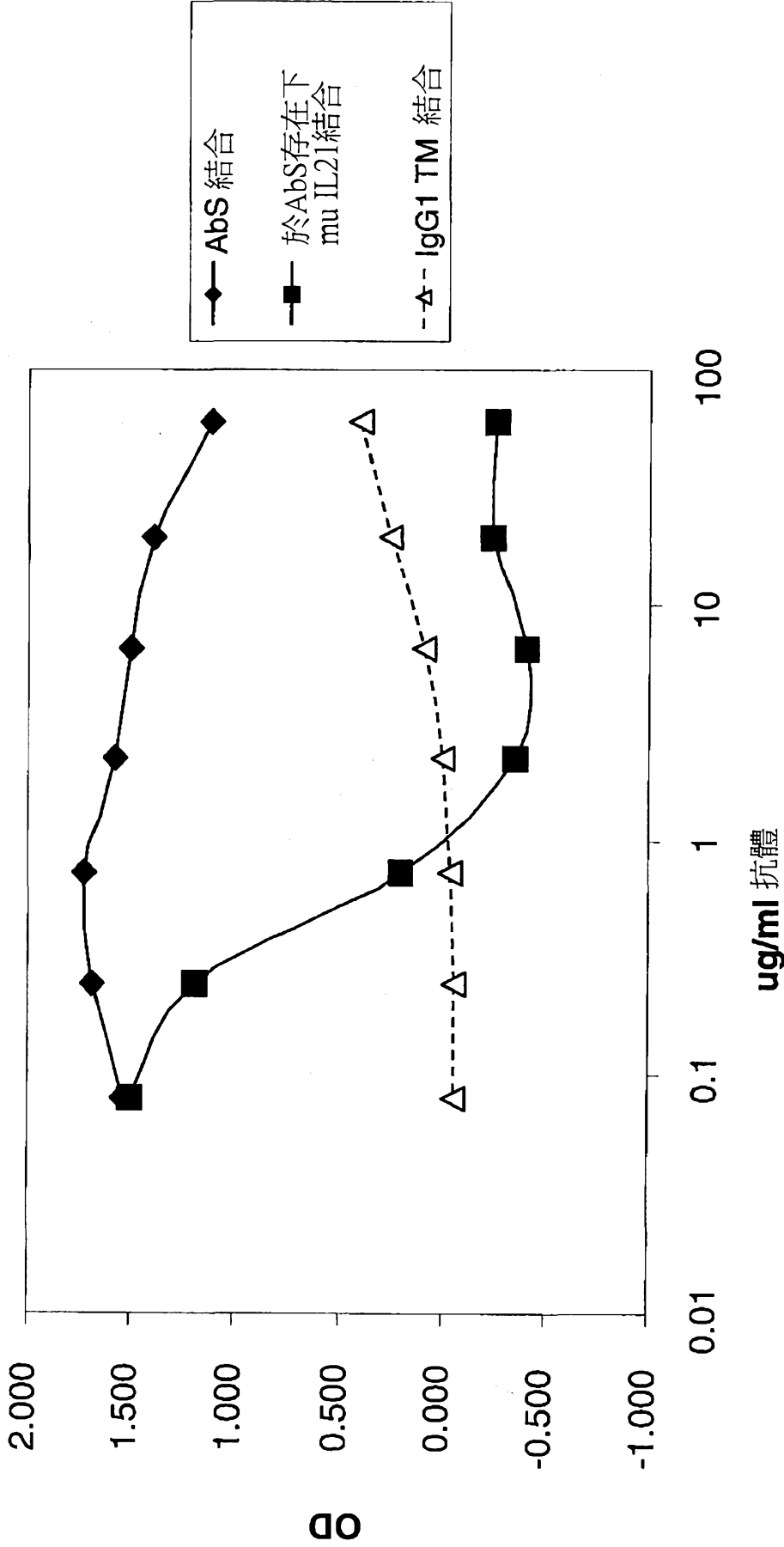
第26g 圖



第 27a 圖



第 27b 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)