



(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 201247708 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101106841

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl. : **C07K16/46 (2006.01)**

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/08 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/01 美國

61/448,089

2011/05/05 美國

61/482,979

(71)申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：佛羅瑞歐 摩妮卡 FLORIO, MONICA (US)；亞羅拉 塔魯那 ARORA, TARUNA (US)；派提 克里斯多夫 J R PASZTY, CHRISTOPHER J. R. (US)；理查 威廉 G RICHARDS, WILLIAM G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：98 項 圖式數：20 共 477 頁

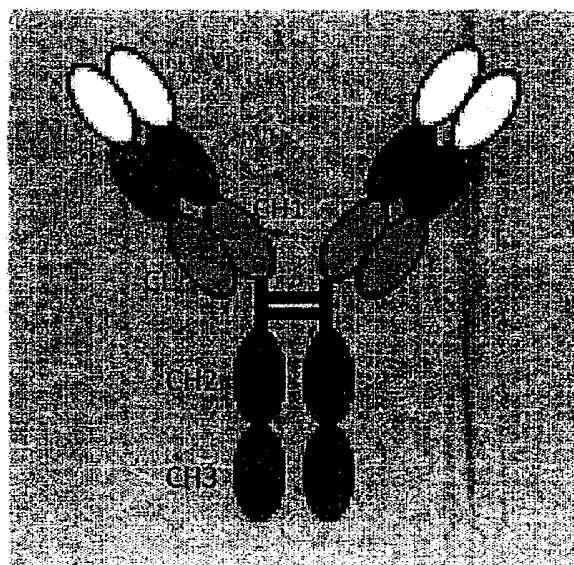
(54)名稱

雙特異性結合劑

BISPECIFIC BINDING AGENTS

(57)摘要

本發明係關於雙特異性抗硬化蛋白(anti-sclerostin)/抗 DKK1 結合劑，及抗硬化蛋白與抗 DKK1 結合劑之組合，以及有關治療方法。



兩個鼓勵雙靶結合
之串聯可變結構域

在兩個可變結構域
之間插入連接體



(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 201247708 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：101106841

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 01 日

(51)Int. Cl. : **C07K16/46 (2006.01)**

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/08 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

(30)優先權：2011/03/01 美國

61/448,089

2011/05/05 美國

61/482,979

(71)申請人：安美基公司 (美國) AMGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：佛羅瑞歐 摩妮卡 FLORIO, MONICA (US)；亞羅拉 塔魯那 ARORA, TARUNA (US)；派提 克里斯多夫 J R PASZTY, CHRISTOPHER J. R. (US)；理查 威廉 G RICHARDS, WILLIAM G. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：98 項 圖式數：20 共 477 頁

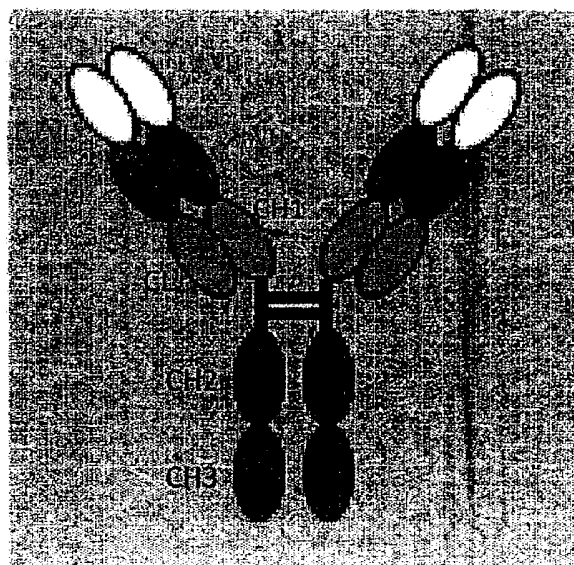
(54)名稱

雙特異性結合劑

BISPECIFIC BINDING AGENTS

(57)摘要

本發明係關於雙特異性抗硬化蛋白(anti-sclerostin)/抗 DKK1 結合劑，及抗硬化蛋白與抗 DKK1 結合劑之組合，以及有關治療方法。



兩個鼓勵雙靶結合
之串聯可變結構域

在兩個可變結構域
之間插入連接體

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於雙特異性抗硬化蛋白(anti-sclerostin)/抗DKK1結合劑及抗硬化蛋白與抗DKK1結合劑之組合以及有關治療方法。

[相關申請案的交互參照]

本申請案主張對2011年3月1日提出申請之美國臨時申請案第61/448,089號及2011年5月5日提出申請之美國臨時申請案第61/482,979號之優先權益。

本申請案含有符合ASCII「txt」之序列表，其用作37 C.F.R. Section 1.821(c)及1.821(e)所要求之電腦可讀形式(CRF)與紙質拷貝二者，且其全部內容以引用方式併入本文中。於2012年2月29日創建之「txt」文檔之名稱係A-1598-WO-PCT_SequenceListing_022912_ST25.txt且大小為435 KB。

【先前技術】

個體之骨質量在一生中發生兩個或三個不同階段之變化(參見Riggs, West J. Med. 154:63 77 (1991))。第一階段發生於男性與女性二者中且進展至達到峰值骨質量。此第一階段係經由軟骨內生長板之線性生長及因骨膜外積(perioosteal apposition)之速率所致之徑向生長來達成。第二階段始於30歲左右(對於小樑骨(扁骨，例如椎骨及骨盆)而言)及約40歲(對於骨皮質(例如，發現於四肢中之長骨)而言)且持續至老年。此階段之特徵在於緩慢骨損失且發生於男性與女性二者中。在女性中，第三骨損失階段亦最

有可能因絕經後雌激素缺乏而發生。僅在此階段期間，女性可自骨皮質及自小樑隔室(trabecular compartment)損失額外骨質量(參見Riggs，見上文)。

骨礦物含量損失可因眾多種病況引起且可產生顯著醫學問題。舉例而言，骨質疏鬆症係人類衰竭性疾病且特徵在於骨骼骨質量及礦物密度顯著降低、骨結構惡化(包括骨微結構降格及對應骨脆性增加(即，骨強度降低))及患病個體對骨折之敏感性。人類骨質疏鬆症之前通常為臨床骨量減少(骨礦物密度比年輕成人骨之平均值低1個標準偏差以上但小於2.5個標準偏差)，美國有約2千5百萬發現該病況。在美國已診斷另有7千8百萬患者患有臨床骨質疏鬆症(定義為骨礦物含量比成熟年輕成人骨低2.5個標準偏差以上)。骨質疏鬆症在人類群體中之頻率隨年齡而增加。在高加索人中，骨質疏鬆症主要發生於女性，該等女性在美國佔骨質疏鬆症患者庫之80%。老年人骨骼骨之增加之脆性及對骨折之敏感性會因此群體偶爾跌倒之風險較大而加重。髖關節骨折、腕骨骨折及椎骨骨折係最常見骨質疏鬆症相關性損傷。特定而言，髖關節骨折對於患者而言極不舒適且費用昂貴，且對於女性而言，與高死亡率及發病率相關聯。

儘管已認為骨質疏鬆症會因骨質量降低而增加骨折風險，但當前用於骨骼病症之可用治療很少可增加成人骨密度，且大多數當前可用治療主要藉由抑制進一步骨再吸收而非刺激新骨形成來起作用。目前指定雌激素用於延緩骨

損失。然而，關於患者是否獲得任何長期益處及雌激素是否對75歲以上患者具有任何效應存在一些爭議。然而，人們相信使用雌激素會增加乳癌及子宮內膜癌之風險。亦已建議將降鈣素、骨鈣素(具有生長素K)或高劑量膳食鈣(具有或不具有生長素D)用於絕經後女性。然而，高劑量鈣經常具有不期望之胃腸副效應，且必須連續監測血清及尿鈣濃度(例如，Khosla及Riggs, Mayo Clin. Proc. 70:978982, 1995)。

○ 骨質疏鬆症之其他現行治療方法包括雙膦酸鹽(例如，FosamaxTM、ActonelTM、BonvivaTM、ZometaTM、奧帕膦酸鹽(olpadronate)、奈立膦酸鹽(neridronate)、替魯膦酸鈉片(skelid)、骨復舒(bonefos))、甲狀旁腺激素、鈣受體拮抗劑(calcilytic)、擬鈣劑(calcimimetic)(例如，銳克鈣(cinacalcet))、他汀(statin)、合成代謝類固醇、鋁鹽及鋁鹽以及氟化鈉。然而，此等治療劑經常與不期望之副效應相關(參見Khosla及Riggs，見上文)。

○ 硬化性狹窄(藉由骨過度生長及骨強而緻密所闡釋之骨骼疾病)中不存在硬化蛋白(SOST基因產物)(Brunkow等人，Am. J. Hum. Genet., 68:577 589, 2001；Balemans等人，Hum. Mol. Genet., 10:537 543, 2001)。已顯示硬化蛋白抑制劑增加骨礦化率及因此骨礦物密度(Padhi等人，J Bone Miner Res. 2010年6月；在印刷之前以電子形式出版)。同樣，已顯示Dkk-1參與尤其在骨折修復中骨形成之調控、及其在各種其他骨損失相關性疾病(例如，癌症及

糖尿病)中之作用(Komatsu等人, J. Orthop. Res. 2010年7月; 28(7):928-36; Gavriatolpoulou等人, Expert Opin. Ther. Targets. 2009年7月; 13(7):839-48)。

Dickkopf-1 (Dkk-1)係參與胚胎頭誘導並拮抗Wnt之分泌蛋白(Glinka等人, Nature 391: 357-362 (1998))。前人已闡述人類Dkk-1之胺基酸序列及編碼其之核苷酸(美國專利第6,344,541號、第6844422號、第7,057,017號; 公開專利申請案第20050069915號; Krupnick等人, Gene 238: 301-313(1999))。人們認為Dkk-1在人類中之表現侷限於胎盤, 從而表明Dkk-1在胚胎發育中之作用(Krupnick等人, 見上文)。Allen及同事(美國公開專利申請案第20040038860號)闡述與LRP5、HBM或LRP6與Dkk-1之間之相關作用有關之分析。結合Dkk-1之抗體已闡述於上述專利及專利申請案以及美國公開專利申請案第20050079173號及第20060127393號中。

人類Dkk-1係Dickkopf基因家族之成員, 該家族包括Dkk-1、Dkk-2、Dkk-3及Dkk4 (Krupnick等人, 見上文)。儘管已顯示Dkk-1及Dkk-4抑制非洲爪蟾(Xenopus)胚胎中由Wnt-誘導之二級軸誘導, 但此二者皆不會阻斷藉由非洲爪蟾蓬亂蛋白(Dishevelled)或捲曲蛋白(Frizzled)觸發之軸誘導, 從而表明其Wnt抑制劑活性在Wnt信號傳導途徑中係位於捲曲蛋白上游(Krupnick等人, 見上文)。已表明, Dkk-1可對骨形成具有抑制效應, 從而使其成為預防或治療骨質疏鬆症之潛在靶標(Patel及Karensky, N. Eng. J.

Med. 346: 1572-1573 (2002) ; Boyden 等人 , N. Eng. J. Med. 346: 1513-1521 (2002))。

【發明內容】

本文提供有效治療需要增加造骨之病況(例如，骨折修復或諸如多發性骨髓瘤等病理病況相關性骨損失)的新穎抑制劑。另外，本文提供增加骨合成代謝之多特異性藥劑，其包括DKK-1與硬化蛋白抑制劑之組合。該等組合可用於治療(例如)骨質疏鬆症，加速骨折癒合，及用於許多需要增加造骨速率之病況。特定而言，DKK-1抑制劑及硬化蛋白抑制劑可係兩種單獨抑制劑，例如，抗硬化蛋白抗體及抗DKK-1抗體。另一選擇為，DKK-1抑制劑及硬化蛋白抑制劑可為單分子實體。非限制性實例包括雙特異性結合分子，例如DVD-Ig、雙特異性抗體及雙特異性連接體。

在該實施例之一個態樣中，適於用本發明分子治療之患者係罹患轉移至骨之癌症者，且在另一態樣中，患者係罹患多發性骨髓瘤者。在再一態樣中，患者係選自患有骨質疏鬆症、骨量減少、佩吉特氏病(Paget's disease)、牙周炎、類風濕性關節炎及因活動抑制(immobilization)所致之骨損失之患者。在再一些實施例中，患者係選自彼等患有可或可不因潛在骨質量損失引起之骨損害者，該骨質量損失係(例如)由癌症(例如，多發性骨髓瘤)相關性骨質疏鬆症或溶骨性病損所造成。此骨損害之實例包括(但不限於)矯形外科程序、牙科程序、植入手術、關節置換(例如，

髖關節置換、膝關節置換等)、骨移植、骨整容手術及骨修復(例如骨折癒合、不連接癒合(nonunion healing)、延遲性連接癒合(delayed union healing)及面部重建)。可在該程序、置換、移植、手術或修復之前、期間及/或之後投與一或多種組合物。

在一個實施例中，提供包含多肽鏈之結合分子，其中該多肽鏈包含 $VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n$ ，其中：VH1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域； $(X1)_n$ 係連接體，其中該 $(X1)_n$ 存在或不存在；且 $(X2)_n$ 係Fc區，其中該 $(X2)_n$ 存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。

在另一實施例中，提供包含多肽鏈之結合分子，其中該多肽鏈包含 $VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n$ ，其中：VL1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域； $(X1)_n$ 係連接體，其中該 $(X1)_n$ 存在或不存在；且 $(X2)_n$ 係Fc區，其中該 $(X2)_n$ 存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。

在再一實施例中，提供包含第一及第二多肽鏈之結合分子，其中該第一多肽鏈包含 $VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n$ ，其中VH1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈

可變結構域；VH2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中該第二多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。

在另一實施例中，提供包含4條多肽鏈之結合硬化蛋白與DKK-1二者的結合分子，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中VH1及VH2重鏈可變結構域包含選自由以下結合劑組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑EQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216，或DKK-1結合劑EQ ID NO: 224、

232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，且其中VL1及VL2輕鏈可變結構域包含選自由以下結合劑組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑EQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215，或DKK-1結合劑EQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

在再一實施例中，提供包含4條多肽鏈之結合硬化蛋白與DKK-1二者的結合分子，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子包含選自由以下組成之群之VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對：

SEQ ID NO: 18與20；22與24；26與28；30與32；34與36；38與40；42與44；46與48；50與52；54與76；56與72；58與60；62與64；66與68；70與72；74與

76；78與80；82與84；86與88；及90與92。

在另一實施例中，提供包含4條多肽鏈之結合分子，其中第一及第三多肽鏈包含 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子包含3個VH1 CDR、3個VH2 CDR、3個VL1 CDR及3個VL2 CDR，其中配對之VH1及VL1 CDR以及配對之VH2及VL2 CDR係選自由以下組成之群：SEQ ID NO:

97-102；105-110；113-118；121-126；129-134；137-142；145-150；153-158；161-166；169-174；177-182；185-190；193-198；201-206；209-214；217-222，

或SEQ ID NO:

225-230；233-238；241-246；249-254；257-262；265-270；273-278；281-286；289-294；297-302；305-310；313-318；321-326；329-334；337-342；345-350；353-358；361-366；369-374；377-382；385-390；393-398；401-406；409-414。

在另一實施例中，提供產生結合硬化蛋白及 DKK-1 之結合分子之方法，其包含以下步驟：(a) 獲得可結合硬化蛋白或 DKK-1 之第一親本抗體或其抗原結合部分；(b) 獲得可結合硬化蛋白或 DKK-1 之第二親本抗體或其抗原結合部分；(c) 構築包含 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 之第一及第三多肽鏈，其中：VH1 係得自該第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2 係得自該第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C 係重鏈恆定結構域；(X1)_n 係連接體，限制條件為其不為 CH1，其中該 (X1)_n 存在或不存在；且 (X2)_n 係 Fc 區，其中該 (X2)_n 存在或不存在；(d) 構築包含 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之第二及第四多肽鏈，其中：VL1 係得自該第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2 係得自該第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C 係輕鏈恆定結構域；(X1)_n 係連接體，其中該 (X1)_n 存在或不存在；且 (X2)_n 不包含 Fc 區，其中該 (X2)_n 存在或不存在；及 (e) 表現該第一、第二、第三及第四多肽鏈，以產生結合硬化蛋白與 DKK-1 二者之結合分子。

在另一實施例中，提供包含本發明結合分子之醫藥組合物。在再一實施例中，提供本發明結合分子與一或多種醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑之組合。

在一個實施例中，提供治療骨病症之方法，其包含向有需要之患者投與本發明之結合分子。在另一實施例中，提供加速骨折修復之方法，其包含向有需要之患者投與本發

明之結合分子。在另一實施例中，提供增加骨密度之方法，其包含向有需要之患者投與本發明之結合分子。在再一實施例中，提供增加骨強度之方法，其包含向有需要之患者投與本發明之結合分子。

在參照以下詳細說明及附圖後，將明瞭本發明之該等及其他態樣。

【實施方式】

本文所用各部分標題僅出於組織目的，且不能視為限制本文所述之標的物。本申請案中所引用之所有參考文獻皆以引用方式明確地併入本文中。除非本文另外定義，否則結合本發明所用之科學及技術術語應具有熟習此項技術者通常所理解之含義。此外，除非上下文另有需求，否則單數術語應包括複數含義且複數術語應包括單數含義。

本文提供有效治療需要增加造骨之病況(例如，骨折修復或諸如多發性骨髓瘤等病理病況相關性骨損失)的新穎雙特異性分子。另外，本文提供增加骨合成代謝之藥劑組合，其包括DKK-1與硬化蛋白抑制劑之組合。該等組合可用於治療(例如)骨質疏鬆症，增加骨折癒合速率，及用於許多需要增加造骨速率之病況。組合治療劑可呈兩種單獨抑制劑之形式，例如抗硬化蛋白抗體及雙特異性分子，或可係單分子實體，例如雙特異性結合分子。

報導顯示Dkk-1表現在不連接骨折模型中有所升高(Bajada, 等人, 2009 Bone; 45(4):726-35.)。同樣，健康骨表現較低量之Dkk-1，此助於解釋單獨Dkk-1抗體對完好

骨之BMD之有限效應。因此，倘若癒合反應令人驚奇地強，包括峰值載荷在相對較短時期內顯著增加，則硬化蛋白與Dkk-1抑制劑之組合用於治療骨折尤其有用。已意外地發現包含硬化蛋白與DKK-1二者之抑制劑的雙特異性分子比任一單獨單一療法產生更大生物反應。

如本文所用，雙特異性分子結合其兩個結合區中一者上之一種抗原且結合其第二結合區上之不同抗原。因此，舉例而言，雙特異性抗體可具有兩個不同抗原結合區且對於其所結合之每一抗原而言係單價。雙特異性分子之再一非限制性實例係DVD-Ig，其在其兩個臂之每一者上可具有兩個不同抗原結合區，因此對於兩種不同抗原而言係二價。本文所提供之雙特異性及雙功能性硬化蛋白及DKK-1結合分子可包括如本文所述之一或多個CDR或一或多個可變區。在一些情形下，雙特異性或雙功能性抗體係具有兩個不同重鏈/輕鏈對及兩個不同結合位置之人工雜交抗體。該等雙特異性抗體可藉由多種方法(包括但不限於雜交瘤融合或連接Fab'片段)產生。例如，參見Songsivilai & Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321 ; Kostelny等人，1992, J. Immunol. 148: 1547-1553。

雙特異性分子亦可根據本發明藉由融合產生。在一個實例中，可將其連接(例如，藉由表現融合蛋白、化學連接、高親和力非共價締合或諸如此類)至一或多種其他結合分子。此等結合分子之實例包括(但不限於)另一抗體、抗體片段、肽或結合模擬物，以產生雙特異性分子。

雙特異性分子亦可藉由選擇及/或改造特異性結合至兩種不同抗原(例如 DKK-1及硬化蛋白)之抗體來產生。例如，參見Bostrom等人，2009，Science 323: 1610-1614。

雙特異性分子亦可包含對硬化蛋白之第一結合特異性及對第二靶標之第二結合特異性。舉例而言，第二靶標可係硬化蛋白之不同於第一表位之另一表位。另一係包含至少一種對硬化蛋白之第一結合特異性及對Dkk-1內表位之第二結合特異性的雙特異性分子。另一實例係包含至少一種對硬化蛋白之第一結合特異性及對LRP4內表位之第二結合特異性的雙特異性分子。另外，對於雙特異性分子具有多特異性之本發明而言，該分子除包括以及第一及第二靶表位外，可進一步包括第三結合特異性。

雙特異性結合劑之形式

在一個態樣中，本發明之特徵在於包含抗硬化蛋白結合劑及抗DKK1結合劑或其片段之雙特異性或多特異性分子。可將本發明抗體或其抗原結合區衍生為另一功能分子或連接至另一功能分子，例如，另一肽或蛋白(例如，受體之另一抗體或配體)，以產生結合至至少兩個不同結合位點或靶分子之雙特異性分子。實際上，可將本發明抗體衍生為超過一種之另一功能分子或連接至該分子以產生結合至超過兩個不同結合位點及/或靶分子之多特異性分子；此等多特異性分子亦意欲由本文所用術語雙「特異性分子」或「雙特異性結合分子」或「雙特異性結合蛋白」涵蓋。

為產生本發明之雙特異性分子，可將本發明抗體功能連接(例如，藉由化合偶合、遺傳融合、非共價締合或其他方式)至一或多種其他結合分子，例如另一抗體、抗體片段、肽或結合模擬物，產生雙特異性分子。

因此，本發明包括包含至少一種對硬化蛋白之第一結合特異性及對第二靶表位之第二結合特異性的雙特異性分子。舉例而言，第二靶表位係硬化蛋白之不同於第一靶表位之另一表位。另一係包含至少一種對硬化蛋白之第一結合特異性及對Dkk-1內表位之第二結合特異性的雙特異性分子。另一實例係包含至少一種對硬化蛋白之第一結合特異性及對LRP4內表位之第二結合特異性的雙特異性分子。另外，對於雙特異性分子具有多特異性之本發明而言，該分子除包括第一及第二靶表位外，可進一步包括第三結合特異性。

在某些實施例中，雙特異性形式係雙可變結構域(DVD) Ig。在某些實施例中，DVD-Ig形式在免疫球蛋白上之每一臂上包含兩個可變結構域，從而獲得每分子總共4個可變結構域。在一個實施例中，本發明結合蛋白係包含4條多肽鏈之能夠結合兩種抗原之DVD-Ig，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中VH1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或

不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域。所涵蓋組合之非限制性實例在本文中提供於表1之SEQ ID NO: 17-92中，其闡述DVD-Ig重鏈及輕鏈之核酸及胺基酸序列。然而，涵蓋本文所提供抗體或其片段(包括CDR)之任一組合。

○ DVD-Ig之非限制性實例可參見美國專利第7,612,181號、美國專利申請公開案第US 20110008766A1號、第US 20090311253A1號、第US 20100047239A1號、第US 20090215992A1號、第US 20070081996A1號、第US 20070071675A1號、第US 20070041905A1號、第US 20100260668A1號、第US 20100076178A1號、第US 20090304693A1號、第US 20090311253A1號及第US 20100233079A1號。DVD-Ig之其他非限制性實例可參見國際專利申請公開案第WO 2007024715A2號、第WO 2008024188A2號、第WO 2009134776A2號、第WO 2009149185A2號、第WO 2009149189A2號、第WO 2010065882A1號、第WO 2010127284A2號及第WO 2010127294A2號。

術語「連接體」用於表示包含兩個或更多個藉由肽鏈接合之胺基酸殘基之多肽且視情況用於連接一或多個抗原結合部分。此等連接多肽為業內所熟知(例如，參見Holliger,

P., 等人(1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 ; Poljak, R. J. 等人(1994) Structure 2:1121-1123)。舉例而言，DVD-Ig之X1可係選自本文表1中所述連接體序列中之任一者之連接體。

在具體實施例中，連接體可經突變以進行胺基酸取代，從而改變其性質。舉例而言，對於包含AbL連接體之DVD-Ig而言，可觀察到O-糖基化。為解決此問題，可將一或多個Ser或Thr殘基(下文帶下劃線者)改變為甘胺酸(Gly; G)或麩醯胺酸(Gln; Q)，此取決於每一DVD-Ig中發生O-糖基化之具體位點，如藉由肽作圖所確定。

ASTKGPSVFPLAP HC

TVAAPSVFIFPP LC

QPKAAPSVTLFPP LC

可在重鏈連接體及輕鏈連接體之任一者或二者中取代位點。

在一個實施例中，結合蛋白不包含X2。在另一實施例中，X1係連接體，限制條件為其不為CH1。

在一個實施例中，可變重鏈與可變輕鏈二者皆包含相同連接體。在另一實施例中，可變重鏈與可變輕鏈包含不同連接體。在另一實施例中，可變重鏈與可變輕鏈二者皆包含短(約6個胺基酸或更短)連接體。在另一實施例中，可變重鏈與可變輕鏈二者皆包含長(大於6個胺基酸)連接體。在另一實施例中，可變重鏈包含短連接體且可變輕鏈包含長連接體。在另一實施例中，可變重鏈包含長連接體且可變

輕鏈包含短連接體。

在某些實施例中，雙特異性形式係進一步包含結合至硬化蛋白或DKK-1之單體結構域之免疫球蛋白。例如，參見美國專利第7,503,907號及第7,820,790號及美國專利公開案第20040175756號、第20050048512號、第20050053973號及第20060223114號。在一個實施例中，雙特異性分子包含多個單體結構域，另一選擇為稱為高親和性聚合體(avimer)。高親和性聚合體包含兩個或更多個各自為30個至35個胺基酸之藉由連接肽連結之肽序列。在某些實施例中，個別序列係衍生自各種膜受體之A結構域且具有藉由二硫鍵及鈣穩定之剛性結構。在一些實施例中，每一A結構域可結合至靶蛋白之某一表位。結合至相同蛋白之不同表位之結構域組合會增加與此蛋白之親和力，即稱為親合力之效應。在一個實施例中，單體結構域或高親和性聚合體係位於免疫球蛋白之Fc區內。

在某些實施例中，雙特異性形式係連接體實體(linkerbody)。「連接體實體」係二價、雙特異性抗體。連接體實體係藉由使用連接體接合抗體之VL與其各別重鏈來構築。可藉由在每一重鏈之Fc中引入相反電荷對突變使分別代表對DKK及硬化蛋白之特異性之兩半結合在一起。舉例而言，第一Fc含有392D及409D，而第二Fc含有356K及359K（例如，參見Kannan Gunasekhran等人，J. Biol Chem，2010年6月）。

在某些實施例中，雙特異性形式包含肽結合區（例如肽

模擬物)。亦提供基於本文闡述之可變區結構域及CDR之模擬物(例如,「肽模擬物」或「擬肽」)。該等類似物可為肽、非肽或肽與非肽區之組合。Fauchere, 1986, Adv. Drug Res. 15: 29; Veber及Freidinger, 1985, TINS第392頁; 及Evans等人, 1987, J. Med. Chem. 30: 1229, 該等文獻出於任何目的以引用方式併入本文中。可使用在結構上與在治療上有效之多肽相類似的肽模擬物來產生類似治療性或預防性效應。經常藉助電腦化分子建模來研發此等化合物。通常, 本發明擬肽係在結構上與展示期望之生物學活性(例如此處能夠特異性結合Dkk-1或硬化蛋白)之抗體類似, 但具有一或多個視情況藉由業內熟知方法由選自以下之連接置換之肽連接的蛋白: --CH₂NH--、--CH₂S--、--CH₂--CH₂--、--CH--CH-(順及反)、--COCH₂--、--CH(OH)CH₂--及--CH₂SO--。用相同類型之D-胺基酸系統性取代共有序列之一或多個胺基酸(例如, D-離胺酸置換L-離胺酸)可在本發明之某些實施例中用於產生更穩定之蛋白。另外, 包含共有序列或實質上一致之共有序列的限制性肽變化可藉由業內已知方法來產生(Rizo及Gierasch, 1992, Ann. Rev. Biochem. 61: 387, 以引用方式併入本文中); 舉例而言, 藉由添加能夠形成可環化該肽的分子內二硫橋鍵之內部半胱胺酸殘基。

在某些實施例中, 雙特異性結合分子係雙特異性雙特異抗體。雙特異性雙特異抗體(Db)利用雙特異抗體形式進行表現。雙特異抗體係藉由將連結VH及VL結構域之連接體

之長度減至約5個殘基自 scFv 片段產生(參見 Peipp, M. 及 T. Valerius (2002) *Biochem. Soc. Trans.* 30(4): 507-11)。連接體大小之此減小有助於藉由 VH 及 VL 結構域之交叉配對使兩條多肽鏈二聚化。雙特異性雙特異抗體係藉由在相同細胞內表現兩條具有結構 VHA-VLB 及 VHB-VLA (VH-VL 組態) 或 VLA-VHB 及 VLB-VHA (VL-VH 組態) 之多肽鏈來產生。過去已產生眾多種不同的雙特異性雙特異抗體，且其中的大多數係在細菌中以可溶形式表現。然而，最近比較研究證明，可變結構域之取向可影響活性結合位點之表現及形成(參見 Mack, M. 等人(1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92(15): 7021-5)。然而，相對於串聯 scFv 分子，細菌中之可溶表現代表重要優點。然而，由於在單一細胞中表現兩條不同多肽鏈，因此無活性同源二聚體可連同活性異源二聚體一起產生。此使得需要實施額外純化步驟來獲得雙特異性雙特異抗體之同源製劑。一種促使雙特異性雙特異抗體產生之方法係產生隆凸與孔洞(knob-into-hole)雙特異抗體(參見 Holliger, P., T. Prospero 及 G. Winter (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(14): 6444-8.18)。證明此方法係用於針對 HER2 及 CD3 之雙特異性雙特異抗體。藉由用 Phe 交換 Val137 及用 Trp 交換 Leu45 在 VH 結構域中引入大隆凸，且藉由在抗 HER2 或抗 CD3 可變結構域中使 Phe98 突變成 Met 及使 Tyr87 突變成 Ala 在 VL 結構域中產生互補孔洞。藉由使用此方法，可使雙特異性雙特異抗體之產生自 72%(以親本雙特異抗體計)增加至超過 90%(以隆凸與孔洞

雙特異抗體計)。亦已將雙特異抗體融合至Fc以產生更多稱為二-雙特異抗體之Ig樣分子(參見Lu, D., 等人(2004) J. Biol. Chem. 279(4): 2856-65)。另外, 前人已闡述在IgG之重鏈中包含兩個Fab重複且能夠結合4種抗原分子之多價抗體構築體(參見WO 0177342A1及Miller, K., 等人(2003) J. Immunol. 170(9): 4854-61)。

在某些實施例中, 雙特異性結合分子可屬於多特異性結合分子。此形式之非限制性實例可參見國際專利申請公開案第WO 2009018386A1號及美國專利申請公開案第US 20090155275號。

在某些實施例中, 雙特異性形式係結構域抗體。「結構域抗體」係僅含有重鏈可變區或輕鏈可變區之免疫學功能性免疫球蛋白片段。在一些情形下, 兩個或更多個VH區與肽連接體共價接合以產生二價結構域抗體。二價結構域抗體之兩個VH區可靶向相同或不同抗原。例如, 參見美國專利公開案第20100234570號及第20040219643A1號。

在一個實施例中, 本發明之雙特異性分子包含至少一種抗體或其抗體片段作為結合特異性, 抗體片段包括(例如)來自本文所提供新穎雙特異性分子序列之Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或單鏈Fv。其亦可為輕鏈或重鏈二聚體或任一最小片段, 例如Fv或單鏈構築體, 如Ladner等人, 美國專利第4,946,778號中所述。

雙特異性分子可藉由使用業內已知方法使結合部分化學偶聯來製備。當結合部分係蛋白或肽時, 可使用多種偶合

劑或交聯劑進行共價偶聯。實例包括蛋白A、碳化二亞胺、N-琥珀醯亞胺基-S-乙醯基-硫代乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫基雙(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、鄰伸苯基二馬來醯亞胺(oPDM)、3-(2-吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀醯亞胺基酯(SPDP)及4-(N-馬來醯亞胺基苯基)環己烷-1-甲酸磺基琥珀醯亞胺基酯(磺基-SMCC)(例如,參見Karpovsky等人,1984 J. Exp. Med. 160:1686; Liu, MA等人,1985 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:8648)。其他方法包括彼等闡述於以下文獻中者: Paulus, 1985 Behring Ins. Mitt. No. 78,118-132; Brennan等人,1985 Science 229:81-83及Glennie等人,1987 J. Immunol. 139: 2367-2375。偶聯劑包括SATA及磺基-SMCC,二者皆購自Pierce Chemical公司(Rockford, IL)。當結合部分係抗體時,其可藉由兩條重鏈之鉸鏈區之巰基鍵結來偶聯。在一個實施例中,鉸鏈區經修飾以含有奇數個巰基殘基,以使得存在未與對應重鏈或輕鏈對等部分形成二硫連接之游離巰基。

雙特異性分子可包含至少兩種單鏈分子。製備雙特異性分子之方法之非限制性實例闡述於各種專利公開案中,包括美國專利第5,260,203號;美國專利第5,455,030號;美國專利第4,881,175號;美國專利第5,132,405號;美國專利第5,091,513號;美國專利第5,476,786號;美國專利第5,013,653號;美國專利第5,258,498號;美國專利第5,482,858號及美國專利申請案第2010/0076178號。

另一選擇為,兩個結合部分皆可在相同載體中編碼且在

相同宿主細胞中表現並組裝。當雙特異性分子係 mAb×mAb、mAb×Fab、Fab×F(ab):!或配體× Fab融合蛋白時，此方法尤其有用。本發明之雙特異性分子可係包含一種單鏈抗體及一種結合決定簇之單鏈分子或包含兩種結合決定簇之單鏈雙特異性分子。

本文揭示結合至硬化蛋白及 DKK-1 之抗體之非限制性實例。熟習此項技術者應瞭解，本文所述抗體可用於本發明之雙特異性分子之背景下。

雙特異性分子與其特異性靶標之結合可藉由(例如)以下分析來證實：酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(REA)、FACS分析、生物分析(例如，生長抑制)或西方墨點(Western Blot)分析。該等分析中之每一者通常藉由採用對所關注複合物具有特異性之經標記試劑(例如，抗體)來檢測所尤其關注之蛋白-抗體複合物之存在。

硬化蛋白結合分子

本發明提供可用於本發明之雙特異性分子中之硬化蛋白結合分子。在某些實施例中，硬化蛋白結合分子係抗體或其片段。在某些實施例中，雙特異性分子包含本文所述免疫球蛋白之 VH 及/或 VL 結構域。在其他實施例中，雙特異性分子包含輕鏈 CDR1、CDR2、CDR3 中之至少一者及至少一個重鏈 CDR1、CDR2 或 CDR3。硬化蛋白結合分子之 CDR 序列之非限制性實例提供於本文表 1 中。

所提供雙特異性分子之硬化蛋白結合組份可包括表 1 中所列示 CDR 中之一者、二者、三者、四者、五者或六者。

涵蓋雙特異性分子可包括來自上文所列示單一抗體之兩個或更多個CDR、或來自上文所列示抗體之任一組合之兩個或更多個CDR。一些硬化蛋白結合組份包括輕鏈CDR3與重鏈CDR3二者。某些硬化蛋白結合組份具有表1中所列示CDR之變體形式，其中一或多個(即，2個、3個、4個、5個或6個)CDR各自與表1中所列示之CDR序列具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性。舉例而言，硬化蛋白結合組份可包括輕鏈CDR3與重鏈CDR3二者，其各自分別與表1中所列示之輕鏈CDR3序列及重鏈CDR3具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性。一些所提供硬化蛋白結合組份之CDR序列亦可與表1中所列示之CDR序列不同，以使得任一給定CDR之胺基酸序列與表1中所列示之序列相差不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸殘基。與所列示序列之差異通常係(但不限於)保守取代。

進一步涵蓋本文所述輕鏈中之每一者可與本文所述重鏈中之任一者組合以形成雙特異性分子之硬化蛋白結合組份。本文所提供之某些硬化蛋白結合組份包含輕鏈可變結構域，該結構域包含與本文所提供輕鏈可變結構域之序列相差僅1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸殘基的胺基酸序列，其中每一此序列差異皆獨立性係一個胺基酸之缺失、插入或取代、或其組合。某些硬化蛋白結合組份中之輕鏈可變區包含與本文所提供輕鏈可變區之胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或

99%序列一致性的胺基酸序列。

本文所提供之某些硬化蛋白結合組份包含重鏈可變結構域，該結構域包含與本文所提供重鏈可變結構域之序列相差僅1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸殘基的胺基酸序列，其中每一此序列差異皆獨立性係一個胺基酸之缺失、插入或取代、或其組合。某些硬化蛋白結合組份中之重鏈可變區包含與本文所提供重鏈可變區之胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%序列一致性之胺基酸序列。

在其他實施例中，雙特異性分子之結合至硬化蛋白之部分係選自揭示於美國專利第7,744,874號、美國專利第7,592,429號及美國專利申請公開案第2009/0130113號中之彼等硬化蛋白結合分子。在具體實施例中，涵蓋包含來自上文專利及專利申請案中所揭示之抗體之結合硬化蛋白之VH及VL的DVD-Ig。

DKK-1結合劑

本發明提供可用於本發明之雙特異性分子中之DKK-1結合分子。在某些實施例中，DKK-1結合分子係抗體或其片段。在某些實施例中，雙特異性分子包含本文所述免疫球蛋白之VH及/或VL結構域。在其他實施例中，雙特異性分子包含輕鏈CDR1、CDR2、CDR3中之至少一者及重鏈CDR1、CDR2或CDR3。DKK-1結合分子之CDR序列之非限制性實例提供於表1中。

所提供雙特異性分子之DKK-1結合組份可包括表1中所列示CDR中之一者、二者、三者、四者、五者或六者。涵蓋雙特異性分子可包括來自表1中所列示單一抗體之兩個或更多個CDR、或來自表1中所列示抗體之任一組合之兩個或更多個CDR。一些DKK-1結合組份包括輕鏈CDR3與重鏈CDR3二者。某些DKK-1結合組份具有表1中所列示CDR之變體形式，其中一或多個(即，2個、3個、4個、5個或6個) CDR各自與表1中所列示之CDR序列具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性。舉例而言，DKK-1結合組份可包括輕鏈CDR3與重鏈CDR3二者，其各自分別與表1中所列示之輕鏈CDR3序列及重鏈CDR3具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性。一些所提供DKK-1結合組份之CDR序列亦可與表1中所列示之CDR序列不同，以使得任一給定CDR之胺基酸序列與表1中所列示之序列相差不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸殘基。與所列示序列之差異通常係(但不限於)保守取代。

進一步涵蓋本文所述輕鏈中之每一者可與本文所述重鏈中之任一者組合以形成雙特異性分子之DKK-1結合組份。本文所提供之某些DKK-1結合組份包含輕鏈可變結構域，該結構域包含與本文所提供輕鏈可變結構域之序列相差僅1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸殘基的胺基酸序列，其中每一此序列差異皆獨立性係一個胺基酸之缺失、插入或取代、或其組合。某些DKK-1結合組份中之輕

鏈可變區包含與本文所提供輕鏈可變區之胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%序列一致性之胺基酸序列。

本文所提供之某些DKK-1結合組份包含重鏈可變結構域，該結構域包含與本文所提供重鏈可變結構域之序列相差僅1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個或15個胺基酸殘基的胺基酸序列，其中每一此序列差異皆獨立性係一個胺基酸之缺失、插入或取代、或其組合。某些DKK-1結合組份中之重鏈可變區包含與本文所提供重鏈可變區之胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%序列一致性之胺基酸序列。

在其他實施例中，雙特異性分子之結合至DKK-1之部分係選自揭示於美國專利第7,709,611號、美國專利公開案第2008/0193449號、美國專利第7,642,238號、美國專利第7,700,101號及WO 2007/084344中之彼等DKK-1結合分子。在具體實施例中，涵蓋包含上述專利及專利申請案中所揭示之抗體結合硬化蛋白之VH及VL的DVD-Ig。

抗體及結合表位

本發明之雙特異性結合分子可包含本文所提供之抗硬化蛋白及抗DKK-1抗體及其片段。術語「抗體」係指可與完好抗體競爭與靶抗原特異性結合之任一同種型之完好免疫球蛋白或其片段，且包括(例如)嵌合抗體、人類化抗體、完全人類抗體及雙特異性抗體。「抗體」係一種抗原結合

蛋白。完好抗體通常將包含至少兩條全長重鏈及兩條全長輕鏈，但在一些情形下，可包括較少鏈，例如駱駝科動物 (camelid) 中可僅包含重鏈之天然抗體。抗體可僅源自單一來源，或可係「嵌合的」，亦即，抗體之不同部分可源自兩種不同抗體，如下文所進一步闡述。抗原結合蛋白、抗體或結合片段可藉由重組DNA技術或藉由完好抗體之酶促或化學裂解在雜交瘤中產生。除非另有說明，否則術語「抗體」除包含兩條全長重鏈及兩條全長輕鏈之抗體外亦包括其衍生物、變體、片段及突變蛋白。此外，除非明確排除，否則抗體分別包括單株抗體、雙特異性抗體、微小抗體、結構域抗體、合成抗體(本文中有時稱為「抗體模擬物」)、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、抗體融合物(本文中有時稱為「抗體偶聯物」)及其片段。

天然抗體結構單元通常包含四聚體。每一此四聚體通常係由兩個一致多肽鏈對構成，每一對具有一條全長「輕」鏈(在某些實施例中，約25 kDa)及一個全長「重」鏈(在某些實施例中，約50-70 kDa)。每一鏈之胺基端部分通常包括通常負責抗原識別的具有約100個至10個或更多個胺基酸之可變區。每一鏈之羧基端部分通常界定可負責效應子功能之恆定區。通常將人類輕鏈歸類為 κ 輕鏈及 λ 輕鏈。通常將重鏈歸類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，且分別將抗體之同種型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。IgG具有若干亞類，包括(但不限於) IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。IgM具有亞類，包括(但不限於) IgM1及IgM2。同樣可將IgA細分成亞

類，包括(但不限於) IgA1及IgA2。在全長輕鏈及重鏈內，通常可變區及恆定區係由約12個或更多個胺基酸之「J」區接合，其中重鏈亦包括約10個或更多個胺基酸之「D」區。例如，參見Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W. 編輯，第二版Raven Press, N.Y. (1989)) (出於所有目的，其全部內容以引用方式併入本文中)。每一輕鏈/重鏈對之可變區通常形成抗體結合位點。

可變區通常展現具有由三個超變區(亦稱為互補決定區或CDR)接合的相對保守之框架區(FR)之相同的一般結構。來自每一對之兩條鏈的CDR係藉由框架區比對準，此可使其能夠與特異性表位結合。自N端至C端，輕鏈可變區與重鏈可變區二者皆通常包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。胺基酸在每一結構域中之分配通常係依照Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987及1991))或Chothia及Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)；Chothia等人，Nature, 342:878-883 (1989)之定義。

在某些實施例中，在不存在抗體輕鏈下，抗體重鏈結合至抗原。在某些實施例中，在不存在抗體重鏈下，抗體輕鏈結合至抗原。在某些實施例中，在不存在抗體輕鏈下，抗體結合區結合至抗原。在某些實施例中，在不存在抗體重鏈下，抗體結合區結合至抗原。在某些實施例中，在不存在其他可變區下，個別可變區特異性結合至抗原。

在某些實施例中，對CDR之定義性描述及對包含抗體之結合位點之殘基的鑑別係藉由解析抗體之結構及/或解析抗體-配體複合物之結構來達成。在某些實施例中，此可藉由彼等熟習此項技術者已知之多種技術中之任一者(例如X射線結晶學)達成。在某些實施例中，可採用各種分析方法來鑑別或接近CDR區。此等方法之實例包括(但不限於)Kabat定義、Chothia定義、AbM定義及接觸定義。

Kabat定義係對抗體中之殘基編號之標準且通常用於鑑別CDR區。例如，參見Johnson及Wu, *Nucleic Acids Res.*, 28: 214-8 (2000)。Chothia定義與Kabat定義類似，但Chothia定義考慮某些結構環區之位置。例如，參見Chothia等人, *J. Mol. Biol.*, 196: 901-17 (1986); Chothia等人, *Nature*, 342: 877-83 (1989)。AbM定義使用模擬抗體結構之電腦程式整合套件(由Oxford Molecular Group製造)。例如，參見Martin等人, *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 86:9268-9272 (1989); 「AbM™, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies」, Oxford, UK; Oxford Molecular有限公司。AbM定義使用知識數據庫與從頭算(ab initio)方法之組合自一級序列模擬抗體之三級結構，從頭算方法係(例如)彼等由Samudrala等人, 「Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach」, *PROTEINS, Structure, Function and Genetics*增刊, 3:194-198 (1999)闡述者。接觸定義係基於對可獲得複雜晶體結構之分析。例如，參見

MacCallum 等人，J. Mol. Biol., 5:732-45 (1996)。

按照慣例，通常將重鏈中之CDR區稱為H1、H2及H3且沿自胺基端至羧基端之方向依序編號。通常將輕鏈中之CDR區稱為L1、L2及L3且沿自胺基端至羧基端之方向依序編號。

術語「輕鏈」包括全長輕鏈及其具有足量可變區序列以賦予結合特異性之片段。全長輕鏈包括可變區結構域VL及恆定區結構域CL。輕鏈之可變區結構域係位於多肽之胺基端處。輕鏈包括 κ 鏈及 λ 鏈。

術語「重鏈」包括全長重鏈及其具有足量可變區序列以賦予結合特異性之片段。全長重鏈包括可變區結構域VH及三個恆定區結構域(CH1、CH2及CH3)。VH結構域係位於多肽之胺基端處，且CH結構域係位於羧基端處，其中CH3最靠近多肽之羧基端。重鏈可具有任一同種型，包括IgG (包括IgG1、IgG2、IgG3及IgG4亞型)、IgA (包括IgA1及IgA2亞型)、IgM及IgE。

當認為抗體結合指定殘基內(例如Dkk-1內)之表位時，舉例而言，此意指該抗體特異性結合至由指定殘基(例如，Dkk-1之指定區段)組成之多肽。此一抗體不一定接觸Dkk-1內之每一殘基。Dkk-1內之每一單一胺基酸取代或缺失亦不一定顯著影響結合親和力。抗體之表位特異性可以多種方式來確定。舉例而言，一種方法涉及測試一批約15個胺基酸之重疊肽，其跨越Dkk-1之序列且相差小數目之胺基酸之增量(例如，3個胺基酸)。將該等肽固定於微量滴

定盤之孔內。固定可藉由將肽之一端生物素化來實現。視情況，相同肽之不同試樣可於N端及C端處經生物素化且出於比較目的固定於單獨孔中。此可用於鑑別末端特異性抗體。視情況，可包括端接所關注特定胺基酸處之其他肽。此方法可用於鑑別針對Dkk-1之內部片段之末端特異性抗體。針對與各種肽中之每一者之特異性結合來篩選抗體或免疫學功能片段。表位定義為帶有抗體顯示特異性結合之所有肽所共有之胺基酸區段。



亦提供結合至位於Dkk-1之羧基端部分中之構象表位的抗體及其功能片段以用於本發明之雙特異性分子。Dkk-1之羧基端含有幾個半胱胺酸殘基，該等殘基形成產生幾個環之二硫鍵簇。本發明提供用於本發明之雙特異性分子中之抗體，其結合至該等環中之二者，藉此中和Dkk-1抑制Wnt活性之能力。用於本發明之雙特異性分子中能夠結合至上述構象表位之實例性抗體係單株抗體11H10及1F11，各包含輕鏈及重鏈。用於本發明之雙特異性分子中之其他



實例可見於2010年10月27日申請之美國專利申請案第61/407,128號及2011年10月27日申請之國際專利申請案第PCT/US 2011/058025號。包含該兩個環之表位係由SEQ ID NO: 190之半胱胺酸殘基220與237之間及SEQ ID NO: 190之半胱胺酸殘基245與263之間之二硫鍵形成。因此，形成該表位之兩個環體包括SEQ ID NO: 190之胺基酸221-236及246-262。該環內參與結合之區段包括SEQ ID NO: 190之胺基酸221-229及SEQ ID NO: 190之胺基酸246-253。因

此，本文所提供用於本發明之雙特異性分子中之某些抗體及片段特異性結合至上述區。舉例而言，一些該等抗體及片段結合至包含SEQ ID NO: 190之胺基酸221至262或由其組成之肽。

競爭抗體

亦提供可用於本發明雙特異性結合分子中之抗體及其免疫功能片段，其與例示抗體或功能片段中之一者競爭與Dkk-1或硬化蛋白特異性結合。此等抗體及片段亦可與例示抗體中之一者結合至相同表位。預期與例示抗體或片段競爭或結合至相同表位的抗體及片段顯示類似功能性質。例示抗體及片段包括本文所述者，包括本文列示之具有重鏈及輕鏈、可變區結構域及CDRs者。在具體實施例中，本發明涵蓋雙特異性結合分子，例如所提供之DVD-Igs (例如本發明之SEQ ID NO 17-92)，其包含所提供抗體之VH及VL，及與該等雙特異性結合分子競爭結合之結合分子。結合競爭可對於DKK-1及/或硬化蛋白。競爭分析(例如Biacore分析)為業內所熟知。

每一個別免疫球蛋白鏈通常係由若干「免疫球蛋白結構域」構成，每一者由90個至110個左右胺基酸組成且具有特有摺疊模式。該等結構域係構成抗體多肽之基本單元。在人類中，IgA及IgD同種型含有4條重鏈及4條輕鏈；IgG及IgE同種型含有兩條重鏈及兩條輕鏈；且IgM同種型含有5條重鏈及5條輕鏈。重鏈C區通常包含一或多個可負責效應子功能之結構域。重鏈恆定區結構域之數目將取決於同

種型。舉例而言，IgG重鏈含有稱為CH1、CH2及CH3之3個C區結構域。提供用於本發明之雙特異性分子中之抗體可具有該等同種型及亞型中之任一者。

術語「可變區」或「可變結構域」係指抗體之輕鏈及/或重鏈之一部分，通常包括重鏈中之約120個至130個胺基端胺基酸及輕鏈中之約100個至110個胺基端胺基酸。在某些實施例中，不同抗體之可變區之胺基酸序列即使在相同物種之抗體之間亦有廣泛不同。抗體之可變區通常決定特定抗體對其靶標之特異性。

術語「中和抗原結合蛋白」或「中和抗體」分別係指結合至配體且防止或降低該配體之生物學效應之用於本發明之雙特異性分子中的抗原結合蛋白或抗體。此可藉由(例如)直接阻斷配體上之結合位點或藉由結合至配體且經由間接手段(例如配體中之結構或能量改變)改變配體之結合能力來達成。在一些實施例中，該術語亦可表示防止所結合之蛋白實施生物學功能之抗原結合蛋白。在評估抗原結合蛋白(例如，抗體或其免疫學功能片段)之結合及/或特異性中，當過量抗體將結合至配體之結合伴侶之量減少至少約1-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-85%、85-90%、90-95%、95-97%、97-98%、98-99%或更多(如活體外競爭性結合分析中所量測)時，抗體或片段可實質上抑制配體與其結合伴侶之結合。在一些實施例中，中和能力係經由競爭分析來表徵及/或描述。在一些實施例中，中和能力係按照IC₅₀或EC₅₀值來

描述。

在某些實施例中，提供用於本發明之雙特異性分子中之抗體與硬化蛋白或 Dkk-1 之結合親和力 (K_a) 係至少 10^4 或 $10^5/M \times \text{秒}$ ，如藉由業內所熟知之技術 (例如 Biacore 或 KinExA) 所量測。其他抗體之 K_a 係至少 $10^6/M \times \text{秒}$ 、 $10^7/M \times \text{秒}$ 、 $10^8/M \times \text{秒}$ 或 $10^9/M \times \text{秒}$ 。所提供之某些抗體具有低解離速率。舉例而言，一些抗體之 K_{off} 係 $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ 或更低。

單株抗體可使用業內已知之任何技術來產生，例如藉由在免疫方案完成後自轉基因動物收穫之脾細胞永生化來產生。可使用業內已知之任何技術使脾細胞永生化，例如藉由將其與骨髓瘤細胞融合來產生雜交瘤。用於產生雜交瘤之融合程序中之骨髓瘤細胞較佳不產生抗體，其具有高融合效率，且具有使其不能在某些僅支持期望融合細胞 (雜交瘤) 生長之選擇性培養基中生長的酶缺陷。用於小鼠融合中之適宜細胞系的實例包括 Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag 4 1、Sp210-Ag14、FO、NSO/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7 及 S194/5XXO Bul；用於大鼠融合之細胞系的實例包括 R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F 及 4B210。可用於細胞融合的其他細胞系係 U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2 及 UC729-6。

在一些情形下，雜交瘤細胞系係藉由以下方式來產生：用 Dkk-1 免疫原對動物 (例如具有人類免疫球蛋白序列之轉

基因動物)進行免疫；自經免疫動物收穫脾細胞；將所收穫脾細胞與骨髓瘤細胞系融合，由此產生雜交瘤細胞；自雜交瘤細胞建立雜交瘤細胞系，且鑑別產生可結合Dkk-1多肽之抗體的雜交瘤細胞系。此等雜交瘤細胞系及藉由其產生之抗Dkk-1單株抗體涵蓋於本發明中。

由雜交瘤細胞系分泌之單株抗體可使用抗體技術內已知之任何有用技術來純化。雜交瘤或mAb可經進一步篩選以鑑別具有特定性質(例如阻斷Wnt誘導之活性之能力)之mAb。此等篩選之實例提供於下文實例中。

亦提供基於上述序列之嵌合及人類化抗體。用作治療劑之單株抗體在使用前可以各種方式來修飾。一個實例係「嵌合」抗體，其係由來自不同抗體之蛋白區段構成之抗體，該等區段經共價接合以產生功能性免疫球蛋白輕鏈或重鏈或其免疫學功能部分。通常，重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之抗體中之對應序列一致或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體中之對應序列一致或同源。關於與嵌合抗體有關之方法，例如，參見美國專利第4,816,567號；及Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1985)。CDR移植闡述於(例如)美國專利第6,180,370號、第5,693,762號、第5,693,761號、第5,585,089號及第5,530,101號中。

通常，製備嵌合抗體之目標係產生使來自預期患者物種之胺基酸之數目最大化的嵌合體。一個實例係「CDR-移

植」抗體，其中該抗體包含來自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類之一或多個互補決定區(CDR)，而該(等)抗體鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體之對應序列一致或同源。對於在人類中之應用而言，經常將來自齧齒類動物抗體之V區或所選CDR移植至人類抗體中，以置換人類抗體之天然V區或CDR。

一種有用類型之嵌合抗體係「人類化」抗體。通常，人類化抗體係自初始在非人類動物中培育之單株抗體產生。此單株抗體中之通常來自抗體之非抗原識別部分的某些氨基酸殘基經未修飾以與對應同種型之人類抗體中之對應殘基同源。人類化可(例如)藉由用齧齒類動物可變區之至少一部分取代人類抗體之對應區使用各種方法來實施(例如，參見美國專利第5,585,089號及第5,693,762號；Jones等人，1986, *Nature* 321:522-25；Riechmann等人，1988, *Nature* 332:323-27；Verhoeyen等人，1988, *Science* 239:1534-36)。在某些實施例中，來自除人類以外之物種之恆定區可連同人類可變區使用以產生雜交抗體。

亦提供完全人類抗體。多種方法可用於製備對給定抗原具有特異性之完全人類抗體，而不使人類暴露至該抗原(「完全人類抗體」)。實施完全人類抗體之產生之一種手段係小鼠體液免疫系統之「人類化」。將人類免疫球蛋白(Ig)基因座引入內源性Ig基因已不活化之小鼠中係在小鼠(即可用任何期望抗原進行免疫之動物)中產生完全人類單株抗體(MAb)之一種手段。使用完全人類抗體可使有時可

藉由將小鼠Mab或小鼠衍生Mab作為治療劑投與人類而引起之免疫原性及過敏反應最小化。

完全人類抗體可藉由在內源性免疫球蛋白產生不存在下對能夠產生人類抗體譜之轉基因動物(通常為小鼠)進行免疫來產生。用於此目的之抗原通常具有6個或更多個鄰接胺基酸且視情況偶聯至載體，例如半抗原。例如，參見Jakobovits等人，1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-2555；Jakobovits等人，1993, Nature 362:255-258；及Bruggermann等人，1993, Year in Immunol. 7:33。在此一方法之一個實例中，轉基因動物係藉由以下方式來產生：使其中編碼小鼠免疫球蛋白重鏈及輕鏈之內源性小鼠免疫球蛋白基因座失能且向小鼠基因組中插入含有編碼人類重鏈及輕鏈蛋白之基因座之人類基因組DNA的大片段。然後將具有人類免疫球蛋白基因座之不完全補體之部分修飾動物雜交以獲得具有所有期望免疫系統修飾之動物。當投與免疫原時，該等轉基因動物產生對免疫原具有免疫特性異性但具有人類而非鼠類胺基酸序列之抗體(包括可變區)。關於此方法之其他詳情參見(例如)WO 96/33735及WO 94/02602。與製備人類抗體之轉基因小鼠有關之其他方法闡述於美國專利第5,545,807號、第6,713,610號、第6,673,986號、第6,162,963號、第5,545,807號、第6,300,129號、第6,255,458號、第5,877,397號、第5,874,299號及第5,545,806號；PCT公開案WO 91/10741、WO 90/04036及EP 546073B1及EP 546073A1中。

上述轉基因小鼠(本文中稱為「HuMab」小鼠)含有編碼未重排人類重鏈(μ 及 γ)及 κ 輕鏈免疫球蛋白序列之人類免疫球蛋白基因微小基因座以及使內源性 μ 及 κ 鏈基因座不活化之靶向突變(Lonberg等人, 1994, *Nature* 368: 856-859)。因此, 小鼠展現降低之小鼠IgM或 κ 之表現及對免疫之反應, 且引入之人類重鏈及輕鏈轉基因經受類別轉換及體細胞突變以產生高親和力人類IgG κ 單株抗體(Lonberg等人, 見上文; Lonberg及Huszar, 1995, *Intern. Rev. Immunol.*, 13: 65-93; Harding及Lonberg, 1995, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764: 536-546)。HuMab小鼠之製備詳細地闡述於以下文獻中: Taylor等人, 1992, *Nucleic Acids Research*, 20: 6287-6295; Chen等人, 1993, *International Immunology* 5: 647-656; Tuailon等人, 1994, *J. Immunol.* 152: 2912-2920; Lonberg等人, 1994, *Nature* 368: 856-859; Lonberg, 1994, *Handbook of Exp. Pharmacology* 113: 49-101; Taylor等人, 1994, *International Immunology* 6: 579-591; Lonberg及Huszar, 1995, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93; Harding及Lonberg, 1995, *Ann. N. Y Acad. Sci.* 764: 536-546; Fishwild等人, 1996, *Nature Biotechnology* 14: 845-851。進一步參見美國專利第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,789,650號、第5,877,397號、第5,661,016號、第5,814,318號、第5,874,299號及第5,770,429號以及美國專利第5,545,807號; 國際公開案第WO 93/1227號、第WO 92/22646號及第

WO 92/03918號。用於在該等轉基因小鼠中產生人類抗體之技術亦揭示於WO 98/24893及Mendez等人，1997, *Nature Genetics* 15: 146-156中。舉例而言，可使用HCO7及HCO12轉基因小鼠品系來產生適用於本文之結合劑。

使用雜交瘤技術，可自轉基因小鼠(例如彼等上文所述者)產生並選擇具有期望特異性之抗原特異性人類MAb。可使用適宜載體及宿主細胞來選殖並表現此等抗體，或可自培養之雜交瘤細胞收穫抗體。

完全人類抗體亦可衍生自噬菌體展示文庫(如Hoogenboom等人，1991, *J. Mol. Biol.* 227:381；及Marks等人，1991, *J. Mol. Biol.* 222:581中所揭示)。噬菌體展示技術經由以下方式來模擬免疫選擇：在絲狀噬菌體之表面上展示抗體譜且隨後藉由其與所選抗原之結合來選擇噬菌體。一種此類技術闡述於PCT公開案第WO 99/10494號中，其闡述使用此一方法來分離MPL-受體及msk-受體之高親和力及功能性拮抗抗體。

本文提供之雙特異性分子亦可阻斷或減少硬化蛋白及/或Dkk-1與LRP5及/或LRP6之間之結合，藉此刺激至少一種Wnt信號傳導相關性活性。

亦提供用於產生抗體及選擇性結合劑之核酸分子、載體及宿主細胞。某些雙特異性分子或片段包括表1中列示之1個、2個、3個、4個、5個或所有6個抗硬化蛋白或抗DKK-1抗體CDR，且在某些實施例中，雙特異性結合分子將包含總共12個CDR(6個來自VH且6個來自VL)。

亦提供包括上述雙特異性分子及片段中之任一者之醫藥組合物。此等組合物通常亦包括緩衝液、醫藥上可接受之稀釋劑、載劑、增溶劑、乳化劑或防腐劑。亦提供在醫藥組合物或藥劑之製備中使用上述抗體及片段。

變體

提供用於本發明之雙特異性分子中之抗體或片段中的一些係上文所揭示抗體及片段之變體形式(例如，彼等具有表1中列示之序列者)。舉例而言，抗體或片段中的一些係在表1中列示之一或多個重鏈或輕鏈可變區或CDR中具有一或多個保守胺基酸取代者。

可基於共同側鏈性質將天然胺基酸分成以下類別：1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；3) 酸性：Asp、Glu；4) 鹼性：His、Lys、Arg；5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；及6) 芳香性：Trp、Tyr、Phe。保守胺基酸取代可涉及用相同類別之另一成員交換該等類別中一者之一成員。保守胺基酸取代可涵蓋非天然胺基酸殘基，其通常係藉由化學肽合成而非在生物系統中合成來納入。該等殘基包括擬肽及胺基酸部分之其他反轉或倒置形式。

非保守取代可涉及用上述類別中一者之一成員交換另一類別之一成員。可將此等取代殘基引入與人類對應序列同源之區中，或引入該分子之非同源區中。

在進行此等改變時，根據某些實施例，可考慮胺基酸之親水性指數(hydropathic index)。蛋白之親水性曲線係藉由

對每一胺基酸指配一數值(「親水性指數」)且隨後沿肽鏈重複地對該等值取平均值來計算。每一胺基酸已基於其疏水性及電荷特性指配親水性指數。其係：異白胺酸(+4.5)；纈胺酸(+4.2)；白胺酸(+3.8)；苯丙胺酸(+2.8)；半胱胺酸/胱胺酸(+2.5)；甲硫胺酸(+1.9)；丙胺酸(+1.8)；甘胺酸(-0.4)；蘇胺酸(-0.7)；絲胺酸(-0.8)；色胺酸(-0.9)；酪胺酸(-1.3)；脯胺酸(-1.6)；組胺酸(-3.2)；麩胺酸(-3.5)；麩醯胺酸(-3.5)；天冬胺酸(-3.5)；天冬醯胺酸(-3.5)；離胺酸(-3.9)及精胺酸(-4.5)。

業內理解親水性曲線在對蛋白賦予交互生物學功能上之重要性(例如，參見Kyte等人，1982, J. Mol. Biol. 157:105-131)。已知可將某些胺基酸取代為具有類似親水性指數或分數之其他胺基酸且其仍保持類似生物學活性。在基於親水性指數進行改變時，在某些實施例中，包括親水性指數在 ± 2 內之胺基酸之取代。在本發明之一些態樣中，包括彼等在 ± 1 內者，且在本發明之其他態樣中，包括彼等在 ± 0.5 內者。

業內亦理解，同樣胺基酸之取代可基於親水性有效地進行，尤其在由此產生之生物學功能蛋白或肽意欲用於免疫學實施例中時，如在本情形下。在某些實施例中，蛋白之最大局部平均親水性(如藉由其毗鄰胺基酸之親水性所控制)與其免疫原性及抗原結合或免疫原性(亦即與蛋白之生物學性質)相關聯。

已將以下親水性值指配給該等胺基酸殘基：精胺酸

(+3.0)；離胺酸(+3.0)；天冬胺酸(+3.0 +/- 1)；麩胺酸(+3.0 +/- 1)；絲胺酸(+0.3)；天冬醯胺(+0.2)；麩醯胺酸(+0.2)；甘胺酸(0)；蘇胺酸(-0.4)；脯胺酸(-0.5 +/- 1)；丙胺酸(-0.5)；組胺酸(-0.5)；半胱胺酸(-1.0)；甲硫胺酸(-1.3)；纈胺酸(-1.5)；白胺酸(-1.8)；異白胺酸(-1.8)；酪胺酸(-2.3)；苯丙胺酸(-2.5)及色胺酸(-3.4)。在基於類似親水性值進行改變時，在某些實施例中，包括親水性值在+/- 2內之胺基酸之取代，在其他實施例中，包括彼等在+/- 1內者，且在其他實施例中，包括彼等在+/- 0.5內者。在一些情形下，亦可基於親水性鑑別來自一級胺基酸序列之表位。該等區亦稱為「表位核心區」。

熟習此項技術者將能使用習知技術來確定本文所述多肽之適宜變體。熟習此項技術者可藉由靶定據信對活性不重要之區域來鑑別分子中可進行改變而不破壞活性之適宜區域。熟習此項技術者亦應能夠鑑別分子中在類似多肽之間保守之殘基及部分。在其他實施例中，甚至可使可能對生物活性或結構重要之區域經受保守的胺基酸取代，而不會破壞生物學活性或不會不利地影響多肽結構。

另外，熟習此項技術者可回顧鑑別類似多肽中對活性或結構重要之殘基的結構-功能研究。根據此一比較，可預測蛋白中與相似蛋白中對活性或結構重要之胺基酸殘基對應之胺基酸殘基的重要性。熟習此項技術者可選擇化學上類似之胺基酸取代用於此等預測之重要胺基酸殘基。

已有多個科學出版物致力於對二級結構之預測。參見

Moult, 1996, *Curr. Op., Biotech.* 7:422-427 ; Chou 等人 , 1974, *Biochemistry* 13:222-245 ; Chou 等人 , 1974, *Biochemistry* 113:211-222 ; Chou 等人 , 1978, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 47:45-148 ; Chou 等人 , 1979, *Ann. Rev. Biochem.* 47:251-276 ; 及 Chou 等人 , 1979, *Biophys. J.* 26:367-384。然而，當前可使用電腦程式來輔助預測二級結構。預測二級結構的一種方法係基於同源性建模。舉例而言，序列一致性大於30%或相似度大於40%的兩個多肽或蛋白質經常具有相似的結構形態。蛋白質結構數據庫(PDB)最新進展已增強對二級結構之可預測性，包括多肽或蛋白結構中之潛在摺疊數目。參見Holm 等人，1999, *Nucl. Acid. Res.* 27:244-247。有人提出 (Brenner 等人，1997, *Curr. Op. Struct. Biol.* 7:369-376)，給定多肽或蛋白中之摺疊數目有限，且一旦解析出結構之關鍵數目，即可更顯著地提高結構預測的準確性。

預測二級結構的其他方法包括「線串(threading)」(Jones, 1997, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 7:377-87 ; Sippl 等人，1996, *Structure* 4:15-19)、「曲線分析」(Bowie 等人，1991, *Science* 253:164-170 ; Gribskov 等人，1990, *Meth. Enzym.* 183:146-159 ; Gribskov 等人，1987, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84:4355-4358)以及「進化連接(evolutionary linkage)」(參見Holm, 1999，見上文；及Brenner, 1997，見上文)。

在本發明之一些實施例中，進行如下胺基酸取代：其

(1)降低對蛋白水解之敏感性，(2)降低對氧化之敏感性，(3)改變形成蛋白複合物之結合親和力，(4)改變配體或抗原結合親和力，及/或(4)賦予或改進此等多肽之其他物理化學或功能性質。舉例而言，可在天然序列中進行單一或多個胺基酸取代(在某些實施例中，保守胺基酸取代)。可在抗體中位於形成分子間接觸之結構域外側的該部分中進行取代。在此等實施例中，可使用不會實質上改變親本序列之結構特性的保守胺基酸取代(例如，不會擾亂表徵親本或天然抗體之二級結構的一或多個置換胺基酸)。業內公認的多肽二級及三級結構之實例闡述於 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton 編輯)，1984, W. H. New York: Freeman and Company；*Introduction to Protein Structure* (Branden及Tooze編輯)，1991, New York: Garland Publishing；及Thornton等人，1991, *Nature* 354: 105中，該等文獻各自以引用方式併入本文中。

本發明亦涵蓋與親本多肽之胺基酸序列相比糖基化位點之數目及/或類型已經改變的本發明之雙特異性分子之糖基化變體。在某些實施例中，抗體蛋白變體包含數目大於或小於天然抗體之N-連接糖基化位點。N-連接糖基化位點之特徵在於以下序列：Asn-X-Ser或Asn-X-Thr，其中指定為X之胺基酸殘基可係除脯胺酸以外之任何胺基酸殘基。產生此序列之胺基酸殘基之取代為N-連接碳水化合物鏈之添加提供潛在新位點。另一選擇為，消除或改變此序列之取代將防止存在於天然多肽中之N-連接碳水化合物鏈之添

加。舉例而言，可藉由 Asn 之缺失或藉由用不同胺基酸取代 Asn 來減少糖基化。在其他實施例中，產生一或多個新 N-連接位點。抗體通常在 Fc 區中具有 N-連接糖基化位點。

其他變體包括半胱胺酸變體，其中親本或天然胺基酸序列中之一或多個半胱胺酸殘基自另一胺基酸(例如，絲胺酸)缺失或經其取代。半胱胺酸變體尤其在抗體必須再摺疊成生物學活性構形時有用。半胱胺酸變體中之半胱胺酸殘基可少於天然抗體，且通常具有偶數數目以使非成對半胱胺酸所致相互作用最小化。

亦提供基於本文所述可變區結構域及 CDR 之模擬物(例如，「肽模擬物」或「擬肽」)。該等類似物可為肽、非肽或肽與非肽區之組合。Fauchere, 1986, Adv. Drug Res. 15: 29; Veber 及 Freidinger, 1985, TINS 第 392 頁；及 Evans 等人，1987, J. Med. Chem. 30: 1229，該等文獻出於任何目的以引用方式併入本文中。可使用在結構上與在治療上有用之多肽相類似的肽模擬物來產生類似治療性或預防性效應。經常藉助電腦化分子建模來研發此等化合物。通常，本發明擬肽係在結構上與展示期望之生物學活性(例如此處能夠特異性結合 Dkk-1)之抗體類似，但具有一或多個視情況藉由業內熟知方法由選自以下之連接置換之肽連接的蛋白： $--CH_2NH--$ 、 $--CH_2S--$ 、 $--CH_2--CH_2--$ 、 $--CH--CH--$ (順及反)、 $--COCH_2--$ 、 $--CH(OH)CH_2--$ 及 $--CH_2SO--$ 。用相同類型之 D-胺基酸系統性取代共有序列之一或多個胺基酸(例如，D-離胺酸置換 L-離胺酸)可在本發明之某些實施

例中用於產生更穩定之蛋白。另外，包含共有序列或實質上一致之共有序列的限制性肽變化可藉由業內已知方法來產生(Rizo及Gierasch, 1992, *Ann. Rev. Biochem.* 61: 387，以引用方式併入本文中)；舉例而言，藉由添加能夠形成可環化該肽的分子內二硫橋鍵之內部半胱胺酸殘基。

亦提供用於本文所述本發明之雙特異性分子中之抗體及片段的衍生物。衍生抗體或片段可包含賦予抗體或片段期望性質(例如在特定應用中延長半衰期)之任何分子或物質。衍生抗體可包含(例如)可檢測(或標記)部分(例如，放射性、比色、抗原或酶促分子、可檢測珠粒(例如磁性或電子緻密(例如，金)珠粒)或結合至另一分子(例如，生物素或抗生蛋白鏈菌素(streptavidin)之分子))、治療性或診斷性部分(例如，放射性、細胞毒性或醫藥活性部分)或分子增加抗體對於特定應用(例如，投與個體，例如人類個體，或其他活體內或活體外應用)之適宜性。可用於衍生抗體之分子之實例包括白蛋白(例如，人類血清白蛋白)及聚乙二醇(PEG)。連接白蛋白且聚乙二醇化之抗體衍生物可使用業內熟知技術來製備。在一個實施例中，抗體係偶聯或以其他方式連接至轉甲狀腺素蛋白(transthyretin)(TTR)或TTR變體。TTR或TTR變體可經(例如)選自由以下組成之群之化學品化學修飾：葡聚糖、聚(n-乙烯基吡咯酮)、聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇及聚乙醇。

其他衍生物包括雙特異性分子或其片段與其他蛋白或多

肽之共價或聚集偶聯物，例如藉由表現包含融合至雙特異性分子多肽之N端或C端之異源多肽的重組融合蛋白。舉例而言，偶聯肽可為異源信號(或前導子)多肽(例如，酵母 α 因子前導子)或諸如表位標籤等肽。含有雙特異性分子之融合蛋白可包含經添加以促進分子之純化或鑑別的肽(例如聚His)。亦可將雙特異分子多肽連接至FLAG肽，如Hopp等人，Bio/Technology 6:1204, 1988及美國專利第5,011,912號中所述。FLAG肽具有高抗原性且提供由特異性單株抗體(mAb)可逆結合之表位，從而使得能夠快速分析且便捷地純化所表現之重組蛋白。可用於製備使FLAG肽融合至給定多肽之融合蛋白的試劑可自市面購得(Sigma, St. Louis, Mo.)。

本文所用術語「Fc多肽」包括衍生自抗體Fc區之多肽的天然及突變蛋白形式。亦包括此等多肽之含有可促進二聚化之鉸鏈區的截短形式。包含Fc部分(及自其形成之寡聚體)之融合蛋白提供可在蛋白A或蛋白G管柱上藉由親和層析便捷地純化之優點。

闡述於PCT申請案WO 93/10151及美國專利第5,426,048號及第5,262,522號(其每一者以引用方式併入本文中)中的一種適宜Fc多肽係自人類IgG1抗體Fc區之N端鉸鏈區延伸至天然C端的單鏈多肽。另一有用Fc多肽係美國專利第5,457,035號及Baum等人，1994, EMBO J. 13:3992-4001中所述之Fc突變蛋白。此突變蛋白之胺基酸序列與WO 93/10151中所呈現天然Fc序列一致，只是胺基酸19已自

Leu變為Ala，胺基酸20已自Leu變為Glu，且胺基酸22已自Gly變為Ala。突變蛋白所展現針對Fc受體之親和力降低。

在其他實施例中，可用如本文所揭示雙特異性分子之重鏈及/或輕鏈之可變部分取代抗體重鏈及/或輕鏈之可變部分。

另一選擇為，寡聚體係包含多個又特異性分子多肽且具有或不具有肽連接體(間隔肽)的融合蛋白。適宜之肽連接體包括彼等闡述於美國專利第4,751,180號及第4,935,233號中者。

製備寡聚雙特異性分子衍生物之另一方法涉及使用白胺酸拉鏈。白胺酸拉鏈結構域係促進發現該等結構域之蛋白寡聚化之肽。白胺酸拉鏈最初係在若干種DNA-結合蛋白中鑑別出來的(Landschulz等人，1988，Science 240:1759)，且此後發現其存於多種不同蛋白中。已知白胺酸拉鏈包括二聚化或三聚化之天然肽及其衍生物。適於產生可溶性寡聚蛋白之白胺酸拉鏈結構域的實例闡述於PCT申請案WO 94/10308中，且衍生自肺表面活性蛋白D (SPD)之白胺酸拉鏈闡述於Hoppe等人，1994，FEBS Letters 344:191中，其以引用方式併入本文中。經修飾白胺酸拉鏈之使用允許與其融合之異源蛋白進行穩定三聚化，此闡述於Fanslow等人，1994，Semin. Immunol. 6:267-78中。在一種方法中，在適宜宿主細胞中表現包含融合至白胺酸拉鏈肽之雙特異性分子片段或衍生物的重組融合蛋白，且自培養物上清液回收形成之可溶性寡聚雙特異性分子片段或

衍生物。

在另一態樣中，本發明提供具有至少1天之活體外或活體內(例如，當投與人類個體時)半衰期的雙特異性分子。在一個實施例中，抗體具有至少3天之半衰期。在另一實施例中，抗體或其一部分具有4天或更長之半衰期。在另一實施例中，抗體或其一部分具有8天或更長之半衰期。在另一實施例中，抗體或其抗原結合部分經衍生或修飾以使其與未經衍生或未經修飾之抗體相比具有更長之半衰期。在另一實施例中，抗體可含有點突變以延長血清半衰期，如 WO 00/09560 中所述。

亦提供編碼本發明雙特異性分子之多肽鏈或其片段、衍生物、突變蛋白或變體的核酸、足以用作鑑別、分析、突變或擴增編碼多肽之多核苷酸之雜交探針、PCR引物或測序引物的多核苷酸、抑制多核苷酸表現之反義核酸及上述之互補序列。核酸可具有任何長度。其長度可為(例如) 5個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個、75個、100個、125個、150個、175個、200個、250個、300個、350個、400個、450個、500個、750個、1,000個、1,500個、3,000個、5,000個或更多個核苷酸，及/或可包含一或多個額外序列(例如調控序列)，及/或為較大核酸(例如載體)之一部分。核酸可為單鏈或雙鏈核酸且可包含RNA及/或DNA核苷酸以及其人工變體(例如肽核酸)。

可自已經Dkk-1或硬化蛋白或其免疫原性片段免疫之小

鼠B細胞分離編碼抗體多肽(例如重鏈或輕鏈、僅可變結構域、或全長)之DNA。可藉由諸如聚合酶鏈反應(PCR)等習用程序來分離DNA。噬菌體展示係可製備抗體之衍生物之已知技術的另一實例。在一種方法中，為所關注抗體之組份之多肽係在任何適宜重組表現系統中表現，且使所表現多肽組裝以形成抗體分子。

本發明進一步提供在特定雜交條件下與其他核酸雜交之核酸。雜交核酸之方法為業內所熟知。例如，參見Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6。如本文所定義，中等嚴格雜交條件使用含有5×氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0)之預洗溶液、含有約50%甲醯胺、6×SSC之雜交緩衝液及55℃之雜交溫度(或其他類似雜交溶液，例如含有約50%甲醯胺者，且雜交溫度為42℃)，且洗滌條件為60℃、0.5×SSC、0.1% SDS。嚴格雜交條件在6×SSC中於45℃下雜交，隨後在0×SSC、0.2% SDS中於68℃下洗滌一或多次。此外，熟習此項技術者可操作雜交及/或洗滌條件以提高或降低雜交嚴格性，從而使得包含核苷酸序列至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%彼此一致的核酸通常仍可相互雜交。

影響雜交條件選擇之基本參數及設計適宜條件之指導闡述於(例如)以下文獻中：Sambrook、Fritsch及Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor,

N.Y.，第9章及第11章；及Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel等人編輯，John Wiley & Sons公司，第2.10節及第6.3-6.4節)，且可由熟習此項技術者根據(例如)DNA之長度及/或鹼基組成來容易地確定。

可藉由突變向核酸中引入改變，藉此在其所編碼多肽之胺基酸序列中產生改變。可使用任何業內已知技術來引入突變。在一個實施例中，使用(例如)定點誘變方案來改變一或多個特定胺基酸殘基。在另一實施例中，使用(例如)隨機誘變方案來改變一或多個隨機選擇之殘基。無論採用何種製備方式，皆可表現突變體多肽並針對期望性質來篩選。

可將突變引入核酸中而不顯著改變其所編碼多肽之生物學活性。舉例而言，可實施核苷酸取代，以在非必需胺基酸殘基處導致胺基酸取代。另一選擇為，可向核酸中引入一或多個突變以選擇性改變其所編碼多肽之生物學活性。舉例而言，突變可定量或定性地改變生物學活性。定量改變之實例包括增加、降低或消除活性。定性改變之實例包括改變抗體之抗原特異性。

可對本文所述重鏈及輕鏈進行保守修飾(及對編碼核酸進行對應修飾)以產生具有功能及生物化學特性之雙特異性分子。達成此等修飾之方法闡述於上文中。

涵蓋與本發明之雙特異性分子一起使用之單鏈抗體可藉由經由胺基酸橋鍵(短肽連接體)連接本文提供之重鏈及輕鏈可變結構域(Fv區)片段從而產生單多肽鏈來形成。此等

單鏈Fv(scFv)可藉由將編碼肽連接體之DNA融合在編碼兩個可變結構域多肽(VL及VH)之DNA之間來製備。可使所得多肽自身摺疊以形成抗原結合單體，或其可形成多聚體(例如二聚體、三聚體、或四聚體)，此端視兩個可變結構域之間撓性連接體之長度而定(Kortt等人，1997, *Prot. Eng.* 10:423；Kortt等人，2001, *Biomol. Eng.* 18:95-108)。藉由組合包含不同VL及VH之多肽，可形成結合不同表位之多聚體scFv (Kriangkum等人，2001, *Biomol. Eng.* 18:31-40)。所研發用於產生單鏈抗體之技術包括彼等闡述於以下文獻中者：美國專利第4,946,778號；Bird, 1988, *Science* 242:423；Huston等人，1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879；Ward等人，1989, *Nature* 334:544，de Graaf等人2002, *Methods Mol Biol.* 178:379-87。

本發明之蛋白及其功能片段可以各種方式經進一步修飾。舉例而言，若欲將其用於治療目的，則將其與聚乙二醇偶聯(聚乙二醇化)以延長血清半衰期或增強蛋白遞送。另一選擇為，可將標的抗體或其片段之V區與不同抗體分子之Fc區融合。用於此目的之Fc區可經修飾以使其不結合補體，由此降低當使用融合蛋白作為治療劑時誘導患者細胞溶解之可能性。另外，可將標的抗體或其功能片段與人類血清白蛋白偶聯以延長抗體或其片段之血清半衰期。本發明抗體或其片段之另一有用融合伴侶係轉甲狀腺素蛋白(TTR)。TTR具有形成四聚體之能力，因此抗體-TTR融合蛋白可形成可增加其結合親合力之多價抗體。

另一選擇為，本文所述抗體及片段之功能及/或生物化學特性之實質性修飾可藉由在重鏈及輕鏈之胺基酸序列中產生取代來達成，該等取代在其對維持以下方面之效應上顯著不同：(a)取代區域中分子骨架之結構，例如，呈片或螺旋構形，(b)靶位點處分子之電荷或疏水性，或(c)側鏈之龐大性。「保守胺基酸取代」可涉及用非天然殘基取代天然胺基酸殘基，從而使得對該位置處之胺基酸殘基的極性或電荷具有很少影響或沒有影響。此外，多肽中之任何天然殘基亦可經丙胺酸取代，如先前已針對丙胺酸掃描誘變所述。

標的抗體之胺基酸取代(無論保守抑或非保守)可由彼等熟習此項技術者藉由施加常規技術來實施。可使用胺基酸取代來鑑別本文所提供本發明之抗體或雙特異性分子之重要殘基，或增加或降低本發明之該等抗體或雙特異性分子與人類Dkk-1或硬化蛋白之親和力或改進本文所述其他雙特異性分子之結合親和力。

表現

雙特異性分子及功能片段可藉由多種習用技術中之任一者來製備以表現表1中提供之核酸序列，或表現編碼表1中提供之胺基酸序列中之任一者的核酸序列。

舉例而言，雙特異性分子可使用業內已知任何技術藉由重組表現系統產生。例如，參見Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet等人(編輯)Plenum Press, New York (1980): and

Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow及Lane (編輯), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988)。

本發明之雙特異性分子可在雜交瘤細胞系中或在除雜交瘤以外之細胞系中表現。可使用編碼抗體之表現構築體來轉化哺乳動物、昆蟲或微生物宿主細胞。轉化可使用將多核苷酸引入宿主細胞中之任何已知方法來實施，包括(例如)在病毒或噬菌體中包裝多核苷酸及藉由業內已知轉染程序用構築體轉導宿主細胞，如由美國專利第4,399,216號、第4,912,040號、第4,740,461號及第4,959,455號所例示。所用最佳轉化程序將端視所轉化宿主細胞之類型而定。用於將異源多核苷酸引入哺乳動物細胞中之方法為業內所熟知且包括(但不限於)葡聚糖介導之轉染、磷酸鈣沈澱、聚凝胺介導之轉染、原生質體融合、電穿孔、脂質體中多核苷酸之囊封、混合核酸與帶正電脂質及直接向細胞核中微注射DNA。

本發明之重組表現構築體通常包含編碼包含以下中之一或多者之多肽的核酸分子：重鏈恆定區(例如，CH1、CH2及/或CH3)；重鏈可變區及視情況至少一或多個重鏈可變區；輕鏈恆定區；輕鏈可變區及視情況至少兩個或更多個輕鏈可變區；雙特異性分子之輕鏈或重鏈之一或多個CDR；及視情況多個可變區之間之連接體序列。使用標準連接技術將該等核酸序列插入合適表現載體中。在一些實施例中，所用載體採用使用蛋白報告物(例如二氫葉酸還

原酶)之蛋白-片段互補分析(例如, 參見美國專利第6,270,964號)。適宜表現載體可購自(例如)Invitrogen Life Technologies或BD Biosciences (先前為「Clontech」)。用於選殖及表現本發明之抗體及片段的其他有用載體包括彼等闡述於Bianchi及McGrew, Biotech Biotechnol Bioeng 84(4):439-44 (2003)中者。其他適宜表現載體論述於(例如)Methods Enzymol, 第185卷(D. V. Goeddel編輯), 1990, New York: Academic Press中, 其以引用方式併入本文中。

通常, 任一宿主細胞中所用表現載體會含有用於質粒維持及外源核苷酸序列選殖及表現之序列。此等序列(統稱為「側接序列」)通常包括以下可操作連接之核苷酸序列中之一或多者: 啟動子、一個或多個增強子序列、複製起始點、轉錄終止序列、含有供體及受體剪接位點之完整內含子序列、編碼用於多肽分泌之前導序列的序列、核糖體結合位點、多腺苷酸化序列、用於插入編碼多肽之核酸以進行表現之多連接體區及可選標記物元件。

視情況, 該載體可含有「標籤」-編碼序列, 亦即, 位於編碼序列之5'或3'端之寡核苷酸分子, 該寡核苷酸序列編碼聚His(例如, 六His); 或另一「標籤」, 例如FLAG[®]、HA(來自流感病毒之血凝集素)或myc, 存在用於該標籤之市售抗體。標籤通常在抗體蛋白表現後與其融合, 且可用作自宿主細胞親和純化抗體之手段。舉例而言, 可藉由管柱層析使用針對作為親和力基質之標籤的抗體來達成親和純化。視情況, 隨後可藉由各種手段(例如

使用某些裂解用肽酶)自純化抗體多肽去除標籤。

表現載體中之側接序列可係同源(即，來自與宿主細胞相同之物種及/或品系)、異源(即，來自除宿主細胞物種或品系以外之物種)、雜交(即，來自一種以上來源之側接序列之組合)、合成或天然。因此，側接序列之來源可為任一原核或真核有機體、任一脊椎動物或無脊椎動物有機體、或任一植物，限制條件為該側接序列在該宿主細胞體系中起作用且可藉由該宿主細胞體系活化。

用於本發明之載體中之側接序列可藉由此項技術中所熟知若干方法中之任一者來獲得。通常，本文中所用之側接序列已預先藉由作圖及/或藉由限制性內切酶消化來確定且因此其可使用合適限制性內切酶自適當組織來源分離。在一些情況下，可知側接序列之全核苷酸序列。在本文中，可使用用於核酸合成或選殖之本文所述方法來合成側接序列。

倘若已知所有或僅一部分側接序列時，則其可使用PCR及/或藉由使用來自相同或另一物種之適宜寡核苷酸及/或側接序列片段篩選基因組文庫來獲得。倘若未知側接序列，則含有側接序列之DNA片段可自可含有(例如)編碼序列或甚至另一或多種基因之較大片DNA分離。可藉由限制性內切酶消化達成分離以產生適當的DNA片段，繼而使用瓊脂糖凝膠純化、Qiagen®管柱層析(Chatsworth, Calif.)或熟習此項技術者已知之其他方法實施分離。彼等熟習此項技術者應易於明瞭用以完成此目的之適宜酶的選擇。

複製起始點通常為原核表現載體、尤其彼等可購得者一部分，且該起始點有助於載體在宿主細胞中之擴增。若所選載體不含複製起始點，則其可根據已知序列以化學方式合成並連接至該載體中。舉例而言，質粒 pBR322 (New England Biolabs, Beverly, Mass.) 之複製起始點適於大多數革蘭氏陰性細菌 (gram-negative bacteria) 且各起始點 (例如，SV40、多瘤病毒、腺病毒、水泡性口炎病毒 (VSV) 或乳頭瘤病毒 (例如 HPV 或 BPV)) 可用於哺乳動物細胞中之選殖載體。一般而言，哺乳動物表現載體不需要哺乳動物複製起始點 (舉例而言，經常使用 SV40 起始點，此僅係由於其含有早期啟動子)。

本發明之表現及選殖載體通常將含有由宿主有機體識別且可操作地連接至編碼雙特異性分子或其免疫學功能片段之核酸的啟動子。啟動子係控制結構基因轉錄之位於結構基因之起始密碼子上游 (即，5') 的未轉錄序列 (通常在約 100 bp 至 1000 bp 內)。習慣上，將啟動子歸為如下兩類中之一類：誘導型啟動子及組成型啟動子。誘導型啟動子可因應培養條件之一些變化 (例如，存在或不存在營養素及溫度變化) 而起始來自在其控制下之 DNA 之轉錄程度升高。另一方面，組成型啟動子可起始連續基因產物產生；亦即，對基因表現有極小或沒有實驗控制。由多種潛在宿主細胞識別之大量啟動子為業內所熟知。藉由限制酶消化自來源 DNA 去除啟動子或藉由聚合酶鏈反應擴增啟動子並將期望啟動子序列插入載體中，將適宜啟動子可操作地連

接至DNA編碼雙特異性分子。

與酵母菌宿主一起使用之適宜啟動子亦為業內所熟知。酵母菌增強子有利地與酵母菌啟動子一起使用。與哺乳動物宿主細胞一起使用之適宜啟動子為業內所熟知且包括(但不限於)彼等自諸如以下等病毒之基因組獲得者：多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(例如，腺病毒2)、牛乳頭瘤病毒、鳥類肉瘤病毒、巨細胞病毒、逆轉錄病毒、B型肝炎病毒及最佳猿病毒40 (SV40)。其他適宜哺乳動物啟動子包括異源哺乳動物啟動子，例如，熱激啟動子及肌動蛋白啟動子。

用於本發明之重組表現載體實踐中之特定啟動子包括(但不限於)：SV40早期啟動子區(Bemoist及 Chambon, 1981, Nature 290: 304-10)、CMV啟動子、勞斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)之3'長端重複序列中所含啟動子(Yamamoto等人，1980, Cell 22: 787-97)、疱疹胸苷激酶啟動子(Wagner等人，1981, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 78: 1444-45)、金屬硫蛋白基因之調控序列(Brinster等人，1982, Nature 296: 39-42)、諸如 β -內醯胺酶啟動子等原核表現載體(Villa-Kamaroff等人，1978, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 75: 3727-31)或tac啟動子(DeBoer等人，1983, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 80: 21-25)。亦可使用展現組織特異性且已用於轉基因動物中之以下動物轉錄控制區：胰腺腺泡細胞中活躍之彈性蛋白酶I基因控制區(Swift等人，1984, Cell 38: 639-46；Ornitz等人，1986, Cold Spring

Harbor Symp. Quant. Biol. 50: 399-409 ; MacDonald, 1987, Hepatology 7: 425-515)、胰腺 β 細胞中活躍之胰島素基因控制區(Hanahan, 1985, Nature 315: 115-22)、睪丸、乳腺、淋巴及肥大細胞中活躍之小鼠哺乳動物腫瘤病毒控制區(Leder等人, 1986, Cell 45: 485-95)、肝中活躍之白蛋白基因控制區(Pinkert等人, 1987, Genes and Devel. 1: 268-76)、肝中活躍之 α -胎蛋白基因控制區(Krumlauf等人, 1985, Mol. Cell. Biol. 5: 1639-48 ; Hammer等人, 1987, Science 235: 53-58)、肝中活躍之 α 1-抗胰蛋白酶基因控制區(Kelsey等人, 1987, Genes and Devel. 1: 161-71)、骨髓細胞中活躍之 β -球蛋白基因控制區(Mogam等人, 1985, Nature 315: 338-40 ; Kollias等人, 1986, Cell 46: 89-94)、腦中寡樹突細胞中活躍之髓磷脂鹼性蛋白基因控制區(Readhead等人, 1987, Cell 48: 703-12)、骨骼肌中活躍之肌凝蛋白輕鏈-2基因控制區(Sani, 1985, Nature 314: 283-86)、下丘腦中活躍之促性腺釋放激素基因控制區(Mason等人, 1986, Science 234: 1372-78)及最具體而言淋巴樣細胞中活躍之免疫球蛋白基因控制區(Grosschedl等人, 1984, Cell 38: 647-58 ; Adames等人, 1985, Nature 318: 533-38 ; Alexander等人, 1987, Mol. Cell Biol. 7: 1436-44)。

可將增強子序列插入載體中以增加編碼本發明之雙特異性分子或其免疫學功能片段之核酸在較高等真核生物中之轉錄。增強子係作用於啟動子以增加轉錄之DNA的順式作

用元件，其長度通常為約10-300 bp。增強子係以相對獨立之方式定向並定位。其已發現於轉錄單元之5'及3'。已知若干增強子序列可自哺乳動物基因(例如，珠蛋白、彈性蛋白酶、白蛋白、 α -胎蛋白及胰島素)獲得。亦可使用來自病毒之增強子序列。SV40增強子、巨細胞病毒早期啟動子增強子、多瘤增強子及腺病毒增強子係用於活化真核啟動子之實例性增強元件。儘管可將增強子在核酸分子之5'位或3'位剪接至載體中，但通常將其置於啟動子之5'位點處。

在表現載體中，轉錄終止序列通常位於多肽編碼區末端之3'處且可用於終止轉錄。用於在原核細胞中表現之轉錄終止序列依序為富含G-C之片段及聚-T序列。儘管該序列可自文庫容易地選殖或甚至作為載體之一部分購得，但其亦可使用用於核酸合成之方法(例如，彼等本文所述者)來容易地合成。

可選標記基因元件編碼在選擇性培養基中生長之宿主細胞存活及生長所需蛋白。用於表現載體中之典型選擇標記基因編碼以下蛋白：(a)賦予原核宿主細胞以抗生素或其他毒素(例如，安比西林(ampicillin)、四環素(tetracycline)、卡那黴素(kanamycin))抗性；(b)補足細胞之營養缺陷型不足；或(c)供給自複合培養基中無法獲得之關鍵營養素。可選標記物之實例包括卡那黴素抗性基因、安比西林抗性基因及四環素抗性基因。細菌性新黴素(neomycin)抗性基因亦可用於在原核宿主細胞與真核宿主細胞二者中選擇。

可使用其他選擇基因來擴增將表現之基因。擴增係不能以單一拷貝及高足夠程度表現以允許細胞在某些選擇條件下存活及生長之基因在連續世代重組細胞之染色體內串聯重複之過程。哺乳動物之適宜可擴增可選標記物之實例包括二氫葉酸還原酶(DHFR)及無啟動子胸苷激酶。在該等標記物之應用中，在選擇壓力下放置哺乳動物細胞轉化體，其中僅有該等轉化體藉助存於載體中之選擇基因獨特地適於存活。藉由在連接增加培養基中選擇劑之濃度之條件下培養轉化細胞來施加選擇壓力，藉此僅允許彼等選擇基因已經擴增之細胞存活。在該等情況下，毗鄰於選擇基因之DNA(例如編碼本發明之雙特異性分子之DNA)係與選擇基因共擴增。

核糖體結合位點通常為mRNA之轉譯起始所需且其特徵在於Shine-Dalgarno序列(原核生物)或Kozak序列(真核生物)。該元件通常位於啟動子之3'處及欲表現多肽編碼序列之5'處。

在一些情形下，舉例而言，倘若期望在真核宿主細胞表現系統中進行糖基化，則各種前序列可經操作以改良糖基化或產率。舉例而言，可改變特定信號肽之肽酶裂解位點或添加前序列，此亦可影響糖基化。最終蛋白產物可在-1位(相對於成熟蛋白之第一胺基酸)中具有隨表現產生之一或多個可能未完全去除之額外胺基酸。舉例而言，最終蛋白產物可具有在肽酶裂解位點中所發現附接至胺基端之一或兩個胺基酸殘基。另一選擇為，若酶在成熟多肽內之此

區域處進行切割，則使用一些酶裂解位點可產生期望多肽之略截短但仍具有活性之形式。

倘若市售表現載體缺乏如上文所述期望側接序列中之一些，則可藉由將該等序列個別地連接至載體中來修飾該載體。在已視需要對載體進行選擇及修飾後，將編碼雙特異性分子或其免疫學功能片段之核酸分子插入載體之適當位點中。

將含有編碼本發明抗體或其免疫學功能片段之序列的完整載體插入適宜宿主細胞中以供擴增及/或多肽表現。可藉由習知方法來達成雙特異性分子或其免疫學功能片段之表現載體至所選宿主細胞之轉化，該等方法包括(例如)轉染、感染、氯化鈣、電穿孔、顯微注射、脂轉染、DEAE-葡聚糖方法或其他已知技術。所選方法在一定程度上隨欲用宿主細胞之類型而變化。該等方法及其他適宜方法為彼等熟習此項技術者所熟知。

當在合適條件下培養時，經轉化宿主細胞合成雙特異性分子或其功能片段，隨後可自培養基(若宿主細胞將該雙特異性分子或其功能片段分泌至培養基中)或直接自產生其之宿主細胞(若不分泌該雙特異性分子或其功能片段)收集該雙特異性分子或其功能片段。合適宿主細胞之選擇應端視各種因素而定，例如期望表現程度、活性(例如糖基化或磷酸化)所期望或所需之多肽修飾及摺疊成生物活性分子之容易性。

可用作表現用宿主之哺乳動物細胞系為業內所熟知且包

括(但不限於)許多可自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection (ATCC))獲得之永生化細胞系，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、HeLa細胞、幼小倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如Hep G2)及諸多其他細胞系。在某些實施例中，用於表現特定DNA構築體之最佳細胞系可藉由以下方式來選擇：測試各種細胞系以確定具有最高表現程度並產生具有組成型Dkk-1結合性質之抗體者。

○ 調配物

在某些實施例中，本發明亦提供包含標的雙特異性分子或其片段連同以下中之一或多者的組合物：醫藥上可接受之稀釋劑、載劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。此等組合物可含有有效量之雙特異性分子或其免疫學功能片段。因此，亦包括在醫藥組合物或藥劑之製備中使用本文所提供之抗體及片段。此等組合物可用於治療多種疾病，如下文有關實例性應用之部分中所列示者。

○ 用於醫藥製劑之可接受之調配物組份在所用劑量及濃度下對接受者無毒。除所提供之雙特異性分子、抗體及片段外，本發明組合物亦可含有改進、維持或保持(例如)組合物之以下性質之組份：pH、滲透性、黏性、澄清度、色彩、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸附或滲透。用於調配醫藥組合物之適宜材料包括(但不限於)胺基酸(例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(例如抗壞血酸、亞硫

酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝液(例如乙醯鹽、硼酸鹽、碳酸氫鹽、Tris-HCl、檸檬酸鹽、磷酸鹽或其他有機酸)；增積劑(例如甘露醇或甘胺酸)；螯合劑(例如乙二胺四乙酸(EDTA))；錯合劑(例如咖啡因、聚乙烷基吡咯啉酮、 β -環糊精或羥丙基- β -環糊精)；填充劑；單糖；二糖；及其他碳水化合物(例如葡萄糖、甘露糖或糊精)；蛋白(例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白)；著色劑、矯味劑及稀釋劑；乳化劑；親水聚合物(例如聚乙烷基吡咯啉酮)；低分子量多肽；鹽形成抗衡離子(例如鈉)；防腐劑(例如苯紫氯鉍(benzalkonium chloride)、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞(thimerosal)、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)、對羥基苯甲酸丙酯(propylparaben)、氯己定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫)；溶劑(例如丙三醇、丙二醇或聚乙二醇)；糖醇(例如甘露醇或山梨醇)；懸浮劑；表面活性劑或潤濕劑(例如普流尼克(pluronic)、PEG、山梨醇酐酯、聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80)、曲拉通(triton)、胺丁三醇(tromethamine)、卵磷脂、膽固醇、泰洛沙泊(tyloxapol))；穩定性增強劑(例如蔗糖或山梨醇)；張力增強劑(例如鹼金屬鹵化物(較佳為氯化鈉或氯化鉀)、甘露醇、山梨醇)；遞送媒劑；稀釋劑；賦形劑及/或醫藥佐劑。(參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, (A. R. Gennaro編輯), 1990, Mack Publishing Company), 其以引用方式併入本文中。

醫藥組合物中之主要媒劑或載劑本質上可為水性或非水性。用於此等組合物之適宜媒劑或載劑包括注射用水、生理鹽水溶液或人工腦脊髓液，可能補充一般用於非經腸投與之組合物中之其他材料。中性緩衝鹽水或與血清白蛋白混合之鹽水係其他實例性媒劑。包含雙特異性分子或其片段之組合物可由具有期望純度之所選組合物與可選調配劑混合製備呈凍乾餅或水溶液形式以供儲存。此外，可使用適合賦形劑(例如蔗糖)將雙特異性分子或其片段調配成凍乾物。

調配物組份係以投與位點可接受之濃度存在。有利地使用緩衝液來將組合物維持在生理pH或略低pH，通常在約4.0至約8.5，或介於約5.0至8.0之間之pH範圍內。醫藥組合物可包含pH約6.5-8.5之TRIS緩衝液，或pH約4.0-5.5之乙酸鹽緩衝液，且可進一步包括山梨醇或其適宜取代物。

醫藥組合物可涉及有效量之雙特異性分子或其片段與適於製造錠劑之無毒賦形劑的混合物。可由錠劑溶於滅菌水中或另一合適媒劑中來製備呈單位劑型之溶液。適宜賦形劑包括(但不限於)惰性材料，例如碳酸鈣、碳酸鈉或碳酸氫鈉、乳糖或磷酸鈣；或結合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia)；或潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。

其他醫藥組合物係呈持續或控制遞送調配物形式。可使用調配多種其他持續或控制遞送手段(例如脂質體載劑、生物可蝕性微粒或多孔珠粒及儲積注射)之技術(參見例如

PCT/US93/00829，其闡述用於遞送醫藥組合物之多孔聚合物微粒之控制釋放)。持續釋放製劑可包括半透性聚合物基質之成形物品形式(例如薄膜或微膠囊)、聚酯、水凝膠、聚乳酸(美國專利第3,773,919號及EP 058,481)、L-麩胺酸與L-麩胺酸 γ 乙基酯之共聚物(Sidman等人，1983，Biopolymers 22: 547-556)、聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)(Langer等人，1981，J Biomed Mater Res 15: 167-277及Langer, 1982, Chem Tech 12: 98-105)、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人，文獻同上)或聚-D(-)-3-羥基丁酸(EP 133,988)。持續釋放組合物亦可包括脂質體，其可藉由業內已知幾種方法中之任一者製備。參見例如Eppstein等人，1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3688-3692；EP 036,676；EP 088,046及EP 143,949。

欲用於活體內投與之醫藥組合物通常係無菌的。可藉由無菌濾膜過濾來達成滅菌。若組合物經凍乾，則可在凍乾及重構之前或之後實施滅菌。用於非經腸投與之組合物可以凍乾形式或溶液形式儲存。在某些實施例中，將非經腸組合物置於具有無菌進入埠之容器中，該容器係(例如)具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子之靜脈內溶液袋或小瓶、或注射用即用型無菌預填充注射器。

在本發明之醫藥組合物已經調配後，其可作為溶液、懸浮液、凝膠、乳液、固體或作為脫水或凍乾粉末儲存於無菌小瓶中。此等調配物可以即用形式或以在投與前重構之形式(例如，凍乾)儲存。

用於調配醫藥組合物之組份較佳具有高純度且實質上不含潛在有害之污染物(例如，至少 National Food (NF)級、通常至少分析級且更通常至少醫藥級)。此外，意欲活體內使用之組合物通常係無菌的。就必須在使用前合成給定化合物之程度而言，所得產物通常實質上不含可在合成或純化過程期間存在之任何潛在毒劑、尤其任何內毒素。用於非經腸投與之組合物亦係無菌的，實質上等滲的且係在 GMP 條件下製得。

○ 本發明提供產生多劑量或單劑量投與單位之套組。舉例而言，本發明套組各自可含有具有乾燥蛋白之第一容器與具有水性稀釋劑之第二容器二者，包括(例如)單及多室預培育注射器(例如，液體注射器、溶解注射器(lysosyringe)或無針注射器)。

本發明之醫藥組合物可非經腸(通常藉由注射)遞送。可在以下部位進行注射：眼內、腹膜內、門靜脈內、肌內、靜脈內、鞘內、大腦內(實質內)、腦室內、動脈內、病灶內、病灶周圍或皮下。滴眼劑可用於眼內投與。在一些情形下，注射可侷限於治療所欲靶向之一或多塊特定骨附近。對於非經腸投與而言，抗體可以無熱原非經腸可接受之水溶液形式投與，該溶液包含存於醫藥上可接受之媒劑中之所期望雙特異性分子或其片段。尤其適宜之非經腸注射用媒劑係無菌蒸餾水，其中將雙特異性分子或其片段調配成無菌等滲溶液並以適宜方式保存。

可藉由濃注或連接地藉由輸注、藉由植入器件、持續釋

放系統或達成延長釋放之其他構件來投與包含標的雙特異性分子及其功能片段之醫藥組合物。亦可經由植入上面已吸收或囊封有期望分子之膜、海綿或另一合適材料來局部投與醫藥組合物。倘若使用植入器件，則可將該器件植入任一適宜組織或器官中，且可經由擴散、定時釋放濃注或連續釋放來遞送期望分子。可用諸如以下等試劑來調配製劑：可注射微球、生物可蝕性粒子、聚合化合物(例如聚胺酸；聚乙醇酸；或共聚(乳酸/乙醇酸)(PLGA))、珠粒或脂質體，該試劑可提供隨後可經由儲積注射遞送之產物之受控或持續釋放。具有玻尿酸之調配物具有延長在循環中之持續時間之效應。

包含雙特異性分子或其功能片段之標的組合物可經調配用於吸入。在該等實施例中，將雙特異性分子調配成吸入用乾燥粉末，或亦可用推進劑將雙特異性分子吸入溶液調配用於氣溶膠遞送，例如藉由霧化。肺投與進一步闡述於PCT/US94/001875中，其闡述化學修飾蛋白之肺遞送且其係以引用方式併入本文中。

本發明之某些醫藥組合物可經由消化道(經口)遞送。可在存在或不存在彼等通常用於複合諸如錠劑及膠囊等固體劑型之載劑的情況下調配以此方式投與之標的雙特異性分子或其片段。膠囊可經設計以在胃腸道中某時釋放調配物之活性部分，此時可使生物利用性最大化且使全身前降解最小化。可包括其他試劑以促進雙特異性分子或其功能片段之吸收。對於經口投與而言，可使用經修飾胺基酸來賦

予消化酶抗性。亦可使用稀釋劑、矯味劑、低熔點蠟、植物油、潤滑劑、懸浮劑、錠劑崩解劑及結合劑。

亦可離體使用包含雙特異性分子或其片段之標的組合物。在此等情形下，使自患者移出之細胞、組織或器官暴露於特異性分子或與其一起培養。然後可將經培養細胞植入回該患者或不同患者中或用於其他目的。

在某些實施例中，可使用諸如彼等本文所述之方法等方法藉由植入某些已經遺傳改造之細胞中來遞送雙特異性分子或其片段，以表現及分泌多肽。此等細胞可係動物或人類細胞，且可係自體、異源或異種細胞，或可經永生化。為降低免疫反應之機會，可將細胞囊封以避免周圍組織之浸潤。囊封材料通常係允許蛋白產物釋放但防止患者之免疫系統或來自周圍組織之其他有害因素破壞細胞的生物相容性、半透性聚合外套或膜。

劑量

可投與所提供之醫藥組合物用於預防性及/或治療性治療。「有效量」通常係指活性成份(即，雙特異性分子或其免疫學功能片段)達成期望效應之足夠但無毒之量的量，該期望效應係症狀之嚴重程度及/或頻率之降低或消除及/或損害之改良或治療。「治療有效量」係指足以治療疾病狀態或症狀或以其他方式防止、阻礙、延緩或逆轉疾病或任何其他不期望之症狀之進展的量。「預防有效量」係指有效防止、阻礙或延緩疾病狀態或症狀發作之量。

一般而言，抗體或片段之毒性及治療效能可根據標準醫

藥程序在細胞培養物及/或實驗動物中測定，包括(例如)測定LD50 (群體中之50%死亡的劑量)及ED50 (群體中之50%治療有效之劑量)。毒性效應與治療效應間之劑量比係治療指數且其可表示為比率LD50/ED50。展現大治療指數之組合物較佳。

可使用自細胞培養及動物研究獲得之數據來調配用於人類之劑量範圍。活性成份之劑量通常在具有極低毒性或無毒性之循環濃度(包括ED50)之範圍內。端視所用劑型及所用投與途徑而定，劑量可在此範圍內變化。

欲在治療上或預防上採用之包含雙特異性分子或其片段之醫藥組合物的有效量應端視(例如)治療背景及目標而定。因此，熟習此項技術者應瞭解，根據某些實施例，用於治療之合適劑量可部分地端視以下因素而定：所遞送分子、使用雙特異性分子之適應症、投與途徑及患者之大小(體重、身體表面大小或器官大小)及/或狀況(年齡及一般健康情況)。臨床醫師可滴定劑量並改進投與途徑以獲得最佳治療效應。典型劑量在約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至最高約100 mg/kg 或更多之範圍內，此端視上述因素而定。在某些實施例中，劑量可在0.1 $\mu\text{g/kg}$ 直至約150 mg/kg 或1 $\mu\text{g/kg}$ 直至約100 mg/kg 或5 $\mu\text{g/kg}$ 直至約50 mg/kg 之範圍內。在某些實施例中，劑量係至少0.1 $\mu\text{g/kg}$ 。在某些實施例中，劑量係至少1 $\mu\text{g/kg}$ 。在某些實施例中，劑量係至少5 $\mu\text{g/kg}$ 。在某些實施例中，劑量係至少5 mg/kg 。在某些實施例中，劑量係至少10 mg/kg 。在某些實施例中，劑量係

至少 50 mg/kg。在某些實施例中，劑量係至少 100 mg/kg。

投藥頻率應端視調配物中雙特異性分子或其免疫學功能片段之藥物動力學參數而定。舉例而言，臨床醫師應投與組合物直至達到達成期望效應之劑量。因此可以單次劑量投與組合物，或隨時間以兩次或更多次劑量投與(每次劑量可含有或可不含有相同量之期望分子)，或經由植入器件或導管以連續輸注方式投與。可隨時間連續或間歇地進行治療。合適劑量的進一步細分係由彼等熟習此項技術者以常規方式來實施且在其所實施之常規任務的範圍內。可藉助使用合適劑量反應數據來確定合適劑量。

為藉由靶向硬化蛋白及/或Dkk-1治療醫學病症，可向患者投與一定量之包含標的雙特異性分子或其片段之組合物且維持時間足以誘導至少一個反映病症嚴重程度之指標的持續改良。若患者展現對至少兩個相隔至少1週至7週或在一些情形下1週至6週之時刻之改良，則將該改良視為「持續」。合適間隔在某種程度上應端視所治療疾病狀況而定；確定用於確定改良是否持續之合適間隔在熟練醫師之範圍內。改良程度係基於體徵或症狀來確定，且亦可採用投與患者之調查問卷，例如生活品質調查問卷。

可評估反應患者疾患程度的各種指標以確定治療之量及時間是否足夠。藉由在投與第一劑量之抗體之前檢測患者來確定所選一或多個指標之基線值。較佳地，在投與第一劑量之約60天內實施基線檢測。若抗體係投與以治療急性症狀，例如治療骨折，則在已發生損傷後實際上盡可能快

地投與第一劑量。

改良係藉由投與標的雙特異性分子或其片段直至患者對於所選一或多個指標表現相對於基線之改良來誘導。在治療慢性病況時，此改良程度係藉由在至少一個月或更長時間之時段(例如，1個月、2個月或3個月或更長時間或無限期)內重複投與此藥劑來獲得。1週至6週時段或甚至單次劑量經常足以治療急性病況。對於損傷或急性病況而言，單一劑量可能足夠。

儘管患者在治療後之疾患程度可根據一或多個指標出現改良，但治療可在相同量下或在減少劑量或頻率下持續無限期。在治療已減少或中斷後，若症狀會再次出現，則隨後可以原始量重新開始治療。

可使用標的雙特異性分子及其片段來檢測生物試樣中之硬化蛋白及/或Dkk-1。此等用途允許鑑別產生蛋白之細胞或組織或用作檢測硬化蛋白及/或Dkk-1過度產生或產生不足之病理病況的診斷法。所提供之抗體及片段亦可用於篩選結合至硬化蛋白及/或Dkk-1之分子之方法。舉例而言，可使用多種競爭性篩選方法。在一些方法中，使雙特異性分子所結合之硬化蛋白及/或Dkk-1分子或其片段與本文所揭示之抗體或片段以及另一分子(即，候選分子)接觸。雙特異性分子或片段與硬化蛋白及/或Dkk-1之間結合之減少係分子結合靶標之指標。雙特異性分子或片段之結合可使用多種方法(例如，ELISA)來檢測。雙特異性分子或片段與靶標之間之結合的檢測可藉由以檢測方式標記抗體來簡

化。在一些方法中，進一步分析在初始篩選展現結合之分子以確定其是否抑制硬化蛋白及/或Dkk-1活性(例如，該分子是否活化Wnt信號傳導)。

治療方法及用途

在另一態樣中，揭示上述抗體或片段在治療多種疾病中之用途。舉例而言，某些方法涉及向有需要之患者投與有效量之本文所述本發明雙特異性分子或片段以治療關節炎、因應幹細胞更新之疾病、發炎性疾病、神經疾病、眼部疾病、腎臟疾病、肺部疾病及皮膚疾病。一些治療方法涉及治療類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎或骨關節炎。使用某些抗體及片段來治療以下疾病：(a)因應幹細胞更新且係選自由以下組成之群之疾病：糖尿病、慢性心臟衰竭及肌肉疾病；(b)選自由以下組成之群之發炎性疾病：克隆氏病(Crohn's disease)、結腸炎及發炎性腸病；(c)選自由以下組成之群之神經疾病：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)及亨庭頓氏病(Huntington's disease)；(d)選自由以下組成之群之眼部疾病：黃斑變性及視網膜病變；(e)選自由以下組成之群之腎臟疾病：末期腎臟疾病、慢性腎臟疾病、腎小球腎炎、腎小管間質性腎炎及IgA腎病變；(f)選自由以下組成之群之肺部疾病：慢性阻塞性肺部疾病、特發性肺部纖維化及囊性纖維化；或(g)因化學療法誘導之對腸上皮之損害所致之皮膚疾病。

本文進一步提供治療或防止骨質量損失之方法，其包含

向有需要之患者投與治療有效量之本發明之雙特異性分子。在一個實施例中，本發明之雙特異性分子包含選自US 7,744,874、US 2009/0130113、US 7,592,429、US 2008/0193449、US 7,642,238及US 7,700,101中任一者中所述抗體之可變區或本文所述其免疫學功能片段。在該實施例之一個實施例中，患者係罹患轉移至骨之癌症者，且在另一態樣中，患者係罹患多發性骨髓瘤者。

可藉由本發明組合物治療之特定病況包括發育不良，其中骨之生長或發育異常。此等病況之代表性實例包括軟骨發育不全、鎖骨顱骨發育不全、內生軟骨瘤病、纖維性發育不良、高歇氏病 (Gaucher's Disease)、低血磷性佝僂症、馬爾方氏症候群 (Marfan's syndrome)、多發性遺傳性外生骨疣、神經纖維瘤病、成骨不全、骨硬化症、脆弱性骨硬化症、硬化性病灶、假關節及化膿性骨髓性。

可治療或預防之其他病況包括眾多種原因之骨量減少、骨質疏鬆症及骨損失。此等病況之代表性實例包括牙周疾病、抗癲癇藥物誘導之骨損失、原發性及繼發性甲狀旁腺功能亢進、家族性甲狀旁腺功能亢進症候群、失重誘導之骨損失、男性之骨質疏鬆症、絕經後骨損失、骨關節炎、腎性骨營養不良、浸潤性骨病、經口骨損失、頷骨壞死、幼年型佩吉特氏病、肢骨紋狀肥大、代謝性骨病、肥大細胞增多症、鐮狀細胞疾病、缺血性骨病(例如雷格-卡爾夫-柏斯氏病 (Legg-Calve-Perthes disease)、局限性遊走性骨質疏鬆症)、貧血狀態、由類固醇引起之病況、糖皮質激素

誘導之骨損失、肝素誘導之骨損失、骨髓病症、壞血病、營養不良、鈣缺乏、特發性骨量減少或骨質疏鬆症、先天性骨量減少或骨質疏鬆症、酒精中毒、慢性肝病、絕經後狀態、慢性發炎性病況、類風濕性關節炎、發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、發炎性結腸炎、克隆氏病、月經過少、閉經、妊娠病況、糖尿病、甲狀腺機能亢進、甲狀腺病、甲狀旁腺病、庫欣氏病(Cushing's disease)、肢端肥大症、性腺功能減退症、活動抑制或廢用(disuse)、反射性交感神經營養不良症候群、侷限性骨質疏鬆症、骨軟化症、關節置換相關性骨損失、HIV相關性骨損失、生長激素損失相關性骨損失、囊性纖維化相關性骨損失、纖維性發育不良、化學療法相關性骨損失、腫瘤誘導之骨損失、癌症相關性骨損失、激素消融性骨損失、多發性骨髓瘤、藥物誘導之骨損失、神經性厭食、疾病相關性面骨損失、疾病相關性顱骨損失、疾病相關性頷骨損失、疾病相關性頭蓋骨損失及太空旅行相關性骨損失。其他病況涉及衰老相關性骨損失，包括衰老相關性面骨損失、衰老相關性顱骨損失、衰老相關性頷骨損失及衰老相關性頭蓋骨損失。

本發明組合物亦可用於改良以下之結果：矯形外科程序、牙科程序、植入手術、關節置換(例如，髖關節或膝關節)、骨移植、骨整容手術及骨修復(例如骨折癒合、不連接癒合、延遲性連接癒合及面部重建)。可在該程序、置換、移植、手術或修復之前、期間及/或之後投與一或多種組合物。

在某些實施例中，設想本發明結合分子之局部遞送，例如(但不限於)骨折位點、脊柱融合或牙科相關性適應症。在一個實施例中，經由局部注射將結合分子遞送至治療位點。在另一實施例中，將額外結合序列添加至本發明結合分子以引導結合分子抵抗侷限於骨細胞外基質之蛋白，此可改良於治療位點之保留時間及結合分子之PK，藉此改良效能。該等蛋白之非限制性實例包括(但不限於) 1型膠原、骨唾液蛋白及牙本質基質蛋白。在某些實施例中，額外結合序列係結合侷限於骨細胞基質之蛋白的結合肽或高親和性聚合體序列。

以下係由本發明所涵蓋具體實施例之非限制性列表：

涵蓋當 VH1 或來自 VH1 之 CDR 係選自硬化蛋白結合劑時，VH2 或來自 VH2 之 CDR 係選自 DKK-1 結合劑。反之，當 VH1 或來自 VH1 之 CDR 係選自 DKK-1 結合劑時，VH2 或來自 VH2 之 CDR 係選自硬化蛋白結合劑。進一步涵蓋，當 VL1 或來自 VL1 之 CDR 係選自硬化蛋白結合劑時，VL2 或來自 VL2 之 CDR 係選自 DKK-1 結合劑。反之，當 VL1 或來自 VL1 之 CDR 係選自 DKK-1 結合劑時，VL2 或來自 VL2 之 CDR 係選自硬化蛋白結合劑。

1. 一種包含多肽鏈之結合分子，其中該多肽鏈包含 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1 係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2 係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C 係重鏈恆定結構域；(X1)_n 係連接體，其中該 (X1)_n 存在或不

存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。

2.如實施例1之結合分子，其中VH1及VH2包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408。

3.一種包含多肽鏈之結合分子，其中該多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中：VL1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。

4.如實施例3之結合分子，其中VL1及VL2包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

5.如實施例1或3之結合分子，其中(X2)_n不存在。

6.一種包含第一及第二多肽鏈之結合分子，其中該第一多肽鏈包含 $VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n$ ，其中 $VH1$ 係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域； $VH2$ 係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域； C 係重鏈恆定結構域； $(X1)_n$ 係連接體，其中該 $(X1)_n$ 存在或不存在；且 $(X2)_n$ 係 Fc 區，其中該 $(X2)_n$ 存在或不存在；且其中該第二多肽鏈包含 $VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n$ ，其中 $VL1$ 係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域； $VL2$ 係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域； C 係輕鏈恆定結構域； $(X1)_n$ 係連接體，其中該 $(X1)_n$ 存在或不存在；且 $(X2)_n$ 不包含 Fc 區，其中該 $(X2)_n$ 存在或不存在，其中該結合分子特异性結合硬化蛋白與 $DKK-1$ 二者。

7.如實施例6之結合分子，其中該等 $VH1$ 及 $VH2$ 重鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑 SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216或 $DKK-1$ 結合劑 SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，且其中該等 $VL1$ 及 $VL2$ 輕鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑 SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215或 $DKK-1$ 結合劑 SEQ ID NO: 223、

231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

8.如實施例1、3或6之結合分子，其中(X1)_n係選自由SEQ ID NO: 415-482組成之群之胺基酸序列。

9.如實施例6之結合分子，其中該結合分子包含兩條第一多肽鏈及兩條第二多肽鏈。

10.如實施例1、3或6之結合分子，其中該Fc區係選自由天然序列Fc區及變體序列Fc區組成之群。

11.如實施例10之結合分子，其中該Fc區係選自由來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD之Fc區組成之群。

12.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH1及該第二多肽鏈之該VL1係得自相同親本抗體或其抗原結合部分。

13.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH1及該第二多肽鏈之該VL1係得自不同親本抗體或其抗原結合部分。

14.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH2及該第二多肽鏈之該VL2係得自相同親本抗體或其抗原結合部分。

15.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH2及該第二多肽鏈之該VL2係得自不同親本抗體或其抗原結合部分。

16.如實施例1、3或6之結合分子，限制條件為該連接體 $(X1)_n$ 不為CH1。

17.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分以不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之效能結合該第一抗原。

18.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分以不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之親和力結合該第一抗原。

19.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。

20.如實施例1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由以下組成之群：Fab片段； $F(ab')_2$ 片段；二價片段，其包含於鉸鏈區由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段；Fd片段，其由VH及CH1結構域組成；Fv片段，其由抗體單臂之VL及VH結構域組成；dAb片段；經分離互補決定區(CDR)；單鏈抗體；及雙特異抗體。

21.如實施例1、3或6之結合分子，其中該結合分子具有由該第一親本抗體或其抗原結合部分或該第二親本抗體或其抗原結合部分展現之至少一種期望性質。

22.如實施例21之結合分子，其中該期望性質係選自一或多個抗體參數。

23.如實施例21之結合分子，其中該等抗體參數係選自

由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物學功能、表位識別、穩定性、溶解性、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物利用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

24.一種包含4條多肽鏈之結合硬化蛋白與DKK-1二者的結合分子，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該等VH1及VH2重鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，且其中該等VL1及VL2輕鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、

231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

25.如實施例24之結合分子，限制條件為該連接體(X1)_n不為CH1。

26.一種包含4條多肽鏈之結合硬化蛋白與DKK-1二者的結合分子，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子包含選自由以下組成之群之VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對：

SEQ ID NO: 18與20；22與24；26與28；30與32；34與36；38與40；42與44；46與48；50與52；54與76；56與72；58與60；62與64；66與68；70與72；74與76；78與80；82與84；86與88；90與92；486與488；490與492；及494與496。

27.如實施例26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 18

與 20。

28.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 22 與 24。

29.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 26 與 28。

30.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 30 與 32。

31.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 34 與 36。

32.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 38 與 40。

33.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 42 與 44。

34.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 46 與 48。

35.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 50

與 52。

36.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 54 與 76。

37.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 56 與 72。

38.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 58 與 60。

39.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 62 與 64。

40.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 66 與 68。

41.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 70 與 72。

42.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 74 與 76。

43.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 78

與 80。

44.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 82 與 84。

45.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 86 與 88。

46.如實施例 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 90 與 92。

47.如實施例 1、3 及 6 之結合分子，其中該硬化蛋白結合劑之 VH 包含 3 個選自由以下 SEQ ID NO 組成之群之 CDR，其中每一組成員皆具有 3 個 CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

100、101、102；108、109、110；116、117、118；
124、125、126；132、133、134；140、141、142；
148、149、150；156、157、158；164、165、166；
172、173、174；180、181、182；188、189、190；
196、197、198；204、205、206；212、213、214；
及 220、221、222，

且其中該 DKK1 結合劑之 VH 包含 3 個選自由以下 SEQ ID NO 組成之群之 CDR，其中每一組成員具有 3 個 CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

228、229、230；236、237、238；244、245、246；
252、253、254；260、261、262；268、269、270；

276、277、278；284、285、286；292、293、294；
 300、301、302；308、309、310；316、317、318；
 324、325、326；332、333、334；340、341、342；
 348、349、350；356、357、358；364、365、366；
 372、373、374；380、381、382；388、389、390；
 396、397、398；404、405、406；及412、413、
 414。

48.如實施例1、3及6之結合分子，其中該硬化蛋白結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR，其中每一組成員皆具有3個CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

97、98、99；105、106、107；113、114、115；
 121、122、123；129、130、131；137、138、139；
 145、146、147；153、154、155；161、162、163；
 169、170、171；177、178、179；185、186、187；
 193、194、195；201、202、203；209、210、211；
 及217、218、219，

且其中該DKK1結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR，其中每一組成成員具有3個CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

a) 225、226、227；233、234、235；241、242、
 243；249、250、251；257、258、259；265、
 266、267；273、274、275；281、282、283；
 289、290、291；297、298、299；305、306、
 307；313、314、315；321、322、323；329、

330、331；337、338、339；345、346、347；
 353、354、355；361、362、363；369、370、
 371；377、378、379；385、386、387；393、
 394、395；401、402、403；及409、410、411。

49.如實施例1、3及6之結合分子，其中該硬化蛋白結合劑之VH包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR，其中每一組成員皆具有3個CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

100、101、102；108、109、110；116、117、118；
 124、125、126；132、133、134；140、141、142；
 148、149、150；156、157、158；164、165、166；
 172、173、174；180、181、182；188、189、190；
 196、197、198；204、205、206；212、213、214；
 及220、221、222，

且其中該DKK1結合劑之VH包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR，其中每一組成成員具有3個CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

228、229、230；236、237、238；244、245、246；
 252、253、254；260、261、262；268、269、270；
 276、277、278；284、285、286；292、293、294；
 300、301、302；308、309、310；316、317、318；
 324、325、326；332、333、334；340、341、342；
 348、349、350；356、357、358；364、365、366；
 372、373、374；380、381、382；388、389、390；
 396、397、398；404、405、406；及412、413、

414。

且其中該硬化蛋白結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR，其中每一組成成員具有3個CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

97、98、99；105、106、107；113、114、115；
121、122、123；129、130、131；137、138、139；
145、146、147；153、154、155；161、162、163；
169、170、171；177、178、179；185、186、187；
193、194、195；201、202、203；209、210、211；
及217、218、219，

且其中該DKK1結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR，其中每一組成成員具有3個CDR (CDR1、CDR2、CDR3)：

225、226、227；233、234、235；241、242、243；
249、250、251；257、258、259；265、266、267；
273、274、275；281、282、283；289、290、291；
297、298、299；305、306、307；313、314、315；
321、322、323；329、330、331；337、338、339；
345、346、347；353、354、355；361、362、363；
369、370、371；377、378、379；385、386、387；
393、394、395；401、402、403；及409、410、
411。

50.一種包含4條多肽鏈之結合分子，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重

鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；且其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；且(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子包含3個VH1 CDR、3個VH2 CDR、3個VL1 CDR及3個VL2 CDR，其中該等配對之VH1及VL1 CDR及配對之VH2及VL2 CDR係選自由以下組成之群：SEQ ID NO:

97-102；105-110；113-118；121-126；129-134；137-142；145-150；153-158；161-166；169-174；177-182；185-190；193-198；201-206；209-214；217-222，

或SEQ ID NO:

a) 225-230；233-238；241-246；249-254；257-262；265-270；273-278；281-286；289-294；297-302；305-310；313-318；321-326；329-334；337-342；345-350；353-358；361-366；369-374；377-382；385-390；393-398；401-406；409-414。

51.如實施例50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 161-163，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 164-166，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 385-387，且該等VH2 CDR係

SEQ ID NO: 388-390。

52.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 385-387，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 388-390，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 161-163，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 164-166。

53.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 153-155，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 156-158，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 385-387，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 388-390。

54.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 385-387，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 388-390，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 153-155，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 156-158。

55.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 409-411，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 412-414，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 121-123，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 124-126。

56.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 409-411，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 412-414，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 177-179，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 180-182。

57.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 409-411，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 412-414，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 97-99，且該等 VH2 CDR 係

SEQ ID NO: 100-102。

58.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 385-387，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 388-390，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 105-107，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 108-110。

59.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 97-99，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 100-102，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 409-411，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 412-414。

60.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 385-387，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 388-390，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 105-107，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 108-110。

61.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 409-411，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 412-414，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 105-107，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 108-110。

62.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 105-107，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 108-110，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 385-387，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 388-390。

63.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 105-107，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 108-110，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 409-411，且該等 VH2 CDR 係

SEQ ID NO: 412-414。

64.如實施例 50 之結合分子，其中該等 VL1 CDR 係 SEQ ID NO: 369-371，該等 VH1 CDR 係 SEQ ID NO: 372-374，該等 VL2 CDR 係 SEQ ID NO: 105-107，且該等 VH2 CDR 係 SEQ ID NO: 108-110。

65.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 (X1)_n 係選自由 SEQ ID NO: 415-484 組成之群。

66.如實施例 50-64 之結合分子，其中該 (X1)_n 係選自由 SEQ ID NO: 440、441、437、438、431、432、483 及 484 組成之群。

67.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 鏈之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 440。

68.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 鏈之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 441。

69.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 鏈之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 437。

70.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 鏈之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 438。

71.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 440。

72.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 441。

73.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之該 (X1)_n 係 SEQ ID NO: 483。

74.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該 (X1)_n係 SEQ ID NO: 484。

75.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該 (X1)_n係 SEQ ID NO: 431。

76.如實施例 50 至 64 之結合分子，其中該 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該 (X1)_n係 SEQ ID NO: 432。

77.如實施例 1、3、6、24、26 及 50 之結合分子，其中該等 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n及 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n鏈上之該 (X1)_n係不同的。

78.一種產生結合硬化蛋白與 DKK-1 二者之結合分子之方法，其包含以下步驟：(a)獲得可結合硬化蛋白或 DKK-1 之第一親本抗體或其抗原結合部分；(b)獲得可結合硬化蛋白或 DKK-1 之第二親本抗體或其抗原結合部分；(c)構築包含 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n之第一及第三多肽鏈，其中：VH1 係得自該第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2 係得自該第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C 係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，限制條件為其不為 CH1，其中該 (X1)_n存在或不存在；且 (X2)_n係 Fc 區，其中該 (X2)_n存在或不存在；(d) 構築包含 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之第二及第四多肽鏈，其中：VL1 係得自該第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2 係得自該第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C 係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該 (X1)_n存在或不存在；且 (X2)_n不包

含Fc區，其中該(X₂)_n存在或不存在；及(e)表現該第一、第二、第三及第四多肽鏈，以產生結合硬化蛋白與DKK-1二者之結合分子。

79.如實施例78之方法，其中該等VH1及VH2重鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，且其中該等VL1及VL2輕鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

80.如實施例78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分中之每一者及該第二親本抗體或其抗原結合部分中之每一者係單獨地選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。

81.如實施例78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分中之每一者及該第二親本抗體或其抗原結合部分中之每一者係單獨地選自由以下組成之群：Fab片段；

F(ab')₂片段；二價片段，其包含於鉸鏈區由二硫橋鍵連接之兩個Fab片段；Fd片段，其由VH及CH1結構域組成；Fv片段，其由抗體單臂之VL及VH結構域組成；dAb片段；分離之互補決定區(CDR)；單鏈抗體及雙特異抗體。

82.如實施例78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分具有由該結合分子展現之至少一種期望性質。

83.如實施例78之方法，其中該第二親本抗體或其抗原結合部分具有由該結合分子展現之至少一種期望性質。

84.如實施例78之方法，其中該Fc區係選自由天然序列Fc區及變體序列Fc區組成之群。

85.如實施例78之方法，其中該Fc區係選自由來自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD之Fc區組成之群。

86.如實施例78之方法，其中該期望性質係選自一或多個抗體參數。

87.如實施例78之方法，其中該期望性質係選自一或多個抗體參數。

88.如實施例78之方法，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物學功能、表位識別、穩定性、溶解性、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物利用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

89.如實施例78之方法，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物

學功能、表位識別、穩定性、溶解性、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物利用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

90.如實施例78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之親和力不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之親和力。

91.如實施例78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之效能不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之效能。

92.如實施例78之方法，限制條件為該連接體不為CH1。

93.一種醫藥組合物，其包含如實施例1至77中任一實施例之結合分子。

94.如實施例1至77中任一實施例之結合分子，其與醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑中之一或多者組合。

95.一種治療骨病症之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例1至77中任一實施例之結合分子。

96.一種加速骨折修復之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例1至77中任一實施例之結合分子。

97.一種增加骨密度之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例1至77中任一實施例之結合分子。

98.一種增加骨強度之方法，其包含向有需要之患者投與如實施例1至77中任一實施例之結合分子。

99.如實施例96至98之方法，其中與未治療患者相比，使BMC增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、

35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%或200%。

100.如實施例96至98之方法，其中與未治療患者相比，使BMD增加至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%或200%。

○ 101.一種多核苷酸，其編碼如實施例1至77中任一實施例之結合分子。

102.如實施例26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 486與488。

103.如實施例26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 490與492。

○ 104.如實施例26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 494與496。

105.如實施例50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 225-227，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 228-230，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 105-107，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 108-110。

如某些國家管轄區所允許，本文所揭示所有參考文獻之

全文以引用方式併入本文中，如同每一者皆出於任何目的(包括授予本發明權利及闡述本發明)個別地併入本文中一般。以下實例僅提供用於闡釋本文所提供抗體、片段及組合物之某些態樣且因此不應視為限制所主張發明之範圍。

表 1

SEQ ID NO:	說明	序列
靶蛋白序列		
1	人類 DKK-1 NA	ATGATGGCTCTGGGCGCAGCGGGAGCTACCCGGGTCTTTGTCGCGATG GTAGCGGCGGCTCTCGGCGGCCACCCTCTGCTGGGAGTGAGCGCCAC CTTGAACCTCGGTTCTCAATTCCAACGCTATCAAGAACCTGCCCCACC GCTGGGCGGCGCTGCGGGGCACCCAGGCTCTGCAGTCAGCGCCGCGC CGGGAATCCTGTACCCGGGCGGGAATAAGTACCAGACCATTGACAAC TACCAGCCGTACCCGTGCGCAGAGGACGAGGAGTGCGGCACTGATGA GTACTGCGCTAGTCCCACCCGCGGAGGGGACGCAGGCGTGCAAATCT GTCTCGCCTGCAGGAAGCGCCGAAAACGCTGCATGCGTCACGCTATGT GCTGCCCCGGGAATTACTGCAAAAATGGAATATGTGTGTTCTTGATC AAAATCATTTCGAGGAGAAAATTGAGGAAACCATCACTGAAAGCTTT GGTAATGATCATAGCACCTTGGATGGGTATTCCAGAAGAACCACCTTG TCTTCAAAAATGTATCACACCAAAGGACAAGAAGGTTCTGTTTGTCTC AGGTCATCAGACTGTGCCTCAGGATTGTGTTGTGATAGACACTTCTGG TCCAAGATCTGTAAACCTGTCTGAAAGAAGGTCAAGTGTGTACCAAG CATAGGAGAAAAGGCTCTCATGGACTAGAAATATCCAGCGTTGTATC TGTGGAGAAGGTCTGTCTTGCCGATACAGAAAGATCACCATCAAGC CAGTAATTCTTCTAGGCTTCACACTTGTGAGAGACAC
2	人類 DKK-1 AA	MMALGAAGATRVFVAMVAAALGGHPLLGVSATLNSVLNSNAIKNLPPP LGGAAGHPGSAVSAAPGILYPGGNKYQTIDNYQPYPCAEDEECGTDEYC ASPTRGGDAGVQICLACRKRRCMRHAMCCPGNYCKNGICVSSDQNH FRGEIETITESFGNDHSTLDGYSRRTLSSKMYHTKGQEGSVCLRSSDCA SGLCCDRHFWSKICKPVLKEGQVCTKHRRKGSHGLEIFQRCYCGEGLSCR IQKDHQASNSSRLHTCQRH
3	小鼠 DKK-1 NA	ATGATGGTTGTGTGTGCAGCGGCAGCTGTCCGGTTCTTGCCGTGTTT ACAATGATGGCTCTCTGCAGCCTCCCTCTGCTAGGAGCCAGTGCCACC TTGAACTCAGTTCTCATCAATTCCAACGCGATCAAGAACCTGCCCCCA CCGCTGGGTGGTGTGCTGGGGGGCAGCCGGGCTCTGCTGTGAGTGTGGC CCGGGAGTTCTCTATGAGGGCGGGAACAAGTACCAGACTCTTGACAA CTACCAGCCCTACCCTTGCGCTGAAGATGAGGAGTGCGGCTCTGACGA GTACTGCTCCAGCCCCAGCCGCGGGGCAGCCGGCGTGGAGGTGTAC AGATCTGTCTGGCTTGCCGAAAGCGCAGGAAGCGCTGCATGAGGCAC GCTATGTGCTGCCCGGGAACACTGCAAAAATGGAATATGCATGCC TCTGACCACAGCCATTTTCTCGAGGGGAGATTGAGGAAAGCATCATT GAAAACCTTGTAATGACCACAACGCCGCCGCGGGGATGGATATCC CAGAAGAACCACACTGACTTCAAAAATATATCACACCAAAGGACAAG AAGGCTCCGTCTGCCTCCGATCATCAGACTGTCCGCAAGGCTGTGTT GTGCAAGACACTTCTGGTCCAAGATCTGTAAACCTGTCTTAAAGAAG GTCAGGTGTGCACCAAGCACAAACGGAAGGCTCCACGGGCTGGAG ATATTCCAGCGCTGTTACTGCGGGGAAGGCTGGCTTGACAGGATACAG AAAGATCACCATCAAGCCAGCAATTCTTCTAGGCTCCACACCTGCCAG AGACAC
4	小鼠 DKK-1 AA	MMVVCAAAA VRFLAVFTMMALCSLPLL GASATLNSVLINSNAIKNLPPP LGGAGGQPGSAVSVAPGVLYEGGNKYQTL DNYQPYPCAEDEECGSD EY CSSPSRGAAGVGGVQICLACRKRRCMRHAMCCPGNYCKNGICMP SD HSHFPRGEIESIENLGN DHNAAGDGYPRRTLTSKIYHTKGQEGSVCL RSSDCAAGLCCARHFWSKICKPVLKEGQVCTKHKRKGSHGLEIFQRCYC GEGLACRIQKDHQASNSSRLHTCQRH

SEQ ID NO:	説明	序列
5	大鼠 DKK-1 NA	ATGACGGTTGTGCGTGCACTGGCAGCTGTCCGGTTCTTGGTCGTGCT ACAACGATGGCTCTCTGCAGCCTCCCTCCGCTCGGAGTCAGCGCCACT TTGAACTCAGTTCTCATCAATTCCAACGCGATCAAGAACCTGCCCCCA CCGCTGGGTGGTGTGCTGGGGGCGAGCCGGGCTCTGCTGTGACGCTGGC GCCCGGAGTCCTCTATGAGGGCGGGAACAAGTACCAGACTCTTGACA ACTACCAGCCCTACCTTGC GCGGAGGATGAGGAGTGC GCGCACTGAC GAGTACTGCTCCAGTCCCAGCCGCGGGGCGAGCCGGCGTGGGAGGTGT ACAAATCTGCCTGGCTTGCCGAAAAGCGCAGGAAAACGCTGCATGAGGC ACGCTATGTGCTGCCCCGGGAATTACTGCAAAAACGGAATATGCATGC CCTCTGACCACAGCCATTTACCTCGAGGGGAAATCGAGGAAGGCATC ATTGAAAACCTTGGCAATGACCACGGTGCCGGGGATGGATATCCCAG AAGAACCACACTGACTTCAAAAATATATCACACCAAAGGGCAAGAAG GCTCTGTCTGCCTCCGATCATCAGACTGCGCCACAGGGCTGTGTTGTG CAAGACATTTCTGGTCCAAGATCTGTAAACCTGTCCTTAAAGAAGGTC AGGTATGCACCAAGCACAGAAGGAAAAGGCTCCCACGGGCTGGAGATA TTCCAGCGCTGTTACTGTGGGGAAGGTCTGGCTTG CAGGATACAGAAA GATCACCATCAAACCAGCAATTCTTCCAGGCTCCACACCTGCCAGAGA CAC
6	大鼠 DKK-1 AA	MTVVRAVA AVRFLVVLTTMALCSLPPLGV SATLNSVLINSNAIKNLPPPL GGAGGQPGSAVSAPGVLYEGGNKYQTL DNYQPYPCAEDDEECGTDEYC SSPSRGAAGVGGVQICLACRKRRCMRHAMCCPGNYCKNGICMPSDH SHLPRGEIEEGHLENLNDHGAGDGYPRRTLT SKIYHTKGQEGSVCLRSS DCATGLCCARHFWSKICKPVLKEGQVCTKHRRKGSHGLEIFQRCYCGEG LACRIQKDHQTSNSSRLHTCQRH
7	食蟹猴 DKK-1 NA	ATGATGGCTCTGGGCGCAGCAGGAGCTGCCCGGGTCTTGGTCGCGCTG GTAGCGGCGGCTCTTGGCGGCCACCCTCTGCTGGGAGTGAGCGCCACC TTGAACTCGGTTCTCAATTCCAACGCGATCAAGAACCTGCCCCCACC CTGGGCGGCGCTGCGGGGCACCCAGGCTCTGCAGTCAGCGCCGCGCC AGGAATTCTGTACCCGGGCGGGAATAAGTACCAGACCATTGACAACT ACCAGCCGTACCCTTGCGCAGAGGATGAGGAGTGC GCGCACTGATGAG TACTGCGCTAGTCCCACCCGCGGAGGGGACGCGGGCGTGCAAATCTG TCTGCGCTGCAGGAAGCGCCGAAAACGCTGCATGCGTCACGCTATGTG CTGCCCCGGAATTACTGCAAAAATGGAATATGTGTGTCTTCTGATCA AAATAATTTCCGAGGGGAAATTGAGGAAACCATTACTGAAAGCTTTG GTAATGATCATAGCACTTTGGATGGGTATTCCAGAAGAACAACATTGT CTTCAAAAATGTATCACAGCAAAGGACAAGAAGGTTCTGTGTGTCTCC GGTCAATCAGACTGTGCCACAGGACTGTGTTGTGCTAGACACTTCTGGT CCAAGATCTGTAAACCTGTCCTCAAAGAAGGTCAAGTGTGTACCAAGC ATAGAAGAAAAGGCTCTCATGGGCTAGAAATATTCCAGCGTTGTTACT GCGGAGAAGGTCTGTCTTGCCGGATACAGAAAAGATCACCATCAAGCC AGTAATTCTTCTAGGCTTCACACTTGT CAGAGACAC
8	食蟹猴 DKK-1 AA	MMALGAAGAARVLVALVAAALGGHPLLGV SATLNSVLNSNAIKNLPPPL GGAAGHPGSAVSAAPGILYPGGNKYQTI DNYQPYPCAEDDEECGTDEYCA SPTRGGDAGVQICLACRKRRCMRHAMCCPGNYCKNGICVSSDQNNF RGEIETITESFGNDHSTLDGYSRRRTLSSKMYHSGQEGSVCLRSSDCAT GLCCARHFWSKICKPVLKEGQVCTKHRRKGSHGLEIFQRCYCGEGLSRI QKDHQASNSSRLHTCQRH

SEQ ID NO:	說明	序列
9	人類硬化蛋白 NA	ATGCAGCTCCCACTGGCCCTGTGTCTCGTCTGCCTGCTGGTACACACA GCCTTCCGTGTAGTGGAGGGCCAGGGGTGGCAGGCGTTCAAGAATGA TGCCACGGAAATCATCCCCGAGCTCGGAGAGTACCCCGAGCCTCCAC CGGAGCTGGAGAACAACAAGACCATGAACCGGGCGGAGAACGGAGG GCGGCCTCCCCACCACCCCTTTGAGACCAAAGACGTGTCCGAGTACAG CTGCCGCGAGCTGCACTTCACCCGCTACGTGACCGATGGGGCCGTGCCG CAGCGCCAAGCCGCTCACCGAGCTGGTGTGCTCCGGCCAGTGCGGCC CGGCGCGCCTGCTGCCAACGCCATCGGCCGCGGCAAGTGGTGGCGA CCTAGTGGGCCCCGACTTCCGCTGCATCCCCGACCGCTACCGCGCGCAG CGCGTGCAGCTGCTGTGTCGCCGTGGTGAGGCGCGCGCGCGCAA GGTGCCTGGTGGCCTCGTGCAAGTGCAAGCGCCTCACCCGCTTCCA CAACCAGTCGGAGCTCAAGGACTTCGGGACCGAGGCCGCTCGGCCGC AGAAGGGCCGGAAGCCGCGGCCCGCGCCCGGAGCGCCAAAGCCAA CCAGGCCGAGCTGGAGAACGCCTACTAG
10	人類硬化蛋白 AA (信號肽帶下劃線)	<u>MOLPLALCLVCLLVHTAFRVVEGQGWQAFKNDAT</u> EHPELGEYPEPPPEL ENNKTMNRAENGGRPPHPF ETKDVSEYSCRELHFTRYVTDGPCRSAPVTELVCSGQCGPARLLPNAIG RGKWWRPSPDFRCIPDRYR AQRVQLLCPGGEAPRARKVRLVASCKCKRLTRFHNQSELKDFGTEAARP QKGRKPRPRARSAKANQAELE NAY
11	小鼠硬化蛋白 NA	ATGCAGCCCTCACTAGCCCCGTGCCTCATCTGCCTACTTGTGCACGCT GCCTTCTGTGCTGTGGAGGGCCAGGGGTGGCAAGCCTTCAGGAATGAT GCCACAGAGGTCATCCCAGGGCTTGAGAGTACCCCGAGCCTCCTCCT GAGAACAAACCAGACCATGAACCGGGCGGAGAATGGAGGCAGACCTC CCCACCATCCCTATGACGCCAAAGATGTGTCCGAGTACAGCTGCCGCG AGCTGCACTACACCCGCTTCTGACAGACGGCCCATGCCGACGCGCA AGCCGGTCACCGAGTTGGTGTGCTCCGGCCAGTGCGGCCCCCGCGCGG CTGCTGCCCAACGCCATCGGGCGCGTGAAGTGGTGGCGCCCGAACGG ACCGGATTTCCGCTGCATCCCGGATCGCTACCGCGCGCAGCGGGTGCA GCTGCTGTGCCCCGGGGGCGCGGCGCGCGCTCGCGCAAGGTGCGTC TGGTGGCCTCGTGCAAGTGCAAGCGCCTCACCCGCTTCCACAACCAAGT CGGAGCTCAAGGACTTCGGGCCGAGACCGCGCGCGCCGAGAAAGGT CGCAAGCCGCGGCCCGCGGCCCGGGGAGCCAAAGCCAACAGGCGG AGCTGGAGAACGCCTACTAG
12	小鼠硬化蛋白 AA (信號肽帶下劃線)	<u>MOPSLAPCLICLLVHAAFCAVEGQGWQAFRNDAT</u> EVIPGLGEYPEPPPEN NQTMNRAENGGRPPHPYDAKDVSEYSCRELHYTRFLTDGPCRSAPVT ELVCSGQCGPARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRVQLLCPG GAAPRSRKVRLVASCKCKRLTRFHNQSELKDFGPETARPQKGRKPRPGA RGAKANQAELENAY
13	大鼠硬化蛋白 NA	ATGCAGCTCTCACTAGCCCCCTTGCCCTGCCTGCCTGCTTGTACATGCAG CCTTCGTTGCTGTGGAGAGCCAGGGGTGGCAAGCCTTCAAGAATGATG CCACAGAAATCATCCCGGACTCAGAGAGTACCCAGAGCCTCCTCAG GAACTAGAGAACAACCAGACCATGAACCGGGCCGAGAACGGAGGCA GACCCCCCACCATCCTTATGACACCAAAGACGTGTCCGAGTACAGCT GCCGCGAGCTGCACTACACCCGCTTCGTGACCGACGGCCCCGTGCCGCA GTGCCAAGCCGGTCACCGAGTTGGTGTGCTCGGGCCAGTGCGGCCCC GCGCGGCTGCTGCCAACGCCATCGGGCGCGTGAAGTGGTGGCGCCC GAACGGACCCGACTTCCGCTGCATCCCGGATCGTACCGCGCGCAGC GGGTGCAGCTGCTGTGCCCGGGCGCGCGCGCGCTCGCGCAAG GTGCGTCTGGTGGCCTCGTGCAAGTGCAAGCGCCTCACCCGCTTCCAC AACCAGTCGGAGCTCAAGGACTTCGGACCTGAGACCGCGCGGCCGCA GAAGGGTCGCAAGCCGCGGCCCGCGCCCGGGGAGCCAAAGCCAACC AGGCGGAGCTGGAGAACGCCTACTAG

SEQ ID NO:	說明	序列
14	大鼠硬化蛋白 AA (信號肽帶下劃線)	<u>MOLSLAPCLACLLVHAAFVAVESQGWQAFKND</u> ATEIIPGLREYPEPPQEL ENNQTMNRAENGGRPPHPYDTKDVSEYSCRELHYTRFVTDGPCRSAPK VTELVCSGQC ~~GP~~ ARLLPNAIGRVKWWRPNGPDFRCIPDRYRAQRVQLLC PGGAAPRSRKVRLVASCKCKRLTRFHNQSELKDFGPETARPQKGRKPRP RARGAKANQAELENAY
15	食蟹猴硬化蛋白 NA	ATGCAGCTCCCACTAGCCCTGTGTCTTGTCTGCCTGCTGGTACACGCA GCCTTCCGTGTAGTGGAGGGCCAGGGGTGGCAGGCCTTCAAGAATGA TGCCACGGAAATCATCCCCGAGCTCGGAGAGTACCCCGAGCCTCCAC CGGAGCTGGAGAACAACAAGACCATGAACCGGGCGGAGAACGGAGG GCGGCCTCCCCACCACCCCTTTGAGACCAAAGACGTGTCCGAGTACAG CTGCCGAGAGCTGCACTTCACCCGCTACGTGACCGACGGGCAGTGCC GCAGCGCCAAGCCAGTCACCGAGTTGGTGTGCTCCGGCCAGTGCGGC CCGGCACGCCTGCTGCCCAACGCCATCGGCCGCGGCAAGTGGTGGCG CCCGAGTGGGCCCCTTTCGCTGCATCCCCGACCGCTACCGCGCGCA GCGTGTGCAGCTGCTGTGTCCCGGTGGTGCCGCGCCGCGCGCGCAA GGTGCGCCTGGTGGCCTCGTGCAAGTGCAAGCGCCTCACCCGCTTCCA CAACCAGTCGGAGCTCAAGGACTTCGGTCCCGAGGCCGCTCGGCCGC AGAAGGGCCGGAAGCCGCGGCCCGCGCCCGGGGGGCCAAAGCCAA TCAGGCTGAGCTGGAGAACGCCTACTAG
16	食蟹猴硬化蛋白 AA (信號肽帶下劃線)	<u>MOLPLALCLVCLLVHAAFRVVEGQGWQAFKND</u> ATEIIPELGEYPEPPPEL ENNQTMNRAENGGRPPHPFETKDVSEYSCRELHFTRYVTDGQCRSAKP VTELVCSGQC ~~GP~~ ARLLPNAIGRGKWWRPSPDFRCIPDRYRAQRVQLLC PGGAAPRARKVRLVASCKCKRLTRFHNQSELKDFGPEAAPQKGRKPRP RARGAKANQAELENAY
DVD-Ig 序列		

SEQ ID NO:	説明	序列
17	19D11-6.37 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CTGAGAGGTGCGCGCTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGCTACAGG AAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTACTGCTGGTGACACATA CTATGCAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATGC CAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGGGGACAC GGCTGTGTATTACTGTGCAAGGTCTTGGGGAGAGGGGAATTACTACTT CTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCCAGGT GCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGGCTATGGCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCA GTTATATCATATGATGGAAATGATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAG GGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTG CAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGC GAGAGAGCTACGGTCTCTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTC CTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTG ACCAGCGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACC CAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGACAGTTGAGCGCAAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCC CAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAC CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGA GCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACC GTTGTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA AAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGG CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTACAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA CCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	説明	序列
18	19D11-6.37 G2 AA	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQATGKGLEWV SA IGTAGDTYYAGSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRVGD TAVYYCARSW G EGNYFFYYGMDVWGQGT TTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLVESGGGVV QP GRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNDKYYAD SV KGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELRVLWGQGT LVT SS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFQTYYTCNV D HKPSNTKVDKTVR KCCVECP P PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD W L N GKEY KC KVS NKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPMLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQG N VFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
19	19D11-6.37 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CT GAGAGGTGCGCGCTGTTCCATATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTC AG TGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAGACAACATT GGA AGTATAAGTGTGCATTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCTGT GCT GGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGATT CT CTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCTGGGTGCG AA GCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTATT GA TCATCCTGTGTTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCA GC CCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTTCGATATTGTGATGACCCAGA CT CCACTCTCTCTGTCCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCA A GTCTGGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGAAAGACCTATTTGTATTG GT ACCTGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGTTCCTGATCTATGAAGTTT CC AACCGGTTCTCTAGAGTGCCAGATAGGTTCAAGTGGCAGCGGGTCAGG GAC AGATTTACACTGAGAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAA TTT ATTACTGCATGCAAAGTATACAGCTTCCGTGGACGTTCCGGCCAAGGGA CC CAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCT GC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGAT AAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAG CAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAG ACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTG AGC TCGCCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
20	19D11-6.37 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGDNIGSISVHWYQQKPGQAPVLVYDD SDRPSGIPERFSGNSNGNTATLTISWVEAGDEADYYCQVWDSSIDHPVLF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSGQSL LHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQFLIYEVSNRFSKVPDRFSGSGSGTDFTLR ISRVEAEDVGIYYCMQSIQLPWTFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
21	6.37.5-19D11 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CTGAGAGGTGCGCGCTGTCAAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTCACCTTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG CAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAATGATA AATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACA ATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGCTACGGGTCTCTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCGCCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGC TTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGCTACAGGA AAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTGGTACTGCTGGTGACACATAC TATGCAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATGCC AAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGTCGGGGACAC GGCTGTGTATTACTGTGCAAGGTCTGGGGAGAGGGGAATTACTACTT CTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCTCTGA CCAGCGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCC AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGACAGTTGAGCGCAAAATGTTGTGTCGAGTGCCCCACCGTGCCC AGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACC CAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAG CAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCAC CAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGC AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

SEQ ID NO:	説明	序列
22	6.37.5-19D11 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWV AV ISYDGNDKYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE L RVLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYDMHWVRQATGKGLEWVSAIGTAGDTYYAGSVKGRFTISRE N AKNSLYLQMNSLRVGDTAVYYCARSWGEGNYFYFYGMDEVWGQTTV TVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVR KCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVDWLNQKEY KC KVSNGKLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG N VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
23	6.37.5-19D11 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CT GAGAGGTGCGCGCTGTGATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCTCT GT CCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCTGGTCAGA GC CTCCTGCATAGTGATGGAAGACCTATTTGTATTGGTACCTGCAGAAG CC AGGCCAGCCTCCACAGTTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGGTTCTC TA GAGTGCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTCACA CTG AGAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATG CA AAGTATACAGCTTCCGTGGACGTTCCGCCAAGGGACCCAGGTGGAAA TCA AACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGTCCTATGTGCT G ACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGAT TAC CTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTATAAGTGTGCATTGGTACCAGC AGA AGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCTGTCTATGATGATAGCGACCGGC CC TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCC AC CCTGACCATCAGCTGGGTCTGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACT GTC AGGTGTGGGATAGTAGTATTGATCATCCTGTGTTATTCGGCGGAGGGA CC AAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACTCTG TT CCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAACAAGGCCACACTAGTGTG TC TGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCA GAT GGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCTCCAAACA GAG CAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCCCGAGC AGT GGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGC ACC GTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA
24	6.37.5-19D11 LC AA	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSGQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQ FLIYEVSNRFSRVPDRFSGSGSDFTLRISRVEAEDVGIYYCMQSIQLP WTFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGDN IGSISVHWYQQKPGAPVLVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISW VEAGDEADYYCQVWDSSIDHPVLFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYL A ASSYLSLTPEQWKSHRSYSQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:	説明	序列
25	8G2-6.37 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CTGAGAGGTGCGCGCTGTCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGA GGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAAA ACAGGGTATGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGA CACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGAGGAATACTATGAA TCGGGGAGCCTCTTCTACTACTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCCTGGCGCCCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGG GCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAATGATAAATACTA TGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCA AGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACG GCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGCTACGGGTCTCTGGGGCCAGGGA ACCCTGGTCAACGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTC CTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTACGCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA

SEQ ID NO:	説明	序列
26	8G2-6.37 G2 AA	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWM GW MNPNSGKTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDNAVYYCARE E EYYESGSLFYYYGLDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLVESGG G VVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNDK YY ADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCARELRVLWGQGT LV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDK TVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN GK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR W QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
27	8G2-6.37 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CT GAGAGGTGCGCGCTGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGT GT CTGCGTCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGCGGGCGAGTCAGG AT ATTAGCAACTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCC CAA GCTCCTGATCTATGCTGCGTCCTATTTACAAAGTGGGGTCCCATCAAG GT TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TG CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTCTTGTC AACAGGCTAACAGTTTC CC ATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACTGTGGC TG CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCAGATATTGTGATGACCCAGACTCC A CTCTCTCTGTCCGTACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGT C TGGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGAAAGACCTATTTGTATTGGTA CC TGCAGAAGCCAGGCCAGCCTCCACAGTTCCTGATCTATGAAGTTTCCA AC CGGTTCTCTAGAGTGCCAGATAGGTTCACTGGCAGCGGGTCAGGGAC AGA TTTCACACTGAGAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTA TT ACTGCATGCAAAGTATACAGCTTCCGTGGACGTTCCGGCCAAGGGACCC AG GTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GA ATAACCTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCG CCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
28	8G2-6.37 LC AA	DIQMTQSPSSVSASVGDRTTITCRASQDISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYA ASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTISSLQPEDFATYSCQQANSFPFTFGP GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSGQSL HSDGKTYLYWYLQKPGQPPQFLIYEVSNRFSRVPDRFSGSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGIYYCMQSIQLPWTFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS L SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
29	6.37-8G2 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CTGAGAGGTGCGCGCTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGG CGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG ATTACCTTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG CAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAATGATA AATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACA ATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGCTACGGGTCTCTGGGGC CAGGGAACCTGTGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCATCG GTCTTCCCCCTGGCGCCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGG ATACACCTTCACCAGTTATGATATCAACTGGGTGCGACAGGCCACTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAAAA CAGGGTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGAC ACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGAGGAATACTATGAAT CGGGGAGCCTCTTCTACTACTACGGTTTGACGTCTGGGGCCAAGGGA CCACGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCC CCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG AACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCTG AGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCC TCTTCCCCCCTAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTG AGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT CTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACCTCCCATGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT AAA

SEQ ID NO:	説明	序列
30	6.37-8G2 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWV AV ISYDGNDKYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE L RVLWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC K ASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGWMNPNSGKTGYAQKFQGRVTM TRD TSISTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREEEYYESGSLFYYYGLDVWGQGT V TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN GK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSR W QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
31	6.37-8G2 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGG CT GAGAGGTGCGCGCTGTGATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCTCT GT CCGTCACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCTGGTCAGA GC CTCCTGCATAGTGATGGAAAGACCTATTTGTATTGGTACCTGCAGAAAG CC AGGCCAGCCTCCACAGTTCCTGATCTATGAAGTTTCCAACCGGTTCTC TA GAGTGCCAGATAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAGATTTTACA CTG AGAATCAGCCGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATG CA AAGTATACAGCTTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCCAGGTGGAAA TCA AACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGACATCCAGA TG ACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCGTCTGTAGGAGACAGAGTCACC AT CACTTGTGCGGCGAGTCAGGATATTAGCAACTGGTTAGCCTGGTATCA GC AGAAACCAGGGAAAGTCCCCAAGCTCCTGATCTATGCTGCGTCTATT TA CAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTC TT GTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAG TG GATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TC TGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAA TA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTC CAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGA AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
32	6.37-8G2 LC AA	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSGQSLLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQ FLIYEVSNRFSRVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCMQSIQLP WTFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPDQMTQSPSSVSASVGDRTTTCRAS QDISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYAASYLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYSCQANSFPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSL S STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
33	6.147-AbL-20C3.1 G2 NA	CAGGTGCAGCTTGTGCGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAG ATCACTCCGGCTTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGT GGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGT AAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGT ACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATT GTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGG TCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTCCGTGTTCCCTTGG CCCCCTCAGGTCCAACCTGCAAGAGTCAGGACCCGGCCTTGTGAAACCTT CGGAAACTCTTAGCTTGACGTGTACTGTGTGCGGGAGGATCAATCTCGT CATACTATTGGTCGTGGATTCCGGCAGCCGCTGGTAAAGGCTTGGAGT GGATTGGGTATATCTCCGACTCCGGGTCCACGAATTACAACCCCTCCC TCAAGTCGAGAATTCCGATCAGCGTGGATACCTCGAAGAACCAGTTTA GCCTCAAGCTGTCGTCAGTGACAGCGGCCGACACCGCCGTCTATTACT GCGCACGCTGGCAGCTCGCTCACGATGCGTTCGACATCTGGGGTCAGG GGACAATGGTAACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCT TCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG GGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGGTGCACACCTTCCCAGCTGTCC TACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACCGTAGATCACAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGT CGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCC TGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGG TCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAG CGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCAGGTGACAAACC ATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCT GCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCAACAACCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG GTAAA
34	6.147-AbL-20C3.1 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEW VAIEYDCSNKYADPVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ATLAAAEFYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLQESGPGLVKPSE TLSTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYISDSGSINYNPSLKSRI PISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARWQLAHDAFDIWGQGMVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTIVVHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSGGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
35	6.147-AbL-20C3.1 LC NA	TCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAG ACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGT CCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCCTGGTGGTATA CGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATC GAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCG GAGATGAAGCCGACTACTATTGTCTAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACC ACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCCTCGGGCAGCCCA AGGCTGCGCCATCGGTCACTCTGTTCCCACCTCAGAGCGCCCTGACCC AACCGGCGTCCGTGTCTGGGTTACCAGGCCAGTCAATCACTATTTTCAT GTACGGGGACGTCGTCGACGTGGGAGGGTACAACACTACGTATCATGG TATCAACAGCACCCCGGTAAAGCGCCGAAGCTGATGATCTACGAGGT CAGCTATAGGCCTTCCGGAGTGTCAAATCGGTTCTCCGGGTGAAATC GGGTTGACGGCATCGTTGACAATCAGCGGGCTCCAGCCCGAAGATG AGGCCGACTACTATTGCTCCTCGTATGCGATTTCCAGCACTCTTGCTT TGGCGGAGGAACAAAGATGACCGTCCTAGGTGAGCCCAAGGCCAACC CCACTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAACA AGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGA CAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAG ACCACCAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAG CTACCTGAGCCTGACGCCCAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACA GCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCC CCTACAGAATGTTCA
36	6.147-AbL-20C3.1 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKSVHWYQOKPGQAPVLVVYD DSDRPSSEIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVYDSSSDHYVF GGGTRLTVLGGPKAAPSVTLFPPQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSD VGGYNVYSWYQOHPGKAPKLMIEVSYPSSGVSNNRFGSKSGSTASLTI SGLQPEDEADYYCSSYAISSITLVFGGGTKMTVLGQPKANPTVTLFPPSSE ELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:	説明	序列
37	6.147-AbL-27H6 G2 NA	CAGGTGCAGCTTGTGCGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAG ATCACTCCGGCTTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGT GGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGT AAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGT ACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATT GTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGG TCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTGGTGTTCCTTGG CCCCTGAGGTGCAGCTCGTCGAAAGCGGAGGAGGCTGGTCCAACCT GGTGGTTCCCTCCGACTGTCATGTGCCGCATCCGGTTTCACGTTTTTCAT CGTACTCGATGAACTGGGTCCGCCAGGCACCGGGGAAAAGGGTTGGAA TGGGTATCCTACATTTTCGTCCAGCGGGTCAAGCATCTACTATGCGGAT AGCGTAAAGGGCCGGTTCACGATCTCGAGAGACAACGCGAAGAATTC GTTGTATCTTCAGATGAATTCGCTCAGGGATGAGGACACAGCGGTGTA TTACTGCGCTCGCGAAAAGATACTATGGAGACACCCCTTTGATTACTG GGGACAGGGAACCTTTGTGACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCAC AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC AGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC CGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGA TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAT GTTGTGTCGAGTGGCCACCGTGGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGT CAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTACGTCGTCGTTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTG TGGTCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCGAGCCCCCTCGAG AAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCC TGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCC ATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCGGGTAAA
38	6.147-AbL-27H6 G2 AA	QVQLVESGGGVVOPGRSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEW VAHFDYDCSNKYVADPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ATLAAAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYSSSGSSIVYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARERYYGDTPEDYWGQG TLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV DKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
39	6.147-AbL-27H6 LC NA	TCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAG ACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGT CCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCCTGGTGGTATA CGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATC GAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCG GAGATGAAGCCGACTACTATTGTCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACC ACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCCTCGGGCAGCCCA AGGCTGCGCCATCGGTCACTCTGTTCCACCTGATATCGTAATGACAC AGACACCCCTCTCCCTCCCGTGACCCAGGGGAGCCTGCATCAATCT CCTGCCGCTCATCGCAGTCGCTTCTGAATTCGGTGGACGGATCGACTA ACCTTGACTGGTATTTGCAAAAACCGGGACAGTCACCTCAACTCCTGA TCTACACTCTGAGCTATCGGGCGTCAGGCGTCCCCGACAGGTTTAGCG GTTCCGGGTCCGGCACGGATTTACGCTTAAGATTTCGCGAGTCGAGG CCGAAGATGTGGGTGTATACTACTGTATGCAGAGAATCGAATTCCTGT TGACATTTGGGGGAGGGACCAAAGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGG CCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
40	6.147-AbL-27H6 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCCGNNICSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYD DSDRPSSEIPERFSGNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVF GGGTRLTVLGOPKAAPSVTLFPPDIVMTQTPLSLPVTGPGEPAISCRSSSTL ENSDGSLINLWYLOKPGQSPQLLIYTLSTYRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEADVGVYYCMORIEPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS YSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
41	6.147-AbL- Ab5K G2 NA	CAGGTGCAGCTTGTCTGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAG ATCACTCCGGCTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAAGGGCTGGAGTGGGT GGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGT AAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGT ACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATT GTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGG TCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTCCGTGTTCCCTTGG CCCCTGAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGGTGCAGCCT GGGGCATCCGTCAAAGTCTCGTGCGCCGCGTCAGGGTACACATTCAAC GACTATAACATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGTCAGGGGTCTGGA GTGGATGGGGGAAATCAATCCGAACTCCGGAGGGGACGAGTACAATC AAAAGTTTAAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCC ACGGCGTATATGGAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGT CTATTACTGTGCGAGACTGGGATATGATGATATCTACGACGATTGGTA CITCGATGTATGGGGACAAGGGACGACGGTCACCGTCTCTAGTGCCCTC CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCAC CTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACAGCGGCG TGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACA GTTGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCACGACCACT GTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGTGGTGGACGTG AGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGC TGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGA ACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAG ACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA GCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA
42	6.147-AbL- Ab5K G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEW VAHFEYDGSNKYYADPVKGRFTISRDN SKN ILYLQMNSLR AEDTAVYYC ATLAAAFDYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVQSGAEVVP GASVKVSCAASGYTFIDYNNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNSGGAGY NQKPKGRVTMTITDSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARLCYDDYDDWYF DYWGQGTIVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHPKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
43	6.147-AbL- Ab5 LC NA	TCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAG ACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGT CCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCCTGGTGGTATA CGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATC GAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCG GAGATGAAGCCGACTACTATTGTCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACC ACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCCTCGGGCAGCCCA AGGCTGCGCCATCGGTCACCTCTGTTCCACCTGACATTCAGATGACTC AGTCGCCCTTCGTCATTGAGCGCGTCGGTGGGAGATCGGGTCACGATTA CTTGTCGGGCATCGCAAGACATCTCGAACTATTTGAATTGGTACCAGC AAAAGCCTGGTAAAGCGCCCAAACCTTCTTATCTACTATACGTCCCGCC TCCTCTCGGGCGTCCCGTCAAGGTTTAGCGGATCGGGAAGCGGGACG GATTTCACACTGACGATTTCACTACTTCAGCCCGAAGATTTCCGCCACC TATTACTGTCAGCAAGGAGACACCCTGCCATACACTTTTGGCGGTGGG ACAAAGGTCGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAG AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGT
44	6.147-AbL- Ab5 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCCGNNIGSKSYHWYQOKPGQAPVLVVYD DSDRPSSEIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVF GGGTRLTVLGQPKAAPSVTLFPPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQD ISNYLNWYQOKPGKAPKLLIYVTSRLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDFATYYCQQCDIERHFFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
45	6.147-Abs- Ab5K G2 NA	CAGGTGCAGCTTGTCTGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAG ATCACTCCGGCTTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGT GGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGT AAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGT ACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATT GTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGG TCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGGAGGTGCAGTCTGTG CAGTCCGGAGCCGAGGTGGTGCAGCCTGGGGCATCCGTCAAAGTCTC GTGCGCCGCGTCAGGGTACACATTACCGACTATAACATGCATTGGGT CCGGCAGGCTCCCGGTGAGGGGCTGGAGTGGATGGGGGAAATCAATC CGAACTCCGGAGGGGCGAGGATACAATCAAAAGTTTAAGGGACGCGTA ACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGCGTATATGGAGCTCAG AAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTACTGTGCGAGACTGGG ATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTCGATGTATGGGGACAAGG GACGACGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCAGCAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTCT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCTC CAGCAACTTCGGCAGCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTC CTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA
46	6.147-Abs- Ab5K G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEW VAHFDGNSNKEYADPVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ATLAAATDYWGQGLVTVSSASTKGPEVOLVQSGAEVVPAGSVKVSC AASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNSCGAGYNOKFKGRV TMTIDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARLGYDDIYDDWYFDVWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVRKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
47	6.147-Abs- Ab5 LC NA	TCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAG ACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGT CCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCTGGTGGTATA CGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATC GAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCG GAGATGAAGCCGACTACTATTGTCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACC ACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCCTCGGGCAGCCCA AGGCTGCGCCAGACATTACAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGAGCG CGTCGGTGGGAGATCGGGTCACGATTACTTGTCTGGGCATCGCAAGAC ATCTCGAACTATTTGAATTGGTACCAGCAAAAGCCTGGTAAAGCGCCC AAACTTCTTATCTACTATACGTCCCGCCTCCTCTCGGGCGTCCCGTCAA GGTTTAGCGGATCGGGAAGCGGGACGGATTTCACACTGACGATTTTCAT CACTTCAGCCCGAAGATTCGCCACCTATTACTGTCAGCAAGGAGACA CCCTGCCATACACTTTTGGCGGTGGGACAAAGGTCGAAATCAAGCGTA CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGG TAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAA CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
48	6.147-Abs- Ab5 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKSVHWYQOKPGOAPVLVVYD DSDRPS ~~SEIPERFSGSNSGNTA~~ ILTI ~~SRVEAGDEADY~~ YCDVWDSSSDHYVF GGGTRLTVLGOPKAAPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLN WYQOKPGKAPKLLIY ~~YTSRDL~~ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQOGDTLPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
49	6.37-AbL- Ab23 G2 NA	CAGGTACAACCTGGTTCGAGTCAGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCCGGACG GTCGCTCAGGCTCAGCTGTGCTGCGTCAGGGTTCACCTTTTCGGGGTA TGGGATGCACTGGGTGCGCCAAGCACCGGGAAAAGGGCTTGAATGGG TCGCGGTCAATTCCTACGACGGGAACGACAAATACTACGGGACTCCG TAAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCGGGATAACGCCAAGAATACGTTG TATCTCCAGATGAATTCGTTGCGAGCAGAAGATACGGCCGTGTACTAT TGCGCGAGAGAGCTTCGCGTGTGTGGGGACAGGCTACTCTGGTGAC GGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTGGTGTTCCTTGGCCCC TGAGGTGCAGCTCGTACAGTCGGGTGCGGAAGTAAAGAAACCCGGCT CATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAGCCTCCGGGTTACCTTCACAGACT ACATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGGCAGGGCCCTTGAATGG ATGGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAACGAAAA GTTTAAGGGAAGGGTGACAATCAGGCGGATAAGAGCACCAGCACTG CATACTGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGTACT ATTGCGCGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTATTGGG GACAAGGAACGCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTCCCAG CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGT TGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC CGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTG GTCAGCGTCTCACCCTGTGTGACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGGAACCAAGTGTATC ACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACACCTCCCA TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CCGGGTAAA
50	6.37-AbL- Ab23 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEW VAVISYDGN ~~DKYVADSVKGR~~ FTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARELRVLEWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVQSGAEVKPGSS VKVSCKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGYINPVND ~~DIYNEKE~~ ~~KGR~~ VTITADKSTSTAYMELSSLRSED ~~AVYYCAR~~ SIYYVDAPFA ~~YWGQ~~ TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTS ~~GVHTFPAVLQSSGLYSLSSV~~ TPSSNFGTQTYTCNV ~~DHKPSNTKV~~ DKTVERKCCVECP ~~PCAPPVAGPSVFLFPPKPKD~~ TLMSRTPEVTCVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA ~~TKPREEQFNSTFRVVS~~ VLTVVH ~~QDW~~ LNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNV ~~FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK~~

SEQ ID NO:	説明	序列
51	6.37-AbL- Ab23 LC NA	GATATTGTGATGACCCAGACGCCGTTGTCACTGAGCGTCACACCCGGA CAGCCCGCGTCGATTAGCTGCAAATCGGGACAATCGCTTCTCCACTCG GACGGGAAAACGTATCTTTACTGGTATTTGCAAAAGCCAGGGCAGCCT CCCCAGTTTCTTATCTACGAAGTGTCGAACAGGTTTTCCAGAGTACCT GACCGATTCTCCGGATCAGGTAGCGGAACGGACTTCACTCTGCGCATC TCACGGGTCTGAAGCCGAGGATGTGGGCATCTACTACTGTATGCAGTCA ATTCAGTCTCCCGTGGACATTCGGTCAGGGGACCCAAGTAGAGATCAA GCGCACAGTGGCTGCTCCATCCGTCTTTATCTTCCCTCCAGACATTCAA ATGACACAGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGGGATCGCGTG ACAATCACGTGTCGGGCCAGCCAGGACATTTTCGAGCTACCTCAACTGG TATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTATCTACTCCAC CTCAAGGTTGAATTCCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGGTAGCGGATC AGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCCAGAAGATT CGCAACGTACTATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCTACGTTTGGTCA GGGCACTAAAGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
52	6.37-AbL- Ab23 LC AA	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSGOSLLHSDCKTYLYWYLQKPGQPP QFLIYEVSNRFSRVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCMOSIOLE WTFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPPDIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRAS QDISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYSTSRLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS LQPEDFATYYCQODIKHPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
53	Ab5K-AbL- 6.147 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGGTGCAGCCTGGGGC ATCCGTCAAAGTCTCGTGCGCCGCTCAGGGTACACATTCACCGACTA TAACATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGGTGAGGGGCTGGAGTGA TGGGGGAAATCAATCCGAACCTCCGGAGGGGCAGGATACAATCAAAAG TTTAAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGC GTATATGGAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTA CTGTGCGAGACTGGGATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTCGA TGTATGGGGACAAGGGACGACGGTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGA AAGGACCGTCGGTGTTCCCTTGGCCCCCTCAGGTGCAGCTTGTGAGGA GCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAGATCACTCCGGCTTTCATGC GCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTATGACATGCACTGGGTGAGA CAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCATCATCTTCTATGA TGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGTAAAAGGGAGGTTCACTA TTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGTACCTGCAGATGAACCTCGT TGCGAGCCGAAGATAACCGCGGTCTACTATTGTGCGACGCTCGCGGTG CGTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGGTCACCGTCTCTAGTGCCT CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCA CCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAC AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACC TGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTCACGTGCGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTTGTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTACACCTGCCCTCCCGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATACTACAA GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
54	Ab5K-AbL- 6.147 G2 AA	EVQLVQSGAEVQPGASVKVSCAASGYFTFDY ~~NYMH~~ WVRQAPGQGLEW MGEINPNSGAGY ~~NOKIK~~ GRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARLGY ~~DDIYDD~~ WYFDVWQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLVES GGGVVQPGRLRLSCAASGFTFS ~~RYDMH~~ WVRQAPGKGLEWVA ~~IFDYD~~ ~~SNKYADPVKGR~~ FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT ~~LAAAF~~ ~~DY~~ WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT ~~YTCNV~~ DH KPSNTKVDKTV ~~ERKCCVE~~ CP ~~PC~~ PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYITLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFC ~~SV~~ MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
55	Ab5K-Abs-6.147 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGGTGCAGCCTGGGGC ATCCGTCAAAGTCTCGTGCGCCGCGTCAGGGTACACATTACCGACTA TAACATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGGTCAGGGGCTGGAGTGA TGGGGGAAATCAATCCGAACTCCGGAGGGGCAGGATACAATCAAAAG TTTAAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGC GTATATGGAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTA CTGTGCGAGACTGGGATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTCGA TGTATGGGGACAAGGGACGACGGTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGA AAGGACCGCAGGTGCAGCTTGTGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAA CCCGGAAGATCACTCCGGCTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTT CGCGGTATGACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTG GAGTGGGTGGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCC GACCCGGTAAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAA TACGCTGTACCTGCAGATGAACCTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGT CTACTATTGTGCGACGCTCGCGGCTCGGTTTCGATTACTGGGGCCAAAG AACATTGGTCAACGCTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTT ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC CAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTC CTCTCCCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA
56	Ab5K-Abs-6.147 G2 AA	EVQLVQSGAEVVPQASVKVSCAASGYTFT DYNMH WVRQAPGQGLEW MGEINPNSG CAGYNQKFK GRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CAR LGYDDIYDD WYFDVWGQGITTVTVSSASTKGPPQVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFS RYDMH WVRQAPGKGLEWVA IFYDGSNKYYAD PVKGR FTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAT LAADF YWGQGT LTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVECP PCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNA TKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPM ~~LD~~ SDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
57	6.37-3x- Ab23 G2 NA	CAGGTACAACCTGGTTCGAGTCAGGTGGAGGCGTGGTCCAGCCCGGACG GTCGCTCAGGCTCAGCTGTGCTGCGTCAGGGTTACCTTTTCGGGGTA TGGGATGCACTGGGTGCGCCAAGCACCAGGAAAAGGGCTTGAATGGG TCGCGGTCAATTCCTACGACGGGAACGACAAATACTACGCGGACTCCG TAAAGGGAAGGTTCACAATCAGCCGGGATAACGCCAAGAATACGTTG TATCTCCAGATGAATTCGTTGCGAGCAGAAGATACGGCCGTGTACTAT TGCGCGAGAGAGCTTCGCGTGTGTGGGGACAGGGTACTCTGGTGAC AGTGAGCTCAGGGGGTGGCGGTTTCGGGCGGTGGAGGCTCGGGAGGTG GTGGATCCGAGGTGCAGCTCGTACAGTCGGGTGCGGAAGTAAAGAAA CCCGGCTCATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAAGCCTCCGGGTTACCTTC ACAGACTACATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGGCAGGGCCTT GAATGGATGGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACAGGAGTATAA CGAAAAGTTTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCGGATAAGAGCACCA GCACTGCATACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAG TCTACTATTGCGCGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTA TTGGGGACAAGGAACGCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGT AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCA AATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGAC CGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCTCCGACCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAACTACAAGACCACACCT CCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAA
58	6.37-3x- Ab23 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSQYCMHWVRQAPGKGLEW VAISYDGNDKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARERLVWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDDEYN EKFKGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSIYYDAPEAYW GQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNT KVDKTVRKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSSFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
59	6.37-3x- Ab23 LC NA	GATATTGTGATGACCCAGACGCCGTTGTCACTGAGCGTCACACCCGGA CAGCCCGCGTCGATTAGCTGCAAATCGGGACAATCGCTTCTCCACTCG GACGGGAAAACGTATCTTTACTGGTATTTGCAAAAGCCAGGGCAGCCT CCCCAGTTTCTTATCTACGAAGTGTCGAACAGGTTTTCCAGAGTACCT GACCGATTCTCCGGATCAGGTAGCGGAACGGACTTCACTCTGCGCATC TCACGGGTGCAAGCCGAGGATGTGGGCATCTACTACTGTATGCAGTCA ATTCAGCTCCCGTGGACATTCCGGTCAGGGGACCCAAGTAGAGATCAA GGGGGGTGGCGGTTTCGGGCGGTGGAGGCTCGGGAGGTGGTGGATCCG ACATTCAAATGACACAGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGGG ATCGCGTGACAATCACGTGTGCGGCCAGCCAGGACATTTTCGAGTACC TCAACTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTATC TACTCCACCTCAAGGTTGAATTCCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGGT AGCGGATCAGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCCA GAAGATTTTCGCAACGTACTATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCTACG TTTGGTCAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAT GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG CTTCAACAGGGGAGAGTGT
60	6.37-3x- Ab23 LC AA	DIVMTOTPLSLSVTPGQPASISC KSCQSLHSDCKTYLY WYLOKPGQPP QFLIY EVSNRIS RPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYC MOSIQLE WTF GQGTQVEIKGGGGSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVIT CRASODISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY STSRINS GVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYC QODIKHP TFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
61	6.147-2x- Ab5 G2 NA	CAGGTGCAGCTTGTCTGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAG ATCACTCCGGCTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGT GGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGT AAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGT ACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATT GTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGG TCACAGTGAGCTCAGGCGGTGGAGGCTCGGGAGGTGGTGGATCCGAG GTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCATC CGTCAAAGTCTCGTGCAAGGCGTCAGGGTACACATTACCCGACTATAA CATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGGTCAGGGGCTGGAGTGGATGG GGGAAATCAATCCGAACTCCGGAGGGGCGAGGATACAATCAAAAGTTT AAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGCGTA TATGGAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGTCTATTACTG TGCGAGACTGGGATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTTCGATGT ATGGGGACAAGGGACGACGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGG GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGA GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAA CGTAGATCACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGATTGAGC GCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCCAAGCACCACTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA TCTCCCGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTT CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAAGGCTGACGTTGACCGG CAAGGAGTACAAGTGCAGGTCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACA CCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCTCCGGGTAAA
62	6.147-2x- Ab5 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEW VAHFFYDGSNKYYADPVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ATLAAAFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFIDYNNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNSGCAQYNQKE KGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARLGYDDIYDDWYFDV WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDPHKPS NTKVDKTVRKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSIVLVV HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSK LTVDKSRWQOGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
63	6.147-2x- Ab5 LC NA	TCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAG ACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGT CCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCCTGGTGGTATA CGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATC GAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCG GAGATGAAGCCGACTACTATTGTGAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACC ACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCTTGGGCGGTGGAG GCTCGGGAGGTGGTGGATCCGACATTGAGATGACTCAGTCGCCTTCGT CATTGAGCGCGTTCGGTGGGAGATCGGGTCACGATTACTTGTGCGGCAT CGCAAGACATCTCGAACTATTTGAATTGGTACCAGCAAAAGCCTGGTA AAGCGCCCAAACCTTCTTATCTACTATACGTCCCGCCTCCTCTCGGGCG TCCCGTCAAGGTTTAGCGGATCGGGAAGCGGGACGGATTTCAACTG ACGATTTCACTACTCAGCCCGAAGATTTGCCACCTATTACTGTGAG CAAGGAGACACCCTGCCATACACTTTTGGCGGTGGGACAAAGGTGCA AATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCT GATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGGACAGCA AGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
64	6.147-2x- Ab5 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKSVHWYQOKPGQAPVLVVYD DSDRPS EIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQYWDSSSDHNVF GGGTRLTVLGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASODISN YLNWYQOKPGKAPKLLIYVTSRLSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPED FATYYCQOCDILPVLTGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLS KADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
65	6.147-AbL- Ab23 G2 NA	CAGGTGCAGCTTGTCTGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAG ATCACTCCGGCTTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGT GGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGT AAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGT ACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATT GTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGG TCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTCGGTGTTCCTTGG CCCCTGAGGTGCAGCTCGTACAGTCGGGTGCGGAAGTAAAGAAACCC GGCTCATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAAGCCTCCGGGTTACCTTCACA GACTACATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGGCAGGGCCTTGA ATGGATGGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAACG AAAAGTTTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCGGATAAGAGCACCAGC ACTGCATACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGTC TACTATTGCGCGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTATT GGGGACAAGGAACGCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAA ATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCCACGACACCTGTGGCAGGACC GTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG ACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGCACAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACACCTC CCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA
66	6.147-AbL- Ab23 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEW VAHFDGSNKKYYADPYKGRFTISRDNLSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ATLAAAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPEVOLVQSGAEVKKPGS SVKVSCKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGVINPYNDDTEYNEK FKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYVYDAPEAYWGQ GTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVKRCCKVECPPEPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTWVHQD WLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
67	6.147-AbL- Ab23 LC NA	TCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAG ACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGT CCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCCTGGTGGTATA CGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATC GAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCG GAGATGAAGCCGACTACTATTGTGAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACC ACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCCTCGGGCAGCCCA AGGCTGCGCCATCGGTCACTCTGTTCCACCTGACATTCAAATGACAC AGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGGGATCGCGTGACAATCA CGTGTGGGGCCAGCCAGGACATTTGAGCTACCTCAACTGGTATCAGC AGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTATCTACTCCACCTCAAGG TTGAATTCCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGGTAGCGGATCAGGAACC GACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCCAGAAGATTTGCAACG TACTATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCTACGTTTGGTCAGGGCACT AAAGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT
68	6.147-AbL- Ab23 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQOKPGQAPVLVVYD DSDRPS EIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCYWDSSSDHVF GGGTRLTVLGOPKAAPSVTLFPDQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQD ISSYLNWYQOKPGKAPKLLIYSTRLN SGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQODIKHPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
69	Ab5-Abs-6.147 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC ATCCGTCAAAGTCTCGTGCAAGGCGTCAGGGTACACATTACCGACTA TAACATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGGTCAGGGGCTGGAGTGGA TGGGGGAAATCAATCCGAACCTCCGGAGGGGCAGGATACAATCAAAAG TTTAAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGC GTATATGGAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTA CTGTGCGAGACTGGGATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTCTGA TGTATGGGGACAAGGGACGACGGTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGA AAGGACCGCAGGTGCAGCTTGTGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAA CCCGGAAGATCACTCCGGCTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTT CGCGGTATGACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTG GAGTGGGTGGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCC GACCCGTTAAAAGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAA TACGCTGTACCTGCAGATGAACCTCGTTGCGAGCCGAAGATACCGCGGT CTACTATTGTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTAGATTACTGGGGCCAAGG AACATTGGTCAACGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTT CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCTCTGACAGCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGCTT ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTC CAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTC CTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCT GAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGAGAGAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA
70	Ab5-Abs-6.147 G2 AA	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEW MGEINPNSGCAQYNOKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARLCYDDIDDDWYFDVWGQGTITVTVSSASTKGPQVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVAHFDGSNKYYAD PVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLAAAFDYWGQGT LTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVERRKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
71	Ab5-Abs-6.147 LC NA	GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGAGCGCGTCGGTGGGA GATCGGGTCACGATTACTTGTCTGGGCATCGCAAGACATCTCGAACTAT TTGAATTGGTACCAGCAAAAGCCTGGTAAAGCGCCCAAACCTTCTTATC TACTATACGTCCCGCCTCCTCTCGGGCGTCCCGTCAAGGTTTAGCGGA TCGGGAAGCGGGACGGATTTCACACTGACGATTTTCATCACTTCAGCCC GAAGATTTCCGCACCTATTACTGTCTAGCAAGGAGACACCCTGCCATAC ACTTTTGGCGGTGGGACAAAGGTCGAAATCAAGCGCACAGTGGCTGC TCCATCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCCGG ACAGACGGCGGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGT CAGTCCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAAGTCTGGTGG TATACGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCG GATCGAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAG GCCGGAGATGAAGCCGACTACTATTGTCTAGGTGTGGGATTCCAGCTCC GACCACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGGCTTACCGTCTAGGTTCAG CCCAAGGCCAACCCCACTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAG CTCCAAGCCAACAAGGCCACACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTAC CCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGT ACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGGAAAGTCC CACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGA GAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
72	Ab5-Abs-6.147 LC AA	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDISNYLNWYQOKPGKAPKLLIYY TSRELSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQCDITLPIYIFGG GTKVEIKRTVAAPSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSYHWYQ QKPGQAPVLVYDDSDRFSSEIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYY CQVWDSSSDHYVFGGGTRLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPE QWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:	説明	序列
73	Ab5-AbL- 6.147 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGGGC ATCCGTCAAAGTCTCGTGCAGGCGTCAGGGTACACATTCACCGACTA TAACATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGGTGAGGGCTGGAGTGA TGGGGGAAATCAATCCGAACCTCCGGAGGGGCAGGATACAATCAAAAG TTTAAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGC GTATATGGAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTA CTGTGCGAGACTGGGATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTCGA TGTATGGGGACAAGGGACGACGGTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGA AAGGACCGTCCGTGTTCCCTTGGCCCTCAGGTGCAGCTTGTGAGA GCGGTGGAGGGGTGGTACAACCCGGAAGATCACTCCGGCTTTCATGC GCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTATGACATGCACTGGGTGAGA CAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCATCATCTTCTATGA TGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGTAAAGGGAGGTTCACTA TTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGTACCTGACCTGAACCTCGT TGCGAGCCGAAGATAACCGCGGTCTACTATTGTGCGACGCTCGCGGCTG CGTTCGATTACTGGGGCCAAGGAACATTGGTCACCGTCTCTAGTGCCT CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCA CCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAC AGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACC TGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGTGGTGGACGT GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGAGGAGGAGGATCAAC AGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAAGTCTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAGCAACTACAA GACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAG CAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
74	Ab5-AbL- 6.147 G2 AA	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEW MGEINPNSCGAGYNOKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARLGYDDIYDDWYFDVWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLVES GGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVAHIEDG SNKYADPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLAAAF DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVVPSSNFGTQTYTCNVDH KPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSILT VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPMLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
75	Ab5-AbL-6.147 LC NA	GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGAGCGCGTCGGTGGGA GATCGGGTCACGATTACTTGTGGGCATCGCAAGACATCTCGAACTAT TTGAATTGGTACCAGCAAAAGCCTGGTAAAGCGCCCAAACCTTCTTATC TACTATACGTCCCGCCTCCTCTCGGGCGTCCCGTCAAGGTTTAGCGGA TCGGGAAGCGGGACGGATTTCACACTGACGATTTTCATCACTTCAGCCC GAAGATTTGCCACCTATTACTGTGAGCAAGGAGACACCCTGCCATAC ACTTTTGGCGGTGGGACAAAGGTCGAAATCAAGCGCACAGTGGCTGC TCCATCCGTCTTTATCTTCCCTCCATCATACGTGCTCACTCAGCCGCC AGCGTATCGGTGGCTCCCGGACAGACGGCGCGAATCACGTGCGGTGG GAACAATATCGGCTCCAAGTCAGTCCATTGGTATCAACAGAAACCTGG TCAGGCACCAGTCTTGGTGGTATACGATGACTCGGACAGGCCCTCGGA GATTCCGGAACGCTTCTCCGGATCGAATTCGGGGAACACAGCGACCTT GACGATCAGCAGAGTGGAGGCCGGAGATGAAGCCGACTACTATTGTC AGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTCGTATTTGGAGGTGGGACAC GGCTTACCGTCTAGGTGAGGAGCTCCAAGCCAACAAGGCCACACTAGTGT TCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAACAAGGCCACACTAGTGT GTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGG CAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCC AAACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGAC GCCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGC ATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTACAGAATGTTCA
76	Ab5-AbL-6.147 LC AA	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASODISNYLNWYQOKPGKAPKLLIYV TSRLLES GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQOQDITIPYIFGG GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKS VHWYQOKPGQAPVLVYDDSDRPS EIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EADYYCQVWDSSSDHVA FGGGTRLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYL SLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:	説明	序列
77	Ab23-2x- 6.37 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTACAGTCGGGTGCGGAAGTAAAGAAACCCGGCTC ATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAGCCTCCGGGTTCACCTTCACAGACTA CATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGGCAGGGCCTTGAATGGAT GGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAACGAAAAGT TTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCGGATAAGAGCACCAGCACTGCA TACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGTCTACTAT TGCGCGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTATTGGGA CAAGGAACGCTGGTCACAGTGAGCTCAGGCGGTGGAGGCTCGGGAGG TGGTGGATCCCAGGTACAACCTGGTCGAGTCAGGTGGAGGCGTGGTCC AGCCCGGACGGTCGCTCAGGCTCAGCTGTGCTGCGTCAGGGTTACCT TTTCGGGGTATGGGATGCACTGGGTGCGCCAAGCACCGGAAAAAGGG CTTGAATGGGTCGCGGTCAATTCCTACGACGGGAACGACAAATACTAC GCGGACTCCGTAAAGGGAAGGTTACAATCAGCCGGGATAACGCCAA GAATACGTTGTATCTCCAGATGAATTCGTTGCGAGCAGAAGATACGGC CGTGTAATTTGCGCGAGAGAGCTTCGCGTGTGTGGGGACAGGGTAC TCTGGTGACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC CCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCA GCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGA GTGCCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCT CTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCC AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTCCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGATACAAGT GCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGC TCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A
78	Ab23-2x- 6.37 G2 AA	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWM GYINPYNDDEYNEKEKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCA RSDYYDAPFAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNDRYYAD SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELRVTVWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKT VERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTIVVHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
79	Ab23-2x- 6.37 LC NA	GACATTCAAATGACACAGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGG GATCGCGTGACAATCACGTGTCGGGGCCAGCCAGGACATTTTCGAGCTAC CTCAACTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTAT CTACTCCACCTCAAGGTTGAATTCCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGG TAGCGGATCAGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCC AGAAGATTTCGCAACGTACTATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCTAC GTTTGGTCAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGGGCGGTGGAGGCTCGG GAGGTGGTGGATCCGATATTGTGATGACCCAGACGCCGTTGTCACTGA GCGTCACACCCGGACAGCCCGCGTCGATTAGCTGCAAATCGGGACAA TCGCTTCTCCACTCGGACGGGAAAACGTATCTTTACTGGTATTTGCAA AAGCCAGGGCAGCCTCCCCAGTTTCTTATCTACGAAGTGTGCAACAGG TTTTCCAGAGTACCTGACCGATTCTCCGGATCAGGTAGCGGAACGGAC TTCACCTCTGCGCATCTCACGGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGCATCTAC TACTGTATGCAGTCAATTCAGCTCCCGTGGACATTCGGTCAGGGGACC CAAGTAGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT
80	Ab23-2x- 6.37 LC AA	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDSSYLNWYQOKPGKAPKLLIYS TSRLNSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQODIKHIFGQGT KVEIKGGGGSGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCSKSCQSLHSDGK LYLYWYLQKPGQPPQFLIYVYSNRFSRVPDRFSGSGSGTDFLTRISRVEAE DVGIIYYCMOSIOLPWTIFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
81	Ab23-AbL- 6.147 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTACAGTCGGGTGCGGAAGTAAAGAAAACCCGGCTC ATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAGCCTCCGGGTTACCTTCACAGACTA CATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGGCAGGGCCTTGAATGGAT GGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAACGAAAAGT TTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCGGATAAGAGCACCAGCACTGCA TACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGTCTACTAT TGCGCGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTATTGGGGA CAAGGAACGCTGGTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTC GGTGTTCCTTGGCCCCCTCAGGTGCAGCTTGTCGAGAGCGGTGGAGG GGTGGTACAACCCGGAAGATCACTCCGGCTTTCATGCGCAGCATCCGG TTTTACATTTTCGCGGTATGACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGG AAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCATCATCTTCTATGATGGGTCCAATAA GTACTACGCCGACCCGGTAAAAGGGAGGTTCACTATTAGCCGCGACA ACTCGAAGAATACGCTGTACCTGCAGATGAACTCGTTGCGAGCCGAA GATACCGCGGTCTACTATTGTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGATTAC TGGGGCCAAGGAACATTGGTCAACGCTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGC CCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGGT ACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTTC CCAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAA ATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACC GTCAGTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAG ACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTTCCG TGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGCAACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCAAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAG CCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTC CCATGCTGGAATCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCG TGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA
82	Ab23-AbL- 6.147 G2 AA	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWM GYINPYNDDEYNEKFKGRVITADKSTSTAYMELSSLRSEDYVYYCA RSIYYDAPFAFWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWVAIFDYDGSNKYYA DPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLAAAFDWWGQ TLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKV DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPAIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSYMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
83	Ab23-AbL- 6.147 LC NA	GACATTCAAATGACACAGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGG GATCGCGTGACAATCACGTGTCGGGCCAGCCAGGACATTTTCGAGCTAC CTCAACTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTAT CTACTCCACCTCAAGGTTGAATTCCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGG TAGCGGATCAGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCC AGAAGATTTTCGAAACGTAATTTGCCAGCAAGATATCAAGCACCCCTAC GTTTGGTCAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGCGCACAGTGGCTGCTCC ATCCGTCTTTATCTTCCCTCCATCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGC GTATCGGTGGCTCCCGACAGACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAA CAATATCGGCTCCAAGTCAGTCCATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCA GGCACCAGTCCTGGTGGTATACGATGACTCGGACAGGCCCTCGGAGA TTCCGGAACGCTTCTCCGATCGAATTCGGGGAACACAGCGACCTTGA CGATCAGCAGAGTGGAGGCCGGAGATGAAGCCGACTACTATTGTCAG GTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGG CTTACCGTCTAGGTACAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCACTCTGTTT CCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAACAAGGCCACACTAGTGTGT CTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTGGCCTGGAAGGCA GATGGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCAAACCTCCAA ACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGC CCGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCAT GAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
84	Ab23-AbL- 6.147 LC AA	DIOMTQSPSSLASVGDRTTITCRASODISSYINWYQOKPGKAPKLLIYS TSRLNSGVPSRFSGSGSGTDFLTIISSLQPEDFATYYCQODIKHETFGOGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH WYQOKPGQAPVLVYVYDDSDRPESEIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA DYVCQVVDSSSDHVVYFGGGTRLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO:	説明	序列
85	5.80-AbL- Ab23 G2 NA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGA GTCTCTGAAGATCTCTGTAAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTA CTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCCGGAAAGGCCCTGGAGTGGA TGGGGATCATCTATCCTGGTGAAGTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCT TCCAAGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCGCCT ACCTGCAGTGGAGCAGCCTGACGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACT GTGCGAGACAGGGAGAGAGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCGT GTCACGGTCTCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTCGGTGTTCCCTTG GCCCCGTGAGGTGCAGCTCGTACAGTGGGTGCGGAAGTAAAGAAACC CGGCTCATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAGCCCTCCGGGTTACCTTCAC AGACTACATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGGCAGGGCCTTG AATGGATGGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAAC GAAAAGTTTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCGGATAAGAGCACCAG CACTGCATACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGT CTACTATTGCGGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTAT TGGGGACAAGGAACGCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACCTT CCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGT AGATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCA AATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGAC CGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGTTC GTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACACACCT CCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAA
86	5.80-AbL- Ab23 G2 AA	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWM GIYPCGSDTRYSPSEOCQVTISADKSISTAYLQWSSLTASDTAMYYCAR QGESFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDDEYNEKFK GRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSIYYDAFAYWGQGT LTVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVKRCCKVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
87	5.80-AbL- Ab23 LC NA	CAGTCAGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCA GAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAG ATTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCAAAC TCCTCATCTATGATTACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGAT TCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGC TCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAACA GCCTGAGTGGTTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCC TCGGGCAGCCCAAGGCTGCGCCATCGGTCACTCTGTTCCACCTGACA TTCAAATGACACAGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGGGATC GCGTGACAATCACGTGTGCGGCCAGCCAGGACATTTGAGCTACCTCA ACTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTATCTAC TCCACCTCAAGGTTGAATTCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGGTAGC GGATCAGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCCAGAA GATTCGCAACGTAATAATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCTACGTTT GGTCAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT
88	5.80-AbL- Ab23 LC AA	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISC TGSSSNICADYDVH WYQQLPGTAPKLLI Y YDYSNRFS GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC QSYDNSLSC YVVF GGG TKL TVLG QPKA APSVTLFPPDIOMTQSPSSLSASVGDRVTITC R ASQDISSYLN WYQ QKPGKAPKLLIY STSRINS GVP SRFSGSGSGTDF TLTI SSLQPEDFATYYC QODIKCP IFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STYSLSS TLT LSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
89	Ab23-AbL- 5.80 G2 NA	GAGGTGCAGCTCGTACAGTCGGGTGCGGAAGTAAAGAAAACCCGGCTC ATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAGCCTCCGGGTTCACCTTCACAGACTA CATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGGCAGGGCCTTGAATGGAT GGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAACGAAAAGT TTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCGGATAAGAGCACCAGCACTGCA TACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGTCTACTAT TGC GCGAGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTATTGGGA CAAGGAACGCTGGTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCGTC GGTGTTCCTTGGCCCTGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGA GGTAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTG GATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGCGCCAGATGCCCC GGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA CCAGATACAGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACA AGTCCATCAGCACCGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGACGGCCTCG GACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGACAGGAGAGAGCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGG CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTT CCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGT AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCA AATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGAC CGTCAGTCTTCTCTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA TAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCC GTGTGGTCAGCGTCTCACC GTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACCT CCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAA
90	Ab23-AbL- 5.80 G2 AA	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTFTDYMHWVRQAPGQGLEWM GYINPYNDILEYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCA RSYVYDAPEAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPEVOLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGITYPGDSITRYSE SFOGQVTISADKSISTAYLQWSSLTASDTAMYYCARQGLSEFDYWGQGL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDK TVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
91	Ab23-AbL-5.80 LC NA	GACATTCAAATGACACAGTCGCCCTCCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGG GATCGCGTGACAATCACGTGTCGGGCCAGCCAGGACATTTTCGAGCTAC CTCAACTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAAGCGCCGAAGCTGCTTAT CTACTCCACCTCAAGGTTGAATTCCGGAGTACCCTCAAGATTTTCGGG TAGCGGATCAGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTGCAGCC AGAAGATTTTCGCAACGTACTATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCCCTAC GTTTGGTCAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGCGCACAGTGGCTGCTCC ATCCGTCTTTATCTTCCCTCCACAGTCAGTGCTGACGCAGCCGCCCTCA GTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAG CAGCTCCAACATCGGGGCAGATTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCT TCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGATTACAGCAATCGGCC CTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGC CTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTA CTGCCAGTCCTATGACAACAGCCTGAGTGGTTATGTGGTATTCGGCGG AGGGACCAAGCTGACCGTCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTG TCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTCCAAGCCAACAAGGCCA CACTAGTGTGTCTGATCAGTGACTTCTACCCGGGAGCTGTGACAGTGG CCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACC AAACCTCCAAACAGAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCT GAGCCTGACGCCCGAGCAGTGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCC AGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCTACA GAATGTTCA
92	Ab23-AbL-5.80 LC AA	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY TSRLNSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGDTLPYTFGGG KVEIKRTVAAPSVFIFPPQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC YHWYQQLPGTAPKLLIYDYSNREGVPDFRFGSKSGTSASLAITGLQAE EADYYCQSYDNSESTYAFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQA NKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSY LSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
93	Vk1 前導序列	MDMRVPAQLLGLLLWLRGARC
硬化蛋白 mAb AA 序列		
94	Ab5 及 Ab5K VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY TSRLNSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGDTLPYTFGGG TKVEIK
95	Ab5 VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYNMHWVRQAPGGLEW MGEINPNSGGAGYNQKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARLGYDDIYDDWYFDVWGQGTITVTVSS
96	Ab5K VH	EVQLVQSGAEVQPGASVKVSCAASGYTFDYNMHWVRQAPGGLEW MGEINPNSGGAGYNQKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARLGYDDIYDDWYFDVWGQGTITVTVSS
97	Ab5 及 Ab5K VL CDR1	RASQDISNYLN
98	Ab5 及 Ab5K VL CDR2	YTSRLLS
99	Ab5 及 Ab5K VL CDR3	QQGDTLPYT
100	Ab5 及 Ab5K VH CDR1	DYNMH
101	Ab5 及 Ab5K VH CDR2	EINPNSGGAGYNQKFKG
102	Ab5 及 Ab5K VH CDR3	LGYYDDIYDDWYFDV
103	Ab23 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY SRLNSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQDIKHPTFGQGTK VEIK

SEQ ID NO:	説明	序列
104	Ab23 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFTFTDYIMHWVRQAPGQGLEWM GYINPYNDDTEYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR SIYYDAPFAYWGQGT LTVSS
105	Ab23VL CDR1	RASQDISSYLN
106	Ab23VL CDR2	STSRLNS
107	Ab23VL CDR3	QQDIKHPT
108	Ab23VH CDR1	DYIMH
109	Ab23VH CDR2	YINPYNDDTEYNEKFKG
110	Ab23VH CDR3	SIYYDAPFAY
111	13F3 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQQKPGTAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLT TISSLQPEDFATYYCQQANSFPFT FGPGTKVDIK
112	13F3 VH	QVQLVQSGTEVKKPGASMKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEW MGIINPSGDSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTNTVYMELSSLRSED TAMYYC ARDVEVRGISHFDYWGQGT LTVSS
113	13F3 VL CDR1	RASQGISNWL
114	13F3 VL CDR2	AASSLQS
115	13F3 VL CDR3	QQANSFPFT
116	13F3 VH CDR1	SYMH
117	13F3 VH CDR2	IINPSGDSTSYAQKFQG
118	13F3 VH CDR3	DVEVRGISHFDY
119	20C3.1 VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMI YEVSYRPSGVSNRFSGSGSGTASLTISGLQPEADYYC SSYAISSTLVFG GGTKMTVLG
120	20C3.1 VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI SDSGSTNYPNPSLKSRIPIVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARWQLA HDAFDIWGQGT MTVSS
121	20C3.1 VL CDR1	TGTSSDVGGYNYVS
122	20C3.1 VL CDR2	EVSYRPS
123	20C3.1 VL CDR3	SSYAISSTLV
124	20C3.1 VH CDR1	SYWS
125	20C3.1 VH CDR2	YISDSGSTNYPNPSLKS
126	20C3.1 VH CDR3	WQLAHDAFDI
127	38B12.1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQTISNYLNWYQQKPGKAPNLLIYA ASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFLT TISSLQPEDFGTYCQQSFSTPITFGQGT RLEIK
128	38B12.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFINYYMYWVRQAPGQGLEW MGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCA REDTAMAYFDYWGQGT LTVSS
129	38B12.1 VL CDR1	RASQTISNYLN
130	38B12.1 VL CDR2	AASGLQS
131	38B12.1 VL CDR3	QQSFSTPIT
132	38B12.1 VH CDR1	NYYMY
133	38B12.1 VH CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
134	38B12.1 VH CDR3	EDTAMAYFDY

SEQ ID NO:	説明	序列
135	46H1 VL	DIQMTQSPASVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYN TFSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGT KVDMK
136	46H1 VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI YYSGSTSYNPSLKSRTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLELE AFDIWGQGTMTVTVSS
137	46H1 VL CDR1	RASQGISSWLA
138	46H1 VL CDR2	NTFSLES
139	46H1 VL CDR3	QQANSFPFT
140	46H1 VH CDR1	SIYYWS
141	46H1 VH CDR2	YIYYSGSTSYNPSLKS
142	46H1 VH CDR3	DLELEAFDI
143	2B8.1 VL	NFMLTQPHSVSESPGKTVAISCTRNSGSIASNSVQWYQQRPGSSPTTVIFE DNQRPSGVPDRFSGSIDSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSNNWVF GGGTKLTVL
144	2B8.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGSRSLRSCAASGFTFSSYVMHWVRQAPGKGLEWV AVIWDGSKNYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AREGYDYGEDYIIYYGMDVWGQGTITVTVSS
145	2B8.1 VL CDR1	TRNSGSIASNSVQ
146	2B8.1 VL CDR2	EDNQRPS
147	2B8.1 VL CDR3	QSYDSNNWV
148	2B8.1 VH CDR1	SYVMH
149	2B8.1 VH CDR2	VIWYDGSNKYYADSVKG
150	2B8.1 VH CDR3	EGYDYGEDYIIYYGMDV
151	8G2.1 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISNWLAWYQQKPGKVPKLLIYA ASYLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYSCQQANSFPFTFGPGT KVDIK
152	8G2.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYDINWVRQATGGGLEWM GWMNPNSGKTGYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDYAVYYC AREEEYYESGSLFYYYGLDVWGQGTITVTVSS
153	8G2.1 VL CDR1	RASQDISNWL
154	8G2.1 VL CDR2	AASYLQS
155	8G2.1 VL CDR3	QQANSFPFT
156	8G2.1 VH CDR1	SYDIN
157	8G2.1 VH CDR2	WMNPNSGKTGYAQKFQG
158	8G2.1 VH CDR3	EEYYYESGSLFYYYGLDV
159	19D11.1 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGDNIGSISVHWYQQKPGQAPVLLVYDD SDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISWVEAGDEADYYCQVWDSSIDHPVLF GGGTKLTVL

SEQ ID NO:	説明	序列
160	19D11.1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQATGKGLEWV SAIGTAGDTYYAGSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRVGDТАVYYCAR SWGEGNYYFYYGMDVWGQGTТTVTVSS
161	19D11.1 VL CDR1	GGDNIGSISVH
162	19D11.1 VL CDR2	DDSDRPS
163	19D11.1 VL CDR3	QVWDSSIDHPVL
164	19D11.1 VH CDR1	SYDMH
165	19D11.1 VH CDR2	AIGTAGDTYYAGSVKG
166	19D11.1 VH CDR3	SWGEGNYYFYYGMDV
167	34H3.1 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGINTWLAWYQQKPGKAPKLLIYV ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSDSFPWTFGPGT KVEIT
168	34H3.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTLTELSMHWVRQAPGKGLEW MGGFDPEDGETIYVQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDТАVYYC ATDLGYGSGNSYYYYSGMDVWGQGTТTVTVSS
169	34H3.1 VL CDR1	RASQGINTWLA
170	34H3.1 VL CDR2	VASSLQS
171	34H3.1 VL CDR3	QQSDSFPWT
172	34H3.1 VH CDR1	ELSMH
173	34H3.1 VH CDR2	GFDPEDGETIYVQKFQG
174	34H3.1 VH CDR3	DLGYGSGNSYYYYSGMDV
175	27H6.1 VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLNSVDGSTNLDWYLQKPGQSPQ LLIYTLASYRASGVPDRFSGSGSGTDFLTKISRVEAEDVGYYCMQRIEFPL TFGGGTKVEIK
176	27H6.1 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVS YISSGSSIIYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRDEDТАVYYCARE RYYGDTPFDYWGQGTЛTVTVSS
177	27H6.1 VL CDR1	RSSQSLNSVDGSTNLD
178	27H6.1 VL CDR2	TLASYRAS
179	27H6.1 VL CDR3	MQRIEFPLT
180	27H6.1 VH CDR1	SYSMN
181	27H6.1 VH CDR2	YISSGSSIIYADSVKG
182	27H6.1 VH CDR3	ERYYGDTPFDY
183	42F4HZ VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITTCRASSVTSSYLNWYQQKPGKAPKLLIYS TSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYDFFPSTFGGGT KVEIK
184	42F4HZ VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQRLEW MGDINPYNDTITYNHKFKGRVTITRDTASTAYMELSSLRSEDТАVYYC ARETAVITTNAMDYWGQGTТTVTVSS

SEQ ID NO:	説明	序列
185	42F4HZ VL CDR1	RASSSVTSSYLN
186	42F4HZ VL CDR2	STSNLAS
187	42F4HZ VL CDR3	QQYDFFPST
188	42F4HZ VH CDR1	DYYMN
189	42F4HZ VH CDR2	DINPYNDDTTYNHKFKG
190	42F4HZ VH CDR3	ETAVITTNAMDY
191	42F4MU VL	QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTCRASSSVTSSYLNWYQQKPGSSPKLWIY STSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYCQQYDFFPSTFGG GTKLEIK
192	42F4MU VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGESLEWI GDINPYNDDTTYNHKFKGKATLTVDKSSNTAYMQLNSLTSEDSAVYYCA RETAVITTNAMDYWGQGTSTVTVSS
193	42F4MU VL CDR1	RASSSVTSSYLN
194	42F4MU VL CDR2	STSNLAS
195	42F4MU VL CDR3	QQYDFFPST
196	42F4MU VH CDR1	DYYMN
197	42F4MU VH CDR2	DINPYNDDTTYNHKFKG
198	42F4MU VH CDR3	ETAVITTNAMDY
199	13C7MU VL	DIQMTQITSSLSASLGDRVSI SCRASQDISNYLNWYQQKPDGTFKLLIFYTS RLLSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIYNLEQEDFATYFCQQGDTLPYTFGGG TKLEIK
200	13C7MU VH	EVQLQQSGPELMKPGASVKMSCKASGYTFTDYNMHWVKQNGKLTLEW IGEINPNSGGAGYNQKFKGKATLTVDKSSNTAYMELSLTSEDSAVYYCA RLGYDDIYDDWYFDVWGAGTTTVTVSS
201	13C7MU VL CDR1	RASQDISNYLN
202	13C7MU VL CDR2	YTSRLLS
203	13C7MU VL CDR3	QQGDTLPYT
204	13C7MU VH CDR1	DYNMH
205	13C7MU VH CDR2	EINPNSGGAGYNQKFKG
206	13C7MU VH CDR3	LGYYDDIYDDWYFDV
207	13C7Rat VL	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKRLIYY TSRLLSGVPSRFSGSGSGTDYSLISSESEDFAMYYCQQGDTLPYTFGGG TKLELK
208	13C7Rat VH	EVQLQQSGPELQRPASVKLSCKASGYTFTDYNMHWVKQSHGKSLEWI GEINPNSGGAGYNQKFKGKATLTADKSSNTAYMELSLTSEDSAVYYCA RLGYDDIYDDWYFDVWGQGTITVTVSS
209	13C7Rat VL CDR1	RASQDISNYLN

SEQ ID NO:	説明	序列
210	13C7Rat VL CDR2	YTSRLLS
211	13C7Rat VL CDR3	QQGDTLPYT
212	13C7Rat VH CDR1	DYNMH
213	13C7Rat VH CDR2	EINPNSGGAGYNQKFKG
214	13C7Rat VH CDR3	LGYYDDIYDDWYFDV
215	13C7Hu VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPK LLIYYSRLSSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGD TLPYIFGGGTKVEIK
216	13C7Hu VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEW MGEINPNSGGAGYNQKFKGRVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYY CARLGYYDDIYDDWYFDVWGQGTTIVTSS
217	13C7Hu VL CDR1	RASQDISNYLN
218	13C7Hu VL CDR2	YTSRLLS
219	13C7Hu VL CDR3	QQGDTLPYT
220	13C7Hu VH CDR1	DYNMH
221	13C7Hu VH CDR2	EINPNSGGAGYNQKFKG
222	13C7Hu VH CDR3	LGYYDDIYDDWYFDV
DKK-1 mAb AA 序列		
223	11H10Hu VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQWVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCAWQEFFGQGTKLE IK
224	11H10Hu VH	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSNHWIHWVRQAPGKGLEWVS GINWNSGSRGYSDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR ERP VATGAFDIWGQGTTIVTSS
225	11H10Hu VL CDR1	RASQWVSSYLA
226	11H10Hu VL CDR2	DASNRAT
227	11H10Hu VL CDR3	AWQEF
228	11H10Hu VH CDR1	NHWIH
229	11H10Hu VH CDR2	GINWNSGSRGYSDSVKG
230	11H10Hu VH CDR3	ERP VATGAFDI
231	11H10Rat VL	DIRMTQSPASLSASLGETVNIECLASEDIYSDLAWYQQKPGKSPQLLIYNA NSLQNGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSQSEDVATYFCQQYNYPPTFGGG TKLELK
232	11H10Rat VH	EVQLVESGGGLVQPANSLKLSCAASGFTFSYAMAWVRQSPKKGLEWV ATIIYDGSSYYRDSVKGRFTISRDNKSTLYLQMDSLRSEDATATYYCAT GLGIATDYFDYWGQGVLTIVTSS
233	11H10Rat VL CDR1	LASEDIYSDLA
234	11H10Rat VL CDR2	NANSLQN

SEQ ID NO:	説明	序列
235	11H10Rat VL CDR3	QQYNNYPPT
236	11H10Rat VH CDR1	DYAMA
237	11H10Rat VH CDR2	TIYDGSSTYYRDSVKG
238	11H10Rat VH CDR3	GLGIATDYFDY
239	2.4.1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRDDLGFQKPGKAPKRLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPCSFQGT KLEFK
240	2.4.1 VH	QVQLMQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGGLEWM GWISADNGHTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC ARDGELNYYYYYGMVWGQGTITVTVSS
241	2.4.1 VL CDR1	RASQGIRDDL
242	2.4.1 VL CDR2	AASSLQS
243	2.4.1 VL CDR3	LQHNSYPCS
244	2.4.1 VH CDR1	SYGIS
245	2.4.1 VH CDR2	WISADNGHTNYAQKLQ
246	2.4.1 VH CDR3	DGELNYYYYYGMV
247	2.20.1 VL	DIVMTQTPLSLSVIPGPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQRPQPQL LIYEVSNRFSGVPHRLSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSIQVPW TFGQGTKVEIK
248	2.20.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDQWGGSPAGPWGQGTITVTVSS
249	2.20.1 VL CDR1	KSSQSLHSDGKTYLY
250	2.20.1 VL CDR2	EVSNRFS
251	2.20.1 VL CDR3	MQSIQVPWT
252	2.20.1 VH CDR1	SYGMH
253	2.20.1 VH CDR2	VISYDGSDKYYADSVKG
254	2.20.1 VH CDR3	DQWGGSPAGP
255	2.37.1 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQKPGQAPRLIYG ASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPITFGQGT RLEIK
256	2.37.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWV AVISYDGSDKYYADSVKGRFTFSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RELGIAASFDYWGQGTITVTVSS
257	2.37.1 VL CDR1	RASQSVSSNYLA
258	2.37.1 VL CDR2	GASSRAT
259	2.37.1 VL CDR3	QYQSSPIT
260	2.37.1 VH CDR1	SYGMH
261	2.37.1 VH CDR2	VISYDGSDKYYADSVKG
262	2.37.1 VH CDR3	ELGIAASFDY

SEQ ID NO:	説明	序列
263	2.40.1 VL	DIVMTQSPISLSPVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQL LIYEVSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSIQVPW TFGQGTKVEIK
264	2.40.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLGWV AVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RDLVDTAMPWGQGTITVTVSS
265	2.40.1 VL CDR1	KSSQSLHSDGKTYLY
266	2.40.1 VL CDR2	EVSNRFS
267	2.40.1 VL CDR3	MQSIQVPWT
268	2.40.1 VH CDR1	SYGMH
269	2.40.1 VH CDR2	VISYDGSDKYYADSVKG
270	2.40.1 VH CDR3	DLVDTAMP
271	2.41.1 VL	DIVMTQTPLSLSPVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQL LIYEVSNRFGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSKQLPFT FGPGTKVDIK
272	2.41.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGSDKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RAGYSLYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
273	2.41.1 VL CDR1	KSSQSLHSDGKTYLY
274	2.41.1 VL CDR2	EVSNRFS
275	2.41.1 VL CDR3	MQSKQLPFT
276	2.41.1 VH CDR1	SYGMH
277	2.41.1 VH CDR2	VISYDGSDKYYADSVKG
278	2.41.1 VH CDR3	AGYSLYYYYGMDV
279	2.47.1 VL	DIVMTQTPLSLPVPTEGPASISCRSSQSLDSDGDTYLDWYLQKPGQSPQ LLIYTLISYRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIEFPF TFGPGTKVDIK
280	2.47.1 VH	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWI GDIYYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD RAYGDYGGDYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
281	2.47.1 VL CDR1	RSSQSLDSDGDTYLD
282	2.47.1 VL CDR2	TLISYRAS
283	2.47.1 VL CDR3	MQRIEFPMQRIEFP
284	2.47.1 VH CDR1	SGGYYWS
285	2.47.1 VH CDR2	DIYYSGSTYYNPSLKS
286	2.47.1 VH CDR3	DRAYGDYGGDYYYYGMDV
287	5.17.1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDINNYLNWYQKPGKAPNLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPADATYYCQQYDDFPLTGGG TKVEIK

SEQ ID NO:	説明	序列
288	5.17.1 VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYI YYSGNTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARYNW NNDLFDYWGQGTLLVTVSS
289	5.17.1 VL CDR1	QASQDINNYLN
290	5.17.1 VL CDR2	DASNLET
291	5.17.1 VL CDR3	QQYDDFPLT
292	5.17.1 VH CDR1	SYYWS
293	5.17.1 VH CDR2	YIYYSGNTNYNPSLKS
294	5.17.1 VH CDR3	YNWNNDLFDY
295	5.23.1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYDNLPLTFGGG TKVEIK
296	5.23.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVIWCDSNKKYYADSVKGRFTISRDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGYGSYSYEDYYYGMDVWGQGTITVTVSS
297	5.23.1 VL CDR1	QASQDISNYLN
298	5.23.1 VL CDR2	DASNLET
299	5.23.1 VL CDR3	QQYDNLPLT
300	5.23.1 VH CDR1	SYGMH
301	5.23.1 VH CDR2	VIWCDSNKKYYADSVKG
302	5.23.1 VH CDR3	GGYGSYSYEDYYYGMDV
303	5.25.1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISKDLNWKYQQKPGKAPRLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATFYCQQYDHLPIAFGQGT RLEIK
304	5.25.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWM GWMDPNSGNTGYAQKFQGRVTMTNRTSISTAFMELSSLRSEDYAVYYC ARTDYFYFGMDVWGQGTITVTVSS
305	5.25.1 VL CDR1	QASQDISKDLN
306	5.25.1 VL CDR2	DASNLET
307	5.25.1 VL CDR3	QQYDNLPLT
308	5.25.1 VH CDR1	SYGMH
309	5.25.1 VH CDR2	WMDPNSGNTGYAQKFQG
310	VH CDR3	TDYFYFGMDV
311	5.31.1 VL	DIQVTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKFLIYD ASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQYDNLPLTFGGG TKVEIK
312	5.31.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVIWDGRNKKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGAVADYNYYYGMDVWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:	説明	序列
313	5.31.1 VL CDR1	QASQDISNYLN
314	5.31.1 VL CDR2	DASNLEA
315	5.31.1 VL CDR3	QQYDNLPLT
316	5.31.1 VH CDR1	SYGMH
317	5.31.1 VH CDR2	VIWYDGRNKYYADSVKG
318	5.31.1 VH CDR3	GGGAVADYNYYYGMDV
319	5.32.1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISKDLNHWYQQKPGKAPKLLIYD ASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYDDLPIITFGQGT RLEIK
320	5.32.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFTSYDISWVRQATGLGLEWM GWMNPSSGYTGAYAQNFGQGRVTMTWNTSISTVYMELSSLRSEDVAVYYC ARTDYYYYGMDVWGRGTTVTVSS
321	5.32.1 VL CDR1	QASQDISKDLN
322	5.32.1 VL CDR2	DASNLET
323	5.32.1 VL CDR3	QQYDDLPIIT
324	5.32.1 VH CDR1	SYDIS
325	5.32.1 VH CDR2	WMNPSSGYTGAYAQNFGQ
326	5.32.1 VH CDR3	TDYYYGMDV
327	5.40.1 VL	DIRLTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNHWYQQEPGKAPKLLIYDA SNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYCQQYDNFPLITFGGGTK VEIK
328	5.40.1 VH	QVLLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQTPGKGLEWIGY VYYSGSTSYNPSLKSRTISMYSKTEFSLKLSSVTAADTAVYYCARYNW NNDLFDYWGQGTLVTVSS
329	5.40.1 VL CDR1	QASQDISNYLN
330	5.40.1 VL CDR2	DASNLET
331	5.40.1 VL CDR3	QQYDNFPLT
332	5.40.1 VH CDR1	SYYWS
333	5.40.1 VH CDR2	YVYYSGSTSYNPSLKS
334	5.40.1 VH CDR3	YNWNNDLFDY
335	5.65.1 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVD DSDRPSGIPERFSGNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVLDSSSDHVF GGTKLTVL
336	5.65.1 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSGNYAMSWVRQAPGKLEWV SAISGGGGTTYADSVGEGRFTISRDNKNTLYLQINSLRAEDTAVYYCAK EFGLEPRFDYWGQGTLVTVSS
337	5.65.1 VL CDR1	GGNNIGSKSVH

SEQ ID NO:	説明	序列
338	5.65.1 VL CDR2	DDSDRPS
339	5.65.1 VL CDR3	QVLDSSSDHVI
340	5.65.1 VH CDR1	NYAMS
341	5.65.1 VH CDR2	AISGGGGTTYADSV
342	5.65.1 VH CDR3	EFGELEPRFDY
343	5.76.1 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSESVHWYQQKPGQAPVLVVD DSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSNDHVV GGGTKLTVL
344	5.76.1 VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSNYYWGWIRPPGKGLEWIG TIYYSGSTYYTPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARERA IAVAIVFFDYWGQGTITVTVSS
345	5.76.1 VL CDR1	GGNNIGSESVH
346	5.76.1 VL CDR2	DDSDRPS
347	5.76.1 VL CDR3	QVWDSSNDHVV
348	5.76.1 VH CDR1	SSNYYWG
349	5.76.1 VH CDR2	TIYYSGSTYYTPSLKS
350	5.76.1 VH CDR3	ERAIAVAIVFFDY
351	5.77.1 VL	QSPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVDSDRP SGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHWVFGGGT KLTVL
352	5.77.1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWM GWMNLNSDNTGYAQKFQGRVTMTNRTSISTAYMELSSLRSEDYAVYYC ASIAARRDYNYYGMDVWGQGTITVTVSS
353	5.77.1 VL CDR1	GGNNIGSKSVH
354	5.77.1 VL CDR2	DDSDRPS
355	5.77.1 VL CDR3	QVWDSSSDHWV
356	5.77.1 VH CDR1	SYDIN
357	5.77.1 VH CDR2	WMNLNSDNTGYAQKFQG
358	5.77.1 VH CDR3	IAARRDYNYYGMDV
359	5.78.1 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYG ASGRATGIPDRFSGSGGTDFILISRLEPEDFAVYYCQYQYSSFTFGGGTK VEIK
360	5.78.1 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVILYDGSNYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCA REGIAVAGDYVYYGMDVWGQGTITVTVSS
361	5.78.1 VL CDR1	RASQSVSSSYLA
362	5.78.1 VL CDR2	GASGRAT

SEQ ID NO:	説明	序列
363	5.78.1 VL CDR3	QQYGSSFT
364	5.78.1 VH CDR1	SYGMH
365	5.78.1 VH CDR2	VILYDGSDNYYADSVKG
366	5.78.1 VH CDR3	EGIAVAGDYYYYYGMDV
367	5.80.1 VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGADYDVHWYQQLPGTAPKLLI YDYSNRPSGVPDRFSGSGKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDNSLSGY VVFGGGTKLTVL
368	5.80.1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWM GIYPGDS DTRYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLTASDTAMYYCARQ GESFDYWGQGITLVTVSS
369	5.80.1 VL CDR1	TGSSSNIGADYDVH
370	5.80.1 VL CDR2	DYSNRPS
371	5.80.1 VL CDR3	QSYDNSLSGYVV
372	5.80.1 VH CDR1	SYWIG
373	5.80.1 VH CDR2	IIYPGDS DTRYSPSFQG
374	5.80.1 VH CDR3	QGESFDY
375	5.85.1 VL	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPRTAPKLLIY GNSNRPSGVPDRFSDSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLVIFG GGTKLTVL
376	5.85.1 VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKVSGYSFTTYWIGWVRQMPGKGLDWM GIYPGDS DTRYSPSFQGVITISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQ GIAFDYWGQGITLVTVSS
377	5.85.1 VL CDR1	TGSSSNIGAGYDVH
378	5.85.1 VL CDR2	GNSNRPS
379	5.85.1 VL CDR3	QSYDSSLVI
380	5.85.1 VH CDR1	TYWIG
381	5.85.1 VH CDR2	IIYPGDS DTRYSPSFQG
382	5.85.1 VH CDR3	QGIAFDY
383	6.37.5 VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSGQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQ FLIYEVSNRFSRVPDRFSGSGGTDFTLRISRVEAEDVGIIYCMQSIQLPW TFGQGTQVEIK
384	6.37.5 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGNDKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARELRVLWGQGITLVTVSS
385	6.37.5 VL CDR1	KSGQSLHSDGKTYLY
386	6.37.5 VL CDR2	EVSNRFS
387	6.37.5 VL CDR3	MQSIQLPWT

SEQ ID NO:	説明	序列
388	6.37.5 VH CDR1	GYGMH
389	6.37.5 VH CDR2	VISYDGNDKYYADSVKG
390	6.37.5 VH CDR3	ELRVL
391	6.116.6 VL	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHNDGKTYLYWYLQKPGQPPQ FLIYEVSNRFSRVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGIIYCMQSIQLPW TFGQGTQVEIK
392	6.116.6 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGNDKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARELRVLWGQGTLLTVSS
393	6.116.6 VL CDR1	KSGQSLHNDGKTYLY
394	6.116.6 VL CDR2	EVSNRFS
395	6.116.6 VL CDR3	MQSIQLPWT
396	6.116.6 VH CDR1	GYGMH
397	6.116.6 VH CDR2	VISYDGNDKYYADSVKG
398	6.116.6 VH CDR3	ELRVL
399	6.139.5 VL	DIVMTQTPLSLSVTPRQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPPQF LIYEVSNRFSRVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQSIQLPWT FGQGTQVEIK
400	6.139.5 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AVISYDGGDQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTEDTAEYYCA RELRLVLWGQGTLLTVSS
401	6.139.5 VL CDR1	AASGFTFSRYDMH
402	6.139.5 VL CDR2	IFYDGSNKYYAD
403	6.139.5 VL CDR3	ATLAAAFDY
404	6.139.5 VH CDR1	SYGMH
405	6.139.5 VH CDR2	VISYDGGDQYYADSVKG
406	6.139.5 VH CDR3	ELRVL
407	6.147.4 VL	YVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDD SDRPSEIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFG GGTRLTVL
408	6.147.4 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSRYDMHWVRQAPGKGLEWV AIFYDGSNKYYADPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT LAAAFDYWGQGTLLTVSS
409	6.147.4 VL CDR1	GGNNIGSKSVH
410	6.147.4 VL CDR2	DDSDRPS
411	6.147.4 VL CDR3	QVWDSSSDHVV
412	6.147.4 VH CDR1	RYDMH

SEQ ID NO:	説明	序列
413	6.147.4 VH CDR2	IIFYDGSNKYYADPVKG
414	6.147.4 VH CDR3	LAAAFDY
連接體		
415	連接體	AKTTPKLEEGEFSEAR
416	連接體	AKTTPKLEEGEFSEARV
417	連接體	AKTTPKLGG
418	連接體	SAKTTPKLGG
419	連接體	SAKTTP
420	連接體	RADAAP
421	連接體	RADAAPTVS
422	連接體	RADAAAAGGPGS
423	連接體	RADAAAA(G ₄ S) ₄
424	連接體	SAKTTPKLEEGEFSEARV
425	連接體	ADAAP
426	連接體	ADAAPTVSIFPP
427	連接體	TVAA
428	連接體	TVAAP
429	連接體	TVAAPSVFIFP
430	連接體	TVAAPSVFIFPP
431	連接體	QPKAAP (γ"AbS")
432	連接體	QPKAAPSVTLFPP (γ"AbL")
433	連接體	AKTTPP
434	連接體	AKTTPPSVTPLAP
435	連接體	AKTTAP
436	連接體	AKTTAPSVYPLAP
437	連接體	ASTKGP (γ"AbS")
438	連接體	ASTKGPSVFPLAP (γ"AbL")
439	連接體	GGGGS ("1X")
440	連接體	GGGSGGGGS ("2X")
441	連接體	GGGSGGGSGGGGS ("3X")
442	連接體	GENKVEYAPALMALS
443	連接體	GPAKELTPLKEAKVS
444	連接體	GHEAAAVMQVQYPAS
445	連接體	GGGGGGGP
446	連接體	GGGGGGGGP
447	連接體	PAPNLLGGP
448	連接體	PNLLGGP

SEQ ID NO:	說明	序列
449	連接體	GGGGGGP
450	連接體	PAPELLGGP
451	連接體	PTISPAPNLLGGP
452	連接體	TVAADDDDKSVFIVPP
453	連接體	TVDDDDKAAP
454	連接體	LVPRGSAAP
455	連接體	ASDDDDKGGP
456	連接體	ALVPRGSGP
457	連接體	ASTDDDDKSVFPLAP
458	連接體	TVALVPRGSVFIFPP
459	連接體	ASTLVPRGSVFPLAP
460	連接體	TVAADDDDKSVFIVPP
461	連接體	ASTDDDKSVFPLAP
462	連接體	LEVLFQGP
463	連接體	TVAALEVLFQGPAP
464	連接體	ASTLEVLFQGPLAP
465	連接體	PAPLEVLFQGP
466	連接體	TAENLYFQGAP
467	連接體	AENLYFQGA
468	連接體	PGPFGRSAGGP
469	連接體	PGPFGRSAGG
470	連接體	PQRGRSAG
471	連接體	PHYGRSGG
472	連接體	GPFGRSAGP
473	連接體	GDDDDKGGP
474	連接體	AGDDDDKGGP
475	連接體	GGDDDDKGGP
476	連接體	AS
477	連接體	TVA
478	連接體	ASTK
479	連接體	ASTKGPSV
480	連接體	ASTKGPSVFP
481	連接體	TVAAPSV
482	連接體	TVAAPSVFI
483	連接體	RTVAAP (κ"AbS")
484	連接體	RTVAAPSVFIFPP (κ"AbL")
其他 DVD-Ig 序列		

SEQ ID NO:	説明	序列
485	6.147-AbL-Ab5 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTGAGA GGTGCGCGCTGTCAAGGTGCAGCTTGTGCGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCC GGAAGATCACTCCGGCTTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCATC ATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGTAAAAGGGAGGTTT ACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGTACCTGCAGATGAACCTCGTTG CGAGCCGAAGATAACCGCGGTCTACTATTGTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGAT TACTGGGGCCAAGGAACATTGGTTCACGGTCTCCTCAGCGTCAACGAAAGGACCG TCGGTGTTCCTTGGCCCCCTGAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCCGAGGTG AAGAAGCCTGGGGCATCCGTCAAAGTCTCGTGCAAGGCGTCAGGGTACACATTG ACCGACTATAACATGCATTGGGTCCGCGAGGCTCCCGGTGAGGGCTGGAGTGG ATGGGGGAAATCAATCCGAACCTCCGAGGGGCGAGGATACAATCAAAAGTTTAAAG GGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCAGGCGTATATGGAGCTC AGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTACTGTGCGAGACTGGGATAT GATGATATCTACGACGATTGGTACTTCGATGTATGGGGACAAGGACGACGGTC ACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGC TCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTC GAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTC CCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAAC AGCACGTTCCTGTGGTCAAGGTCTCCACCAAGGCTCTCCAGGACTGAGGTGAAC GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGGCTCCCGACCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTG CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTC TCCCTGTCTCCGGGTAAA
486	6.147-AbL-Ab5 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFS ~~RYDMHWVRQAPGKLEWVAITFD~~ ~~GSNKYYADPVKGRFTISRDN~~ SNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAT ~~IAAAFDYWGQ~~ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYN ~~MFHWVRQAPGQGLEWMGFI~~ INENSGGAGYNOK ~~KKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLR~~ SDDTAVYYCAR ~~EGYDDIYDDWYFDY~~ WGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDEKPSNTKVDKTV ERKCCVECP PCAPPVAGPSVFLFPPKP KDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQD WLN KEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDS DGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
487	6.147-AbL- Ab5 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTGAGA GGTGCGCGTGTTCATACGTGCTCACTCAGCCGCCCAGCGTATCGGTGGCTCCC GGACAGACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGTC CATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCCAGTCCTGGTGGTATACGATGAC TCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATCGAATTCGGGGAAC ACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCGGAGATGAAGCCGACTACTAT TGTCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGG CTTACCGTCTCGGGCAGCCCAAGGCTGCGCCATCGGTCACTCTGTTCCCACCT GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTATTGAGCGCGTCGGTGGGAGATCGG GTCACGATTACTTGTCGGGCATCGCAAGACATCTCGAACTATTTGAATTGGTAC CAGCAAAAGCCTGGTAAAGCGCCCAAACTTCTTATCTACTATACGTCCCGCCTC CTCTCGGGCGTCCCGTCAAGGTTTAGCGGATCGGGAAGCGGGACGGATTTCACA CTGACGATTTCACTACTTCAGCCCGAAGATTTGCCACCTATTACTGTCAGCAA GGAGACACCTGCCATACACTTTTGGCGGTGGGACAAAGGTGCAATCAAGCGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAA TCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
488	6.147-AbL- Ab5 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCCGNNIGSKSVHWYQOKPGQAPVLVVYDDSDRE SEIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSEDPVFFGGGTRLTVL GQPKAAPSVTLFPPDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISYLNWYQOKP GKAPKLLIYCSRLLSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGGDTL PRTFFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
489	6.147-3x- Ab5 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTGAGA GGTGCGCGCTGTCAGGTGCAGCTTGTCGAGAGCGGTGGAGGGGTGGTACAACCC GGAAGATCACTCCGGCTTTCATGCGCAGCATCCGGTTTTACATTTTCGCGGTAT GACATGCACTGGGTGAGACAGGCACCAGGAAAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCATC ATCTTCTATGATGGGTCCAATAAGTACTACGCCGACCCGGTAAAAGGGAGGTTT ACTATTAGCCGCGACAACCTCGAAGAATACGCTGTACCTGCAGATGAACTCGTTG CGAGCCGAAGATACCGCGGTCTACTATTGTGCGACGCTCGCGGCTGCGTTTCGAT TACTGGGGCCAAGGAACATTGGTCACAGTGAGCTCAGGGGGTGGCGGTTTCGGGC GGTGGAGGCTCGGGAGGTGGTGGATCCGAGGTGCAGCTCGTGCAGTCCGGAGCC GAGGTGAAGAAGCCTGGGGCATCCGTCAAAGTCTCGTGCAAGGCGTCAGGGTAC ACATTACCGACTATAACATGCATTGGGTCCGGCAGGCTCCCGGTTCAGGGGCTG GAGTGGATGGGGGAAATCAATCCGAACCTCCGGAGGGGCAGGATACAATCAAAAG TTTAAGGGACGCGTAACGATGACCACTGACACGTCAACCTCCACGGCGTATATG GAGCTCAGAAGCCTCCGAAGCGACGACACTGCTGTCTATTACTGTGCGAGACTG GGATATGATGATATCTACGACGATTGGTACTTCGATGTATGGGACAAGGGACG ACGGTCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGC GGCGTGACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAATGT TGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAAGTCTTC CTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAG TTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTGTGTCACAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAAC GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
490	6.147-3x- Ab5 G2 AA	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCLASGFTFSRYDMHWVRQAPGKLEWVAITFEYD GSNRYADPVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATLAAAFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTD YNMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNSGGAGYNOKFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRS LRSDDTAVYYCARLGYDDLYDDWYFDWVGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	説明	序列
491	6.147-3x- Ab5 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTGAGA GGTGCGCGCTGTTTCATACGTGCTCACTCAGCCGCCAGCGTATCGGTGGCTCCC GGACAGACGGCGCGAATCACGTGCGGTGGGAACAATATCGGCTCCAAGTCAGTC CATTGGTATCAACAGAAACCTGGTCAGGCACCAGTCCTGGTGGTATACGATGAC TCGGACAGGCCCTCGGAGATTCCGGAACGCTTCTCCGGATCGAATTGGGGGAAC ACAGCGACCTTGACGATCAGCAGAGTGGAGGCCGAGATGAAGCCGACTACTAT TGTCAGGTGTGGGATTCCAGCTCCGACCACGTCGTATTTGGAGGTGGGACACGG CTTGGGGGTGGCGGTTTCGGGCGGTGGAGGCTCGGGAGGTGGTGGATCCGACATT CAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGAGCGCGTCGGTGGGAGATCGGGTCACG ATTACTTGTGGGCATCGCAAGACATCTCGAACTATTTGAATTGGTACCAGCAA AAGCCTGGTAAAGCGCCCAAACCTTCTTATCTACTATACGTCCCGCCTCCTCTCG GGCGTCCCGTCAAGGTTTAGCGGATCGGGAAGCGGGACGGATTTACACTGACG ATTTTCATCACTTCAGCCCCGAAGATTTGCCACCTATTACTGTCAAGGAGAC ACCCTGCCATACACTTTTGGCGGTGGGACAAAGGTCGAAATCAAGCGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTA CAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
492	6.147-3x- Ab5 LC AA	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC SEIPERFSGNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYC GSGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITC APKLLIY FGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	説明	序列
493	11H10-AbL- Ab23 G2 NA	ATGGACATGAGGGTGCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTGAGA GGTGCGCGCTGTGAAGTGCAGTTGGTACAGTCGGGTGGGGGACTGGTGACGCCA GGGGGTTTCGCTTAGGTTGTCGTGCACAGCGTCGGGGTTTACATTCTCAAACCAC TGGATTCACTGGGTGAGACAAGCCCCCTGGTAAAGGGCTGGAATGGGTACGCGGG ATCAATTGGAATTCAGGCAGCCGGGGATATTCGGATTCCGTAAAAGGAAGGTTTC ACTATCTCGAGGGATAACGCAAAGAACTCCCTCTATTTGCAGATGAACAGCCTT CGGGCGGAGGACACGGCAGTCTACTACTGTGCCCGAGAAAGACCCGTGGCCACA GGCGCGTTTGACATTGGGGTCAGGGCACGACAGTAACGGTCTCCTCAGCGTCA ACGAAAGGACCGTCGGTGTTCCTTGGCCCTGAGGTGCAGCTCGTACAGTCG GGTGCGGAAGTAAAGAAACCCGGCTCATCCGTGAAAGTCTCGTGTAAAGCCTCC GGGTTACCTTCACAGACTACATTATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGGCAG GGCCTTGAATGGATGGGTATATCAACCCCTACAATGATGACACGGAGTATAAC GAAAAGTTTAAGGGAAGGGTGACAATCACGGCCGATAAGAGCACCAGCACTGCA TACATGGAGCTCTCGTCATTGCGCTCGGAGGACACTGCAGTCTACTATTGCGCG AGATCCATCTACTATTACGATGCGCCGTTTGCTTATTGGGGACAAGGAACGCTG GTCACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTA GATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGT GTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCCTC TTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAG TGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGACACAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
494	11H10-AbL- Ab23 G2 AA	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSNHVTHWVRQAPGKLEWVSGINWN SGSRGYSDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARERPVATGARD TWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGFTF TDYIMHWVRQAPGQGLEWMGYDPEYNDDEYNBKEKGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSLYYDAPFAWQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDNLNGKEYCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	說明	序列
495	11H10-AbL- Ab23 LC NA	ATGGACATGAGGGTGCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTGTGGCTGAGA GGTGCCGCGCTGTGAGATTGTATTGACTCAGTCACCGGCCACGCTCTCGCTGTCA CCCGGCGAAAGAGCAACACTGAGCTGTGCGGGCGTCGAGTGGGTGTCTGTCGTAT TTGGCCTGGTATCAACAAAAGCCTGGACAGGCGCCAGGCTGCTCATCTACGAC GCGTCCAACCGCGCCACCGGTATCCCGGCACGATTCTCCGTTTCGGGGTCGGGA ACAGACTTCACGTTGACGATTAGCTCCCTTGAGCCAGAAGATTTGCGGTCTAC TACTGCGCTTGGCAGGAGTTCTTTGGGCAGGGGACCAAGCTTGAAATCAAACGC ACAGTGGCTGCTCCATCCGTCTTTATCTTCCCTCCAGACATTCAAATGACACAG TCGCCCCTCTCGCTCTCGGCGTCAGTCGGGGATCGCGTGACAATCACGTGTGCG GCCAGCCAGGACATTTGAGCTACCTCAACTGGTATCAGCAGAAACCGGGGAAA GCGCCGAAGCTGCTTATCTACTCCACCTCAAGGTTGAATTCCGGAGTACCCCTCA AGATTTTCGGGTAGCGGATCAGGAACCGACTTCACACTTACGATCTCGTCGTTG CAGCCAGAAGATTTCGCAACGTACTATTGCCAGCAAGATATCAAGCACCTACG TTTGGTCAGGGCACTAAAGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATTCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAAGTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
496	11H10-AbL- Ab23 LC AA	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCFASQYSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR KIGIPARFSGSGSGTDFTLTISLPEDFAVYYCAWQETFGQGTKLEIKRTVAA PSVFIFPPDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDSSVLAWYQQKPGKAPKL LIYSSSRINSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQDILKHPITFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

*注意，對於SEQ ID NO 17-92及485-496而言，CDR係黑體/突出顯示且重鏈恆定區係黑體/斜體。

實例

實例 1

雙特異性雙可變結構域Ig分子：抗硬化蛋白及抗DKK1之改造

使用針對人類硬化蛋白及DKK1之抗體來構築若干組雙可變結構域(DVD) Ig分子。輕鏈及重鏈基因之DNA係得自小鼠、大鼠或異種小鼠(xenomouse)雜交瘤。為構築雙結構域輕鏈，藉由連接體(輕鏈之CL1結構域之前12個胺基酸)將抗人類硬化蛋白抗體之VL結構域串聯融合至抗hu DKK1抗體輕鏈可變結構域之N端、隨後CL以形成全長DVD-Ig輕鏈。

同樣，藉由連接體(重鏈上CH1之前13個或12個胺基酸)將抗hu硬化蛋白抗體之重鏈可變結構域(VH)串聯融合至抗hu DKK1抗體之VH之N端、隨後整個重鏈恆定區。DVD之另一形式係抗DKK1之VH/VL藉助各別連接體位於抗硬化蛋白之重鏈/輕鏈之N端上。

兩個輕鏈可變結構域之間之連接體係源自CL1區，而兩個重鏈可變結構域之間之連接體係源自重鏈恆定區之CH1區。經由獨特限制位點將所有DNA構築體選殖至pTT5載體中。

所產生DVD-Ig分子之一個實例係大鼠嵌合DVD AB-4-11H10，其中將小鼠抗hu硬化蛋白抗體AB-4之VL/VH接合至大鼠抗hu DKK1 11H10抗體之輕鏈/重鏈之N端且含有大鼠IgG2a恆定區。亦製備具有顛倒取向之可變結構域之DVD，其中將大鼠抗hu DKK1 11H10之可變結構域(VL/VH)融合至小鼠抗硬化蛋白AB-4之輕鏈/重鏈之N端。

選擇大鼠恆定結構域源連接體以提供結構穩定性以及製備更像大鼠之構築體。此類型之大鼠化(ratized)雙特異性抗體在用於短期及長期大鼠模型中時，應具有較小潛在免疫原性風險。

實例2

硬化蛋白-DKK1 DVD-Ig之表現

如下在Wave生物反應器(25 L)中實施硬化蛋白-DKK1 DVD-Ig之大規模產生：

以3E5個活細胞/ml (VC/ml)向3L燒瓶中各自接種1L 293-

6E細胞。使用F17表現培養基且補充1.1 mg/ml普流尼克、6 mM L-麩醯胺酸及25 µg/ml遺傳黴素。在48 hr後，實施細胞計數且觀察到介於99.1%至99.9%之間之存活率。藉由在具有11.25升新鮮F17培養基之50L Wave袋中混合11.25升293-6E培養物來獲得以1:2稀釋之培養物。24 hr後實施另一細胞計數且確定98.5%存活率。隨後在F17培養基中實施1:10稀釋且0.5 mg總質粒DNA/升培養物(或12.5 mg)添加3 ml PEI Max/mg DNA。每一抗體鏈添加等量DNA (6.25 mg)。轉染後24小時，將625 ml (25 ml/升培養物)進料(由存於具有0.1%普流尼克之F17中之20%胰蛋白胰N1組成)添加至培養物中，隨後培育5天。隨後，實施細胞計數且觀察到82.9%細胞存活率。然後藉由以4000 rpm離心45分鐘來收穫條件化培養基(CM)且用0.2 µm過濾器過濾CM。在還原及非還原條件下藉由SDS-PAGE來分析抗體之等分試樣。

實例3

用於活體內研究之硬化蛋白-DKK1 DVD-Ig之純化及調配

自瞬時細胞培養物純化硬化蛋白-DKK1 DVD-Ig。純化方案使用親和力層析、隨後疏水性相互作用層析(HIC)。

細胞培養液濃縮

在4°C下使用TFF (切向流過濾)器件實施細胞培養液之濃縮。使用PES 10kD MWCO (5×1 sq. ft.)膜將產物濃縮約10倍。橫向流係0.7 L/sq. ft/min，且TMP係25-30 psi。

蛋白G層析

在室溫下實施蛋白G層析，但細胞培養液在加載期間保持為冷。流動速率保持恆定在每分鐘0.2管柱體積。

將20升澄清細胞培養液濃縮10倍，用一半體積之1.2 M 檸檬酸鈉、75 mM Tris (pH 9)稀釋且隨後加載至在0.4 M檸檬酸鈉、25 mM Tris (pH 9)中平衡之230 mL蛋白G瓊脂糖快速流動管柱(Protein G Sepharose Fast Flow column) (XK50, 19.6 cm²×12.5 cm)中。在加載細胞培養液後，用0.4 M檸檬酸鈉、25 mM Tris (pH 9)洗滌管柱直至280 nm下之吸光度返回至基線。在洗滌後，用0.1 M乙酸(pH 3)自管柱溶析抗體且收集整個溶析峰。溶析彙集物含有2.197克產物。在溶析後，立即用1 M Tris鹼將蛋白G彙集物調節至pH 7。

苯基HP層析

在室溫下實施苯基HP層析，以每毫升樹脂約7 mg蛋白結合。流動速率保持恆定在每分鐘0.2管柱體積。

藉由添加20 mM磷酸鈉、3 M硫酸銨(pH 7，至0.6 M硫酸銨之最終濃度)對蛋白G彙集物實施條件化以結合至苯基HP上。將115 mL (245 mg)條件化蛋白G彙集物加載至在20 mM磷酸鈉、0.6 M硫酸銨pH 7中平衡之35 mL苯基HP管柱(XK 26, 5.3 cm²×6.6 cm)上。在加載後，用20 mM磷酸鈉、0.6 M硫酸銨(pH 7)洗滌管柱直至流出物於280 nm下之吸光度返回至基線。使用20管柱體積線性梯度之存於20 mM磷酸鈉中之遞減硫酸銨(0.6 - 0 M) (pH 7)來溶析來自苯基HP管柱之產物。收集0.5管柱體積分數且藉由大小排除

HPLC分析以確定純度。基於主峰%彙集各部分以形成產物彙集物。回收86%產物，產生210 mg。

調配：緩衝液交換及濃縮

在4°C下使用再生纖維素10 kD MWCO透析卡匣(dialysis cassette)實施緩衝液交換。在4°C下使用PES 10 kD MWCO離心器件實施濃縮。回收率係85%。

將80 mL (80 mg)苯基HP彙集物以緩衝液交換成10 mM Tris、250 mM L-脯胺酸(pH 7.5)。藉由對照3升10 mM Tris、250 mM L-脯胺酸(pH 7.5)透析3次來實施透析。透析後產物彙集物之體積係113 mL，蛋白濃度為0.674 mg/mL。在透析後，使用離心濃縮器件將產物彙集物濃縮至18.5 mL。然後將產物彙集物無菌過濾(0.22微米)。經過濾純塊狀物之濃度量測為3.65 mg/mL。總體回收率係73%或67.6 mg。經過濾純塊狀物之內毒素含量量測為小於0.07 EU/mg。經過濾純塊狀產物儲存於4°C下。

實例 4

硬化蛋白及DKK1 ELISA

同時藉由ELISA捕獲分析來測定各種雙特異性抗體特異性結合硬化蛋白及Dkk1之能力。用存於96孔半區板(Costar，目錄編號為3694)中之塗佈緩衝液(0.015 M Na_2CO_3 , 0.035 M NaHCO_3 , pH 9.6)中之20 ml/孔1 mg/ml小鼠抗huScl MAbs 56H2塗佈板且在RT下培育1小時或在4°C下培養過夜。用100 ml/孔洗滌溶液(含有0.2% Tween20之PBS，BIO-RAD)將板洗滌一次且隨後添加100 ml/孔阻斷

溶液(含有1% BSA、1%山羊血清及0.5% Tween20之PBS)並在RT下保持1小時。添加人類硬化蛋白(20 ml/孔 10 ng/ml 於阻斷溶液中稀釋之母液)且在室溫下培育1小時，隨後如上文所述洗滌。將20 ml/孔之各經稀釋雙特異性Ab (0 nM、0.008 nM、0.04 nM、0.2 nM、1 nM、5 nM、25 nM、125 nM、625 nM)、親本Ab (陽性對照)及非DKK1/Scf相關性IgG (人類或大鼠IgG，陰性對照)添加於阻斷溶液中且將板在室溫下培育1小時。在洗滌溶液中培育後，將20 ml/孔於阻斷溶液中稀釋之huDKK1-生物素(10 ng/ml)添加至該等板中且在室溫下保持1小時且隨後添加於洗滌溶液中。將於阻斷溶液中稀釋之中性鏈親和素(Neutravidin)-HRP稀釋液(Pierce，目錄編號為31001)以1:50,000稀釋添加至孔(20 ml/孔)中，隨後在RT下培育1小時且隨後用100 ml/孔洗滌溶液洗滌3次。作為最終步驟，將20 ml/孔SuperSignal ELISA Femto (Thermo，目錄編號為37074)工作溶液添加至該等板中且使用光度計在425 nm下讀取信號。如圖1至3中所匯總之數據顯示，所有測試之雙特異性製劑皆能夠同時結合兩種靶標且因此接合抗體可變區之連接體序列以及每一可變結構域與一個配體之結合皆不會對第二配體之結合構成顯著空間限制。

實例5

硬化蛋白及DKK1 Biacore分析

為進一步證明雙特異性抗體可結合兩種靶標，藉由Biacore分析來評估四價雙特異性結合活性。簡言之，將山

羊抗huIgG Fc片段特異性抗體以高表面密度(>3,500 RU，經固定)固定至CM5晶片之所有4個流動小室(flowcell)。在25 mM Tris (pH 8.5)、250 mM NaCl、0.005% P-20、0.1mg/mL BSA中將雙特異性抗體稀釋至20 nM且捕獲於個別流動小室上。在相同緩衝液中將配體(人類Dkk-1及人類硬化蛋白)稀釋至100 nM且依序注射於所捕獲雙特異性Ig上。

感測圖顯示，當用第一抗原(人類Dkk1或人類硬化蛋白)使雙特異性抗體飽和且注射第二抗原時，觀察到第二結合信號。當顛倒抗原注射序列時，此觀察係類似的。對兩個單獨結合事件之觀察顯示，雙特異性抗體可同時結合兩種配體。

實例 6

成骨細胞Wnt活化生物分析

經改造之雙特異性抗體能夠中和兩種靶標阻斷正準Wnt信號傳導之能力，如成骨細胞Wnt活化分析中所證明。用Super-TOPFlash報告子構築體轉染MC3T3-E1細胞，且選擇並評價穩定細胞系。將純系C10鑑別為最佳純系且已在各種條件下對其實施充分表徵且其顯示在與經純化硬化蛋白或Dkk1蛋白一起培育後因Wnt途徑活化之抑制而降低報告子活性。在擴增培養基(含有10% FBS、1X Pen-Strep-Glu及1.0 µg/ml嘌呤黴素(puromycin)之Alpha-MEM培養基)中培養細胞。當細胞達到80%鋪滿時，將培養基轉換為分化培養基(擴增培養基、50 µg/ml抗壞血酸及10 mM β-甘油磷

酸鹽)並保持4天。在分化後，此細胞系產生以自分泌方式觸發正準Wnt活化之內源性蛋白。抽吸培養基且將含有各種濃度之單特異性或雙特異性抗體之100 μ L新鮮DM (與Dkk1及/或硬化蛋白一起預培育4 hr且在37°C下保持45-60 min)添加至該等孔中且保持24 hr。依照廠商說明書(Promega之螢光素酶分析系統，目錄編號：E4530)量測螢光素酶活性。

所測試之各種大鼠及人類雙特異性抗體能夠在硬化蛋白與Dkk1二者存在下以劑量依賴性方式活化成骨細胞正準Wnt途徑，從而進一步證明，該等抗體可同時中和兩種可溶性蛋白之Wnt抑制功能。

實例7

Wnt誘導之螢光素酶生物分析

經改造之雙特異性抗體能夠中和Dkk1並阻斷Wnt1誘導之TCF/LEF螢光素酶活性，如在基於成骨細胞之分析中所確定。藉由慢病毒轉導利用T細胞因子(TCF)-反應性螢光素酶構築體、Tet阻抑物構築體及多西環素(doxycycline)誘導型Wnt1構築體來改造成骨細胞MC3T3E1/TetON-Wnt1/STF-Luc 5號細胞系。在此分析中，將多西環素(10 ng/ml)添加至培養基中並保持22-26 hr會誘導Wnt1表現及經由Wnt1與細胞表面LRP5/6及捲曲蛋白受體之結合之信號轉導，從而導致螢光素酶報告子基因表現。在硬化蛋白及/或Dkk1存在下培育MC3T3E1/TetON-Wnt1/STF-luc 5號細胞且Wnt信號傳導因硬化蛋白及Dkk1與LRP5/6之競爭性

結合而受到抑制。將人類Dkk1蛋白(0.1 $\mu\text{g/ml}$)或人類硬化蛋白(1 $\mu\text{g/ml}$)與對照PBS或雙特異性抗體之連接稀釋液預混合。24 hr後，如上文所述測定螢光素酶信號，且藉由使用PRISM軟體將數據繪成曲線。如圖4及18中所匯總，雙特異性抗體以劑量依賴性方式抑制硬化蛋白及Dkk1並恢復由Wnt1誘導之Wnt信號傳導。

實例 8

硬化蛋白及/或DKK1之結合劑之篩選方法

使用經純化之生物素標記之Dkk1及硬化蛋白以及經純化之帶His標籤之Lrp6或Lrp5建立篩選雙特異性抗體、肽體(peptibody)及高親和性聚合體阻斷硬化蛋白或Dkk1結合至Lrp6之能力的方法。使用AlphaScreen分析來測定雙特異性製劑/肽/高親和性聚合體阻斷Scl或Dkk1結合至Lrp6/Lrp5之能力。首先在室溫下將5 μl 生物素-Scl (或生物素-Dkk1)及5 μl Lrp6-His培育1小時，且隨後添加5 μl 雙特異性試劑且再保持1小時，之後添加10 μl 供體/受體珠粒混合物。將反應物再培育1小時，隨後在EnVision裝置上以520-620 nM讀取AlphaScreen信號。雙特異性試劑處理孔中信號之損失指示，雙特異性製劑阻斷Dkk1及硬化蛋白與Lrp5/Lrp6結合且因此可允許各種Wnt蛋白觸發正準信號傳導。圖19匯總來自一個此類篩選實驗之數據。

實例 9

活體內小鼠骨質量及骨強度模型

該等研究及結果匯總於圖5中。研究設計：此研究中使

用總共45隻10週齡B6D2F1雄性小鼠。在研究開始時，將動物分成5組($n=9/\text{組}$)，其中各組之體重與股骨-脛骨區處之BMD (藉由活體內DXA測定)二者均衡。每週兩次經皮下向小鼠注射媒劑(脯胺酸)或硬化蛋白-Ab (Scl-Ab)或DKK1-Ab或Scl-Ab與DKK1-Ab之組合(組合)或雙特異性抗體(Bisp-Ab)，持續3週。由於分子量差異，因此以等莫耳濃度($1.82 \times 10^{-5} \text{ M}$)向抗體給予18.2 mg/kg Scl-Ab、18.07 mg/kg DKK1-Ab、18.2 mg/kg Scl-Ab+18.07 mg/kg DKK1-Ab (組合組中)及25 mg/kg Bisp-Ab。每週一次藉由活體內DXA掃描動物以監測藥物治療對腰椎及股骨-脛骨區之骨合成代謝效應；然後於研究結束時將其無痛處死。收集股骨以供藉由 μCT 進行離體密度測定及骨強度分析。

活體內密度測定：藉由DXA (GE Lunar PIXImus II)掃描動物之脛骨-腓骨接合處至股骨頸(股骨-脛骨)及腰椎(LV1-5)之區域以測定該等位點處之面積BMD。

離體密度測定：使用桌上型微CT系統(eXplore Locus SP, GE Healthcare, London, Ontario, Canada)掃描股骨且以13 μm 之解析度重構築。檢測跨越骨皮質之皮質骨幹中段處股骨高度10%之區域(閾值為800 mg/cc)及跨越小樑遠端股骨之10%之區域(對於媒劑及DKK1-Ab而言，閾值為500 mg/cc；對於Scl-Ab而言，閾值為550 mg/cc；且對於組合及Bisp-Ab而言，閾值為600 mg/cc)。量測骨幹中段區之骨皮質面積(Ct.Ar)及剖面慣性矩(CSMI)。評估遠端股骨之松質骨體積分數(BV/TV)、小樑數目(Tb.N)、小樑厚度

(Tb.Th)及小樑BMD (Tb.BMD)。

生物力學：在至失效之3點彎曲中測試股骨骨幹中段，且評估骨強度參數最大載荷及勁度(MTS 858 Mini Bionix II；跨距長度=6 mm；位移速率=6 mm/min)。

統計分析：使用GraphPad Prism (v. 5.01)來實施統計學分析。使用單因子Anova及Tukey Kramer事後測試實施比較。將數據報告為平均值+SEM，且將 $p<0.05$ 視為顯著。

結果：

活體內BMD：對於組合組及Bisp-Ab組而言，早在治療後一週，即注意到腰椎區(LV1-5)與股骨-脛骨區二者處之BMC及BMD皆顯著增加，且在治療時段內反應以大於單獨Scl-Ab及DKK1-Ab之程度持續增加。圖X中所示之數據代表研究結束(3週)時脛骨-股骨之BMC自基線之變化%。所有治療與媒劑治療組相比皆導致顯著增加之BMC，媒劑治療組與基線相比僅降低-3.5%。與基線相比，用Scl-Ab治療之動物之BMC增加27%，Dkk1-Ab使BMC增加13%，組合使BMC增加51%且Bisp-Ab使BMC增加48%。藉由組合或Bisp-Ab治療所誘導腰椎與股骨-脛骨二者之BMC及BMD之增加顯著大於單獨Scl-Ab或Dkk1-Ab。

骨質量及骨強度：與媒劑相比，DKK1-Ab顯著增加遠端股骨BV/TV (+47%)、Tb.N (+30%)及Tb.vBMD (+23%)，但不增加Tb.Th (+13%)。與媒劑相比，DKK1-Ab不顯著影響骨幹Ct.Ar (+3%)及CSMI (+1%)。DKK1-Ab治療不影響股骨幹彎曲強度。

與媒劑相比，Scl-Ab顯著增加遠端股骨BV/TV (+76%)、Tb.N (+21%)、Tb.Th (+71%)及Tb.vBMD (+47%)。與媒劑相比，Scl-Ab顯著增加骨幹Ct.Ar (+24%)，但不增加CSMI (+22%)。與媒劑相比，Scl-Ab顯著增加股骨幹最大載荷 (+29%)及勁度(+24%)。

與媒劑相比，組合顯著增加遠端股骨BV/TV (+278%)、Tb.N (+64%)、Tb.Th (+175%)及Tb.vBMD (+149%)。與媒劑相比，組合顯著增加骨幹Ct.Ar (+37%)及CSMI (+44%)。與媒劑相比，組合顯著增加股骨幹最大載荷 (+47%)及勁度(+46%)。組合中之所有該等參數之平均值皆顯著大於彼等針對單獨Scl-Ab組(CSMI除外)及DKK1-Ab組所觀察者。

與組合類似，與媒劑相比，Bisp-Ab顯著增加遠端股骨BV/TV (+228%)、Tb.N (+57%)、Tb.Th (+152%)及Tb.vBMD (129%)。與媒劑相比，Bisp-Ab顯著增加骨幹Ct.Ar (+35%)及CSMI (+39%)。與媒劑相比，Bisp-Ab顯著增加股骨幹最大載荷(+45%)及勁度(+44%)。Bisp-Ab中之所有該等參數之平均值皆顯著大於彼等針對單獨Scl-Ab組(CSMI除外)及DKK1-Ab組所觀察者。

概述：與任一單一療法相比，組合治療與Bisp-Ab治療二者皆導致骨質量及骨強度之更大增加。該等結果明確指示，在此小鼠模型中，組合治療與Bisp-Ab治療二者皆對增強骨質量及骨強度具有意外協同效應。

結論：雙特異性-Ab，即對硬化蛋白與Dkk1二者具有抑

制性效應之分子，對低骨質量及骨修復相關性病況之治療活性似乎強於單獨 Scl-Ab 或 DKK1-Ab。

實例 10

Sost-Ab 與 Dkk1-Ab 之組合療法增加 PTHR1 表現

為更好地理解 Sost-及 Dkk1-抗體組合治療對骨形成之協同影響的潛在分子機制，研究骨合成代謝途徑成員之表現。用媒劑 (Veh)、Dkk1-Ab (10 mg/kg 2x/wk)、Sost-Ab (10 mg/kg 2x/wk)、組合 (combo 5 mg/kg 或 10 mg/kg 2x/wk) 將 7 至 9 個月齡雄性斯普拉道來氏大鼠 (Sprague Dawley rat) 治療兩週。在第 14 天處死動物且移出大鼠股骨並清洗掉所有肌肉。移出骺及軟骨且用冰冷 PBS 沖洗股骨以去除骨髓。然後將骨在液氮中快速冷凍並粉碎。使用 PureLink™ Pro 96 總 RNA 純化套組 (Invitrogen; Carlsbad, CA) 來純化骨 RNA。利用 Affymetrix QuantiGene-Plex 2.0 Panel 331140 (Affymetrix; Santa Clara, CA) 來分析基因表現。

用組合療法治療使大量骨合成代謝相關性基因之表現增加之程度遠遠大於任一單獨療法。該等基因包括骨細胞 (DMP1)、正準 Wnt- 信號傳導途徑 (Axin2)、骨原性 (Coll1A1) 及成骨細胞轉錄 (Osterix) 生物學之標記物。意外地，亦觀察到甲狀旁腺激素 (PTH) 信號傳導途徑組份 PTH 受體 1 (PTHR1) 之協同增加 (下圖 XX)。如圖 6 中所匯總之該等數據表明，Sost-Ab 與 Dkk1-Ab 之組合治療對骨合成代謝之協同作用可部分地歸因於源自組合治療之 PTH 信號傳導之意外增加。

實例 11

結合分子之高通量(HT)表現

產生以下硬化蛋白/DKK1配對：

硬化蛋白	DKK1
13F3	6.37.5
13F3	6.147
20C3	6.37.5
20C3	6.147
46H1	6.37.5
46H1	6.147
38B12	6.3755
38B12	6.147
13C7	6.37.5
13C7	6.147
Ab23	6.37.5
Ab23	6.147
Ab23	PD17
13F3	PD17
20C3	PD17
46H1	PD17
38B12	PD17
13C7	PD17
19D11	6.37.5

測試每對之兩種不同取向及每一取向之5種不同連接體(GGGs、GGGGSGGGGS、GGGGSGGGGSGGGGS、CL/CH1之前6個胺基酸、CL/CH1之前13個胺基酸)。在96孔板中使結合分子在黏附適應性293 6E細胞中瞬時表現。在轉染前24小時將黏附293 6E細胞以5E4個細胞/每孔播種於聚-D-離胺酸塗佈之96孔組織培養板中之補充有0.01%普流尼克F68、25 µg/ml G418及5% FBS的Freestyle 293表現培養基(Gibco編號為12338)中且在37°C下於5% CO₂中培育過夜。

在轉染當天，將結合分子之各100 ng (40 ng/µl)對應HC DNA及LC DNA混合在一起。將25 µl/孔預混合之Freestyle

培養基：FugeneHD (Roche，目錄編號為04-709-713-001) (24:1)添加至DNA混合物中。在室溫下培育15-30 min後，將整個轉染混合物添加至前一天播種之培養板中，且在輕輕搖動的同時進行混合。將培養板放回37°C、5% CO₂培育器中過夜。第二天，抽吸出培養基及轉染混合物且用含有0.5%胰蛋白酶之130 µl無血清培養基置換。將該等板再培育6天。在轉染第7天收穫條件化培養基(CM)。將板以1000 rpm旋轉5 min以將任何細胞碎片製成球粒。將上清液小心地轉移至無菌聚丙烯塊中。

在ForteBio QK上使用蛋白A生物感測器(ForteBio，目錄編號為18-5010)量測CM中結合分子之濃度。將蛋白A生物感測器在運行前於試樣緩衝液中浸泡10 min。在運行開始時，將預潤濕生物感測器於兩倍稀釋之CM試樣中浸漬2 min且記錄捕獲分子。利用Data Analysis 6.3軟體使用預加載之IgG1濃度標準曲線來計算試樣濃度。

如本文實例4中所述實施ELISA篩選。如本文實例6及7中所述實施WNT分析。

結論：HT篩選可鑑別具有針對硬化蛋白及Dkk1之有效雙中和活性的若干完全人類DVD-Ig候選物。在157個篩選候選物中，35%在HT表現篩選中顯示良好瞬時表現，其中若干候選物產生大於10 µg/ml之表現濃度。

實例 12

在完好年輕生長小鼠模型中刺激骨形成及增加骨強度

研究設計：此研究中使用總共45隻10週齡B6D2F1雄性

小鼠。在研究開始時，將動物分成5組(n=9/組)，其藉由體重與股骨-脛骨區處之BMD (藉由活體內DXA測定)二者平衡。每週兩次經皮下向小鼠注射媒劑(脯胺酸)或硬化蛋白-Ab (Scl-Ab)或DKK1-Ab或Scl-Ab與DKK1-Ab之組合(組合)或13C7-11H10，持續3週。由於分子量差異，因此以等莫耳濃度(1.82×10^{-5} M)向抗體給予18.2 mg/kg Scl-Ab、18.07 mg/kg DKK1-Ab、18.2 mg/kg Scl-Ab+18.07 mg/kg DKK1-Ab (組合組中)及25 mg/kg 13C7-11H10。每週一次藉由活體內DXA掃描動物以監測藥物治療對腰椎及股骨-脛骨區之骨合成代謝效應；然後於研究結束時將其無痛處死。收集股骨以供藉由 μ CT進行離體密度測定及骨強度分析。

活體內密度測定：藉由DXA (GE Lunar PIXImus II)掃描動物之脛骨-腓骨接合處至股骨頸(股骨-脛骨)及腰椎(LV1-5)之區域以測定該等位點處之面積BMD。

離體密度測定：使用桌上型微CT系統(eXplore Locus SP, GE Healthcare, London, Ontario, Canada)掃描股骨且以13 μ m之解析度重構築。檢測跨越骨皮質之皮質骨幹中段處股骨高度10%之區域(閾值為800 mg/cc)及跨越小樑遠端股骨之10%之區域(對於媒劑及DKK1-Ab而言，閾值為500 mg/cc；對於Scl-Ab而言，閾值為550 mg/cc；且對於組合及Bisp-Ab而言，閾值為600 mg/cc)。量測骨幹中段區之骨皮質面積(Ct.Ar)及剖面慣性矩(CSMI)。評估遠端股骨之松質骨體積分數(BV/TV)、小樑數目(Tb.N)、小樑厚度(Tb.Th)及小樑BMD (Tb.BMD)。

生物力學：在至失效之3點彎曲中測試股骨骨幹中段，且評估骨強度參數最大載荷及勁度(MTS 858 Mini Bionix II；跨距長度=6 mm；位移速率=6 mm/min)。

統計分析：使用GraphPad Prism (v. 5.01)來實施統計學分析。使用單因子Anova及Tukey Kramer事後測試實施比較。將數據報告為平均值+SEM，且將 $p<0.05$ 視為顯著。

結果：

活體內BMD：對於組合組及13C7-11H10組而言，早在治療後一週，即注意到腰椎區(LV1-5)與股骨-脛骨區二者處之BMC及BMD皆顯著增加，且在治療時段內反應以大於單獨Scl-Ab及DKK1-Ab之程度持續增加。所示數據代表研究結束(3週)時脛骨-股骨之BMC自基線之變化%。所有治療與媒劑治療組相比皆導致顯著增加之BMC，媒劑治療組與基線相比僅降低-3.5%。與基線相比，用Scl-Ab治療之動物之BMC增加27%，Dkk1-Ab使BMC增加13%，組合使BMC增加51%且13C7-11H10使BMC增加48%。藉由組合或Bisp-Ab治療所誘導腰椎與股骨-脛骨二者之BMC及BMD之增加顯著大於單獨Scl-Ab或Dkk1-Ab。

骨質量及骨強度：

與媒劑相比，DKK1-Ab顯著增加遠端股骨BV/TV (+47%)、Tb.N (+30%)及Tb.vBMD (+23%)，但不增加Tb.Th (+13%)。與媒劑相比，DKK1-Ab不顯著影響骨幹Ct.Ar (+3%)及CSMI (+1%)。DKK1-Ab治療不影響股骨幹彎曲強度。

與媒劑相比，Scl-Ab顯著增加遠端股骨BV/TV (+76%)、Tb.N (+21%)、Tb.Th (+71%)及Tb.vBMD (+47%)。與媒劑相比，Scl-Ab顯著增加骨幹Ct.Ar (+24%)，但不增加CSMI (+22%)。與媒劑相比，Scl-Ab顯著增加股骨幹最大載荷 (+29%)及勁度(+24%)。

與媒劑相比，組合顯著增加遠端股骨BV/TV (+278%)、Tb.N (+64%)、Tb.Th (+175%)及Tb.vBMD (+149%)。與媒劑相比，組合顯著增加骨幹Ct.Ar (+37%)及CSMI (+44%)。與媒劑相比，組合顯著增加股骨幹最大載荷 (+47%)及勁度(+46%)。組合中之所有該等參數之平均值皆顯著大於彼等針對單獨Scl-Ab組(CSMI除外)及DKK1-Ab組所觀察者。

與組合類似，與媒劑相比，13C7-11H10顯著增加遠端股骨BV/TV (+228%)、Tb.N (+57%)、Tb.Th (+152%)及Tb.vBMD (129%)。與媒劑相比，13C7-11H10顯著增加骨幹Ct.Ar (+35%)及CSMI (+39%)。與媒劑相比，13C7-11H10顯著增加股骨幹最大載荷(+45%)及勁度(+44%)。13C7-11H10中之所有該等參數之平均值皆顯著大於彼等針對單獨Scl-Ab組(CSMI除外)及DKK1-Ab組所觀察者。

此實例之結果匯總於圖7-11中。與任一單一療法相比，組合治療與13C7-11H10治療二者皆導致骨質量及骨強度之更大增加。該等結果明確指示，在完好小鼠模型中，組合治療與13C7-11H10治療二者皆對增強骨質量及骨強度具有協同效應。

實例 13

在大鼠閉合股骨骨折模型中刺激骨折股骨之骨形成及增加骨強度。

研究設計：使12週齡雄性斯普拉道來氏(SD)大鼠(平均體重為428 g)經受單側閉合股骨中骨幹骨折，如先前所報導(Bonnarens F，等人J Orthop Res 1984; 2: 97-101)。簡言之，將18號注射器針頭穿過股骨髁插入骨髓管中，且用作內部固定。然後經由於大腿前方(側向)面加載鈍性衝擊使股骨經受橫向骨折。在骨折後一天，每週兩次經皮下向動物(n=18/組)注射鹽水媒劑、Scl-Ab (25 mg/kg)、DKK1-Ab (25 mg/kg)或DVD-Ig 13C7-11H10、6.147-2x-Ab5、6.37-AbL-Ab23、Ab5K-AbS-6.147、6.147-AbL-27H6或8G2-AbL-6.37.5 (每一圖上所指示)(34.37 mg/kg)。在骨折後5週時，將動物無痛處死；收集骨折及非骨折對側(CL)股骨以供密度測定及生物力學分析。此研究已經Amgen之Institution Animal Care and Use Committee批准。

藉由DXA進行密度測定：自骨折股骨移出髓內釘，隨後進行密度測定分析。藉由雙能量x射線吸收測定(DXA; GE Lunar PIXImus II)離體掃描股骨；對骨折股骨之中央30%或整個對側完好股骨實施分析以確定面積骨礦物含量(BMC)。

藉由pQCT進行密度測定：亦藉由周邊式定量式電腦斷層掃描(pQCT; Stratec XCT研究SA+; Germany)以100 μm 之解析度對兩種股骨進行掃描。於骨折股骨骨痂之中央及側

股骨(BMC)之中點對3個0.5-mm切片實施分析。

生物力學：將每一股骨之近端及遠端嵌入Slow Set Lab Plaster (Heraeus-Kulzer)中以分離14-16 mm長中央區。在失效扭轉中以2.0 deg/sec之角位移速率測試該等骨折及CL股骨(MTS 858 Mini Bionix II, MTS Corp., Minneapolis, USA)。評估骨強度參數，包括最大扭矩(N-mm)、失效能(N-mm.度)及扭轉勁度(N/mm)。

統計學分析：使用GraphPad Prism (v. 5.01)藉由未配對2-側t-測試來確定各組間之統計學差異，其中將 $p < 0.05$ 視為顯著。

結果：骨折股骨：與媒劑對照相比，Scl-Ab與DKK1-Ab二者皆顯示骨折骨痂之骨質量及骨強度之類似改良，如藉由DXA (+17%至21%)及pQCT (+13%至22%)之BMC之顯著增加所證明。與媒劑對照相比，骨質量之該等增加與骨折股骨之42-44%之最大扭矩增加相關。

DVD-Ig將骨折骨痂處之骨質量及骨強度顯著增強至大於單獨Scl-Ab或DKK1-Ab之程度。與媒劑相比，DVD-Ig組之骨折骨痂BMC大44% (藉由DXA)及32% (pQCT)。與媒劑相比，骨質量之此增強與DVD-Ig組中最大扭矩之85%增加相關。另外，與單獨Scl-Ab組或單獨DKK1-Ab組相比，DVD-Ig組之DXA BMC顯著更高。

非骨折對側股骨：DKK1-Ab不會顯著影響非骨折對側股骨之骨幹骨質量及骨強度。然而，與媒劑相比，Scl-Ab分別使中骨幹皮質厚度及最大扭矩顯著增加13%及22%。與

媒劑相比，DVD-Ig分別使對側股骨骨皮質厚度及最大扭矩顯著增加13%及20%，該等變化與彼等Scl-Ab組之變化類似。將數據表現為平均值 $\pm$ SE，* $p < 0.05$ 對媒劑。

此實例之結果匯總於圖12-16中。

實例14

Lrp6/硬化蛋白及Lrp6/Dkk1 α 篩選分析

基本上如Silverman等人，2005 Nature Biotech 23(12): 1556-1561中所述實施AlphaScreen競爭分析。藉由在存於384孔Greiner微量滴定板中之分析緩衝液(40 mM HEPES pH 7.5, 100 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 0.1% BSA, 0.05% Tween-20)中連續稀釋親本及DVD-Ig蛋白來產生劑量反應曲線。將痕量之室內經純化及化學生物素化之重組人類或大鼠硬化蛋白(最多1.5 nM)添加至微量滴定板中，隨後添加含有小鼠LRP6-his或rhLRP6-Fc (R&D Systems) (最多6-12 nM)及AlphaScreen「供體」抗生蛋白鏈菌素及「受體」蛋白A珠粒(各10 mg/ml) (PerkinElmer)之混合物。將微量滴定板密封且在室溫下培育過夜。將複合物形成之抑制量測為化學發泡信號之減少，如在Fusion板讀數器(PerkinElmer)上使用680 nm下之激發及520-620 nm下之發射所量測。結果匯總於圖19中。

【圖式簡單說明】

圖1匯總對結合至huDKK1或huScl之雙特異性huAb之ELISA分析。

圖2匯總對結合至huDKK1或huScl之雙特異性大鼠-Ab之

ELISA分析。

圖3匯總對同時結合至huDKK1及huScl之雙特異性Ab之ELISA分析。

圖4匯總活體外生物分析結果，其顯示當使用相同莫耳比率時，rAB-4-11H10與對照Mab具有類似中和活性。

圖5匯總來自活體內研究之腰椎及全腿之骨質量密度(BMD)及骨礦物含量(BMC)之變化%數據，其中使用用媒劑、抗硬化蛋白mAb、抗DKK1 mAb、抗硬化蛋白mAb與DKK1 mAb之組合及13C7-11H10雙特異性試劑治療之小鼠。

圖6匯總對在用抗硬化蛋白/抗DKK-1組合療法治療後基因表現數據之分析。

圖7及8匯總用媒劑、抗硬化蛋白mAb、抗DKK1 mAb、抗硬化蛋白mAb與DKK1 mAb之組合及13C7-11H10雙特異性試劑治療之小鼠之腰椎及股骨-脛骨的BMD變化%。

圖9及10匯總來自用媒劑、抗硬化蛋白mAb、抗DKK1 mAb、抗硬化蛋白mAb與DKK1 mAb之組合及13C7-11H10雙特異性試劑治療之小鼠之骨強度的變化%。

圖11含有來自用媒劑、抗硬化蛋白mAb、抗DKK1 mAb、抗硬化蛋白mAb與DKK1 mAb之組合及13C7-11H10雙特異性試劑治療之小鼠之小鼠股骨的剖面影像。

圖12匯總扭轉模型中來自用媒劑、抗硬化蛋白mAb、抗DKK1 mAb及DKK1 mAb以及13C7-11H10雙特異性試劑治療之大鼠之骨強度的變化%。

圖 13 至 14 匯總來自用媒劑、6.147-2x-Ab5 雙特異性試劑、6.37-AbL-Ab23 雙特異性試劑、Ab5K-AbS-6.147 雙特異性試劑、6.147-AbL-27H6 雙特異性試劑及 8G2-AbL-6.37.5 雙特異性試劑治療之大鼠之腰椎及股骨-脛骨之BMD的變化%。

圖 15 至 16 匯總來自用媒劑、抗硬化蛋白 mAb、抗 DKK1 mAb 及 13C7-11H10 雙特異性試劑治療之小鼠之骨強度的變化%。

○ 圖 17 匯總成骨細胞 supertopflash 競爭分析之結果，其顯示大鼠 13C7-11H10 在用 Wnt 蛋白處理之成骨細胞 MC3T3E1 細胞中保持親本抗體之中和活性。

圖 18 匯總成骨細胞 supertopflash 競爭分析之結果，其顯示大鼠及人類 DVD-Ig 在用 Wnt1 蛋白處理之成骨細胞 MC3T3E1STF 細胞中具有針對硬化蛋白與 Dkk1 二者之有效中和活性。

○ 圖 19 匯總 AlphaScreen 競爭分析之結果，其顯示 DVD-Ig 抑制 Lrp6 結合至硬化蛋白或 Dkk1。

圖 20 係稱為 DVD-Ig 之代表性雙特異性結合分子之示意圖。

序列表

<110> 美商安美基公司

<120> 雙特異性結合劑

<130> A-1598-US-NP

<140> 101106841

<141> 2012-03-01

<150> 61/448,089

<151> 2011-03-01

<150> 61/482,979

<151> 2011-05-05

<160> 496

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 798

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

```

atgatggctc tgggcgcagc gggagctacc cgggtctttg tcgcgatggt agcggcggct    60
ctcggcggcc accctctgct gggagtgagc gccacctga actcggttct caattccaac    120
gctatcaaga acctgccccc accgctgggc ggcgctgcgg ggcacccagg ctctgcagtc    180
agcgccgcgc cgggaatcct gtacccgggc gggaaataagt accagacat tgacaactac    240
cagccgtacc cgtgcgcaga ggacgaggag tgcggcactg atgagtactg cgctagtccc    300
acccgctggg gggacgcagg cgtgcaaata tctctgcct gcaggaagcg ccgaaaacgc    360
tgcattgcgc acgctatgtg ctgccccggg aattactgca aaaaatggaat atgtgtgtct    420
tctgatcaaa atcatttccg aggagaaatt gaggaacca tcaactgaaag ctttggtaat    480
gatcatagca ccttgatggg gtattccaga agaaccacct tgtcttcaaa aatgtatcac    540
accaaaggac aagaagggtt tgtttgtctc aggtcatcag actgtgcctc aggatttgtt    600
tgtgatagac acttctggtc caagatctgt aaacctgtcc tgaagaagg tcaagtgtgt    660
accaagcata ggagaaaagg ctctcatgga ctagaatat tccagcgttg ttactgtgga    720
gaaggtctgt cttgccggat acagaaagat caccatcaag ccagtaattc ttctaggctt    780
cacacttgtc agagacac                                     798

```

<210> 2

<211> 266

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

```

Met Met Ala Leu Gly Ala Ala Gly Ala Thr Arg Val Phe Val Ala Met
1           5           10          15

```

```

Val Ala Ala Ala Leu Gly Gly His Pro Leu Leu Gly Val Ser Ala Thr
20          25          30

```

```

Leu Asn Ser Val Leu Asn Ser Asn Ala Ile Lys Asn Leu Pro Pro Pro

```


35	40	45
Leu Gly Gly Ala Ala Gly His Pro Gly Ser Ala Val Ser Ala Ala Pro		
50	55	60
Gly Ile Leu Tyr Pro Gly Gly Asn Lys Tyr Gln Thr Ile Asp Asn Tyr		
65	70	80
Gln Pro Tyr Pro Cys Ala Glu Asp Glu Glu Cys Gly Thr Asp Glu Tyr		
85	90	95
Cys Ala Ser Pro Thr Arg Gly Gly Asp Ala Gly Val Gln Ile Cys Leu		
100	105	110
Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala Met Cys Cys		
115	120	125
Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Val Ser Ser Asp Gln Asn		
130	135	140
His Phe Arg Gly Glu Ile Glu Glu Thr Ile Thr Glu Ser Phe Gly Asn		
145	150	160
Asp His Ser Thr Leu Asp Gly Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Leu Ser Ser		
165	170	175
Lys Met Tyr His Thr Lys Gly Gln Glu Gly Ser Val Cys Leu Arg Ser		
180	185	190
Ser Asp Cys Ala Ser Gly Leu Cys Cys Asp Arg His Phe Trp Ser Lys		
195	200	205
Ile Cys Lys Pro Val Leu Lys Glu Gly Gln Val Cys Thr Lys His Arg		
210	215	220
Arg Lys Gly Ser His Gly Leu Glu Ile Phe Gln Arg Cys Tyr Cys Gly		
225	230	235
Glu Gly Leu Ser Cys Arg Ile Gln Lys Asp His His Gln Ala Ser Asn		
245	250	255
Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His		
260	265	

<210> 3
 <211> 816
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 3	
atgatggttg tgtgtgcagc ggcagctgtc cggttcttgg ccgtgtttac aatgatggct	60
ctctgcagcc tccctctgct aggagccagt gccacctga actcagttct catcaattcc	120
aacgcgatca agaacctgcc cccaccgtg ggtgggtgctg gggggcagcc gggctctgct	180
gtcagtgtgg cgccgggagt tctctatgag ggcggaaca agtaccagac tcttgacaac	240
taccagccct acccttgcgc tgaagatgag gagtgcggct ctgacgagta ctgctccagc	300

```

cccagccgcg gggcagccgg cgicggaggt gtacagatct gtctggcttg ccgaaagcgc 360
aggaagcgcct gcatgaggca cgctatgtgc tgccccggga actactgcaa aaatggaata 420
tgcatgccct ctgaccacag ccaitttccct cgaggggaga ttgaggaaag catcatigaa 480
aaccttggta atgaccacaa cgccgccgcg ggggatggat atcccagaag aaccacactg 540
acttcaaaaa tataicacac caaaggacaa gaaggctccg tctgcctccg atcatcagac 600
tgtgccgcag ggctgtgttg tgcaagacac ttctgggtcca agatctgtaa acctgtcctt 660
aaagaaggtc aggtgtgcac caagcacaaa cggaaaggct cccacgggct ggagatattc 720
cagcgctgtt actgcgggga aggcctggct tgcaggatac agaaagatca ccatcaagcc 780
agcaattctt ctagggtcca cacctgccag agacac 816

```

<210> 4
 <211> 272
 <212> PRT
 <213> 小家鼠
 <400> 4

Met Met Val Val Cys Ala Ala Ala Ala Val Arg Phe Leu Ala Val Phe
1 5 10 15

Thr Met Met Ala Leu Cys Ser Leu Pro Leu Leu Gly Ala Ser Ala Thr
20 25 30

Leu Asn Ser Val Leu Ile Asn Ser Asn Ala Ile Lys Asn Leu Pro Pro
35 40 45

Pro Leu Gly Gly Ala Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Val Ser Val Ala
50 55 60

Pro Gly Val Leu Tyr Glu Gly Gly Asn Lys Tyr Gln Thr Leu Asp Asn
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ser Ser Pro Ser Arg Gly Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Gln
100 105 110

Ile Cys Leu Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala
115 120 125

Met Cys Cys Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Met Pro Ser
130 135 140

Asp His Ser His Phe Pro Arg Gly Glu Ile Glu Glu Ser Ile Ile Glu
145 150 155 160

Asn Leu Gly Asn Asp His Asn Ala Ala Ala Gly Asp Gly Tyr Pro Arg
165 170 175

Arg Thr Thr Leu Thr Ser Lys Ile Tyr His Thr Lys Gly Gln Glu Gly
180 185 190

Ser Val Cys Leu Arg Ser Ser Asp Cys Ala Ala Gly Leu Cys Cys Ala

195

200

205

Arg His Phe Trp Ser Lys Ile Cys Lys Pro Val Leu Lys Glu Gly Gln
210 215 220

Val Cys Thr Lys His Lys Arg Lys Gly Ser His Gly Leu Glu Ile Phe
225 230 235 240

Gln Arg Cys Tyr Cys Gly Glu Gly Leu Ala Cys Arg Ile Gln Lys Asp
245 250 255

His His Gln Ala Ser Asn Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His
260 265 270

<210> 5
<211> 810
<212> DNA
<213> 黑鼠

<400> 5
atgacgggtg tgcgtgcagt ggcagctgtc cggttcttgg tcgtgcttac aacgatggct 60
ctctgcagcc tccctccgct cggagtcagc gccacttga actcagttct catcaattcc 120
aacgcgatca agaaccctgcc cccaccgctg ggtggtgtgt gggggcagcc gggctctgct 180
gtcagcgttg cccccggagt cctctatgag ggcgggaaca agtaccagac tcttgacaac 240
taccagccct acccttgcgc ggaggatgag gagtgcggca ctgacgagta ctgctccagt 300
cccagccgcg gggcagccgg cgtgggaggt gtacaaatct gccaggcttg ccgaaagcgc 360
aggaaacgct gcatgaggca cgctatgtgc tgccccggga attactgcaa aaacggaata 420
tgcatgccct ctgaccacag ccatttacct cgaggggaaa tcgaggaagg catcatigaa 480
aaccttggca atgaccacgg tgccgggat ggatatccca gaagaaccac actgacttca 540
aaaaatatat acaccaaagg gcaagaaggc tctgtctgcc tccgatcatc agactgcgcc 600
acagggctgt gtgtgtcaag acatttctgg tccaagatct gtaaacctgt ccttaagaa 660
ggtcaggat gaccaagca cagaaggaaa ggctccacg ggctggagat attccagcgc 720
tgttactgtg gggaaggctt ggcttgagg atacagaaag atcaccatca aaccagcaat 780
tcttcaggc tccacacctg ccagagacac 810

<210> 6
<211> 270
<212> PRT
<213> 黑鼠

<400> 6

Met Thr Val Val Arg Ala Val Ala Ala Val Arg Phe Leu Val Val Leu
1 5 10 15

Thr Thr Met Ala Leu Cys Ser Leu Pro Pro Leu Gly Val Ser Ala Thr
20 25 30

Leu Asn Ser Val Leu Ile Asn Ser Asn Ala Ile Lys Asn Leu Pro Pro
35 40 45

Pro Leu Gly Gly Ala Gly Gly Gln Pro Gly Ser Ala Val Ser Val Ala
50 55 60

Pro Gly Val Leu Tyr Glu Gly Gly Asn Lys Tyr Gln Thr Leu Asp Asn
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ser Ser Pro Ser Arg Gly Ala Ala Gly Val Gly Gly Val Gln
100 105 110

Ile Cys Leu Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala
115 120 125

Met Cys Cys Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Met Pro Ser
130 135 140

Asp His Ser His Leu Pro Arg Gly Glu Ile Glu Glu Gly Ile Ile Glu
145 150 155 160

Asn Leu Gly Asn Asp His Gly Ala Gly Asp Gly Tyr Pro Arg Arg Thr
165 170 175

Thr Leu Thr Ser Lys Ile Tyr His Thr Lys Gly Gln Glu Gly Ser Val
180 185 190

Cys Leu Arg Ser Ser Asp Cys Ala Thr Gly Leu Cys Cys Ala Arg His
195 200 205

Phe Trp Ser Lys Ile Cys Lys Pro Val Leu Lys Glu Gly Gln Val Cys
210 215 220

Thr Lys His Arg Arg Lys Gly Ser His Gly Leu Glu Ile Phe Gln Arg
225 230 235 240

Cys Tyr Cys Gly Glu Gly Leu Ala Cys Arg Ile Gln Lys Asp His His
245 250 255

Gln Thr Ser Asn Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His
260 265 270

<210> 7
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 食蟹猴 DKK-1

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(798)

<400> 7
atg atg gct ctg ggc gca gca gga gct gcc cgg gtc ttg gtc gcg ctg 48
Met Met Ala Leu Gly Ala Ala Gly Ala Ala Arg Val Leu Val Ala Leu
1 5 10 15

gta gcg gcg gct ctt ggc ggc cac cct ctg ctg gga gtg agc gcc acc 96
Val Ala Ala Ala Leu Gly Gly His Pro Leu Leu Gly Val Ser Ala Thr
20 25 30

ttg aac tcg gtt ctc aat tcc aac gcg atc aag aac ctg ccc cca ccg Leu Asn Ser Val Leu Asn Ser Asn Ala Ile Lys Asn Leu Pro Pro Pro 35 40 45	144
ctg ggc ggc gct gcg ggg cac cca ggc tct gca gtc agc gcc gcg cca Leu Gly Gly Ala Ala Gly His Pro Gly Ser Ala Val Ser Ala Ala Pro 50 55 60	192
gga att ctg tac ccg ggc ggg aat aag tac cag acc att gac aac tac Gly Ile Leu Tyr Pro Gly Gly Asn Lys Tyr Gln Thr Ile Asp Asn Tyr 65 70 75 80	240
cag ccg tac cct tgc gca gag gat gag gag tgc ggc act gat gag tac Gln Pro Tyr Pro Cys Ala Glu Asp Glu Glu Cys Gly Thr Asp Glu Tyr 85 90 95	288
tgc gct agt ccc acc cgc gga ggg gac gcg ggc gtg caa atc tgt ctc Cys Ala Ser Pro Thr Arg Gly Gly Asp Ala Gly Val Gln Ile Cys Leu 100 105 110	336
gcc tgc agg aag cgc cga aaa cgc tgc atg cgt cac gct atg tgc tgc Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala Met Cys Cys 115 120 125	384
ccc ggg aat tac tgc aaa aat gga ata tgt gtg tct tct gat caa aat Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Val Ser Ser Asp Gln Asn 130 135 140	432
aat ttc cga ggg gaa att gag gaa acc att act gaa agc itt ggt aat Asn Phe Arg Gly Glu Ile Glu Glu Thr Ile Thr Glu Ser Phe Gly Asn 145 150 155 160	480
gat cat agc act ttg gat ggg tat tcc aga aga aca aca ttg tct tca Asp His Ser Thr Leu Asp Gly Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Leu Ser Ser 165 170 175	528
aaa atg tat cac agc aaa gga caa gaa ggt tct gtg tgt ctc cgg tca Lys Met Tyr His Ser Lys Gly Gln Glu Gly Ser Val Cys Leu Arg Ser 180 185 190	576
tca gac tgt gcc aca gga ctg tgt tgt gct aga cac ttc tgg tcc aag Ser Asp Cys Ala Thr Gly Leu Cys Cys Ala Arg His Phe Trp Ser Lys 195 200 205	624
atc tgt aaa cct gtc ctc aaa gaa ggt caa gtg tgt acc aag cat aga Ile Cys Lys Pro Val Leu Lys Glu Gly Gln Val Cys Thr Lys His Arg 210 215 220	672
aga aaa ggc tct cat ggg cta gaa ata ttc cag cgt tgt tac tgc gga Arg Lys Gly Ser His Gly Leu Glu Ile Phe Gln Arg Cys Tyr Cys Gly 225 230 235 240	720
gaa ggt ctg tct tgc cgg ata cag aaa gat cac cat caa gcc agt aat Glu Gly Leu Ser Cys Arg Ile Gln Lys Asp His His Gln Ala Ser Asn 245 250 255	768
tct tct agg ctt cac act tgt cag aga cac Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His 260 265	798

<210> 8
 <211> 266
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 8

Met Met Ala Leu Gly Ala Ala Gly Ala Ala Arg Val Leu Val Ala Leu
 1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Leu Gly Gly His Pro Leu Leu Gly Val Ser Ala Thr
20 25 30

Leu Asn Ser Val Leu Asn Ser Asn Ala Ile Lys Asn Leu Pro Pro Pro
35 40 45

Leu Gly Gly Ala Ala Gly His Pro Gly Ser Ala Val Ser Ala Ala Pro
50 55 60

Gly Ile Leu Tyr Pro Gly Gly Asn Lys Tyr Gln Thr Ile Asp Asn Tyr
65 70 75 80

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

Cys Ala Ser Pro Thr Arg Gly Gly Asp Ala Gly Val Gln Ile Cys Leu
100 105 110

Ala Cys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Cys Met Arg His Ala Met Cys Cys
115 120 125

Pro Gly Asn Tyr Cys Lys Asn Gly Ile Cys Val Ser Ser Asp Gln Asn
130 135 140

Asn Phe Arg Gly Glu Ile Glu Glu Thr Ile Thr Glu Ser Phe Gly Asn
145 150 155 160

Asp His Ser Thr Leu Asp Gly Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Leu Ser Ser
165 170 175

Lys Met Tyr His Ser Lys Gly Gln Glu Gly Ser Val Cys Leu Arg Ser
180 185 190

Ser Asp Cys Ala Thr Gly Leu Cys Cys Ala Arg His Phe Trp Ser Lys
195 200 205

Ile Cys Lys Pro Val Leu Lys Glu Gly Gln Val Cys Thr Lys His Arg
210 215 220

Arg Lys Gly Ser His Gly Leu Glu Ile Phe Gln Arg Cys Tyr Cys Gly
225 230 235 240

Glu Gly Leu Ser Cys Arg Ile Gln Lys Asp His His Gln Ala Ser Asn
245 250 255

Ser Ser Arg Leu His Thr Cys Gln Arg His
260 265

<210> 9
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(642)

<220>

<221> 信號肽

<222> (1)..(23)

<400> 9

atg cag ctc cca ctg gcc ctg tgt ctc gtc tgc ctg ctg gta cac aca 48
Met Gln Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Val Cys Leu Leu Val His Thr
1 5 10 15

gcc ttc cgt gta gtg gag ggc cag ggg tgg cag gcg ttc aag aat gat 96
Ala Phe Arg Val Val Glu Gly Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
20 25 30

gcc acg gaa atc atc ccc gag ctc gga gag tac ccc gag cct cca ccg 144
Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro
35 40 45

gag ctg gag aac aac aag acc atg aac cgg gcg gag aac gga ggg cgg 192
Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
50 55 60

cct ccc cac cac ccc ttt gag acc aaa gac gtg tcc gag tac agc tgc 240
Pro Pro His His Pro Phe Glu Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65 70 75 80

cgc gag ctg cac ttc acc cgc tac gtg acc gat ggg ccg tgc cgc agc 288
Arg Glu Leu His Phe Thr Arg Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
85 90 95

gcc aag ccg gtc acc gag ctg gtg tgc tcc ggc cag tgc ggc ccg gcg 336
Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110

cgc ctg ctg ccc aac gcc atc ggc cgc ggc aag tgg tgg cga cct agt 384
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
115 120 125

ggg ccc gac ttc cgc tgc atc ccc gac cgc tac cgc gcg cag cgc gtg 432
Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140

cag ctg ctg tgt ccc ggt ggt gag gcg ccg cgc gcg cgc aag gtg cgc 480
Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg
145 150 155 160

ctg gtg gcc tcg tgc aag tgc aag cgc ctc acc cgc ttc cac aac cag 528
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175

tcg gag ctc aag gac ttc ggg acc gag gcc gct cgg ccg cag aag ggc 576
Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190

cgg aag ccg cgg ccc cgc gcc cgg agc gcc aaa gcc aac cag gcc gag 624
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205

ctg gag aac gcc tac tag 642
Leu Glu Asn Ala Tyr
210

<210> 10

<211> 213

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Met Gln Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Val Cys Leu Leu Val His Thr
1 5 10 15

Ala Phe Arg Val Val Glu Gly Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
20 25 30

Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro
35 40 45

Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
50 55 60

Pro Pro His His Pro Phe Glu Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65 70 75 80

Arg Glu Leu His Phe Thr Arg Tyr Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
85 90 95

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
115 120 125

Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140

Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Glu Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg
145 150 155 160

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Thr Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Ser Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205

Leu Glu Asn Ala Tyr
210

<210> 11
<211> 636
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(636)

<220>
<221> 信號肽
<222> (1)..(23)

<400> 11
atg cag ccc tca cta gcc ccg tgc ctc atc tgc cta ctt gtg cac gct 48
Met Gln Pro Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ile Cys Leu Leu Val His Ala
1 5 10 15

gcc ttc tgt gct gtg gag ggc cag ggg tgg caa gcc ttc agg aat gat 96
Ala Phe Cys Ala Val Glu Gly Gln Gly Trp Gln Ala Phe Arg Asn Asp
20 25 30

gcc aca gag gtc atc cca ggg ctt gga gag tac ccc gag cct cct cct 144
Ala Thr Glu Val Ile Pro Gly Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro

35	40	45	
gag aac aac cag acc atg aac cgg gcg gag aat gga ggc aga cct ccc Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro 50 55 60			192
cac cat ccc tat gac gcc aaa gat gtg tcc gag tac agc tgc cgc gag His His Pro Tyr Asp Ala Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu 65 70 75 80			240
ctg cac tac acc cgc ttc ctg aca gac ggc cca tgc cgc agc gcc aag Leu His Tyr Thr Arg Phe Leu Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys 85 90 95			288
ccg gtc acc gag ttg gtg tgc tcc ggc cag tgc ggc ccc gcg cgg ctg Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu 100 105 110			336
ctg ccc aac gcc atc ggg cgc gtg aag tgg tgg cgc ccg aac gga ccg Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro 115 120 125			384
gat ttc cgc tgc atc ccg gat cgc tac cgc gcg cag ccg gtg cag ctg Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu 130 135 140			432
ctg tgc ccc ggg ggc gcg gcg ccg cgc tgc cgc aag gtg cgt ctg gtg Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val 145 150 155 160			480
gcc tgc tgc aag tgc aag cgc ctc acc cgc ttc cac aac cag tgc gag Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu 165 170 175			528
ctc aag gac ttc ggg ccg gag acc gcg ccg ccg cag aag ggt cgc aag Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys 180 185 190			576
ccg ccg ccc ggc gcc ccg gga gcc aaa gcc aac cag gcg gag ctg gag Pro Arg Pro Gly Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu 195 200 205			624
aac gcc tac tag Asn Ala Tyr 210			636

<210> 12
 <211> 211
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 12

Met Gln Pro Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ile Cys Leu Leu Val His Ala
 1 5 10 15

Ala Phe Cys Ala Val Glu Gly Gln Gly Trp Gln Ala Phe Arg Asn Asp
 20 25 30

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

Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg Pro Pro
 50 55 60

His His Pro Tyr Asp Ala Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Glu
 65 70 75 80

Leu His Tyr Thr Arg Phe Leu Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser Ala Lys

85

90

95

Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala Arg Leu
100 105 110

Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn Gly Pro
115 120 125

Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val Gln Leu
130 135 140

Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg Leu Val
145 150 155 160

Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln Ser Glu
165 170 175

Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly Arg Lys
180 185 190

Pro Arg Pro Gly Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu Leu Glu
195 200 205

Asn Ala Tyr
210

<210> 13
<211> 642
<212> DNA
<213> 黑鼠

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(642)

<220>
<221> 信號肽
<222> (1)..(23)

<400> 13

atg cag ctc tca cta gcc cct tgc ctt gcc tgc ctg ctt gta cat gca 48
Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
1 5 10 15

gcc ttc gtt gct gtg gag agc cag ggg tgg caa gcc ttc aag aat gat 96
Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
20 25 30

gcc aca gaa atc atc ccg gga ctc aga gag tac cca gag cct cct cag 144
Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
35 40 45

gaa cta gag aac aac cag acc atg aac cgg gcc gag aac gga ggc aga 192
Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
50 55 60

ccc ccc cac cat cct tat gac acc aaa gac gtg tcc gag tac agc tgc 240
Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65 70 75 80

cgc gag ctg cac tac acc cgc ttc gtg acc gac ggc ccg tgc cgc agt 288
Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
85 90 95

gcc aag ccg gtc acc gag ttg gtg tgc tgc ggc cag tgc ggc ccc gcg 336

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110

cgg ctg ctg ccc aac gcc atc ggg cgc gtg aag tgg tgg cgc ccg aac 384
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
115 120 125

gga ccc gac ttc cgc tgc atc ccg gat cgc tac cgc gcg cag cgg gtg 432
Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140

cag ctg ctg tgc ccc ggc ggc gcg gcg ccg cgc tgc cgc aag gtg cgt 480
Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
145 150 155 160

ctg gtg gcc tgc tgc aag tgc aag cgc ctc acc cgc ttc cac aac cag 528
Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175

tgc gag ctc aag gac ttc gga cct gag acc gcg ccg ccg cag aag ggt 576
Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190

cgc aag ccg cgg ccc cgc gcc cgg gga gcc aaa gcc aac cag gcg gag 624
Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205

ctg gag aac gcc tac tag 642
Leu Glu Asn Ala Tyr
210

<210> 14
<211> 213
<212> PRT
<213> 黑鼠

<400> 14

Met Gln Leu Ser Leu Ala Pro Cys Leu Ala Cys Leu Leu Val His Ala
1 5 10 15

Ala Phe Val Ala Val Glu Ser Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
20 25 30

Ala Thr Glu Ile Ile Pro Gly Leu Arg Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Gln
35 40 45

Glu Leu Glu Asn Asn Gln Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
50 55 60

Pro Pro His His Pro Tyr Asp Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65 70 75 80

Arg Glu Leu His Tyr Thr Arg Phe Val Thr Asp Gly Pro Cys Arg Ser
85 90 95

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Val Lys Trp Trp Arg Pro Asn
115 120 125

Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140

Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ser Arg Lys Val Arg
145 150 155 160

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Thr Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205

Leu Glu Asn Ala Tyr
210

<210> 15
<211> 642
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(642)

<220>
<221> 信號肽
<222> (1)..(23)

<400> 15
atg cag ctc cca cta gcc ctg tgt ctt gtc tgc ctg ctg gta cac gca 48
Met Gln Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Val Cys Leu Leu Val His Ala
1 5 10 15
gcc ttc cgt gta gtg gag ggc cag ggg tgg cag gcc ttc aag aat gat 96
Ala Phe Arg Val Val Glu Gly Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
20 25 30
gcc acg gaa atc atc ccc gag ctc gga gag tac ccc gag cct cca ccg 144
Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro
35 40 45
gag ctg gag aac aac aag acc atg aac cgg gcg gag aac gga ggg cgg 192
Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
50 55 60
cct ccc cac cac ccc ttt gag acc aaa gac gtg tcc gag tac agc tgc 240
Pro Pro His His Pro Phe Glu Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65 70 75 80
cga gag ctg cac ttc acc cgc tac gtg acc gac ggg cag tgc cgc agc 288
Arg Glu Leu His Phe Thr Arg Tyr Val Thr Asp Gly Gln Cys Arg Ser
85 90 95
gcc aag cca gtc acc gag ttg gtg tgc tcc ggc cag tgc ggc ccg gca 336
Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110
cgc ctg ctg ccc aac gcc atc ggc cgc ggc aag tgg tgg cgc ccg agt 384
Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
115 120 125
ggg ccc gac ttt cgc tgc atc ccc gac cgc tac cgc gcg cag cgt gtg 432
Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140
cag ctg ctg tgt ccc ggt ggt gcc gcg ccg cgc gcg cgc aag gtg cgc 480
Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg
145 150 155 160

ctg gtg gcc tgc tgc aag tgc aag cgc ctc acc cgc ttc cac aac cag 528
 Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
 165 170 175
 tgc gag ctc aag gac ttc ggt ccc gag gcc gct cgg ccg cag aag ggc 576
 Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly
 180 185 190
 cgg aag ccg cgg ccc cgc gcc cgg ggg gcc aaa gcc aat cag gct gag 624
 Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
 195 200 205
 ctg gag aac gcc tac tag 642
 Leu Glu Asn Ala Tyr
 210

<210> 16
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 食蟹猴

<220>
 <223> 食蟹猴硬化蛋白

<400> 16

Met Gln Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Val Cys Leu Leu Val His Ala
1 5 10 15

Ala Phe Arg Val Val Glu Gly Gln Gly Trp Gln Ala Phe Lys Asn Asp
20 25 30

Ala Thr Glu Ile Ile Pro Glu Leu Gly Glu Tyr Pro Glu Pro Pro Pro
35 40 45

Glu Leu Glu Asn Asn Lys Thr Met Asn Arg Ala Glu Asn Gly Gly Arg
50 55 60

Pro Pro His His Pro Phe Glu Thr Lys Asp Val Ser Glu Tyr Ser Cys
65 70 75 80

Arg Glu Leu His Phe Thr Arg Tyr Val Thr Asp Gly Gln Cys Arg Ser
85 90 95

Ala Lys Pro Val Thr Glu Leu Val Cys Ser Gly Gln Cys Gly Pro Ala
100 105 110

Arg Leu Leu Pro Asn Ala Ile Gly Arg Gly Lys Trp Trp Arg Pro Ser
115 120 125

Gly Pro Asp Phe Arg Cys Ile Pro Asp Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Val
130 135 140

Gln Leu Leu Cys Pro Gly Gly Ala Ala Pro Arg Ala Arg Lys Val Arg
145 150 155 160

Leu Val Ala Ser Cys Lys Cys Lys Arg Leu Thr Arg Phe His Asn Gln
165 170 175

Ser Glu Leu Lys Asp Phe Gly Pro Glu Ala Ala Arg Pro Gln Lys Gly
180 185 190

Arg Lys Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Lys Ala Asn Gln Ala Glu
195 200 205

Leu Glu Asn Ala Tyr
210

<210> 17
<211> 1794
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 19D11-6.37 G2

<400> 17
atggacatga ggggtgcccgc tcagctccig gggctcctgc tgcigtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgagg tgcagctggg ggagcttggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtagct acgacatgca ctgggtccgc 180
caagctacag gaaaaggctt ggagtgggtc tcagctattg gtactgctgg tgacacatac 240
tatgcaggct ccgtgaaggg ccgattcacc atctccagag aaaatgccaa gaactccttg 300
tatcttcaaa tgaacagcct gagagtcggg gacacggctg tgtattactg tgcaaggctc 360
tggggagagg ggaattacta ctctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 420
gtcaccgtct ctagtgctc caccaagggc ccacggctct tccccctggc gccccagggtg 480
cagctgggtg agtctggggg aggcgtgggt cagcctggga ggtccctgag actctcctgt 540
gcagcctctg gattcacctt cagtggctat ggcatgcact gggtcgccca ggctccaggc 600
aaggggctgg agtgggtggc agttatatca tatgaigga atgataaata ctatgcagac 660
tccgtgaagg gccgattcac catctccaga gacaatgcc aagaacacgt gtatctgcaa 720
atgaacagcc tgagagctga ggacacggct gtgtattact gtgcgagaga gctacgggtc 780
ctctggggcc agggaaacct ggtcaccgtc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc 840
tccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggctgcctg 900
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 960
ggcgtgcaca ccttcccagc tgtcctacag tcttcaggac tctactccct cagcagcgtg 1020
gtgaccgtgc cctccagcaa ctccggcacc cagacctaca ctgcaacgt agatcacaag 1080
cccagcaaca ccaagggtga caagacagtt gagcgcaaat gtgtgtcga gtgcccaccg 1140
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 1200
acctcatga tctccgggac ccctgagggt acgtgcgtgg tgggtggact gagccacgaa 1260
gaccccgagg tccagttcaa ctggtagctg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1320
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttcogtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1380
caccaggact ggcgtgaacgg caaggagtag aagtgcagg tctccaacaa aggcctccca 1440
gccccatcg agaaaacat ctocaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1500
accttcccc catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctgggtc 1560
aaaggtctct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1620
aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1680
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaaactct tctcatgctc cgtgatgcat 1740

gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa

1794

<210> 18
 <211> 576
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 19D11-6.37 G2

<400> 18

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

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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Ser Trp Gly Glu Gly Asn Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 130 135 140

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala
 165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn
 180 185 190

Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 195 200 205

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 210 215 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
340 345 350

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
355 360 365

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
370 375 380

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
385 390 395 400

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
405 410 415

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
420 425 430

Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
435 440 445

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
450 455 460

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
465 470 475 480

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
485 490 495

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
500 505 510

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
515 520 525

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
530 535 540

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

560

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210>	19
<211>	1086
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 19D11-6.37 LC

<400> 19	
atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgcgtgtggt gagaggtgcg	60
cgctgttctt atgtgctgac tcagccaccc tcgggtgtcag tggccccagg acagacggcc	120
aggattacct gtgggggaga caacattgga agtataagt tgcatttgta ccagcagaag	180
ccaggccagg cccctgtgtc ggtcgtctat gatgatagcg accggccctc agggatccct	240
gagcgattct ctggctccaa ctctgggaac acggccaccc tgaccatcag ctgggtcgaa	300
gccgggggatg agggccgacta ttactgtcag gtgtgggata gtagtattga tcatcctgtg	360
ttattcggcg gaggggaccaa gctgaccgtc ctagggtcag ccaaggctgc cccctcggtc	420
actctgttcg atatttgat gaccagact ccactctctc tgtccgtcac ccttgacag	480
ccggcctcca tcctctgcaa gtctggtcag agcctcctgc atagtgaagg aaagacctat	540
ttgtattggt accctgcagaa gccaggccag cctccacagt tcttgatcta tgaagtttc	600
aaccggttct ctagagtgcc agataggctc agtggcagcg ggtcagggac agatttcaca	660
ctgagaatca gccgggtgga ggctgaggat gttggaattt attactgcat gcaaagtata	720
cagcttccgt ggacgttcgg ccaagggacc cagggtgaaa tcaaacgaac tgtggctgca	780
ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt	840
gtgtgcctgc tgaataactt ctatccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac	900
gccctccaal cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc	960
tacagcctca gcagcacctt gacgtigagc aaagcagact acgagaaaca caaagtctac	1020
gcctgcgaag tcacccatca gggccigagc tcgccctga caaagagctt caacagggga	1080
gagtggt	1086

<210>	20
<211>	340
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 19D11-6.37 LC

<400> 20

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ile Asp His
85 90 95

Pro Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Asp Ile Val Met Thr Gln Thr
115 120 125

Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
130 135 140

Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
145 150 155 160

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu
165 170 175

Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp
195 200 205

Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe
210 215 220

Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
245 250 255

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
260 265 270

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
275 280 285

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
290 295 300

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
305 310 315 320

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
325 330 335

Arg Gly Glu Cys

<210> 21
 <211> 1794
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37.5-19D11 G2

<400> 21
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgcgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtcagg tgcagctggt ggagtcctgg ggaggcctgg tccagcctgg gaggtccctg 120
 agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtggt atggcatgca ctgggtccgc 180
 caggctccag gcaaggggct ggagtggtg gcagttatat catatgatgg aaatgataaa 240
 tactatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaatgc caagaacacg 300
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 360
 gagctacggg tcctctgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag 420
 ggcccatcgg tcctccccct ggcccccag gtgcagctgg tggagtcctg gggaggcttg 480
 gtacagcctg ggggttcct gagactctcc tgtgcagcct ctggattcac cttcagtagc 540
 tacgacatgc actgggtccg ccaagctaca ggaaaaggtc tggagtggti ctgagctatt 600
 ggtactgtc gtgacacata ctatgcaggc tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 660
 gaaaatgcc aagaactcct gtatcttcaa atgaacagcc tgagagtcgg ggacacggct 720
 gtgtattact gtgcaaggtc ctggggagag gggaattact acttctacta cggtatggac 780
 gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc tctagtcct ccaccaaggg cccatcggtc 840
 ttccccctgg cgccctgtc caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggctgcctg 900
 gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc 960
 ggctgtcaca ccttcccagc tgtcctacag tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg 1020
 gtgaccgtgc cctccagcaa ctccggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 1080
 cccagcaaca ccaagggtga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 1140
 tggccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 1200
 accctcatga tctccgggac cctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa 1260
 gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1320
 aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1380
 caccaggact ggtcgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa aggcctccca 1440
 gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac 1500
 accctgcccc catccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1560
 aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac 1620
 aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag 1680
 ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1740
 gaggtctctg acaaccacta caccgagaag agcctctccc tctctccggg taaa 1794

<210> 22
 <211> 576

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37.5-19D11 G2

<400> 22

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

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

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
 145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 165 170 175

Ala Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly
 180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220

Ser Trp Gly Glu Gly Asn Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 245 250 255

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 260 265 270

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
275 280 285

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
290 295 300

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
305 310 315 320

Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
325 330 335

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
340 345 350

Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
355 360 365

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
370 375 380

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
385 390 395 400

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
405 410 415

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
420 425 430

Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
435 440 445

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
450 455 460

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
465 470 475 480

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
485 490 495

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
500 505 510

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
515 520 525

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
530 535 540

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
545 550 555 560

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210> 23
 <211> 1083
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37.5-19D11 LC

<400> 23
 atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtgata ttgtgatgac ccagactcca ctctctctgt ccgtcacccc tggacagccg 120
 gccatcatct cctgcaagtc tggtcagagc ctctgcata gtagtgaaa gacctatttg 180
 tatttggtacc tgcagaagcc aggccagcct ccacagttcc tgatctatga agtttccaac 240
 cggttctctc gagtgccaga taggttcagt ggcagcgggt caggacaga ttccacacig 300
 agaatcagcc ggggtggaggc tgaggatgtt ggaatttatt actgcatgca aagtatacag 360
 ctctcgtgga cgttcggcca agggaccagc gtggaaatca aacgaacggt ggcctgcacca 420
 tctgtcttca tcttccctgc ctatgtctg acicagccac cctcgggtgc agtggcccca 480
 ggacagacgg ccaggattac ctgtggggga gacaacatig gaagtataag tgtgcatig 540
 taccagcaga agccaggcca ggccctctgt ctggtcgtct atgatgatag cgaccggccc 600
 tcagggatcc ctgagcgatt ctctggctcc aactctggga acacggccac cctgaccatc 660
 agctgggtcg aagccgggga tgaggccgac taltactgtc aggtgtggga tagtagtatt 720
 gatcatcctg tgttattcgg cggagggacc aagctgaccg tcctaggtca gccaaggcc 780
 aaccccatig tcactctgtt cccgccctcc ctgaggagc tccaagccaa caaggccaca 840
 ctagtgtgtc tgatcagtga cttctaccgc ggagctgtga cagtggcctg gaaggcagat 900
 ggcagccccc tcaaggcggg agtggagacc accaaacct ccaaacagag caacaacaag 960
 tacgcgcca gcagctacct gagcctgacg cccgagcagt ggaagtcca cagaagctac 1020
 agctgccagg tcacgcatga agggagcacc gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt 1080
 tca 1083

<210> 24
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37.5-19D11 LC

<400> 24

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Ser Tyr Val Leu
115 120 125

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile
130 135 140

Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Ile Ser Val His Trp Tyr Gln
145 150 155 160

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp
165 170 175

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
180 185 190

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Trp Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp
195 200 205

Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ile Asp His Pro Val Leu Phe
210 215 220

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro
225 230 235 240

Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
245 250 255

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
260 265 270

Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
275 280 285

Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
290 295 300

Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys
305 310 315 320

Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
325 330 335

Glu Cys Ser

<210> 25
<211> 1806

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 8G2-6.37 G2

<400> 25

aiggacatga gggigccccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggt gcagctctgg gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg	120
aaggctctct gcaaggcttc tggatacacc ttcaccagtt aigatatcaa ctgggtgcga	180
caggccactg gacaagggtt tgagtggatg ggatggatga accctaacag tggtaaaaca	240
gggtatgcac agaagttcca gggcagagtc accatgacca gggacacctc cataagcaca	300
gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gaggacacgg ccgtgtattt ctgtgcgaga	360
gaggaggaat actatgaatc ggggagccct tctactact acggtttgga cgtctggggc	420
caagggaaca cggtcacctg ctctagtgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg	480
gcgccccagg tgcagctggt ggagctctgg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg	540
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtggtt atggcatgca ctgggtccgc	600
caggctccag gcaagggggt ggagtggttg gcagttatat catatgatgg aaatgataaa	660
tactatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaatgc caagaacacg	720
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct gaggacacgg ctgtgtattt ctgtgcgaga	780
gagctacggg tctcttgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag	840
ggcccatcgg tcttccccct ggcccccctg tccaggagca cctccgagag cacagcggcc	900
ctgggcctgc tggtaagga ctacttcccc gaaccggatg cgggtgtcgt gaactcaggc	960
gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac agtccctcagg actctactcc	1020
ctcagcagcg tggtagcctg gccctccagc aacttcggca cccagacctc cacctgcaac	1080
gtagatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagacag ttgagcgcaa atgttgtgtc	1140
gagtgccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttctt cttccccca	1200
aaacccaagg acacctcat gatctccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac	1260
gtgagccacg aagaccccg ggtccagttc aactggtagc tggacggcgt ggaggtagat	1320
aatgccaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc	1380
ctcaccgttg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcga ggtctccaac	1440
aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaagggca gccccgagaa	1500
ccacagggtg acaccttccc cccatccggg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg	1560
acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1620
cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg ctcttcttc	1680
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1740
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	1800
ggtaaa	1806

<210> 26
<211> 580
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 8G2-6.37 G2

<400> 26

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Lys Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Glu Glu Tyr Tyr Glu Ser Gly Ser Leu Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

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

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

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Gly Met His Trp
165 170 175

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Ser
180 185 190

Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
195 200 205

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
210 215 220

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Leu
225 230 235 240

Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
245 250 255

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
260 265 270

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
275 280 285

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

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

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
325 330 335

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
340 345 350

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
355 360 365

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
420 425 430

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
485 490 495

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
500 505 510

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
515 520 525

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
565 570 575

Ser Pro Gly Lys

580

<210> 27
 <211> 1083
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 8G2-6.37 LC

<400> 27
 atggacaiga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
 cgctgtgaca tccagaigac ccagtcicca tcctccgtgt ctgcgtctgt aggagacaga 120
 gtcaccaica ctgttcgggc gaggcaggat attagcaact ggtagcctg gtagcagcag 180
 aaaccaggga aagtcccca gctcctgac tatgtctgt cctatttaca aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctacccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttactctgt caacaggcta acagtttccc attcactttc 360
 ggccctggga ccaaagtga tatcaaacgt actgtggctg caccatctgt ctctatcttc 420
 ccgccagata ttgtgatgac ccagatccca ctctctctgt ccgtcacccc tggacagccg 480
 gccctcatct cctgcaagtc tggtagagc ctccgtcata gtgatggaaa gacctatttg 540
 tatttggtacc tgcagaagcc agggcagcct ccacagttcc tgatctatga agtttccaac 600
 cggttctcta gaggccaga taggttcagt ggcagcgggt caggagacaga ttacacactg 660
 agaatcagcc ggggtggaggc tgaggatgtt ggaatttatt actgcatgca aagtatacag 720
 ctctccgtgga cgttcggcca agggaccag gtggaaatca aacgaactgt ggctgcacca 780
 tcgtcttcca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 840
 tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 900
 ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 960
 agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 1020
 tgcgaagtca cccatcaggc cctgagctcg ccgcgcacaa agagcttcaa caggggagag 1080
 tgt 1083

<210> 28
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 8G2-6.37 LC

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro
115 120 125

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

Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp
145 150 155 160

Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val
165 170 175

Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val
195 200 205

Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
245 250 255

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
260 265 270

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
275 280 285

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
290 295 300

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
305 310 315 320

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
325 330 335

Gly Glu Cys

<210> 29

<211> 1806
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37-8G2 G2

<400> 29
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
 cgctgtcagg tgcagctggt ggagtciggg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg 120
 agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcaagtggct atggcatgca ctgggtccgc 180
 caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcagttatat catatgatgg aaatgataaa 240
 tactatgcag actccgtgaa ggcccgatc accatctcca gagacaatgc caagaacacg 300
 ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagct gaggacacgg ctgtgtatt ctgtgcgaga 360
 gagctacggg tccctcgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag 420
 ggcccatcgg tcttccccct ggccgccag gtgcagctgg tgcagctcgg ggctgagggtg 480
 aagaagccctg gggccctcgt gaaggtctcc tgcaaggctt ctggatacac ctccaccagt 540
 tatgatata actgggtgcg acaggccact ggacaagggc ttgagtggat gggatggatg 600
 aaccctaaca gtggtataaac aggttatgca cagaagtcc agggcagagt caccatgacc 660
 agggacacct ccataagcac agcctacatg gagctgagca gcctgagatc tgaggacacg 720
 gccgtgtatt actgtgcgag agaggaggaa tactatgaat cggggagccct ctctctacac 780
 tacggtttgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag 840
 ggcccatcgg tcttccccct ggccgccctg tccaggagca cctccgagag cacagcggcc 900
 ctgggctgcc tggtaaggga ctacttcccc gaaccggiga cgggtgtcgtg gaactcaggc 960
 gctctgacca gcggcgtgca caccttccca gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 1020
 ctacgcagcg tggtagccgt gccctccagc aacttcggca ccagaccta cactgcaac 1080
 gtagatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagacag ttgagcgcaa atgttgtgtc 1140
 gagtgcacac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcctcct ctcccccca 1200
 aaacccaagg acacctcat gatctcccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac 1260
 gtgagccacg aagaccccg ggtccagttc aactgggtac tggacggcgt ggagggtgat 1320
 aatgccaaaga caaagccacg ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc 1380
 ctccaccgtt tgcaccagga ctggtgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1440
 aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaagggca gccccgagaa 1500
 ccacaggtgt acacctgccc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggicagcctg 1560
 acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1620
 cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg ctccctcttc 1680
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt ctctctatgc 1740
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1800
 ggtaaa 1806

<210> 30
 <211> 580
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 6.37-8G2 G2

<400> 30

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asp
145 150 155 160

Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
165 170 175

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Lys Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
180 185 190

Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met
195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Glu Glu Glu Tyr Tyr Glu Ser Gly Ser Leu Phe Tyr Tyr Tyr Gly
225 230 235 240

Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
245 250 255

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
260 265 270

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

275	280	285
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val 290 295 300		
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser 305 310 315 320		
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr 325 330 335		
Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val 340 345 350		
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val 355 360 365		
Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu 370 375 380		
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser 385 390 395 400		
His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu 405 410 415		
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr 420 425 430		
Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn 435 440 445		
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro 450 455 460		
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln 465 470 475 480		
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val 485 490 495		
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val 500 505 510		
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro 515 520 525		
Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr 530 535 540		
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val 545 550 555 560		
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu 565 570 575		

Ser Pro Gly Lys
580

<210> 31
<211> 1080
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-8G2 LC

<400> 31
atggacatga gggtgcccg cagctccg gggctcctgc tgctgtggct gagaggcg 60
cgctgtgata ttgtgatgac ccagactcca ctctctctgt ccgtcacc cggacagccg 120
gctccatct cctgcaagtc tggcagagc ctctgcata gtgatggaa gacctattg 180
tattggtacc tgcagaagcc aggccagcct ccacagttcc tgatctatga agtttccaac 240
cggttctcta gaggccaga taggttcagt ggcagcgggt caggacaga ttacacactg 300
agaatcagcc gggtaggagc tgaggatgtt ggaatttatt actgcatgca aagtatacag 360
cttccgtgga cgttcggcca agggaccag gggaaatca aacgaacggt ggctgcacca 420
tctgtcttca tcttcccgga catccagatg acccagctc catcttccgt gtctgcgtct 480
gtaggagaca ggtcaccat cacttgtcgg gcgagtcagg atattagcaa ctggttagcc 540
tggtatcagc agaaaccagg gaaagtcgcc aagctcctga tctatgctgc gtcctattta 600
caaagtgggg tcccatcaag gtccagcggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 660
atcagcagcc tgcagcctga agattttgca acttactctt gtcaacaggc taacagtttc 720
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaac gtacgggtggc tgcaccatct 780
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatcgt gaactgcctc tgttgtgtgc 840
ctgtgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 900
caatcgggta actccagga gagggtcaca gacaggaca gcaaggacag cacctacagc 960
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 1020
gaagtcacc atcaggccct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1080

<210> 32
<211> 338
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-8G2 LC

<400> 32

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Asp Ile Gln Met
115 120 125

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
130 135 140

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
145 150 155 160

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
195 200 205

Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro
210 215 220

Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
245 250 255

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
260 265 270

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
275 280 285

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
290 295 300

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
305 310 315 320

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
325 330 335

Glu Cys

<210> 33
<211> 1719

Ser Pro Gly Lys
580

<210> 31
<211> 1080
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-8G2 LC

<400> 31
atggacatga gggtgcccg cagctcctg gggctcctgc tgcgtggct gagagggtgcg 60
cgctgtgata ttgtgatgac ccagactcca ctctctctgt ccgtcaccac tggacagccg 120
gcctccatct cctgcaagtc tggtcagagc ctctgcata gtgatggaaa gacctatttg 180
tatttggtacc tgcagaagcc aggccagcct ccacagttcc tgaictatga agtttccaac 240
cggttctcta gagggtccaga taggttcagt ggcagcgggt cagggacaga ttccacactg 300
agaatcagcc ggggtggaggc tgaggatgtt ggaatttatt actgcatgca aagtatacag 360
cttccgtgga cgttcggcca agggaccag gggaaatca aacgaacggt ggctgcacca 420
tctgtcttca tcttcccga catccagatg acccagtcct caicttccgt gctcgcgtct 480
gtaggagaca gagtcacat cactgtcgg gcgagtcagg atattagcaa ctggttagcc 540
tggtatcagc agaaaccagg gaaagtcccc aagctcctga tctatgctgc gtcctattta 600
caaagtgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 660
atcagcagcc tgcagcctga agattttgca acttactctt gtcaacaggc taacagtttc 720
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaac gtacgggtggc tgcacatct 780
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatcig gaactgcctc tgttgtgtgc 840
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 900
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc 960
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 1020
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1080

<210> 32
<211> 338
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-8G2 LC

<400> 32

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
50 55 60

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 130 135 140
 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
 145 150 155 160
 Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Ile Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
 180 185 190
 Lys Ser Arg Ile Pro Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 195 200 205
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Trp Gln Leu Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 245 250 255
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 260 265 270
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 275 280 285
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 290 295 300

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
305 310 315 320

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
325 330 335

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
340 345 350

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
355 360 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
370 375 380

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
385 390 395 400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
405 410 415

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
420 425 430

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465 470 475 480

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 35
<211> 1014
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 6.147-AbL-20C3.1 LC

<400> 35

```

tcatacgtgc tcactcagcc gccacagcgtc tcgggtggctc ccggacagac ggccgcgaatc      60
acgtgcgggtg ggaacaatat cggctccaag tcagtccatt ggtatcaaca gaaacctggt      120
caggcaccag tcctgggtgt atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc      180
ttctccggat cgaattcggg gaacacagcg accttgacga tcagcagagt ggaggccgga      240
gatgaagccg actactattg tcagggtggtg gattccagct ccgaccacgt cgtatttgga      300
gggtgggacac ggcttaccgt cctcgggcag cccaaggctg cggcatcggc cactctgttc      360
ccacctcaga gcgccctgac ccaaccggcg tccgtgtcgg gttcaccagg ccagtcaatc      420
actatttcat gtacggggac gtcttcggac gtgggagggt acaactacgt atcatggtat      480
caacagcacc ccggtaaagc gccgaagctg atgatctacg aggtcagcta taggccttcc      540
ggagtgtcaa atcgggttctc cgggtcgaaa tcgggttcga cggcatcgtt gacaatcagc      600
gggtccagc ccgaagatga ggccgactac tatgtctcct cgtatgcgat ttccagcact      660
cttgtctttg gcggagggaac aaagatgacc gtccctaggct agcccaaggc caacccact      720
gtcactctgt tcccgccctc ctctgaggag ctccaagcca acaaggccac actagtgtgt      780
ctgatcagtg acttctaccc gggagctgtg acagtggcct ggaaggcaga tggcagcccc      840
gtcaaggcgg gagtggagac caccaaacc tccaaacaga gcaacaaca gtacgcggcc      900
agcagctacc tgagcctgac gcccgagcag tggaaatccc acagaagcta cagctgccag      960
gtcacgcatg aaggagagcac cgtggagaag acagtggccc ctacagaatg ttca      1014

```

<210> 36

<211> 1014

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 6.147-AbL-20C3.1 LC

<400> 36

```

Thr Cys Ala Thr Ala Cys Gly Thr Gly Cys Thr Cys Ala Cys Thr Cys
1          5          10         15

Ala Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Ala Thr Cys
20        25        30

Gly Gly Thr Gly Gly Cys Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Gly
35        40        45

Ala Cys Gly Gly Cys Gly Cys Gly Ala Ala Thr Cys Ala Cys Gly Thr
50        55        60

Gly Cys Gly Gly Thr Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Thr Ala Thr
65        70        75        80

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Ala Gly Thr Cys Ala Gly Thr Cys
85        90        95

Cys Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Ala
100       105       110

```

Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Gly Gly Cys Ala Cys Cys
115 120 125

Ala Gly Thr Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala Thr Ala Cys
130 135 140

Gly Ala Thr Gly Ala Cys Thr Cys Gly Gly Ala Cys Ala Gly Gly Cys
145 150 155 160

Cys Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Ala Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala
165 170 175

Ala Cys Gly Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Thr Cys Gly
180 185 190

Ala Ala Thr Thr Cys Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Cys Ala Gly
195 200 205

Cys Gly Ala Cys Cys Thr Thr Gly Ala Cys Gly Ala Thr Cys Ala Gly
210 215 220

Cys Ala Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Ala
225 230 235 240

Gly Ala Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr
245 250 255

Ala Thr Thr Gly Thr Cys Ala Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Ala
260 265 270

Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Cys Ala Cys
275 280 285

Gly Thr Cys Gly Thr Ala Thr Thr Thr Gly Gly Ala Gly Gly Thr Gly
290 295 300

Gly Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly Cys Thr Thr Ala Cys Cys Gly Thr
305 310 315 320

Cys Cys Thr Cys Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly
325 330 335

Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Gly Gly Thr Cys Ala
340 345 350

Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala
355 360 365

Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Cys Ala Ala
370 375 380

Cys Cys Gly Gly Cys Gly Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Cys Gly Gly
385 390 395 400

Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys

405	410	415
Ala Ala Thr Cys 420	Ala Cys Thr Ala Thr 425	Thr Thr Cys Ala Thr Gly Thr 430
Ala Cys Gly Gly Gly Gly Ala Cys Gly Thr Cys Gly Thr Cys Cys Gly 435	440	445
Ala Cys Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Thr Ala Cys Ala Ala 450	455	460
Cys Thr Ala Cys Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gly Gly Thr Ala Thr 465	470	475
Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Ala 485	490	495
Ala Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Ala Ala Gly Cys Thr Gly Ala Thr 500	505	510
Gly Ala Thr Cys Thr Ala Cys Gly Ala Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys 515	520	525
Thr Ala Thr Ala Gly Gly Cys Cys Thr Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly 530	535	540
Thr Gly Thr Cys Ala Ala Ala Thr Cys Gly Gly Thr Thr Cys Thr Cys 545	550	555
Cys Gly Gly Gly Thr Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Gly Gly Gly Thr 565	570	575
Thr Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys Ala Thr Cys Gly Thr Thr Gly Ala 580	585	590
Cys Ala Ala Thr Cys Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala 595	600	605
Gly Cys Cys Cys Gly Ala Ala Gly Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Cys 610	615	620
Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr 625	630	635
Cys Gly Thr Ala Thr Gly Cys Gly Ala Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly 645	650	655
Cys Ala Cys Thr Cys Thr Thr Gly Thr Cys Thr Thr Thr Gly Gly Cys 660	665	670
Gly Gly Ala Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Ala Thr Gly Ala 675	680	685
Cys Cys Gly Thr Cys Cys Thr Ala Gly Gly Thr Cys Ala Gly Cys Cys 690	695	700

Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Cys Thr
705 710 715 720

Gly Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Gly Cys
725 730 735

Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Gly Ala Gly Gly Ala Gly Cys Thr
740 745 750

Cys Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys
755 760 765

Ala Cys Ala Cys Thr Ala Gly Thr Gly Thr Gly Thr Cys Thr Gly Ala
770 775 780

Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys
785 790 795 800

Gly Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly
805 810 815

Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Gly Cys Ala Gly Ala Thr Gly
820 825 830

Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Thr Cys Ala Ala Gly Gly Cys
835 840 845

Gly Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Cys Ala Cys Cys
850 855 860

Ala Ala Ala Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala Cys Ala Gly Ala
865 870 875 880

Gly Cys Ala Ala Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys
885 890 895

Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys Thr Gly
900 905 910

Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Gly Cys Cys Cys Gly Ala Gly Cys
915 920 925

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly
930 935 940

Ala Ala Gly Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly
945 950 955 960

Gly Thr Cys Ala Cys Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Gly Gly Ala
965 970 975

Gly Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Cys
980 985 990

Ala Gly Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Ala Ala
995 1000 1005

Thr Gly Thr Thr Cys Ala
1010

<210> 37
<211> 1725
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-Abl-27H6 G2

<400> 37
cagggtgcagc ttgtcgagag cggtaggagg gtggtacaac ccggaagatc actccggctt 60
tcattgcgcag catccggttt tacattttcg cggtaigaca tgcactgggt gagacaggca 120
ccaggaaaag ggctggagtg ggtggccatc atcttctatg atgggtccaa taagtactac 180
gccgaccccg taaaaggagg gtccactatt agccgcgaca actcgaagaa tacgctgtac 240
ctgcagatga actcgtttcg agccgaagat acccggtcti actattgtgc gacgctcgcg 300
gtcgcgttcg attactgggg ccaaggaaca ttggtcacgg tctccctcagc gtcaacgaaa 360
ggaccgtcgg tgttcccctt ggccccctgag gtgcagctcg tcgaaagcgg aggaggcctg 420
gtccaaacctg gtggttccct ccgactgtca tgtgccgcat ccggtttcac gttttcatcg 480
tactcgatga actgggtccg ccaggcaccg gggaaagggt tggaatgggt atcctacatt 540
tcgtccagcg ggtcaagcat ctactatgcg gatagcgtaa agggccggti cacgatctcg 600
agagacaacg cgaagaattc gttgtatctt cagatgaatt cgctcaggga tgaggacaca 660
gcggtgtatt actgcgctcg cgaaagatac tatggagaca ccccctttga ttactgggga 720
cagggaactc ttgtgaccgt ctctagtgcc tccaccaagg gcccatcgtt cttccccctg 780
gcgccccgtc ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 840
tacttccccg aaccggtgac ggigtctgtg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 900
accttcccag ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 960
ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gccagcaac 1020
accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca 1080
ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccaagga caccctcatg 1140
atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 1200
gtccagttca actgggiact ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 1260
gaggagcagt tcaacagcac gtcccggtgt gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1320
tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aaggcctccc agccccatc 1380
gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 1440
ccatccccgg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1500
taccacagcg acatgccgtt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1560
accacacctc catgtctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagaa gctcaccgtg 1620
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1680
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1725

<210> 38
<211> 575

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-AbL-27H6 G2

<400> 38

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

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

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

Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160

Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
 195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Glu Arg Tyr Tyr Gly Asp Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 245 250 255

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 260 265 270

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
275 280 285

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
290 295 300

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
305 310 315 320

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
325 330 335

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
340 345 350

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
385 390 395 400

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
420 425 430

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
450 455 460

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
465 470 475 480

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210> 39
 <211> 1026
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-AbL-27H6 LC

<400> 39
 tcatacgtgc tcactcagcc gccacagcgtc tcggtggctc ccggacagac ggccggaatc 60
 acgtgcgggtg ggaacaatat cggctccaag tcagtcatt ggtatcaaca gaaacctggt 120
 caggcaccag tcctgggtgt atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc 180
 ttctccggat cgaattcggg gaacacagcg accttgacga tcagcagagt ggaggccgga 240
 gaigaagccg actactattg tcaggtgtgg gattccagct ccgaccacgt cgtatttga 300
 ggtgggacac ggcttacgt cctcgggcag cccaaggctg cgcctcgtt cactctgttc 360
 ccaccigata tcgtaatgac acagacaccc ctctccctcc ccgtgacccc aggggagcct 420
 gcatcaatct cctgccgcctc atcgagctcg ctctgaatt cgggtggacgg atcgactaac 480
 ctigactggt atttgcaaaa accgggacag tcacctcaac tctgatcta cactctgagc 540
 tatcgggcgt caggcgctcc cgacagggtt agcgggtccg ggtccggcac ggatttcacg 600
 cttaagattt cgcgagtcga ggccgaagat gtgggtgtat actactgtat gcagagaatc 660
 gaattccctg tgacatttgg gggaggagacc aaagtggaga ttaagcgtac ggtggctgca 720
 ccatctgtct tcattctccc gccatctgat gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt 780
 gtgtgccctg tgaataactt ctatccaga gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac 840
 gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc 900
 tacagccica gcagcaccct gacgctgagc aaagcagact acgagaaca caaagtctac 960
 gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc tcgccctga caaagagctt caacagggga 1020
 gagtgt 1026

<210> 40
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-AbL-27H6 LC

<400> 40

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65	70	75	80
Asp Glu Ala Asp	Tyr Tyr Cys Gln Val	Trp Asp Ser Ser Ser	Asp His
	85	90	95
Val Val Phe Gly	Gly Gly Thr Arg Leu	Thr Val Leu Gly Gln	Pro Lys
	100	105	110
Ala Ala Pro Ser	Val Thr Leu Phe	Pro Pro Asp Ile	Val Met Thr Gln
	115	120	125
Thr Pro Leu Ser	Leu Pro Val Thr	Pro Gly Glu Pro	Ala Ser Ile Ser
	130	135	140
Cys Arg Ser Ser	Gln Ser Leu Leu Asn	Ser Val Asp Gly	Ser Thr Asn
	145	150	155
Leu Asp Trp Tyr	Leu Gln Lys Pro Gly	Gln Ser Pro Gln	Leu Leu Ile
	165	170	175
Tyr Thr Leu Ser	Tyr Arg Ala Ser Gly	Val Pro Asp Arg	Phe Ser Gly
	180	185	190
Ser Gly Ser Gly	Thr Asp Phe Thr	Leu Lys Ile Ser	Arg Val Glu Ala
	195	200	205
Glu Asp Val Gly	Val Tyr Tyr Cys	Met Gln Arg Ile	Glu Phe Pro Leu
	210	215	220
Thr Phe Gly Gly	Gly Thr Lys Val Glu	Ile Lys Arg Thr	Val Ala Ala
	225	230	235
Pro Ser Val Phe	Ile Phe Pro Pro Ser	Asp Glu Gln Leu	Lys Ser Gly
	245	250	255
Thr Ala Ser Val	Val Cys Leu Leu Asn	Asn Phe Tyr Pro	Arg Glu Ala
	260	265	270
Lys Val Gln Trp	Lys Val Asp Asn	Ala Leu Gln Ser	Gly Asn Ser Gln
	275	280	285
Glu Ser Val Thr	Glu Gln Asp Ser	Lys Asp Ser Thr	Tyr Ser Leu Ser
	290	295	300
Ser Thr Leu Thr	Leu Ser Lys Ala Asp	Tyr Glu Lys His	Lys Val Tyr
	305	310	315
Ala Cys Glu Val	Thr His Gln Gly	Leu Ser Ser Pro	Val Thr Lys Ser
	325	330	335
Phe Asn Arg Gly	Glu Cys		
	340		

<210> 41
 <211> 1734
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 6.147-AbL-785K G2

<400> 41

cagggtgcagc ttgtcgagag cgggtggaggg gtggtacaac ccggaagatc acitccggctt	60
tcatgcgcag catccggitt tacattttcg cggatagaca tgcactgggt gagacaggca	120
ccaggaaaag ggctggagig ggtggccatc atcttctatg atgggtccaa taagtactac	180
gccgacccgg taaaaggagag gticactatt agccgcgaca acitcgaagaa tacgctgtac	240
ctgcagatga acitcgttcg agccgaagat accgcggtct actattgtgc gacgctcgcg	300
gctgcgttcg attactgggg ccaagggaaca ttggtcacgg tctcctcagc gtcaacgaaa	360
ggaccgtcgg tgttccccit ggccccctgag gtgcagctcg tgcagtcagg agccgagggtg	420
gtgcagcctg gggcatccgt caaagttctg tgcgccgctg cagggtacac attcaccgac	480
tataacatgc atggggiccg gcaggctccc ggtcaggggc tggagtgatg gggggaaatc	540
aatccgaact ccggaggggc aggatacaat caaaagitta agggacgcgt aacgatgacc	600
actgacacgt caacctccac ggcgatatg gagctcagaa gcctccgaag cgacgacact	660
gctgtctatt actgtgcgag actgggatat gatgatatct acgacgattg gtacttcgat	720
glatggggac aaggagacgac ggtcacccgc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc	780
ttccccctgg cgccccgtc caggagcacc tccgagagca cagcgccctt gggctgcctg	840
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc	900
ggcgtgcaca ccttccccagc tgtcctacag tcttcaggac tctactccct cagcagcgtg	960
gtgaccgtgc cctccagcaa cticggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag	1020
cccagcaaca ccaagggtga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg	1080
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcitcctct tcccccaaa acccaaggac	1140
acctcatga tctcccgagc cctgagggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa	1200
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	1260
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttcctgtgtg tcagcgtcct caccgttgtg	1320
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa aggcciccca	1380
gcccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggigtac	1440
accttgcccc catcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1500
aaagcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC	1560
aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag	1620
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgat	1680
gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa	1734

<210> 42

<211> 578

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 6.147-AbL-785K G2

<400> 42

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1	5	10	15
Ser Leu Arg	Leu Ser Cys Ala Ala	Ser Gly Phe Thr Phe	Ser Arg Tyr
	20	25	30
Asp Met His	Trp Val Arg Gln Ala	Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Val
	35	40	45
Ala Ile Ile	Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr	Tyr Ala Asp Pro Val	
	50	55	60
Lys Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn	Ser Lys Asn Thr Leu	Tyr
	65	70	75
Leu Gln Met	Asn Ser Leu Arg Ala Glu	Asp Thr Ala Val Tyr	Tyr Cys
	85	90	95
Ala Thr Leu	Ala Ala Ala Phe Asp Tyr	Trp Gly Gln Gly Thr	Leu Val
	100	105	110
Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser	Val Phe Pro Leu Ala	
	115	120	125
Pro Glu Val	Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu	Val Val Gln Pro Gly	
	130	135	140
Ala Ser Val	Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser	Gly Tyr Thr Phe Thr	Asp
	145	150	155
Tyr Asn Met	His Trp Val Arg Gln Ala	Pro Gly Gln Gly Leu	Glu Trp
	165	170	175
Met Gly Glu	Ile Asn Pro Asn Ser Gly	Gly Ala Gly Tyr Asn	Gln Lys
	180	185	190
Phe Lys Gly	Arg Val Thr Met Thr Thr	Asp Thr Ser Thr Ser	Thr Ala
	195	200	205
Tyr Met Glu	Leu Arg Ser Leu Arg Ser	Asp Asp Thr Ala Val Tyr	Tyr
	210	215	220
Cys Ala Arg	Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr	Asp Asp Trp Tyr Phe	Asp
	225	230	235
Val Trp Gly	Gln Gly Thr Thr Val Thr	Val Ser Ser Ala Ser	Thr Lys
	245	250	255
Gly Pro Ser	Val Phe Pro Leu Ala	Pro Cys Ser Arg Ser	Thr Ser Glu
	260	265	270
Ser Thr Ala	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys	Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	
	275	280	285
Val Thr Val	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu	Thr Ser Gly Val His	Thr
	290	295	300

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
305 310 315 320

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
325 330 335

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
340 345 350

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 43
<211> 1008
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 6.147-AbL-785 LC

<400> 43

tcatacgtgc tcactcagcc gccagcgtc tcggiggctc ccggacagac ggcgcgaatc	60
acgtgcggig ggaacaatat cggtccaag tcagtcatt ggtatcaaca gaaacctggt	120
caggcaccag tcctggtggt atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc	180
ttctccggat cgaattcggg gaacacagcg acctgacga tcagcagagt ggaggccgga	240
gatgaagccg actactattg tcagggtggt gattccagct ccgaccacgt cgtatttgga	300
ggtgggacac ggcttaccgt cctcgggcag cccaaggctg cgccatcggc cactctgttc	360
ccacctgaca ttcagatgac tcagtcgctc tcgtcattga gcgcgtcggg gggagatcgg	420
gtcacgattia ctgtcgggc atcgcaagac atctcgaact atttgaattg gtaccagcaa	480
aagcctggta aagcgcccaa acttcittat tactatacgt cccgcctcct ctccggcgtc	540
ccgtcaaggt ttagcggatc gggaaagcgg acggatttca cactgacgat ttatcactt	600
cagcccgaag atttcgccac ctattactgt cagcaaggag acacctgcc atacactttt	660
ggcgggtgga caaaggctga aatcaagcgt acggtggtg caccatctgt ctatcatctc	720
ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac	780
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtgata acgcccctcca atcgggtaac	840
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc	900
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaggtct acgcctgcga agtcacccat	960
cagggcctga gctcggccgt cacaagagac ttcaacaggg gagagtgt	1008

<210> 44

<211> 336

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 6.147-AbL-785 LC

<400> 44

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
50 55 60	

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His	
85 90 95	

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu
165 170 175

Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
210 215 220

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
225 230 235 240

Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
245 250 255

Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
260 265 270

Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
275 280 285

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
290 295 300

Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
305 310 315 320

Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330 335

<210> 45
<211> 1713
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-AbS-785K G2

<400> 45
cagggtgcagc ttgtcgagag cgggtggaggg gtggtacaac ccggaagatc actccggcct 60
tcatgcgcag catccggitt tacattttcg cggatatgaca tgcactgggt gagacaggca 120
ccaggaaaag ggctggagtg ggtggccatc atcttctatg atgggtccaa taagtactac 180

gccgacccgg taaaaggagg gticactatt agccgcgaca actogaagaa tacgctgtac 240
 ctgcagatga actcgttgcg agccgaagat accgcggtct actatigtgc gacgctcgcg 300
 gctgcgttcg attactgggg ccaaggaaca ttggtcacgg tctccctcagc gtcaacgaaa 360
 ggaccggagg tgcagctcgt gcagtcggga gccgaggtgg tgcagcctgg ggcatccgtc 420
 aaagtctcgt gcgccgcgtc agggtaacaca ttaccgact ataacatgca ttgggtccgg 480
 caggctcccc gtccaggggct ggagtggatg ggggaaatca atccgaactc cggaggggca 540
 ggatacaatc aaaagtttaa gggacgcgta acgatgacca ctgacacgtc aacctccacg 600
 gcgtatatgg agctcagaag cctccgaagc gacgacactg ctgtctatta ctgtgcgaga 660
 ctgggatatg atgatatcta cgacgatigg tacttcgatg tatggggaca agggacgacg 720
 gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccacggtct tccccctggc gccctgtctc 780
 aggagcacct ccgagagcac agcggccctg gctgccttgg tcaaggacta ctccccgaa 840
 ccggtgacgg tctcgtggaa ctccaggcgt ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccagct 900
 gtctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 960
 ttccgcaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 1020
 aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag tgcacaccgt gccagcacc acctgtggca 1080
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc 1140
 ccagaggta cgtgcgttgg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 1200
 tggtagctgg acggcggtga ggtgcataat gccaaagaca agccacggga ggagcagttc 1260
 aacagcacgt tccgtgttgg cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 1320
 aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa ggcctccag ccccatcga gaaaaccatc 1380
 tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgaca ccctgcccc atccccggag 1440
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggta aaggcttcta cccagcgcac 1500
 atcgccttgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1560
 atgttgact ccgacggctc ctcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1620
 tggcagcagg ggaacgtcti ctcatgtctc gtgatgatg aggccttgca caaccactac 1680
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1713

<210> 46
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-AbS-785K G2

<400> 46

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

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

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

Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Val Val Gln Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
130 135 140

Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn
165 170 175

Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met
180 185 190

Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu
195 200 205

Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp
210 215 220

Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
245 250 255

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
305 310 315 320

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
325 330 335

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
340 345 350

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 47
<211> 987
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-AbS-785 LC

<400> 47
tcatacgtgc tcactcagcc gccacgcgta tcgggtggctc ccggacagac ggcgcgaatc 60
acgtgcgggtg ggaacaatat cggctccaag tcagtcatt ggtatcaaca gaaacctggt 120
caggcaccag tcctgggtgtg atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc 180
ttctccggat cgaattcggg gaacacagcg accttgacga tcagcagagt ggaggccgga 240
gatgaagccg actactattg tcagggtgtgg gattccagct ccgaccacgt cgtatttgga 300

```

ggtgggacac ggcttaccgt cctcgggcag cccaaggctg cgccagacat tcagatgact 360
cagtcgcctt cgtcattgag cgcgtcggtg ggagatcggg tcacgattac ttgtcgggca 420
tcgcaagaca tctcgaacta ttigaattgg taccagcaaa agcctggtaa agcgcccaaa 480
cttcttattc actatacgtc ccgcctcctc tcgggcgtcc cgtcaagggt tagcggatcg 540
ggaagcggga cggatttcac actgacgatt tcaicacttc agcccgaaga ttctgccacc 600
tattactgtc agcaaggaga caccctgcc aacacttttg gcggtgggac aaaggtcgaa 660
atcaagcgta cgggtggctgc accatctgtc ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg 720
aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtcctg ctgaataact tctatcccag agaggccaaa 780
gtacagtga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag 840
caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcacc tgacgtgag caaagcagac 900
tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc 960
acaaagagct tcaacagggg agagtgt 987

```

<210> 48
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-AbS-785 LC

<400> 48

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
115 120 125

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile
130 135 140

Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
145 150 155 160

Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg
165 170 175

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
180 185 190

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr
195 200 205

Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
210 215 220

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
225 230 235 240

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
245 250 255

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
260 265 270

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
275 280 285

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
290 295 300

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325

<210> 49
<211> 1719
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-AbL-167 G2

<400> 49
caggtacaac tggctgagtc aggtggaggc gtggtccagc ccggacggtc gctcaggctc 60
agctgtgctg cgtcagggtt caccttttcg gggtatggga tgcactgggi gcgccaagca 120
ccgggaaaag ggcttgaatg ggtcgcggtc atttcctacg acgggaacga caaatactac 180
gcggaactccg taaagggaag gttcacaatc agccgggata acgccaagaa tacgttgtat 240
ctccagatga attcgttgcg agcagaagat acggccgtgt actattgcgc gagagagctt 300
cgcggtgtgt ggggacaggg tactctggtg acggtctcct cagcgtcaac gaaaggaccg 360
tcggtgttcc ccttggcccc tgaggtcagc ctctgacagt cgggtgcgga agtaaagaaa 420
cccggctcat ccgtgaaagt ctctgtgtaa gcctccgggt icaccttcac agactacatt 480
atgcactggg tgcggcaggc ccctgggcag ggccttgaat ggatggggta tatcaacccc 540
tacaatgatg acacggagta taacgaaaag titaaggga gggtgacaat cacggcggat 600
aagagcacca gcactgcata catggagctc tcgtcattgc gctcggagga cactgcagtc 660

tactattgcg cgagatccat ctactattac gatgcgccgt ttgcttattg gggacaagga 720
acgctgggtca cegtctctag tgcctccacc aagggcccat cggctcttccc cctggcgccc 780
tgctccagga gcacctccga gagcacagcg gccctgggct gccctgggtaa ggactacttc 840
cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc 900
ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc 960
agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag 1020
gtggacaaga cagttagagc caaatgttgt gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct 1080
gtggcaggac cgtcagctct cctcttcccc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc 1140
cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccc cgaggctccag 1200
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc agacaaagcc acgggaggag 1260
cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg 1320
aacggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1380
accatctcca aaaccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gcccccatcc 1440
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc 1500
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccaca 1560
cttcccatgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1620
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tcttcogtga tgcattgagc tctgcacaac 1680
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cgggtaaa 1719

<210> 50
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-AbL-167 G2

<400> 50

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu
 115 120 125
 Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser
 130 135 140
 Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Ile
 145 150 155 160
 Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
 165 170 175
 Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
 180 185 190
 Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met
 195 200 205
 Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 210 215 220
 Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 245 250 255
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 260 265 270
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 275 280 285
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 290 295 300
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 305 310 315 320
 Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 325 330 335
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 340 345 350
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 355 360 365
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 370 375 380
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
 385 390 395 400
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 405 410 415

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
420 425 430

Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
435 440 445

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
450 455 460

Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
465 470 475 480

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
500 505 510

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
515 520 525

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
530 535 540

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 51
<211> 1014
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-AbL-167 LC

<400> 51
gatattgtga tgaccagac gccgttgtca ctgagcgtca caccaggaca gccgcgtcg 60
attagctgca aatcgggaca atcgttcttc cactcggacg ggaaaacgta tccttactgg 120
tatttgcaa agccagggca gcctccccag tttcttatct acgaagtgtc gaacaggttt 180
tccagagtac ctgaccgatt ctccggatca ggtagcggaa cggacttcac tctgcgcac 240
tcacgggtcg aagccgagga tgtgggcac tactactgta tgcagicaat tcagctcccg 300
tggacattcg gtcaggggac ccaagtagag atcaagcgca cagtggctgc tccatccgtc 360
tttatcttcc ctccagacat tcaaatgaca cagtcgccct cctcgtcttc ggcgtcagtc 420
gggatcgcg tgacaatcac gtgtcgggcc agccaggaca ttctgagcta cctcaactgg 480
tatcagcaga aaccggggaa agcggcgaag ctgcttatct actccacctc aaggttgaat 540
tccggagtac cctcaagatt ttccggtagc ggatcaggaa ccgacttcac acttacgac 600
tcgtcgttgc agccagaaga ttctgcaacg tactattgcc agcaagatat caagcacctt 660
acgtttggtc agggcactaa agtggagatt aagcgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 720

atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 780
 aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgaagg tggataacgc cctccaatcg 840
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 900
 agcacccctga cgctgagcaa agcagactac gagaacacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 960
 acccatcagg gccctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 1014

<210> 52
 <211> 338
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37-AbL-167 LC

<400> 52

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln
 115 120 125

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

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr
 165 170 175

Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 180 185 190

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 195 200 205

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln
 210 215 220

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
245 250 255

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
260 265 270

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
275 280 285

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
290 295 300

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
305 310 315 320

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
325 330 335

Glu Cys

<210> 53
<211> 1734
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 785K-Abl-6.147 G2

<400> 53
gagggtgcagc tcgtgcagtc cggagccgag ggggtgcagc ctggggcctc cgtcaaagtc 60
tcgtgcgccg cgtcagggtg cacatcacc gactataaca tgcattgggt ccggcagggt 120
cccggtcagg ggtcggagtg gatgggggaa atcaatccga actccggagg ggcaggatac 180
aatcaaaagt ttaagggagc cgtaacgatg accactgaca cgtcaacctc cacggcgtat 240
atggagctca gaagcctccg aagcgacgac actgtgtgtt attactgtgc gagactggga 300
tatgatgata tctacgacga ttggctcttc gatgtatggg gacaaggagc gacggtcacg 360
gtctctcag cgtcaacgaa aggaccgtcg gtgttccct tggccctca ggtgcagctt 420
gtcgagagcg gtggagggtt ggtacaacc ggaagatcac tccggctttc atgcgcagca 480
tccggtttta cttttcgcg gtatgacatg cactgggtga gacaggcacc aggaaaaggg 540
ctggagtggg tggccatcat cttctatgat ggggtccaata agtactacgc cgaccggta 600
aaagggaggt tcactattag ccgcgacaac tcgaagaata cgctgtacct gcagatgaac 660
tcgttgcgag ccgaagatac cgcggtctac tattgtgcga cgctcgcggc tgcgttcgat 720
tactggggcc aaggaacatt ggtcaccgtc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc 780
ttcccccctg cggcctgtc caggagcacc tccgagagca cagcggcctt gggctgcctg 840
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgigga actcaggcgc tctgaccagc 900
ggcgtgcaca ctttcccagc tgtcctacag tctcaggac tctactcct cagcagcgtg 960

gtgaccgtgc cctccagcaa ctccggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 1020
 cccagcaaca ccaagggtga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg 1080
 tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac 1140
 accctcatga tctcccgagc ccttgaggtc acgtgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa 1200
 gaccccgagg tccagticaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 1260
 aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg 1320
 caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgaagg tctccaaca aggccctcca 1380
 gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acagggtgac 1440
 accctgcccc calcccgga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1500
 aaaggttct accccagcga catgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagAAC 1560
 aactacaaga ccacacctc catgtggac tccagcggt ccttcttct ctacagcaag 1620
 ctcaccgtgg acaagagcag gggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat 1680
 gaggtcttgc acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa 1734

<210> 54
 <211> 578
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785K-AbL-6.147 G2

<400> 54

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
145 150 155 160

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala
165 170 175

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser
180 185 190

Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
195 200 205

Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
210 215 220

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp
225 230 235 240

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
260 265 270

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
275 280 285

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
290 295 300

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
305 310 315 320

Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
325 330 335

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
340 345 350

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu

450

455

460

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 55
<211> 1713
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 785K-AbS-6.147 G2

<400> 55
gaggtgcagc tcgtgcagtc cggagccgag gtggtgcagc ctggggcatt cgtcaaagtc 60
tcgtgcgccc cgtcagggtt cacattcacc gactataaca tgcattgggt ccggcaggct 120
cccggtcagg ggctggagtg gatgggggaa atcaatccga actccggagg ggcaggatac 180
aatcaaaagt ttaagggacg cgtaacgatg accactgaca cgtcaacctc cacggcgtat 240
atggagctca gaagcctccg aagcgacgac actgctgtct attactgtgc gagactggga 300
tatgatgata tctacgacga ttggtacttc gatgtatggg gacaaggagc gacggtcacg 360
gtctcctcag cgtcaacgaa aggaccgacg gtgcagcttg tcgagagcgg tggagggggtg 420
gtacaacccg gaagatcact ccggctttca tgcgcagcat ccggttttac attttcgcgg 480
tatgacatgc actgggtgag acaggcacca ggaaaagggc tggagtgggt ggccatcatt 540
ttctatgatg ggtccaataa gtactacgcc gaccgggtaa aaggagaggti cactattagc 600
cgcgacaact cgaagaatac gctgtacctg cagaigaact cgttgcgagc cgaagatacc 660
gcggtctact attgtgcgac gctcggcggt gcgttcgatt actggggcca aggaacattg 720
gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc ccacgggtct tccccctggc gccctgctcc 780
aggagcacct ccgagagcac agcggccctg ggctgccttg tcaaggacta ctccccgaa 840
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccagct 900
gtcttacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 960

```

ttcggcacc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaaac caaggtggac 1020
aagacagtig agcgcaaatg ttggtcagag tggccaccgt gccagcacc acctgtggca 1080
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcattgat cccccggacc 1140
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 1200
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 1260
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 1320
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcttcccag ccccatcga gaaaaccatc 1380
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccttgcctcc atcccgggag 1440
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggica aaggtttcta cccagcgac 1500
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1560
atgttgact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1620
tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgtcc gtgatgcatg aggccttga caaccactac 1680
acgcagaaga gcctctcct gtctccgggt aaa 1713

```

<210> 56
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785K-AbS-6.147 G2

<400> 56

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg

145	150	155	160
Tyr Asp Met His	Trp Val Arg Gln Ala	Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
	165	170	175
Val Ala Ile Ile	Phe Tyr Asp Gly Ser	Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro	
	180	185	190
Val Lys Gly Arg	Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser	Lys Asn Thr Leu	
	195	200	205
Tyr Leu Gln Met	Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp	Thr Ala Val Tyr Tyr	
	210	215	220
Cys Ala Thr Leu	Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
	225	230	235
Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
	245	250	255
Ala Pro Cys Ser	Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
	260	265	270
Leu Val Lys Asp	Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
	275	280	285
Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
	290	295	300
Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn		
	305	310	315
Phe Gly Thr Gln	Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn		
	325	330	335
Thr Lys Val Asp	Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro		
	340	345	350
Pro Cys Pro Ala	Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
	355	360	365
Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
	370	375	380
Cys Val Val Val	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
	385	390	395
Trp Tyr Val Asp	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
	405	410	415
Glu Glu Gln Phe	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
	420	425	430
Val His Gln Asp	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
	435	440	445

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 57
<211> 1725
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-3x-167 G2

<400> 57
caggatcaac tggtcgagtc aggtggaggc gtggtccagc ccggacggtc gctcaggctc 60
agctgtgctg cgtcaggggt caccitttcg gggtatggga tgcactgggt gcgccaagca 120
ccgggaaaag ggcitgaatg ggtcgcggtc atttcctacg acgggaacga caaatactac 180
gcggactccg taaaggaag gtccacaatc agccgggata acgccaagaa tacgttgtat 240
ctccagatga attcgttcg agcagaagat acggccgtgt actattgcgc gagagagctt 300
cgctgttgtt ggggacaggg tactctgttg acagttagct cagggggigg cggttcgggc 360
ggtggaggct cgggagggtg tggatccgag gtgcagctcg tacagtcggg tgcggaagta 420
aagaaacccg gtcctatccg gaaagtctcg tgtaaagcct ccgggttcac ctccacagac 480
tacattatgc actgggtcgc gcaggccctt gggcagggcc ttgaatggat ggggtatata 540
aacccttaca atgatgacac ggagtataac gaaaagtita agggaagggt gacaatcacg 600
gcggataaga gcaccagcac tgcatacatg gagctctcgt cattgcgctc ggaggacact 660
gcagtctact attgcgcgag atccatctac tattacgatg cgccgtttgc ttattgggga 720
caaggaaacg tggtcaccgt ctctagtcc tccaccaagg gcccatcggg ctccccctg 780
gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 840
tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 900
accttcccag ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 960
ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gccagcaac 1020

accaagggtgg acaagacagt tgagcgcaaa tgttggtcg agtgcccacc gtgcccagca 1080
 ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 1140
 atctcccgga cccctgaggt cactgctgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 1200
 gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 1260
 gaggagcagt tcaacagcac gtccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1320
 tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aaggccctcc agccccatc 1380
 gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggigta caccctgccc 1440
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga ccigcctggt caaaggcttc 1500
 taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1560
 accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagaa gctcaccgtg 1620
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1680
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1725

<210> 58
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37-3x-167 G2

<400> 58

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
130 135 140

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys
 180 185 190
 Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
 195 200 205
 Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly
 225 230 235 240
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 245 250 255
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 260 265 270
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 275 280 285
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 290 295 300
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 305 310 315 320
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 325 330 335
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 340 345 350
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 355 360 365
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370 375 380
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 405 410 415
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 420 425 430
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 435 440 445
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 450 455 460

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
465 470 475 480

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210> 59
<211> 1020
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.37-3x-167 LC

<400> 59
gatattgtga tgaccagac gccgtgtca ctgagcgtca caccggaca gcccgctcg 60
attagctgca aatcgggaca atcgtcttc cactcggacg ggaaaacgta tctttactgg 120
tatttgcaa agccaggga gccctcccag tttcttatct acgaagtgtc gaacaggttt 180
tccagagtac ctgaccgatt ctccggatca ggtagcggaa cggacttcac tctgcgcatc 240
tcacgggtcg aagccgagga tgtgggcac tactactgta tgcagtcaat tcagctccc 300
tggacattcg gtcaggagac ccaagtagag atcaaggggg gtggcggttc gggcgggtga 360
ggctcgggag gtggtggatc cgacattcaa atgacacagt cgccctcctc gctctcggcg 420
tcagtcgggg atcgcgtgac aatcacgtgt cgggccagcc aggacatttc gagctacctc 480
aactggtatc agcagaaacc ggggaaagcg ccgaagctgc ttatctactc cacctcaagg 540
ttgaattccg gagtaccctc aagatttctg ggtagcggat caggaaccga cttcacactt 600
acgatctcgt cgttcagacc agaagatttc gcaacgtact attgccagca agatatcaag 660
caccctacgt ttggtcaggg cactaaagtg gagattaagc gtacgggtggc tgcaccatct 720
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 780
ctgtgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc 840
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 900
ctcagcagca cctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 960
gaagtcaccc atcaggggct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1020

<210> 60
<211> 340

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.37-3x-167 LC

<400> 60

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 115 120 125

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 130 135 140

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu
 145 150 155 160

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 165 170 175

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 180 185 190

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 195 200 205

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr Phe
 210 215 220

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
 245 250 255

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 260 265 270

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
275 280 285

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
290 295 300

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
305 310 315 320

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
325 330 335

Arg Gly Glu Cys
340

<210> 61
<211> 1725
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-2x-785 G2 NA

<400> 61
cagggtgcagc ttgtcgagag cgggtggagg gttgtacaac ccggaagatc actccggctt 60
tcatgcgcag catccgggtt tacattttcg cggtatgaca tgcactgggt gagacaggca 120
ccaggaaaag ggctggagtg ggtggccatc atcttctatg atgggtccaa taagtactac 180
gccgacccgg taaaaggag gttcactatt agccgcgaca actcgaagaa tacgctgtac 240
ctgcagatga actcgtttcg agccgaagat accgcggctt actattgtgc gacgctcgcg 300
gtcgcgttcg attactgggg ccaagggaaca ttggtcacag tgagctcagg cgggtggaggc 360
tcgggaggig gtggatccga ggtgcagctc gtgcagtcgg gagccgaggt gaagaagcct 420
ggggcatccg tcaaagtcic gtgcaaggcg tcagggtaca cattcaccga ctataacatg 480
cattgggtcc ggccaggtcc cggtcagggg ctggagtggg tgggggaaat caatccgaac 540
tccggagggg caggatacaa taaaagttt aagggaacgc taacgatgac cactgacacg 600
tcaacctcca cggcgatat gtagctcaga agcctccgaa gcgacgacac tctgtcttat 660
tactgtgcga gactgggata tgatgatac tacgacgatt ggtacttcga tgtatgggga 720
caaggagcga cggtcaccgt ctctagtcc tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg 780
gcgcccctgt ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 840
tacttccccg aaccggigac ggtgtcgtgg aaticaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 900
accttcccag ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 960
ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gccagcaac 1020
accaaggtgg acaagacagi tgagcgcaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca 1080
ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc tccccccaa aacccaagga caccctcatg 1140
atctcccga cccctgaggt cagtgctgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 1200
gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 1260
gaggagcagt tcaacagcac gtccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1320
tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aaggcctccc agccccatc 1380

gagaaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggtgia caccctgccc 1440
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1500
 taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1560
 accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1620
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1680
 cacaaccaact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1725

<210> 62
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-2x-785 G2

<400> 62

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

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

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

Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val
 115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
 130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn Met
 145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu
 165 170 175

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly
 180 185 190

Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 195 200 205

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
260 265 270

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
275 280 285

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
290 295 300

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
305 310 315 320

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
325 330 335

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
340 345 350

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
385 390 395 400

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
420 425 430

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
450 455 460

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
465 470 475 480

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210> 63
<211> 996
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-2x-785 LC

<400> 63
tcatacgtgc tcactcagcc gccacgcgta tcggtggctc ccggacagac ggcgcgaatc 60
acgtgcggtg ggaacaatat cggctccaag tcagtcattt ggtatcaaca gaaacctggt 120
caggcaccag tccgtgtgtt atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc 180
ttctccgat cgaattcggg gaacacagcg acctgacga tcagcagagt ggaggccgga 240
gatgaagccg actactattg tcagggtgtg gattccagct ccgaccacgt cgtatttggg 300
ggtagggacac ggcttaccgt cttgggaggc ggaggctcgg gaggtggtgg atccgacatt 360
cagatgactc agtcgccttc gtcatgagc gcgtcgggtg gagatcgggt caccattact 420
tgtcgggcat cgcaagacat ctccaactat ttgaattgt accagcaaaa gccttggtaaa 480
gcgcccnaac ttcttaicta ctatacgtcc cgcctcctct cgggcgctcc gtcaagggtt 540
agcggatcgg gaagcgggac ggaattcaca ctgacgattt caicacttca gcccgagat 600
ttcgccacct attactgtca gcaaggagac acctgccat acacttttgg cggtagggaca 660
aaggctcgaat tcaagcgtac ggtggctgca ccaictgtct tcacttccc gccatctgat 720
gagcagltga aatctggaac tgcctctgtt gtgicctgc tgaataactt ctatcccaga 780
gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 840
gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 900
aaagcagact acgagaaaca caaagictac gccctcgaag tcacccatca gggcctgagc 960
tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgt 996

<210> 64
<211> 332
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-2x-785 LC

<400> 64

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45
 Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95
 Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 115 120 125
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 130 135 140
 Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 145 150 155 160
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val
 165 170 175
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 195 200 205
 Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 210 215 220
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 225 230 235 240
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 245 250 255
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 260 265 270
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 275 280 285
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 290 295 300
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 305 310 315 320

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330

<210> 65
<211> 1725
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 6.147-AbL-167 G2

<400> 65
caggigcagc ttgtcgagag cgggtggagg gtggtacaac ccggaagatc actccggctt 60
tcaigcgcag catccggttt tacattttcg cggtatgaca tgcactgggt gagacaggca 120
ccaggaaaag ggcigggagt ggtggccatc atcttctatg atgggtccaa taagtactac 180
gccgacccgg taaaaggag gttcactatt agccgcgaca actcgaagaa tacgctgtac 240
ctgcagatga actcgttgcg agccgaagat acccggtct actattgtgc gacgctcgcg 300
gctgcgttcg attactgggg ccaagggaaca ttggtcacgg tctcctcagc gtcaacgaaa 360
ggaccgtcgg tgttcccctt ggcccccgag gtgcagctcg tacagtggg tgcggaagta 420
aagaaacccg gctcatccgt gaaagtctcg tgtaaagcct ccgggttcac ctacacagac 480
tacattatgc actgggtgcg gcaggcccci gggcaggggc ttgaatggat ggggtatata 540
aacccttaca atgatgacac ggagtataac gaaaagttta aggggaagggt gacaatcacg 600
gcggataaga gcaccagcac tgcatatcag gagctctcgt cattgcgctc ggaggacact 660
gcagcttact atlgcgcgag atccatctac tattacgat cgccgttgc ttattgggga 720
caaggaaacg tggtcaccgt ctctagtgc tccaccaagg gcccatcgggt ctccccctg 780
gcgcccgtct ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 840
tacttccccg aaccggtagc ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 900
accttcccag ctgtcctaca gtcttcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 960
ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gcccgagcaac 1020
accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtgcccacc gtgcccagca 1080
ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc tccccccaa aaccgaagga caccctcatg 1140
atctcccga cccctgaggt caggtgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 1200
gtccagttca acttggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 1260
gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1320
tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aaggcctccc agccccatc 1380
gagaaaacca tctccaaaac caaaggagc ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1440
ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1500
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1560
accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tcttcttccc tctacagaa gctcaccgtg 1620
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1680
cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg glaaa 1725

<210> 66

<211> 575
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-ABL-167 G2

<400> 66

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

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

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

Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 130 135 140

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
 145 150 155 160

Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys
 180 185 190

Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
 195 200 205

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 245 250 255

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 260 265 270

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
275 280 285

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
290 295 300

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
305 310 315 320

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
325 330 335

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
340 345 350

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
385 390 395 400

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
420 425 430

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
450 455 460

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
465 470 475 480

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

565

570

575

<210> 67
 <211> 1005
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-Abl-167 LC

<400> 67
 tcatacgtgc tcactcagcc gccacagcgtc tcgggtggctc ccggacagac ggccggaatc 60
 acgtgcgggtg ggaacaatat cggctccaag tcagtcattt ggtatcaaca gaaacctggt 120
 caggcaccag tcctggtggt atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc 180
 ttctccggat cgaattcggg gaacacagcg accttgacga tcagcagagt ggaggccgga 240
 gatgaagccg actactattg tcaggtgtgg gattccagct ccgaccacgt cgtatttgga 300
 ggtgggacac ggcttaccgt cctcgggcag cccaaggctg cgccatcggt cactctgttc 360
 ccacctgaca ttcaaatgac acagtcgccc tcctcgtctc cggcgtcagt cggggtatcg 420
 gtgacaatca cgtgtcgggc cagccaggac atttcgagct acctcaactg gtatcagcag 480
 aaaccgggga aagcgccgaa gctgcttacc tactccacct caaggttgaa ttccggagta 540
 ccccaagat ttccgggtag cggatcagga accgacttca cacttacgat ctcgtcgttg 600
 cagccagaag atttcgcaac gtactattgc cagcaagata tcaagcacc tacgtttggt 660
 cagggcacta aagtggagat taagcgtacg gttgctgcac catctgtctt catcttcccg 720
 ccaictgaig agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgccctgt gaataacttc 780
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cccccaatc gggttaactcc 840
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagccctag cagcaccctg 900
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagictacg cctgcgaagt caccatcag 960
 ggcctgagct cgcccgctac aaagagcttc aacaggggag agtgt 1005

<210> 68
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 6.147-Abl-167 LC

<400> 68

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln
115 120 125

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
130 135 140

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
145 150 155 160

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu
165 170 175

Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
180 185 190

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
195 200 205

Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
245 250 255

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
260 265 270

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
275 280 285

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
290 295 300

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
305 310 315 320

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330 335

<210> 69
<211> 1713
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 785-AbS-6.147 G2

<400> 69

gaggtgcagc tcgtgcagtc cggagccgag gtgaagaagc ctggggcattc cgtcaaagtc 60
 tcgtgcaagg cgtcagggtta cacattcacc gactataaca tgcattgggt ccggcaggct 120
 cccggtcagg ggctggagt gatgggggaa atcaatccga actccggagg ggcaggatac 180
 aaicaaaagt ttaaggagac cgtaacgat accactgaca cgtaacctc caccgctgtat 240
 atggagctca gaagcctccg aagcgacgac actgctgtct attactgtgc gagactggga 300
 tatgatgata tctacgacga ttggtacttc gatgtatggg gacaaggagc gacggtcacg 360
 gtctctcag cgtcaacgaa aggaccgag gtgcagcttg tcgagagcgg tggaggggtg 420
 gtacaaccg gaagatcact ccggctttca tgcgcagcat ccggttttac attttcggg 480
 tatgacatgc actgggtgag acaggcacca ggaaaagggc tggagtgggt ggccatcatc 540
 ttctatgat ggiccaataa gtactacgcc gaccggtaa aaggagggtt cactattagc 600
 cgcgacaact cgaagaatac gctgtacctg cagatgaact cgttgcgagc cgaagatacc 660
 gcggtctact attgtgcgac gctcgcggct gcgttagatt actggggcca aggaacattg 720
 gtcaccgtct ctagtccctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 780
 aggagcacci ccgagagcac agcggccctg ggctgccctg tcaaggacta ctccccgaa 840
 ccggtgacgg tgcgtggaa ctcaggcgct ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccagct 900
 gtcttacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac 960
 ttccggaccc agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaaac caaggtggac 1020
 aagacagttg agcgcaaaig ttgtgtcgag tgcccacgt gccagcacc acctgtggca 1080
 ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctccccgacc 1140
 cctgaggta cgtgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 1200
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc 1260
 aacagcacgt tccgtgtgtg cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 1320
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggccctccag ccccatcga gaaaaccatc 1380
 tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccttgcccc atcccgggag 1440
 gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccgtgtca aaggcttcta cccagcgac 1500
 atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 1560
 atgtggact ccgacggctc ctcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1620
 tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgtcc gtgatgatg aggctctgca caaccactac 1680
 acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1713

<210> 70
 <211> 571
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785-AbS-6.147 G2

<400> 70

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
130 135 140

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg
145 150 155 160

Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
245 250 255

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
260 265 270

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
275 280 285

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
290 295 300

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
305 310 315 320

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

325

330

335

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
340 345 350

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
355 360 365

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
370 375 380

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
385 390 395 400

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
405 410 415

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
420 425 430

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
435 440 445

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
450 455 460

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
465 470 475 480

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
485 490 495

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
500 505 510

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
515 520 525

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
530 535 540

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
545 550 555 560

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 71
<211> 981
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 785-AbS-6.147 LC

<400> 71
gacattcaga tgactcagtc gccttcgtca ttgagcgcgt cgggtggaga tcgggtcacg 60
attacttgtc gggcatcgca agacatctcg aactatttga attggtacca gcaaaagcct 120

ggtaaagcgc ccaaacttct tatctactat acgtcccgcc tcctctcggg cgtcccgtca 180
 aggttttagcg gatcggaag cgggacggat ttcacactga cgatttcac accacagccc 240
 gaagatttcg ccacctatta ctgtcagcaa ggagacaccc tgccatacac ttttggcggg 300
 gggacaaagg tcgaaatcaa ggcacagtg gctgctccat catacgtgct cactcagccg 360
 cccagcgtat cggtggtcc cggacagacg ggcgaatca cgtgcggtgg gaacaatata 420
 ggtccaagt cagtcattg gatacaacag aaacctgggc aggcaccagt cctgggtgga 480
 tacgatgact cggacaggcc ctccgagatt ccggaacgct tctccggaic gaattcgggg 540
 aacacagcga ccttgacgat cagcagagtg gagccggag atgaagccga ctactattgt 600
 cagggtgtggg attccagctc cgaccacgtc gattttggag ggggacacg gcttacgtc 660
 ctaggtcagc ccaaggccaa cccactgtc actctgttcc cgccctctc tgaggagctc 720
 caagccaaca aggccacact agtgtgtctg atcagtact tctacccggg agctgtgaca 780
 gggccctgga aggcagatgg cagccccgtc aaggcgggag tggagaccac caaacctcc 840
 aaacagagca acaacaagta cgcggccagc agctacctga gcctgacgcc cgagcagtg 900
 aagtcaccaca gaagctacag ctgccaggtc acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca 960
 gtggccccta cagaatgttc a 981

<210> 72
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785-AbS-6.147 LC
 <400> 72

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly
 115 120 125

Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser

130 135 140
 Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val
 145 150 155 160
 Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly
 165 170 175
 Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala
 180 185 190
 Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp
 195 200 205
 His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
 210 215 220
 Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
 225 230 235 240
 Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
 245 250 255
 Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala
 260 265 270
 Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
 275 280 285
 Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
 290 295 300
 Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
 305 310 315 320
 Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 325

<210> 73
 <211> 1734
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785-AbL-6.147 G2

<400> 73
 gaggtgcagc tcgtgcagtc cggagccgag gtgaagaagc ctggggcatc cgtcaaagtc 60
 tcgtgcaagg cgtcagggtt cacattcacc gactataaca tgcattgggt ccggcaggct 120
 cccggtcagg ggcaggagt gatgggggaa atcaatccga actccggagg ggcaggatac 180
 aatcaaaagt ttaaggagc cgtaacgat accactgaca cgtcaacctc cacggcgtat 240
 atggagctca gaagccctcg aagcgacgac actgctgtct attactgtgc gagactggga 300
 tatgatgata tctacgacga itggtacttc gatgtatggg gacaaggagc gacggtcacg 360
 gtctcctcag cgtcaacgaa aggaccgtcg gtgttccctc tggccctca ggtgcagctt 420
 gtcgagagcg gtggagggtt ggtacaaccc ggaagatcac tccggctttc atgcgcagca 480

```

tccggtttta cattttcgcg gtatgacatg cactgggtga gacaggcacc aggaaaaggg      540
ctggagtggg iggccatcat ctictatgat gggccaata agtactacgc cgacccggia      600
aaaggagggt tcactattag ccgcgacaac tcgaagaata cgctgtacct gcagatgaac      660
tcgttgcgag ccgaagatac cgcggtctac taitgtcga cgctgcggc tgcgttcgat      720
tactggggcc aaggaacatt ggtcacctgc tctagtgcct ccaccaaggg cccatcggtc      780
ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc tccgagagca cagcggccct gggctgcctg      840
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc      900
ggcgtgcaca ccttcccagc tctctacag tctcaggac tctactccct cagcagcgtg      960
gtgaccgtgc cctccagcaa ctccggcacc cagacctaca cctgcaacgt agatcacaa      1020
cccagcaaca ccaagggtga caagacagtt gagcgcaaat gttgtgtcga gtgcccaccg      1080
tgcccagcac cacctgtggc aggaccgtca gtcttctct tcccccaaa acccaaggac      1140
acctcatga tctccggac cctgagggtc acgtgcgtgg tggaggacgt gagccacgaa      1200
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca      1260
aagccacggg aggagcagtt caacagcacg ttccgtgtgg tcagcgtcct caccgttgtg      1320
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaaca aggctccca      1380
gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac      1440
acctgcccc catccggga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc      1500
aaaggcttct accccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac      1560
aactacaaga ccacacctcc catgctggac tccgacggct ccttcttct ctacagcaag      1620
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat      1680
gaggtctctg acaaccacta cagcagaag agcctctccc tgtctccggg taaa      1734

```

<210> 74
 <211> 578
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785-AbL-6.147 G2

<400> 74

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85		90		95
Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val	100		105		110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	115		120		125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly	130		135		140
Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala	145		150		155
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala	165		170		175
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser	180		185		190
Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg	195		200		205
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala	210		215		220
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp	225		230		235
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys	245		250		255
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu	260		265		270
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	275		280		285
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	290		295		300
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	305		310		315
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn	325		330		335
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg	340		345		350
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly	355		360		365
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	370		375		380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 75
<211> 1002
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 785-AbL-6.147 LC

<400> 75
gacattcaga tgactcagtc gccttcgtca ttgagcgcgt cgggtggaga tcgggtcacg 60
attacttgtc gggcatcgca agacatctcg aactatttga attggtacca gcaaaagcct 120
ggtaaagcgc ccaaaattct tatctactat acgtcccgcc tcctctcggg cgtcccgta 180
aggittagcg gatcgggaag cgggacggat ttcacactga cgatttcac acccagccc 240
gaagatttcg ccacctatta ctgtcagcaa ggagacaccc tgccatacac ttttgcggt 300
gggacaaagg tcgaaatcaa gcgcacagt gctgtccat ccgtcttat ctccctcca 360
tcatacgtgc tcactcagcc gccagcgta tcggtggtc ccggacagac ggcggaatc 420


```

acgtgctggg ggaacaatat cggctccaag tcagtcatt ggtatcaaca gaaacciggt 480
caggcaccag tccigtggtg atacgatgac tcggacaggc cctcggagat tccggaacgc 540
ttctccgat cgaattcggg gaacacagcg acctgacga tcagcagagt ggaggccgga 600
gatgaagccg actactattg tcagggtgtg gattccagct ccgaccacgt cgtatttgga 660
ggtgggacac ggcttaccgt cctagggtcag cccaaggcca accccactgt cactctgttc 720
ccgcccctct ctgaggagct ccaagccaac aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgc 780
ttctaccgg gagctgtgac agtggccctg aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga 840
gtggagacca ccaaaccttc caaacagagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg 900
agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcacac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa 960
gggagcaccg tggagaagac agtggcccct acagaatgtt ca 1002

```

<210> 76
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 785-AbL-6.147 LC
 <400> 76

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro
 115 120 125

Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly
 130 135 140

Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 145 150 155 160

Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu
 165 170 175

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

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

Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg
210 215 220

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys
245 250 255

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
260 265 270

Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys
275 280 285

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
290 295 300

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
305 310 315 320

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
325 330

<210> 77
<211> 1710
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 167-2x-6.37 G2

<400> 77
gaggatgcagc tcgtacagtc gggigcggaa gtaaagaaac ccggctcadc cgtgaaagtc 60
tcgtgtaaag cctccgggtt caccitcaca gactacatta tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctgggcagg gccttgaatg gatggggtat atcaaccctt acaatgatga cacggagtat 180
aacgaaaagt ttaagggaag ggtgacaatc acggcggata agagcaccag cactgcatac 240
atggagctct cgtcattgcg ctcgaggac actgcagtct actattgcgc gagatccatc 300
tactattacg atgcgccgtt tgcttattgg ggacaaggaa cgctggtcac agtgagctca 360
ggcggtaggag gctcgggagg tggtagatcc caggtaaac tggtagagtc aggtggaggc 420
gtggtccagc ccggacggtc gtcaggctc agctgtgctg cgtcagggtt caccttttcg 480
gggtatggga tgcactgggt gcgccaagca ccgggaaaag ggcttgaatg ggtcgcggtc 540
atttctacg acgggaacga caaatactac gcggactccg taaagggaag gttcacaatc 600
agccgggata acgccaagaa tacgttgtat ctccagatga attcgttgcg agcagaagat 660
acggccgtgt actattgcgc gagagagctt cgcgtgttgt ggggacaggg tactctggtg 720
accgtctcta gtgcctccac caaggggcca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 780

```

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctgggtca aggactactt cccgaaccg      840
gtgacgggtgt cgtggaactc aggcgtctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc      900
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc      960
ggcaccacaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag     1020
acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga     1080
ccgtcagttt tctcttctcc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccctt     1140
gagggtcacgt gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgagggtcca gttcaactgg     1200
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac     1260
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcttcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag     1320
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccaictcc     1380
aaaaccaaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag     1440
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc     1500
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg     1560
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg     1620
cagcagggga acgtctcttc atgtccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     1680
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa     1710

```

<210> 78
 <211> 570
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 167-2x-6.37 G2

<400> 78

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Val Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp
180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr
195 200 205

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
245 250 255

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
260 265 270

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
275 280 285

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
290 295 300

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
305 310 315 320

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
325 330 335

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
340 345 350

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
355 360 365

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
370 375 380

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
385 390 395 400

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
405 410 415

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
420 425 430

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
435 440 445

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
450 455 460

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
465 470 475 480

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
485 490 495

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
500 505 510

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
515 520 525

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
530 535 540

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
545 550 555 560

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570

<210> 79
<211> 1005
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 167-2x-6.37 LC

<400> 79
gacattcaaa tgacacagtc gccctcctcg ctctcggcgt cagtcgggga tcgcgtgaca 60
atcacgtgic gggccagcca ggacatttcg agctacctca actgggtatca gcagaaaccg 120
gggaaagcgc cgaagctgct tatctactcc acctcaaggt tgaattccgg agtacctca 180
agattttcgg gtagcggatc aggaaccgac ttcacacitc cgtatctcgtc gttgcagcca 240
gaagatttcg caacgtacta ttgccagcaa gatatcaagc acctacgtt tggtcagggc 300
actaaagtgg agattaaggg cgggtggaggc tcgggaggig gtggatccga tatttgtatg 360
accagacgc cgtgtcact gagcgtcaca cccggacagc ccgcgtcgat tagctgcaa 420
tcgggacaat cgcttctcca ctggacggg aaaacgtatc ttactggta ttgcaaaag 480
ccagggcagc ctccccagtt tctatctac gaagigtga acaggtttc cagagtacct 540
gaccgattct ccggatcagg tagcggaaag gacttcacitc tgcgcatttc acgggtcgaa 600
gccgaggatg tgggcatcta ctactgtatg cagtcaattc agctcccggt gacattcgg 660
caggggaccc aagtagagat caagcgtacg gtggcigcac catctgtctt catcttccg 720
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctcgttg tgtgcctgct gaataacttc 780
tatccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 840
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 900

acgttgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 960
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 1005

<210> 80
<211> 335
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 167-2x-6.37 LC

<400> 80

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

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

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
115 120 125

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser
130 135 140

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys
145 150 155 160

Pro Gly Gln Pro Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe
165 170 175

Ser Arg Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
180 185 190

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr
195 200 205

Cys Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln
210 215 220

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
225 230 235 240

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
245 250 255

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
260 265 270

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
275 280 285

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
290 295 300

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
305 310 315 320

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330 335

<210> 81
<211> 1725
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 167-AbL-6.147 G2

<400> 81
gagggtgcagc tcgtacagtc gggtagcgaa gtaaagaaac ccggctcadc cgtgaaagtc 60
tcgtgtaaag cctccgggtt caccctcaca gactacatta tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctgggcagg gccttgaatg gatggggtat atcaaccctt acaatgatga cacggagtat 180
aacgaaaagt ttaagggaag ggtgacaatc acggcggata agagcaccag cactgcatac 240
atggagctct cgtcattgag ctccggaggac actgcagctt actattgcgc gagatccatc 300
tactattacg atgcgccgtt tgcttattgg ggacaaggaa cgtggtcac ggtctcctca 360
gcgtcaacga aaggaccgtc ggtgttcccc ttggccccctc aggtgcagct tgcgagagc 420
ggtggagggg tggtacaacc cggaagatca ctccggcttt catgcgcagc atccggtttt 480
acattttcgc ggtatgacat gcactgggtg agacaggcac caggaaaagg gctggagtgg 540
gtggccatca tcttctatga tgggtccaat aagttactac ccgacccggt aaaagggagg 600
ttcactatta gccgcgacaa ctccaagaat acgctgtacc tgcagatgaa ctctgtgcga 660
gccgaagata ccgcgggtcta ctattgtgcg acgctcgcgg ctgcgttcga ttactggggc 720
caaggaacat tggtcaccgt ctctagtccc tccaccaagg gcccatcgtt cttccccctg 780
gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 840
tacttccccg aaccggtagc ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 900
accttcccag ctgtcctaca gtcttcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 960
ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gccccagcaac 1020
accaagggtgg acaagacagt tgagcgcaaa tgttgtgtcg agtcccacc gtgcccagca 1080
ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcttc ttcccccaa aaccaagga caccctcatg 1140
atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg gtggggagc tgagccacga agaccccag 1200
gtccagttca actggtacgt ggacggcggt gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 1260

gaggagcagt tcaacagcac gticcgtgtg gtcagcgicc tcaccgttgt gcaccaggac 1320
 tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag gttccaaca aaggcctccc agccccatc 1380
 gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacaggtgia caccctgccc 1440
 ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1500
 taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1560
 accacacctc ccatgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1620
 gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1680
 cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1725

<210> 82
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 167-AbL-6.147 G2

<400> 82

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
 130 135 140

Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 145 150 155 160

Thr Phe Ser Arg Tyr Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
 180 185 190

Tyr Ala Asp Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
 195 200 205
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 245 250 255
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 260 265 270
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 275 280 285
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 290 295 300
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 305 310 315
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 325 330 335
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 340 345 350
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 355 360 365
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370 375 380
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 405 410 415
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 420 425 430
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 435 440 445
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 450 455 460
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 465 470 475 480
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 485 490 495

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
500 505 510

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210> 83
<211> 999
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 167-AbL-6.147 LC

<400> 83
gacattcaaa tgacacagtc gccctcctcg ctctcggcgt cagtcgggga tcgctgaca 60
atcacgtgtc gggccagcca ggacatttcg agctacctca actggtatca gcagaaaccg 120
gggaaagcgc cgaagctgct tatctactcc acctcaaggt tgaattccgg agtaccctca 180
agattttcgg gtagcggatc aggaaccgac ttcacacitc cgatctcgtc gttgcagcca 240
gaagatttcg caacgtacta ttgccagcaa gatatcaagc accttacgtt tggtcagggc 300
actaaagtgg agattaagcg cacagtggct gctccatccg tctttatctt ccttccatca 360
tacgtgtcga ctacagccgc cagcgtatcg gtggctcccg gacagacggc gcgaatcacg 420
tgcggtggga acaatatcgg ctccaagtca gtccattggt atcaacagaa acctggtcag 480
gcaccagtcc tgggtgtata cgatgactcg gacaggccct cggagattcc ggaacgcttc 540
tccggatcga attcggggaa cacagcgacc ttgacgatca gcagagtga ggccggagat 600
gaagccgact actattgtca ggtgtgggat tccagctccg accacgtcgt atttggaggt 660
gggacacggc ttaccgtcct aggtcagccc aaggccaacc ccaactgtcac tctgttcccg 720
ccctcctctg aggagctcca agccaacaag gccacactag tgtgtctgat cagtgactic 780
taccggggag ctgtgacagt ggcttggag gcagatggca gcccgtcaa ggcgggagtg 840
gagaccacca aaccttcaa acagagcaac aacaagtacg cggccagcag ctacctgagc 900
ctgacgcccg agcagtggaa gtccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 960
agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 999

<210> 84
<211> 333
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 167-AbL-6.147 LC

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
 115 120 125
 Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn
 130 135 140
 Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 145 150 155 160
 Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile
 165 170 175
 Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr
 180 185 190
 Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val
 195 200 205
 Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu
 210 215 220
 Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro
 225 230 235 240
 Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 245 250 255
 Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp
 260 265 270
 Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln
 275 280 285
 Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu
 290 295 300

Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly
305 310 315 320

Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
325 330

<210> 85
<211> 1725
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 5.80-AβL-167 G2

<400> 85
gagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
tcctgttaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactciga taccagatac 180
agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtggg gcagcctgac ggctcggac accgccatgt attactgtgc gagacaggga 300
gagagctttg actactgggg ccaggggaacc ctgggtcacgg tctcctcagc gtcaacgaaa 360
ggaccgtcgg tgttccccctt ggccccctgag gtgcagctcg tacagtcggg tgcggaagta 420
aagaaacccg gctcatccgt gaaagtctcg tgtaaagcct ccgggttcac ctccacagac 480
tacattatgc actgggtgag gcaggcccct gggcaggggc ttgaatggat ggggtataac 540
aacccttaca atgatgacac ggagataaac gaaaagtta aggggaagggt gacaatcacg 600
gcggataaga gcaccagcac tgcatacatg gagctctcgt catlgcgcgc ggaggacact 660
gcagtctact attgcgcgag atccatctac tattacgatg cgccgtttgc ttattgggga 720
caagggaacg tggtcaccgt ctctagtgcc tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg 780
gcgccccgtc ccaggagcac ctccgagagc acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac 840
tacttccccg aaccggtagc ggtgtcgtgg aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac 900
accttcccag ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 960
ccctccagca acttcggcac ccagacctac acctgcaacg tagatcaca gccccagcaac 1020
actaagggtg acaagacagt tgagcgaaa tgttgtgtcg agtgcaccac gtgccagca 1080
ccacctgtgg caggaccgtc agtcttctc tccccccaa aacccaagga caccctcatg 1140
atctcccgga cccttgaggt cactgtcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccccgag 1200
gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg 1260
gaggagcagt tcaacagcac gtccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac 1320
tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag gtctccaaca aaggcctccc agccccatc 1380
gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag ccccgagaac cacagggtga caccctgccc 1440
ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 1500
taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1560
accacaccic ccattgtgga ctccgacggc tcttcttcc tctacagca gtcaccgtg 1620
gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1680

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa

1725

<210> 86
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 5.80-Abl-167 G2

<400> 86

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gln Gly Glu Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 130 135 140

Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
 145 150 155 160

Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys
 180 185 190

Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
 195 200 205

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 245 250 255

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 260 265 270
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 275 280 285
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 290 295 300
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 305 310 315 320
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 325 330 335
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 340 345 350
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 355 360 365
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370 375 380
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 405 410 415
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 420 425 430
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 435 440 445
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 450 455 460
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 465 470 475 480
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 485 490 495
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 500 505 510
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 515 520 525
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 530 535 540
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

$\langle 210 \rangle$	87
$\langle 211 \rangle$	1017
$\langle 212 \rangle$	DNA
$\langle 213 \rangle$	人工序列

<220>
<223> 5.80-AbL-167 LC

<400> 87		
cagtcagtcg	tgacgcagcc	gccttcagtg
tcctgcactg	ggagcagctc	caacatcggg
cttcaggaa	cagccccc	actcctc
cccgaccgat	tctctggctc	caagctcggc
caggctgagg	atgaggctga	ttattactgc
gtgggtattcg	gcggaggggac	caagctgacc
gtcactctgt	tcccacctga	catc
gtcggggatc	gcgtgacaat	cacgtgtcgg
tggtatcagc	agaaaccggg	gaaagcggc
aattccggag	tacctcaag	atttcgggt
atctcgtcgt	tcagccaga	agatttcgca
cttacgtttg	gtcagggcac	t
ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg
ctgaataact	tctatccag	agaggccaaa
tcgggtaact	cccaggagag	gtcacagag
agcagcacc	tgacgctgag	caaagcagac
gtcaccatc	agggcctgag	ctcggccgtc
		acaaagagct
		tcaacagggg
		agagtgt

<210>	88
<211>	339
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 5.80-AbL-167 LC.

<400> 88

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

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

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Tyr Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Asp Ile
115 120 125

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

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
145 150 155 160

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

Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
180 185 190

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
195 200 205

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr Phe Gly
210 215 220

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
245 250 255

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
260 265 270

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
275 280 285

Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
290 295 300

Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
305 310 315 320

Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
325 330 335

Gly Glu Cys

<210> 89

<211> 1725
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 167-AbL-5.80 G2

<400> 89

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Cys Gly Thr Ala Cys
 1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Ala Ala Gly Thr
 20 25 30

Ala Ala Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Cys Ala
 35 40 45

Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Ala Ala Gly Thr Cys Thr Cys Gly Thr
 50 55 60

Gly Thr Ala Ala Ala Gly Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Thr Thr
 65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Ala Gly Ala Cys Thr Ala Cys
 85 90 95

Ala Thr Thr Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys
 100 105 110

Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Ala
 115 120 125

Gly Gly Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Thr Gly
 130 135 140

Gly Gly Gly Thr Ala Thr Ala Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Thr
 145 150 155 160

Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys Gly Gly Ala
 165 170 175

Gly Thr Ala Thr Ala Ala Cys Gly Ala Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr
 180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Ala Ala Gly Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Ala
 195 200 205

Thr Cys Ala Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Thr Ala Ala Gly Ala Gly
 210 215 220

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Thr Gly Cys Ala Thr Ala Cys
 225 230 235 240

Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Cys Thr Cys Gly Thr Cys Ala Thr
 245 250 255

Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Gly Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
 260 265 270

Thr Gly Cys Ala Gly Thr Cys Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys
 275 280 285
 Gly Cys Gly Ala Gly Ala Thr Cys Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys Thr
 290 295 300
 Ala Thr Thr Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Gly Cys Cys Gly Thr Thr
 305 310 315 320
 Thr Gly Cys Thr Thr Ala Thr Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala
 325 330 335
 Gly Gly Ala Ala Cys Gly Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Cys Gly Gly
 340 345 350
 Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Gly Thr Cys Ala Ala Cys
 355 360 365
 Gly Ala Ala Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly Thr Cys Gly Gly Thr Gly
 370 375 380
 Thr Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly Cys Cys Cys Cys Thr Gly
 385 390 395 400
 Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala
 405 410 415
 Gly Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Gly
 420 425 430
 Ala Ala Ala Ala Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Thr
 435 440 445
 Cys Thr Cys Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Gly
 450 455 460
 Thr Ala Ala Gly Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Ala Cys
 465 470 475 480
 Ala Gly Cys Thr Thr Thr Ala Cys Cys Ala Gly Cys Thr Ala Cys Thr
 485 490 495
 Gly Gly Ala Thr Cys Gly Gly Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly
 500 505 510
 Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Ala Ala
 515 520 525
 Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Gly Gly
 530 535 540
 Gly Gly Ala Thr Cys Ala Thr Cys Thr Ala Thr Cys Cys Thr Gly Gly
 545 550 555 560
 Thr Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Ala Cys Cys Ala Gly Ala

565	570	575
Thr Ala Cys 580	Gly Cys Cys Cys 585	Thr Cys Cys Thr Thr Cys Cys 590
Ala Ala Gly 595	Gly Cys Cys Ala Gly 600	Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr 605
Cys Thr Cys 610	Ala Gly Cys Cys Gly 615	Ala Cys Ala Ala Gly Thr Cys Cys 620
Ala Thr Cys 625	Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly 630	Cys Cys Thr Ala Cys Cys 635
Thr Gly Cys 645	Ala Gly Thr Gly Gly Ala 650	Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr 655
Gly Ala Cys 660	Gly Gly Cys Cys Thr Cys 665	Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys 670
Gly Cys Cys 675	Ala Thr Gly Thr Ala Thr 680	Thr Ala Cys Thr Gly Thr Gly 685
Cys Gly Ala 690	Gly Ala Cys Ala Gly Gly 695	Gly Ala Gly Ala Gly 700
Cys Thr Thr 705	Thr Gly Ala Cys Thr Ala 710	Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys 715
Cys Ala Gly 725	Gly Gly Ala Ala Cys Cys 730	Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala 735
Cys Cys Gly 740	Thr Cys Thr Cys Thr Ala 745	Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys 750
Cys Ala Cys 755	Cys Ala Ala Gly Gly 760	Gly Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly 765
Gly Thr Cys 770	Thr Thr Cys Cys Cys Cys 775	Thr Gly Gly Cys Gly Cys 780
Cys Cys Thr 785	Gly Cys Thr Cys Cys Ala 790	Gly Gly Ala Gly Cys Ala Cys 795
Cys Thr Cys 805	Cys Gly Ala Gly Ala Gly 810	Cys Ala Cys Ala Gly Cys Gly 815
Gly Cys Cys 820	Cys Thr Gly Gly Gly Cys 825	Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly 830
Thr Cys Ala 835	Ala Gly Gly Ala Cys Thr 840	Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys 845
Cys Gly Ala 850	Ala Cys Cys Gly Gly Thr 855	Gly Ala Cys Gly Gly Thr Gly 860

Thr Cys Gly Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Cys Gly
 865 870 875 880
 Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Thr
 885 890 895
 Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr
 900 905 910
 Gly Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly
 915 920 925
 Gly Ala Cys Thr Cys Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Ala Gly
 930 935 940
 Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
 945 950 955 960
 Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Thr Cys Gly
 965 970 975
 Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Cys
 980 985 990
 Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Ala Gly Ala Thr Cys Ala Cys
 995 1000 1005
 Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys
 1010 1015 1020
 Ala Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Ala
 1025 1030 1035
 Gly Thr Thr Gly Ala Gly Cys Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Thr
 1040 1045 1050
 Thr Gly Thr Gly Thr Cys Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala
 1055 1060 1065
 Cys Cys Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala
 1070 1075 1080
 Cys Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Cys Cys Gly
 1085 1090 1095
 Thr Cys Ala Gly Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Thr Cys
 1100 1105 1110
 Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala Ala Gly
 1115 1120 1125
 Gly Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Ala Thr Gly Ala Thr Cys
 1130 1135 1140
 Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly
 1145 1150 1155

Gly Thr Cys Ala Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly
 1160 1165 1170
 Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys
 1175 1180 1185
 Gly Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Gly Ala Gly Gly Thr Cys
 1190 1195 1200
 Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys
 1205 1210 1215
 Gly Thr Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Ala Gly
 1220 1225 1230
 Gly Thr Gly Cys Ala Thr Ala Ala Thr Gly Cys Cys Ala Ala Gly
 1235 1240 1245
 Ala Cys Ala Ala Ala Gly Cys Cys Ala Cys Gly Gly Gly Ala Gly
 1250 1255 1260
 Gly Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr Cys Ala Ala Cys Ala Gly Cys
 1265 1270 1275
 Ala Cys Gly Thr Thr Cys Cys Gly Thr Gly Thr Gly Gly Thr Cys
 1280 1285 1290
 Ala Gly Cys Gly Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Thr
 1295 1300 1305
 Gly Thr Gly Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Ala Cys Thr Gly Gly
 1310 1315 1320
 Cys Thr Gly Ala Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Ala Gly
 1325 1330 1335
 Thr Ala Cys Ala Ala Gly Thr Gly Cys Ala Ala Gly Gly Thr Cys
 1340 1345 1350
 Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Cys Thr Cys
 1355 1360 1365
 Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala Thr Cys Gly Ala Gly
 1370 1375 1380
 Ala Ala Ala Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Ala
 1385 1390 1395
 Ala Cys Cys Ala Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys
 1400 1405 1410
 Cys Gly Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys Ala Gly Gly Thr Gly
 1415 1420 1425
 Thr Ala Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Ala
 1430 1435 1440

Thr Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Gly
 1445 1450 1455
 Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Thr Cys
 1460 1465 1470
 Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly
 1475 1480 1485
 Gly Thr Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys
 1490 1495 1500
 Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Ala Cys Ala Thr Cys Gly Cys Cys
 1505 1510 1515
 Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Cys
 1520 1525 1530
 Ala Ala Thr Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Gly Ala Gly
 1535 1540 1545
 Ala Ala Cys Ala Ala Cys Thr Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys
 1550 1555 1560
 Ala Cys Ala Cys Cys Thr Cys Cys Cys Ala Thr Gly Cys Thr Gly
 1565 1570 1575
 Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys
 1580 1585 1590
 Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys
 1595 1600 1605
 Ala Ala Gly Cys Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Gly Gly Ala Cys
 1610 1615 1620
 Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly
 1625 1630 1635
 Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ala Ala Cys Gly Thr Cys Thr Thr Cys
 1640 1645 1650
 Thr Cys Ala Thr Gly Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Thr Gly
 1655 1660 1665
 Cys Ala Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala Cys
 1670 1675 1680
 Ala Ala Cys Cys Ala Cys Thr Ala Cys Ala Cys Gly Cys Ala Gly
 1685 1690 1695
 Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly
 1700 1705 1710
 Thr Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Thr Ala Ala Ala

1715

1720

1725

<210> 90
 <211> 575
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 167-Abl-5.80 G2

<400> 90

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140

Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
 145 150 155 160

Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
 165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
 180 185 190

Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
 195 200 205

Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr
 210 215 220

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Glu Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 245 250 255

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 260 265 270
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 275 280 285
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 290 295 300
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 305 310 315 320
 Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 325 330 335
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
 340 345 350
 Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
 355 360 365
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 370 375 380
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 385 390 395 400
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 405 410 415
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 420 425 430
 Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 435 440 445
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 450 455 460
 Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 465 470 475 480
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 485 490 495
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 500 505 510
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
 515 520 525
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 530 535 540
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565 570 575

<210>	91
<211>	1011
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 167-AbL-5.80 LC

<400> 91	
gacattcaaa tgacacagtc gccctcctcg ctctcggcgt cagtcgggga tcgctgaca	60
atcacgtgtc gggccagcca ggacatttcg agctaccica actggtatca gcagaaaccg	120
gggaaagcgc cgaagctgct tatctactcc acctcaaggt tgaattccgg agtacctca	180
agattttcgg gtacgggalc aggaaccgac ttcacacita cgaatctcgtc gtgcagcca	240
gaagatttcg caacgtacta ttgccagcaa gatatcaagc accctacgtt tggtcagggc	300
actaaagtgg agattaaagc cacagtggct gctccatccg tccttatctt cctccacag	360
tcagtgciga cgcagccgcc ctcatgtct gggggcccag ggagagggt caccatctcc	420
tgcaactggga gcagctccaa catcggggca gattatgatg tacactggta ccagcagctt	480
ccaggaacag cccccaact cctcatctat gattacagca atcggccctc aggggtccct	540
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggtccag	600
gctgaggatg aggcctgatta ttactgccag tcctatgaca acagcctgag tggttatgig	660
gtattcggcg gagggaccaa cgtgaccgtc ctaggtcagc ccaaggccaa cccactgtc	720
actctgttcc cgccctctc tgaggagctc caagccaaca aggccacact agtgtgtctg	780
atcagtgact tctaccggg agctgtgaca gtggcctgga aggcagatgg cagccccgtc	840
aaggcgggag tggagaccac caaacctcc aaacagagca acaacaagta cgcggccagc	900
agctaccta gcctgacgcc cgagcagtgg aagtcccaca gaagctacag ctgccaggtc	960
acgcatgaag ggagcaccgt ggagaagaca gtggccccta cagaatgtic a	1011

<210>	92
<211>	337
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 167-AbL-5.80 LC

<400> 92

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

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

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
115 120 125

Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser
130 135 140

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asp Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu
145 150 155 160

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

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
180 185 190

Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
195 200 205

Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly
210 215 220

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val
225 230 235 240

Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr
245 250 255

Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala
260 265 270

Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys
275 280 285

Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser
290 295 300

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

Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys
325 330 335

Ser

<210> 93

<211> 22
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> vK1 前導序列

<400> 93

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

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
 20

<210> 94
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb / 785 及 785K VL

<400> 94

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 95
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 785 VH

<400> 95

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 785K VH

<400> 96

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 97
<211> 11
<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 785 及 785K VL CDR1

<400> 97

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 98

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 785 及 785K VL CDR2

<400> 98

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 785 及 785K VL CDR3

<400> 99

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 785 及 785K VH CDR1

<400> 100

Asp Tyr Asn Met His
1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 785 及 785K VH CDR2

<400> 101

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 102
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_feature
 <223> 硬化蛋白 mAb 785 及 785K VH CDR3

<400> 102

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 103
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb Ab23 VL

<400> 103

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

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

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

Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
 85 90 95

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

<210> 104
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb Ab23 VH

<400> 104

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 105
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb Ab23VL CDR1
 <400> 105

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 106
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb Ab23VL CDR2
 <400> 106

Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser
 1 5

<210> 107
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb Ab23VL CDR3
 <400> 107

Gln Gln Asp Ile Lys His Pro Thr
1 5

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb Ab23VH CDR1
<400> 108

Asp Tyr Ile Met His
1 5

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb Ab23VH CDR2
<400> 109

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb Ab23VH CDR3
<400> 110

Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 111
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb N13F3 VL
<400> 111

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 112
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VH

<400> 112

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Val Glu Val Arg Gly Ile Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VL CDR1

<400> 113

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VL CDR2

<400> 114

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VL CDR3

<400> 115

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 116

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VH CDR1

<400> 116

Ser Tyr Tyr Met His
 1 5

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VH CDR2

<400> 117

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Asp Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 118

<211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13F3 VH CDR3

<400> 118

Asp Val Glu Val Arg Gly Ile Ser His Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 119
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VL

<400> 119

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
 85 90 95

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Thr Val Leu Gly
 100 105 110

<210> 120
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VH

<400> 120

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

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

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

Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Pro Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Trp Gln Leu Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 121
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VL CDR1

<400> 121

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VL CDR2

<400> 122

Glu Val Ser Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VL CDR3

<400> 123

Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Ser Thr Leu Val
1 5 10

<210> 124
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VH CDR1

<400> 124

Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 125

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VH CDR2

<400> 125

Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 20C3.1 VH CDR3

<400> 126

Trp Gln Leu Ala His Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 127

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VL

<400> 127

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 128
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VH

<400> 128

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VL CDR1

<400> 129

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VL CDR2

<400> 130

Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser
 1 5

<210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VL CDR3

<400> 131

Gln Gln Ser Phe Ser Thr Pro Ile Thr
 1 5

<210> 132
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VH CDR1

<400> 132

Asn Tyr Tyr Met Tyr
 1 5

<210> 133
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VH CDR2

<400> 133

Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 134
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 38B12.1 VH CDR3

<400> 134

Glu Asp Thr Ala Met Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VL
<400> 135

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

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

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

Tyr Asn Thr Phe Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Met Lys
100 105

<210> 136
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VH
<400> 136

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Leu Glu Leu Glu Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VL CDR1

<400> 137

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VL CDR2

<400> 138

Asn Thr Phe Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VL CDR3

<400> 139

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 140
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VH CDR1

<400> 140

Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 141
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VH CDR2

<400> 141

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 142
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 46H1 VH CDR3

<400> 142

Asp Leu Glu Leu Glu Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 143
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VL

<400> 143

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
 1 5 10 15

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

Ser Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
 35 40 45

Ile Phe Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
 65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
 85 90 95

Asn Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 144

<211> 125
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VH

<400> 144

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

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Gly Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 145
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VL CDR1

<400> 145

Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Ser Val Gln
 1 5 10

<210> 146
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VL CDR2

<400> 146

Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser
 1 5

<210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VL CDR3

<400> 147

Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Asn Trp Val
 1 5

<210> 148
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VH CDR1

<400> 148

Ser Tyr Val Met His
 1 5

<210> 149
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VH CDR2

<400> 149

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 150
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 2B8.1 VH CDR3

<400> 150

Glu Gly Tyr Asp Tyr Gly Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 151
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VL

<400> 151

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 152

<211> 127

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VH

<400> 152

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Lys Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Glu Glu Tyr Tyr Glu Ser Gly Ser Leu Phe Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 153
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VL CDR1

<400> 153

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 154
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VL CDR2

<400> 154

Ala Ala Ser Tyr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VL CDR3

<400> 155

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 156
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VH CDR1

<400> 156

Ser Tyr Asp Ile Asn
 1 5

<210> 157
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VH CDR2

<400> 157

Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Lys Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 158

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 8G2.1 VH CDR3

<400> 158

Glu Glu Glu Tyr Tyr Glu Ser Gly Ser Leu Phe Tyr Tyr Tyr Gly Leu
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 159

<211> 109

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VL

<400> 159

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ile Asp His
 85 90 95

Pro Val Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 160

<211> 123

<212> PRT

<213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VH

<400> 160

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

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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Arg Ser Trp Gly Glu Gly Asn Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 161
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VL CDR1

<400> 161

Gly Gly Asp Asn Ile Gly Ser Ile Ser Val His
 1 5 10

<210> 162
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VL CDR2

<400> 162

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 163
 <211> 12
 <212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VL CDR3

<400> 163

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ile Asp His Pro Val Leu
1 5 10

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VH CDR1

<400> 164

Ser Tyr Asp Met His
1 5

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VH CDR2

<400> 165

Ala Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 19D11.1 VH CDR3

<400> 166

Ser Trp Gly Glu Gly Asn Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 167

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VL

<400> 167

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Trp
85 90 95

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

<210> 168
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VH

<400> 168

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu
20 25 30

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

Gly Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Val Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VL CDR1

<400> 169

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 170
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VL CDR2

<400> 170

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VL CDR3

<400> 171

Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 172
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VH CDR1

<400> 172

Glu Leu Ser Met His
 1 5

<210> 173
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VH CDR2

<400> 173

Gly Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Val Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 174
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 34H3.1 VH CDR3

<400> 174

Asp Leu Gly Tyr Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met
 1 5 10 15

Asp Val

<210> 175
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VL

<400> 175

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
 20 25 30

Val Asp Gly Ser Thr Asn Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
 65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
 85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 176
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VH

<400> 176

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Arg Tyr Tyr Gly Asp Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VL CDR1

<400> 177

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Val Asp Gly Ser Thr Asn Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VL CDR2

<400> 178

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VL CDR3

<400> 179

Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 180
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VH CDR1

<400> 180

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VH CDR2

<400> 181

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 27H6.1 VH CDR3

<400> 182

Glu Arg Tyr Tyr Gly Asp Thr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 183
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VL

<400> 183

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 184
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VH

<400> 184

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VL CDR1

<400> 185

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VL CDR2

<400> 186

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VL CDR3

<400> 187

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VH CDR1

<400> 188

Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VH CDR2

<400> 189

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 190
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 硬化蛋白 mAb 42F4HZ VH CDR3

<400> 190

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 191

<211> 108

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VL

<400> 191

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
 65 70 75 80

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

Ser Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 192

<211> 121

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VH

<400> 192

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Glu Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 12
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VL CDR1

<400> 193

Arg Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VL CDR2

<400> 194

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VL CDR3

<400> 195

Gln Gln Tyr Asp Phe Phe Pro Ser Thr
1 5

<210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VH CDR1

<400> 196

Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 197

<211> 17

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VH CDR2

<400> 197

Asp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Thr Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 198

<211> 12

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 42F4MU VH CDR3

<400> 198

Glu Thr Ala Val Ile Thr Thr Asn Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 199

<211> 107

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VL

<400> 199

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 200
<211> 123
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VH

<400> 200

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Asn Gln Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VL CDR1

<400> 201

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VL CDR2

<400> 202

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5

<210> 203
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VL CDR3

<400> 203

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 204
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VH CDR1

<400> 204

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 205
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VH CDR2

<400> 205

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 206
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7MU VH CDR3

<400> 206

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 207
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VL

<400> 207

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Ser Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 208
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VH

<400> 208

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 209
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VL CDR1

<400> 209

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 210
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VL CDR2

<400> 210

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5

<210> 211
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VL CDR3

<400> 211

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 212
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VH CDR1

<400> 212

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 213
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VH CDR2
 <400> 213

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 214
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Rat VH CDR3
 <400> 214

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 215
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VL
 <400> 215

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 216
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VH

<400> 216

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 217
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VL CDR1

<400> 217

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 218
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VL CDR2

<400> 218

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
 1 5

<210> 219
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VL CDR3

<400> 219

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 220
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VH CDR1

<400> 220

Asp Tyr Asn Met His
 1 5

<210> 221
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VH CDR2

<400> 221

Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 222
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> 硬化蛋白 mAb 13C7Hu VH CDR3

<400> 222

Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 223
 <211> 103
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 11H10Hu VL

<400> 223

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100

<210> 224
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 11H10Hu VH

<400> 224

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Pro Val Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 225
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 11H10Hu VL CDR1

<400> 225

Arg Ala Ser Gln Trp Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 11H10Hu VL CDR2

<400> 226

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 11H10Hu VL CDR3

<400> 227

Ala Trp Gln Glu Phe
1 5

<210> 228
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 11H10Hu VH CDR1

<400> 228

Asn His Trp Ile His
1 5

<210> 229
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Hu VH CDR2

<400> 229

Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 230
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Hu VH CDR3

<400> 230

Glu Arg Pro Val Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 231
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Rat VL

<400> 231

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

Glu Thr Val Asn Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asp
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 232
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 11H10Rat VH

<400> 232

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 233
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 11H10Rat VL CDR1

<400> 233

Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asp Leu Ala
 1 5 10

<210> 234
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 11H10Rat VL CDR2

<400> 234

Asn Ala Asn Ser Leu Gln Asn
 1 5

<210> 235
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Rat VL CDR3

<400> 235

Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Pro Thr
 1 5

<210> 236
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Rat VH CDR1

<400> 236

Asp Tyr Ala Met Ala
 1 5

<210> 237
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Rat VH CDR2

<400> 237

Thr Ile Ile Tyr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 238
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 11H10Rat VH CDR3

<400> 238

Gly Leu Gly Ile Ala Thr Asp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 239
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VL

<400> 239

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Phe Lys
100 105

<210> 240
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VH

<400> 240

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

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

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

Gly Trp Ile Ser Ala Asp Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Glu Leu Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 241
<211> 11
<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VL CDR1

<400> 241

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 242

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VL CDR2

<400> 242

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VL CDR3

<400> 243

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys Ser
1 5

<210> 244

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VH CDR1

<400> 244

Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 245

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.4.1 VH CDR2

<400> 245

Trp Ile Ser Ala Asp Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 246
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 2.4.1 VH CDR3

<400> 246

Asp Gly Glu Leu Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 247
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 2.20.1 VL

<400> 247

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Ile Gln Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 248
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 2.20.1 VH

<400> 248

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gln Trp Gly Gly Ser Pro Ala Gly Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 249
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.20.1 VL CDR1
 <400> 249

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 250
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.20.1 VL CDR2
 <400> 250

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 251
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.20.1 VL CDR3
 <400> 251

Met Gln Ser Ile Gln Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 252
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.20.1 VH CDR1

<400> 252

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 253
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.20.1 VH CDR2

<400> 253

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.20.1 VH CDR3

<400> 254

Asp Gln Trp Gly Gly Ser Pro Ala Gly Pro
1 5 10

<210> 255
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VL

<400> 255

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

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

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

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

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

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

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 256
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VH

<400> 256

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Leu Gly Ile Ala Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VL CDR1

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VL CDR2

<400> 258

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VL CDR3

<400> 259

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
 1 5

<210> 260

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VH CDR1

<400> 260

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 261

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VH CDR2

<400> 261

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 262

<211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.37.1 VH CDR3

<400> 262

Glu Leu Gly Ile Ala Ala Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 263
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VL

<400> 263

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Ile Gln Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 264
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VH

<400> 264

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Leu Val Asp Thr Ala Met Pro Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 265
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VL CDR1

<400> 265

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VL CDR2

<400> 266

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VL CDR3

<400> 267

Met Gln Ser Ile Gln Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 268
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VH CDR1

<400> 268

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 269

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VH CDR2

<400> 269

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 270

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.40.1 VH CDR3

<400> 270

Asp Leu Val Asp Thr Ala Met Pro
1 5

<210> 271

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VL

<400> 271

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

<210> 272
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VH

<400> 272

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 273
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VL CDR1

<400> 273

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 274

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VL CDR2

<400> 274

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 275
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VL CDR3

<400> 275

Met Gln Ser Lys Gln Leu Pro Phe Thr
 1 5

<210> 276
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VH CDR1

<400> 276

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 277
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VH CDR2

<400> 277

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 278
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.41.1 VH CDR3

<400> 278

Ala Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 279

<211> 113

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VL

<400> 279

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95

Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys

<210> 280

<211> 127

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VH

<400> 280

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

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

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

Trp Ile Gly Asp Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Ala Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 281
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VL CDR1

<400> 281

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asp Thr Tyr Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VL CDR2

<400> 282

Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5

<210> 283
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VL CDR3

<400> 283

Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro
1 5 10

<210> 284
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VH CDR1

<400> 284

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 285
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VH CDR2

<400> 285

Asp Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 2.47.1 VH CDR3

<400> 286

Asp Arg Ala Tyr Gly Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 287
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.17.1 VL

<400> 287

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 288
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 5.17.1 VH

<400> 288

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Tyr Asn Trp Asn Asn Asp Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 289
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 5.17.1 VL CDR1

<400> 289

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 290
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.17.1 VL CDR2

<400> 290

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 291
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.17.1 VL CDR3

<400> 291

Gln Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Leu Thr
 1 5

<210> 292
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.17.1 VH CDR1

<400> 292

Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 293
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.17.1 VH CDR2

<400> 293

Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 294
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.17.1 VH CDR3

<400> 294

Tyr Asn Trp Asn Asn Asp Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 295
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-I mAbs 5.23.1 VL

<400> 295

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 296
<211> 126
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-I mAbs 5.23.1 VH

<400> 296

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

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

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

Ala Val Ile Trp Cys Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 297
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.23.1 VL CDR1

<400> 297

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 298
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.23.1 VL CDR2

<400> 298

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.23.1 VL CDR3

<400> 299

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.23.1 VH CDR1

<400> 300

Ser Tyr Gly Met His

1

5

<210> 301
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.23.1 VH CDR2

<400> 301

Val Ile Trp Cys Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 302
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.23.1 VH CDR3

<400> 302

Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 303
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VL

<400> 303

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 304
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VH

<400> 304

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 305
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VL CDR1

<400> 305

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Asp Leu Asn
1 5 10

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VL CDR2

<400> 306

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 307
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VL CDR3

<400> 307

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 308
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VH CDR1

<400> 308

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 309
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.25.1 VH CDR2

<400> 309

Trp Met Asp Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 310
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs VH CDR3

<400> 310

Thr Asp Tyr Phe Tyr Phe Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 311
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VL

<400> 311

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 312
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VH

<400> 312

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

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

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

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

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

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

85

90

95

Ala Arg Gly Gly Gly Ala Val Ala Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 313
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VL CDR1

<400> 313

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 314
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VL CDR2

<400> 314

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ala
 1 5

<210> 315
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VL CDR3

<400> 315

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 316
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VH CDR1

<400> 316

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 317
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VH CDR2

<400> 317

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Arg Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 318
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.31.1 VH CDR3

<400> 318

Gly Gly Gly Ala Val Ala Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 319
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VL

<400> 319

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 320
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VH

<400> 320

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

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

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

Gly Trp Met Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Asn Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Trp Asn Thr Ser Ile Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 321
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VL CDR1

<400> 321

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Asp Leu Asn
 1 5 10

<210> 322
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VL CDR2

<400> 322

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1 5

<210> 323
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VL CDR3

<400> 323

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile Thr
 1 5

<210> 324
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VH CDR1

<400> 324

Ser Tyr Asp Ile Ser
 1 5

<210> 325
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VH CDR2

<400> 325

Trp Met Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Gln Asn Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 326
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.32.1 VH CDR3

<400> 326

Thr Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 327
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 5.40.1 VL

<400> 327

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 328
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-I mAbs 5.40.1 VH

<400> 328

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

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

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

Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Met Tyr Thr Ser Lys Thr Glu Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.40.1 VL CDR1

<400> 329

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.40.1 VL CDR2

<400> 330

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.40.1 VL CDR3

<400> 331

Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 332
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.40.1 VH CDR1

<400> 332

Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 333
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.40.1 VH CDR2

<400> 333

Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 334
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.40.1 VH CDR3

<400> 334

Tyr Asn Trp Asn Asn Asp Leu Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 335
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VL

<400> 335

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Leu Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95

Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 336
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VH

<400> 336

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VL CDR1

<400> 337

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
 1 5 10

<210> 338

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VL CDR2

<400> 338

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 339

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VL CDR3

<400> 339

Gln Val Leu Asp Ser Ser Ser Asp His Val Ile
 1 5 10

<210> 340

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VH CDR1

<400> 340

Asn Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 341

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VH CDR2

<400> 341

Ala Ile Ser Gly Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Glu
 1 5 10 15

Gly

<210> 342

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.65.1 VH CDR3

<400> 342

Glu Phe Gly Glu Leu Glu Pro Arg Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 343

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VL

<400> 343

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 344
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mABs 5.76.1 VH

<400> 344

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

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

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

Trp Ile Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Arg Ala Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Phe Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 345
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VL CDR1

<400> 345

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val His
 1 5 10

<210> 346
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VL CDR2

<400> 346

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 347
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VL CDR3

<400> 347

Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His Val Val
 1 5 10

<210> 348
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VH CDR1

<400> 348

Ser Ser Asn Tyr Tyr Trp Gly
 1 5

<210> 349
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VH CDR2

<400> 349

Thr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 350
 <211> 14

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.76.1 VH CDR3

<400> 350

Glu Arg Ala Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 351
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VL

<400> 351

Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr
1 5 10 15

Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln
20 25 30

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg
35 40 45

Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr
50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr
65 70 75 80

Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val Phe Gly Gly
85 90 95

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100

<210> 352
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VH

<400> 352

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Met Asn Leu Asn Ser Asp Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Ser Ile Ala Ala Arg Arg Asp Tyr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 353
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VL CDR1
 <400> 353

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
 1 5 10

<210> 354
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VL CDR2
 <400> 354

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
 1 5

<210> 355
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VL CDR3
 <400> 355

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Trp Val
 1 5 10

<210> 356
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VH CDR1

<400> 356

Ser Tyr Asp Ile Asn
 1 5

<210> 357
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VH CDR2

<400> 357

Trp Met Asn Leu Asn Ser Asp Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 358
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.77.1 VH CDR3

<400> 358

Ile Ala Ala Arg Arg Asp Tyr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

<210> 359
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 5.78.1 VL

<400> 359

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

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

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

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

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

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

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

<210> 360
<211> 125
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-I mAbs 5.78.1 VH

<400> 360

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

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

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

Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ile Ala Val Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 361
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-I mAbs 5.78.1 VL CDR1

<400> 361

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 362
<211> 7

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.78.1 VL CDR2

<400> 362

Gly Ala Ser Gly Arg Ala Thr
1 5

<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.78.1 VL CDR3

<400> 363

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Phe Thr
1 5

<210> 364
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.78.1 VH CDR1

<400> 364

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 365
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.78.1 VH CDR2

<400> 365

Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asp Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 366
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.78.1 VH CDR3

<400> 366

Glu Gly Ile Ala Val Ala Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

<210> 367

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VL

<400> 367

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

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

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Tyr Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser
 85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 368

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VH

<400> 368

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Glu Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 369
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VL CDR1

<400> 369

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Asp Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 370
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VL CDR2

<400> 370

Asp Tyr Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VL CDR3

<400> 371

Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Ser Gly Tyr Val Val
1 5 10

<210> 372
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VH CDR1

<400> 372

Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 373
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VH CDR2

<400> 373

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 374
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.80.1 VH CDR3

<400> 374

Gln Gly Glu Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 375
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VL

<400> 375

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

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

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Arg Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Asp Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
85 90 95

Leu Ser Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 376
<211> 116
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VH

<400> 376

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Met
35 40 45

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

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ile Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 377
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VL CDR1

<400> 377

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 378
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VL CDR2

<400> 378

Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 379

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VL CDR3

<400> 379

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Ile
1 5 10

<210> 380

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VH CDR1

<400> 380

Thr Tyr Trp Ile Gly
1 5

<210> 381

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VH CDR2

<400> 381

Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 382

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 5.85.1 VH CDR3

<400> 382

Gln Gly Ile Ala Phe Asp Tyr
1 5

<210> 383
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.37.5 VL

<400> 383

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
 85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 384
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.37.5 VH

<400> 384

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 385
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.37.5 VL CDR1

<400> 385

Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 386
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.37.5 VL CDR2

<400> 386

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.37.5 VL CDR3

<400> 387

Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr
 1 5

<210> 388
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.37.5 VH CDR1

<400> 388

Gly Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 389
 <211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DDK-1 mAbs 6.37.5 VH CDR2

<400> 389

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 390
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DDK-1 mAbs 6.37.5 VH CDR3

<400> 390

Glu Leu Arg Val Leu
1 5

<210> 391
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DDK-1 mAbs 6.116.6 VL

<400> 391

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Asn
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Arg Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 392

<211> 114
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DDK-1 mAbs 6.116.6 VH

<400> 392

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 393
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DDK-1 mAbs 6.116.6 VL CDR1

<400> 393

Lys Ser Gly Gln Ser Leu Leu His Asn Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr
 1 5 10 15

<210> 394
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DDK-1 mAbs 6.116.6 VL CDR2

<400> 394

Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 6.116.6 VL CDR3

<400> 395

Met Gln Ser Ile Gln Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 396
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 6.116.6 VH CDR1

<400> 396

Gly Tyr Gly Met His
1 5

<210> 397
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 6.116.6 VH CDR2

<400> 397

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 398
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> DKK-1 mAbs 6.116.6 VH CDR3

<400> 398

Glu Leu Arg Val Leu
1 5

<210> 399
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VL

<400> 399

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Ile Gln Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 400
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VH

<400> 400

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Leu Arg Val Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 401
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VL CDR1

<400> 401

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Asp Met His
 1 5 10

<210> 402
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VL CDR2

<400> 402

Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp
 1 5 10

<210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VL CDR3

<400> 403

Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 404
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VH CDR1

<400> 404

Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 405
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VH CDR2

<400> 405

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asp Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 406

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 6.139.5 VH CDR3

<400> 406

Glu Leu Arg Val Leu
 1 5

<210> 407

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VL

<400> 407

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

Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
 20 25 30

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

Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn
 50 55 60

Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp
 65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val
 85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 408

<211> 116

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VH

<400> 408

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

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

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

Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 409

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VL CDR1

<400> 409

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 410

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VL CDR2

<400> 410

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 411

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VL CDR3

<400> 411

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
 1 5 10

<210> 412
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VH CDR1

<400> 412

Arg Tyr Asp Met His
 1 5

<210> 413
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VH CDR2

<400> 413

Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 414
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> DKK-1 mAbs 6.147.4 VH CDR3

<400> 414

Leu Ala Ala Ala Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 415
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 415

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
 1 5 10 15

<210> 416
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 416

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
 1 5 10 15

Val

<210> 417
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 417

Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
 1 5

<210> 418
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 418

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
 1 5 10

<210> 419
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 419

Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 1 5

<210> 420
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 420

Arg Ala Asp Ala Ala Pro
 1 5

<210> 421

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 421

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
 1 5

<210> 422
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 422

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
 1 5 10

<210> 423
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 423

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Ser
 1 5

<210> 424
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 424

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala
 1 5 10 15

Arg Val

<210> 425
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 425

Ala Asp Ala Ala Pro
 1 5

<210> 426
 <211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 426

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 427
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 427

Thr Val Ala Ala
1

<210> 428
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 428

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 429

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
1 5 10

<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 430

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 431
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<210> 432
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 432

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
 1 5 10

<210> 433
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 433

Ala Lys Thr Thr Pro Pro
 1 5

<210> 434
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 434

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
 1 5 10

<210> 435
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 435

Ala Lys Thr Thr Ala Pro
 1 5

<210> 436
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 436

Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 1 5 10

<210> 437
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 437

Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 1 5

<210> 438
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 438

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 1 5 10

<210> 439
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 439

Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 440
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 440

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 441
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 441

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 442
 <211> 15
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 442

Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 443

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

<210> 444

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 444

Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 445

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Pro
1 5

<210> 446

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 446

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Pro
1 5

<210> 447

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 447

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
1 5

<210> 448

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 448

Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
1 5

<210> 449

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 449

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Pro
1 5

<210> 450

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 450

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
1 5

<210> 451

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 451

Pro Thr Ile Ser Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro
1 5 10

<210> 452

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 452

Thr Val Ala Ala Asp Asp Asp Asp Lys Ser Val Phe Ile Val Pro Pro
1 5 10 15

<210> 453
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 453

Thr Val Asp Asp Asp Asp Lys Ala Ala Pro
 1 5 10

<210> 454
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 454

Leu Val Pro Arg Gly Ser Ala Ala Pro
 1 5

<210> 455
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 455

Ala Ser Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Pro
 1 5 10

<210> 456
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 456

Ala Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Pro
 1 5

<210> 457
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 457

Ala Ser Thr Asp Asp Asp Asp Lys Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 458
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 458

Thr Val Ala Leu Val Pro Arg Gly Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10 15

<210> 459
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 459

Ala Ser Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 460
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 460

Thr Val Ala Ala Asp Asp Asp Lys Ser Val Phe Ile Val Pro Pro
1 5 10 15

<210> 461
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 461

Ala Ser Thr Asp Asp Asp Lys Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 462

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

<210> 463
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 463

Thr Val Ala Ala Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 464
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 464

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

<210> 465
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 465

Pro Ala Pro Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5 10

<210> 466
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 466

Thr Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Pro
1 5 10

<210> 467
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 467

Ala Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala
1 5

<210> 468
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 468

Pro Gly Pro Phe Gly Arg Ser Ala Gly Gly Pro
1 5 10

<210> 469
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 469

Pro Gly Pro Phe Gly Arg Ser Ala Gly Gly
 1 5 10

<210> 470
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 470

Pro Gln Arg Gly Arg Ser Ala Gly
 1 5

<210> 471
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 471

Pro His Tyr Gly Arg Ser Gly Gly
 1 5

<210> 472
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 472

Gly Pro Phe Gly Arg Ser Ala Gly Pro
 1 5

<210> 473
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 連接體序列

<400> 473

Gly Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Pro
 1 5

<210> 474
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 474

Ala Gly Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Pro
 1 5 10

<210> 475

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 475

Gly Gly Asp Asp Asp Asp Lys Gly Gly Pro
 1 5 10

<210> 476

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 476

Ala Ser
 1

<210> 477

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 477

Thr Val Ala
 1

<210> 478

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 478

Ala Ser Thr Lys
 1

<210> 479

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 連接體序列

<400> 479

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
1 5

<210> 480
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 480

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
1 5 10

<210> 481
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 481

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
1 5

<210> 482
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 482

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
1 5

<210> 483
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 483

Arg Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 484
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體序列

<400> 484

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 485

<211> 1800
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-AbL-Ab5 G2

<400> 485
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
 cgctgtcagg tgcagcttgt cgagagcggg ggaggggtgg tacaaccggg aagatcactc 120
 cggctttcat gcgcagcatt cggttttaca ttttcgcggt atgacatgca ctgggtgaga 180
 caggcaccag gaaaagggtt ggagtgggtg gccatcatct tctatgatgg gtccaataag 240
 tactacgccg acccggtaaa agggagggtt actattagcc gcgacaactc gaagaatacg 300
 ctgtacctgc agatgaactc gttagcgacc gaagataccg cgggtctacta ttgtgcgacg 360
 ctgcgggtg cgttcgatta ctggggccaa ggaacattgg tcacgggtctc ctacagctca 420
 acgaaaggac cgtcgggtgt ccccttggcc cctgagggtg agctcgtgca gtccggagcc 480
 gagggtgaaga agcctggggc atccgtcaaa gtctcgtgca aggcgtcagg gtacacattc 540
 accgactata acatgcattg ggtccggcag gctcccggtc aggggcttga gtggatgggg 600
 gaaatcaatc cgaactccgg aggggcagga tacaatcaaa agtttaaggg acgcgtaacg 660
 atgaccactg acacgtcaac ctccacggcg tatatggagc tcagaagcct ccgaagcgac 720
 gacactgtcg tctattactg tgcgagactg ggataatgat atatctacga cgattgggtac 780
 ttcgatgtat ggggacaagg gacgacggtc accgtctcta gtgcctccac caagggccca 840
 tcggtcttcc ccttggcgcc ctgctccagg agcacctccg agagcacagc ggccctgggc 900
 tgccctggta aggactactt ccccgaaccg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgtctctg 960
 accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 1020
 agcgtgggtg ccgtgccctc cagcaacttc ggcaccaga cctacacctg caacgtagat 1080
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc 1140
 ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga ccgtcagttt tcccttccc cccaaaacc 1200
 aaggacacc tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacgt gcgtgggtgt ggacgtgagc 1260
 cacgaagacc ccgaggtcca gttaacttg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 1320
 aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac agcacgttcc gtgtgggtcag cgtcctcacc 1380
 gttgtgcacc aggactgggt gaacggcaag gagtacaagt gcaaggcttc caacaaaggc 1440
 ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag 1500
 gtgtacacc tgcacctc ccggaggag atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc 1560
 ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620
 gagaacaact acaagaccac accctccatg ctggactccg acggctcctt ctctcttac 1680
 agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1740
 atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1800

<210> 486
 <211> 578
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 其他 DVD-Ig 序列/6.147-AbL-Ab5 G2

<400> 486

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

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

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

Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
130 135 140

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn Gln Lys
180 185 190

Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala
195 200 205

Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Asp
225 230 235 240

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
260 265 270

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
275 280 285

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 290 295 300
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 305 310 315 320
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
 325 330 335
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
 340 345 350
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 355 360 365
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 370 375 380
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 385 390 395 400
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 405 410 415
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 420 425 430
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 435 440 445
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 450 455 460
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 465 470 475 480
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 485 490 495
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 500 505 510
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 515 520 525
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 530 535 540
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 545 550 555 560
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 565 570 575
 Gly Lys

<210> 487
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-AbL-Ab5 LC

<400> 487
 atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagagggtgcg 60
 cgctgttcat acgtgtcac tcagccgcc agcgtatcgg tggctcccg acagacggcg 120
 cgaatcacgt gcggtgggaa caatatcggc tccaagtcag tccattggta tcaacagaaa 180
 cctggtcagg caccagtcct ggtgggtatac gatgactcgg acaggccctc ggagattccg 240
 gaacgcttct ccgatcgaa ttgggggaac acagcgacct tgacgatcag cagagtggag 300
 gccggagatg aagccgacta ctattgtcag gtgtgggatt ccagctccga ccacgtcgta 360
 tttggagggtg ggacacggct taccgtcctc gggcagccca aggctgcgcc atcggtcact 420
 ctgttccac ctgacattca gatgactcag tcgcttcgt cattgagcgc gtcggtggga 480
 gatcgggtca cgattacttg tcgggcatcg caagacatct cgaactatit gaattggtag 540
 cagcaaaagc ctggtaaagc gcccaactt cttatctact atacgtccc cctcctctcg 600
 ggcgtcccg caaggittag cggatcggga agcgggacgg atttcacact gacgatttca 660
 tcacttcagc ccgaagattt cgccacctat tactgtcagc aaggagacac cctgccatac 720
 acttttggcg gtgggacaaa ggtcgaaatc aagcgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 780
 atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 840
 aataacttct atccagaga ggccaaagta cagtggaaagg tggataacgc cctccaatcg 900
 ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 960
 agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 1020
 acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 1074

<210> 488
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-AbL-Ab5 LC

<400> 488

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly

65		70		75		80									
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Ser	Ser	Asp	His
			85						90					95	
Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys
			100					105					110		
Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln
		115					120					125			
Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr
	130					135					140				
Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln
145					150					155					160
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu
				165					170					175	
Leu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
			180					185					190		
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr
		195					200					205			
Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Thr	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr
	210					215					220				
Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe
225					230					235					240
Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys
				245					250					255	
Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val
			260					265					270		
Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln
		275					280					285			
Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser
	290					295					300				
Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His
305					310					315					320
Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
				325					330					335	

<210> 489
 <211> 1806
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-3x-Ab5 G2

<400> 489
 atggacatga gggtagccgc tcagctcctg gggctcctgc tgcgtggct gagagggtgcg 60
 cgctgtcagg tgcagcttgt cgagagcggg ggagggggtg tacaacccgg aagatcactc 120
 cggctttcat ggcgagcatc cggttttaca ttttcgggt atgacatgca ctgggtgaga 180
 caggcaccag gaaaagggtt ggagtgggtg gccatcatct tctatgatgg gtccaataag 240
 tactacgccg acccggtaaa agggagggtt actattagcc gcgacaactc gaagaatacg 300
 ctgtacctgc agatgaactc gttgcgagcc gaagataccg cggcttacta ttgtgcgacg 360
 ctgcgggtg cggtcgatta ctggggccaa ggaacattgg tcacagttag ctcagggggt 420
 ggcggttcgg gcggtggagg ctccggagggt ggtggatccg aggtgcagct cgtgcagtcc 480
 ggagccgagg tgaagaagcc tggggcatcc gtcaaagtct cgtgcaaggc gtcagggtac 540
 acattcaccg actataacat gcatgggtc cggcaggctc ccggtcaggg gctggagtgg 600
 atgggggaaa tcaatccgaa ctccggaggg gcaggataca atcaaaagt taaggagcgc 660
 gtaacgaiga ccactgacac gtcaacctcc acggcgata tggagctcag aagcctccga 720
 agcgacgaca ctgctgtcta ttactgtgcg agactgggat atgatgatat ctacgacgat 780
 tggiaacttcg atgtatgggg acaagggacg acggtcaccg tctctagtgc ctccaccaag 840
 ggcccatcgg tcttccccct ggccgctgc tccaggagca cctccgagag cacagcggcc 900
 ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 960
 gctctgacca gcggcggtga caccitcccc gctgtcttac agtctcagg actctactcc 1020
 ctacgcagcg tggtagcgt gccctccagc aacttcggca ccagaccta cacctgcaac 1080
 gtagatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagacag ttgagcgcaa atgttgtgtc 1140
 gagtgccac cgtgcccagc accacctgtg gcaggaccgt cagtcttctt cttcccccca 1200
 aaacccaagg acacctcat gatctccgg acccctgagg tcacgtgcgt ggtgggtggac 1260
 gtgagccacg aagacccga ggtccagttc aactggtagc tggacggcgt ggaggtgcat 1320
 aatgccaaaga caaagccagc ggaggagcag ttcaacagca cgttccgtgt ggtcagcgtc 1380
 ctacccgttg tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgaac ggtctccaac 1440
 aaaggcctcc cagcccccat cgagaaaacc atctccaaa ccaaagggca gccccgagaa 1500
 ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1560
 acctgcctgg tcaaaggctt ctacccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1620
 cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg ctcttcttc 1680
 ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc 1740
 tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg 1800
 ggtaaa 1806

<210> 490
 <211> 580
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-3x-Ab5 G2

<400> 490

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Phe Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Pro Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Leu Ala Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 130 135 140
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Tyr Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 165 170 175
 Glu Trp Met Gly Glu Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ala Gly Tyr Asn
 180 185 190
 Gln Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
 195 200 205
 Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Tyr Asp Asp Ile Tyr Asp Asp Trp Tyr
 225 230 235 240
 Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 245 250 255
 Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 260 265 270
 Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 275 280 285
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 290 295 300

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

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr
325 330 335

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val
340 345 350

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
355 360 365

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
370 375 380

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
385 390 395 400

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
405 410 415

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
420 425 430

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
435 440 445

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
450 455 460

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
465 470 475 480

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
485 490 495

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
500 505 510

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
515 520 525

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
530 535 540

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
545 550 555 560

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
565 570 575

Ser Pro Gly Lys
580

<210> 491
<211> 1068
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-3x-Ab5 LC

<400> 491

```

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60
cgctgttcat acgtgctcac tcagccgcc agcgtatcgg tggctcccgg acagacggcg      120
cgaatcacgt gcggtgggaa caatatcggc tccaagtcag tccattggta tcaacagaaa      180
cctggtcagg caccagtcct ggtggtatac gatgactcgg acaggccctc ggagattccg      240
gaacgcttct ccgcatcga ttcggggaac acagcgacct tgacgatcag cagagtggag      300
gccggagatg aagccgacta ctattgtcag gtgtgggatt ccagctccga ccacgtcgt      360
tttggagggtg ggacacggct tgggggtggc gggttcggcg gtggaggctc gggagggtgt      420
ggatccgaca ttcagatgac tcagtcgctc tcgtcattga gcgcgtcggg gggagatcgg      480
gtcacgatta cttgtcgggc atcgcaagac atctcgaact atttgaattg gtaccagcaa      540
aagcctggta aagcgcccaa acttcttata tactatacgt ccgcctcct ctcgggcgtc      600
ccgtcaaggt tttagcggatc ggggaagcggg acggatttca cactgacgat ttcactact      660
cagcccgaag atttcgccac ctattactgt cagcaaggag acaccctgcc atacacttt      720
ggcgggtggga caaaggctga aatcaagcgt acggtggctg caccatctgt cttcatctc      780
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac      840
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac      900
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc      960
ctgacgctga gcaaagcaga ctacagagaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat      1020
cagggcctga gctcgcccggt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt      1068

```

<210> 492

<211> 334

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 其他 DVD-Ig 序列/ 6.147-3x-Ab5 LC

<400> 492

```

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

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

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Glu Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50        55        60

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

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85        90        95

```

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
210 215 220

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
245 250 255

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
260 265 270

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
275 280 285

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
290 295 300

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
305 310 315 320

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330

<210> 493

<211> 1803

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 其他 DVD-Ig 序列/ 11H10-AbL-Ab23 G2

<400> 493

atggacatga gggigcccg ctagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaag tgcagttggt acagtcgggt gggggactgg tgcagccagg gggttcgctt 120

aggttgctgt gcacagcgtc ggggtttaca ttctcaaacc actggattca ctgggtgaga 180
 caagcccctg gtaaagggct ggaatgggtc agcgggatca attggaattc aggcagccgg 240
 ggataitcgg attccgtaaa aggaaggttc actatctcga gggataacgc aaagaactcc 300
 ctctatttgc agatgaacag ccttcgggcg gaggacacgg cagtctacta ctgtgccga 360
 gaaagacccc tggccacagg cgcgtttgac atttgggtc agggcacgac agtaacggtc 420
 tcctcagcgt caacgaaagg accgtcgggt ttcccccttg cccctgaggt gcagctcgt 480
 cagtcgggtg cggaagtaaa gaaacccggc tcatccgtga aagtctcgtg taaagcctcc 540
 gggttcacct tcacagacta cattatgcac tgggtgcggc aggcccttgg gcagggcctt 600
 gaatggatgg ggtatatcaa cccctacaat gatgacacgg agtataacga aaagtitaag 660
 ggaagggtga caatcacggc ggataagagc accagcactg catacatgga gctctcgtca 720
 ttgcgctcgg aggacactgc agtctactat tgcgcgagat ccatctacta ttacgatgcg 780
 ccgtttgctt attggggaca aggaacgctg gtcaccgtct ctagtgcctc caccaagggc 840
 ccatcggctt tccccctggc gccctgtccc aggagcacct ccgagagcac agcggccctg 900
 ggctgccttg tcaaggacta ctccccgaa ccggtgacgg tgcgtggaa ctcaggcgt 960
 ctgaccagcg gcgtgcacac ctcccagct gtccctacagt cctcaggact ctactccctc 1020
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttccggcacc agacctacac ctgcaacgta 1080
 gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagtig agcgcaaatg ttgtgtcgag 1140
 tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 1200
 cccaaggaca cctcatgat ctccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg 1260
 agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat 1320
 gccaaagaca agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc 1380
 accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1440
 ggctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca 1500
 caggtgtaca cctgcccc atccggggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1560
 tgctgggtca aaggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1620
 ccggagaaca actacaagac cacacctccc atgctggact ccgacggctc cttcttctc 1680
 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1740
 gtgatgatg aggtctcga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1800
 aaa 1803

<210> 494
 <211> 579
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 11H10-AbL-Ab23 G2

<400> 494

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Pro Val Ala Thr Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe
 145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Glu
 180 185 190

Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
 195 200 205

Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Ile Tyr Tyr Tyr Asp Ala Pro Phe
 225 230 235 240

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 245 250 255

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 260 265 270

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 275 280 285

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 290 295 300

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 305 310 315 320

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys

325 330 335

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
340 345 350

Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
355 360 365

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
370 375 380

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
385 390 395 400

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
405 410 415

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe
420 425 430

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
435 440 445

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile
450 455 460

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
465 470 475 480

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
485 490 495

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
500 505 510

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
515 520 525

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
530 535 540

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
545 550 555 560

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
565 570 575

Pro Gly Lys

<210>	495
<211>	1053
<212>	DNA
<213>	人工序列

<220>
<223> 其他 DVD-Ig 序列/ 11H10-AbL-Ab23 LC

<400> 495
 atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgcgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtgaga ttgtattgac tcagtcaccg gccacgctct cgctgtcacc cggcgaaaga 120
 gcaacactga gctgtcgggc gtcgcagtggt gtgtcgttgt atttgccctg gtatcaacaa 180
 aagcctggac aggcgcccag gctgctcaic tacgacgct ccaaccgcgc caccggtatc 240
 ccggcacgat tctccgggtc ggggtcggga acagacttca cgttgacgat tagctccctt 300
 gagccagaag attttgcggt ctactactgc gcttggcagg agttctttgg gcaggggacc 360
 aagcttgaat tcaaacgcac agtggctgct ccatccgtct ttatcttccc tccagacatt 420
 caaatgacac agtcgccctc ctgcctctcg gcgtcagtcg gggatcgcgt gacaatcacg 480
 tgtcgggcca gccaggacat ttcgagctac ctcaactggt atcagcagaa accggggaaa 540
 gcgccgaagc tgccttatcta ctccacctca aggttgaatt ccggagtacc ctcaagattt 600
 tcgggtagcg gatcaggaac cgacttcaca ctacgatct cgtcgttgca gccagaagat 660
 ttgcgaacgt actattgcc acaagataic aagcacccta cgtttgggtc gggcactaaa 720
 gtggagatta agcgtacggt ggctgcacca tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag 780
 cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg tgcctgtga ataacttcta tcccagagag 840
 gccaaagtac agtgggaaggt ggataacgcc ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc 900
 acagagcagg acagcaagga cagcacctac agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa 960
 gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg 1020
 cccgtcacia agagcttcaa caggggagag tgt 1053

<210> 496
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 其他 DVD-Ig 序列/ 11H10-AbL-Ab23 LC

<400> 496

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110

Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
115 120 125

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
130 135 140

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
145 150 155 160

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Arg Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser
165 170 175

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
180 185 190

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ile
195 200 205

Lys His Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
210 215 220

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
225 230 235 240

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
245 250 255

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
260 265 270

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
275 280 285

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
290 295 300

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101106841

※ 申請日：101.3.01

※IPC 分類：C07K16/46 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雙特異性結合劑

A61K39/395 (2006.01)

A61P19/08 (2006.01)

A61P19/10 (2006.01)

BISPECIFIC BINDING AGENTS

二、中文發明摘要：

本發明係關於雙特異性抗硬化蛋白(anti-sclerostin)/抗DKK1結合劑，及抗硬化蛋白與抗DKK1結合劑之組合，以及有關治療方法。

三、英文發明摘要：

The invention relates to bispecific anti-sclerostin/anti-DKK1 binding agents and combinations of anti-sclerostin and anti-DKK1 binding agents, and related methods of treatment.

七、申請專利範圍：

1. 一種包含多肽鏈之結合分子，其中該多肽鏈包含 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白(sclerostin)與DKK-1二者。
2. 如請求項1之結合分子，其中VH1及VH2包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408。
3. 一種包含多肽鏈之結合分子，其中該多肽鏈包含 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中：VL1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。

4. 如請求項3之結合分子，其中VL1及VL2包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。
5. 如請求項1或3之結合分子，其中(X2)_n不存在。
6. 一種包含第一及第二多肽鏈之結合分子，其中該第一多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中VH1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；及其中該第二多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係得自第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子特異性結合硬化蛋白與DKK-1二者。
7. 如請求項6之結合分子，其中該等VH1及VH2重鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、

136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，及其中該等VL1及VL2輕鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

8. 如請求項1、3或6之結合分子，其中(X1)_n係選自由SEQ ID NO: 415至482組成之群之胺基酸序列。

9. 如請求項6之結合分子，其中該結合分子包含兩條第一多肽鏈及兩條第二多肽鏈。

10. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該Fc區係選自由天然序列Fc區及變體序列Fc區組成之群。

11. 如請求項10之結合分子，其中該Fc區係選自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD之Fc區組成之群。

12. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH1及該第二多肽鏈之該VL1係得自相同親本抗體或其抗原結合部分。

13. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH1及該第二多肽鏈之該VL1係得自不同親本抗體或其抗原結合部分。
14. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH2及該第二多肽鏈之該VL2係得自相同親本抗體或其抗原結合部分。
15. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一多肽鏈之該VH2及該第二多肽鏈之該VL2係得自不同親本抗體或其抗原結合部分。
16. 如請求項1、3或6之結合分子，限制條件為該連接體不為CH1。
17. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之效能不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之效能。
18. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之親和力不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之親和力。
19. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。
20. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分係選自由以下組成之群：Fab片段；F(ab')₂片段；二價片

段，其包含兩個Fab片段於鉸鏈區由二硫橋鍵連接；Fd片段，其由VH及CH1結構域組成；Fv片段，其由抗體單臂之VL及VH結構域組成；dAb片段；經分離之互補決定區(CDR)；單鏈抗體；及雙特異抗體(diabody)。

21. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該結合分子具有至少一種由該第一親本抗體或其抗原結合部分或該第二親本抗體或其抗原結合部分展現之期望性質。
22. 如請求項21之結合分子，其中該期望性質係選自一或多個抗體參數。
23. 如請求項21之結合分子，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物學功能、表位(epitope)識別、穩定性、溶解性、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物利用性、組織交叉反應性及直系同源(orthologous)抗原結合。
24. 一種結合硬化蛋白與DKK-1二者的結合分子，其包含四條多肽鏈，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；及其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該等VH1及

VH2重鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，及其中該等VL1及VL2輕鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

25. 如請求項24之結合分子，限制條件為該連接體不為CH1。

26. 一種結合硬化蛋白與DKK-1二者的結合分子，其包含四條多肽鏈，其中第一及第三多肽鏈包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；及其中第二及第四多肽鏈包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；

(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在，其中該結合分子包含選自由以下組成之群之VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對：

SEQ ID NO: 18與20；22與24；26與28；30與32；34與36；38與40；42與44；46與48；50與52；54與76；56與72；58與60；62與64；66與68；70與72；74與76；78與80；82與84；86與88；90與92；486與488；490與492；及494與496。

27. 如請求項26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 18與20。

28. 如請求項26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 22與24。

29. 如請求項26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 26與28。

30. 如請求項26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 30與32。

31. 如請求項26之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係SEQ ID NO: 34與36。

32. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 38 與 40。
33. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 42 與 44。
34. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 46 與 48。
35. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 50 與 52。
36. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 54 與 76。
37. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 56 與 72。
38. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 58 與 60。
39. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n 與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n 之配對係 SEQ ID NO: 62 與 64。

40. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 66 與 68。

41. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 70 與 72。

42. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 74 與 76。

43. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 78 與 80。

44. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 82 與 84。

45. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 86 與 88。

46. 如請求項 26 之結合分子，其中該 VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n與 VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之配對係 SEQ ID NO: 90 與 92。

47. 如請求項 1、3 或 6 之結合分子，其中該硬化蛋白結合劑之 VH 包含 3 個選自由以下 SEQ ID NO 組成之群之 CDR：

a) 100、101、102；

- b) 108、109、110；
- c) 116、117、118；
- d) 124、125、126；
- e) 132、133、134；
- f) 140、141、142；
- g) 148、149、150；
- h) 156、157、158；
- i) 164、165、166；
- j) 172、173、174；
- k) 180、181、182；
- l) 188、189、190；
- m) 196、197、198；
- n) 204、205、206；
- o) 212、213、214；及
- p) 220、221、222，

及其中該DKK1結合劑之VH包含3個選自由以下SEQ ID
NO組成之群之CDR：

- a) 228、229、230；
- b) 236、237、238；
- c) 244、245、246；
- d) 252、253、254；
- e) 260、261、262；
- f) 268、269、270；
- g) 276、277、278；

- h) 284、285、286；
- i) 292、293、294；
- j) 300、301、302；
- k) 308、309、310；
- l) 316、317、318；
- m) 324、325、326；
- n) 332、333、334；
- o) 340、341、342；
- ☐ p) 348、349、350；
- q) 356、357、358；
- r) 364、365、366；
- s) 372、373、374；
- t) 380、381、382；
- u) 388、389、390；
- v) 396、397、398；
- w) 404、405、406；及
- ☐ x) 412、413、414。

48. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該硬化蛋白結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR：

- a) 97、98、99；
- b) 105、106、107；
- c) 113、114、115；
- d) 121、122、123；
- e) 129、130、131；

- f) 137、138、139；
- g) 145、146、147；
- h) 153、154、155；
- i) 161、162、163；
- j) 169、170、171；
- k) 177、178、179；
- l) 185、186、187；
- m) 193、194、195；
- n) 201、202、203；
- o) 209、210、211；及
- p) 217、218、219，

及其中該DKK1結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID
NO組成之群之CDR：

- b) 225、226、227；
- c) 233、234、235；
- d) 241、242、243；
- e) 249、250、251；
- f) 257、258、259；
- g) 265、266、267；
- h) 273、274、275；
- i) 281、282、283；
- j) 289、290、291；
- k) 297、298、299；
- l) 305、306、307；

- m) 313、314、315；
- n) 321、322、323；
- o) 329、330、331；
- p) 337、338、339；
- q) 345、346、347；
- r) 353、354、355；
- s) 361、362、363；
- t) 369、370、371；
- u) 377、378、379；
- v) 385、386、387；
- w) 393、394、395；
- x) 401、402、403；及
- y) 409、410、411。

49. 如請求項1、3或6之結合分子，其中該硬化蛋白結合劑之VH包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR：

- a) 100、101、102；
- b) 108、109、110；
- c) 116、117、118；
- d) 124、125、126；
- e) 132、133、134；
- f) 140、141、142；
- g) 148、149、150；
- h) 156、157、158；
- i) 164、165、166；

- j) 172、173、174；
- k) 180、181、182；
- l) 188、189、190；
- m) 196、197、198；
- n) 204、205、206；
- o) 212、213、214；及
- p) 220、221、222，

及其中該DKK1結合劑之VH包含3個選自由以下SEQ ID

NO組成之群之CDR：

- a) 228、229、230；
- b) 236、237、238；
- c) 244、245、246；
- d) 252、253、254；
- e) 260、261、262；
- f) 268、269、270；
- g) 276、277、278；
- h) 284、285、286；
- i) 292、293、294；
- j) 300、301、302；
- k) 308、309、310；
- l) 316、317、318；
- m) 324、325、326；
- n) 332、333、334；
- o) 340、341、342；

- p) 348、349、350；
- q) 356、357、358；
- r) 364、365、366；
- s) 372、373、374；
- t) 380、381、382；
- u) 388、389、390；
- v) 396、397、398；
- w) 404、405、406；及
- x) 412、413、414，

○ 及其中該硬化蛋白結合劑之VL包含3個選自由以下SEQ ID NO組成之群之CDR：

- a) 97、98、99；
- b) 105、106、107；
- c) 113、114、115；
- d) 121、122、123；
- e) 129、130、131；
- f) 137、138、139；
- g) 145、146、147；
- h) 153、154、155；
- i) 161、162、163；
- j) 169、170、171；
- k) 177、178、179；
- l) 185、186、187；
- m) 193、194、195；

n) 201、202、203；

o) 209、210、211；及

p) 217、218、219，

及其中該 DKK1 結合劑之 VL 包含 3 個選自由以下 SEQ ID

NO 組成之群之 CDR：

a) 225、226、227；

b) 233、234、235；

c) 241、242、243；

d) 249、250、251；

e) 257、258、259；

f) 265、266、267；

g) 273、274、275；

h) 281、282、283；

i) 289、290、291；

j) 297、298、299；

k) 305、306、307；

l) 313、314、315；

m) 321、322、323；

n) 329、330、331；

o) 337、338、339；

p) 345、346、347；

q) 353、354、355；

r) 361、362、363；

s) 369、370、371；

- t) 377、378、379；
- u) 385、386、387；
- v) 393、394、395；
- w) 401、402、403；及
- x) 409、410、411。

50. 一種結合分子，其包含四條多肽鏈，其中第一及第三多肽鏈包含 $VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n$ ，其中：VH1係第一重鏈可變結構域；VH2係第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域； $(X1)_n$ 係連接體，其中該 $(X1)_n$ 存在或不存在；及 $(X2)_n$ 係Fc區，其中該 $(X2)_n$ 存在或不存在；及其中第二及第四多肽鏈包含 $VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n$ ，其中VL1係第一輕鏈可變結構域；VL2係第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域； $(X1)_n$ 係連接體，其中該 $(X1)_n$ 存在或不存在；及 $(X2)_n$ 不包含Fc區，其中該 $(X2)_n$ 存在或不存在，其中該結合分子包含3個VH1 CDR、3個VH2 CDR、3個VL1 CDR及3個VL2 CDR，其中該等配對之VH1及VL1 CDR及配對之VH2及VL2 CDR係選自由以下組成之群：

SEQ ID NO:

- a) 97至102；
- b) 105至110；
- c) 113至118；
- d) 121至126；
- e) 129至134；

f) 137 至 142 ；

g) 145 至 150 ；

h) 153 至 158 ；

i) 161 至 166 ；

j) 169 至 174 ；

k) 177 至 182 ；

l) 185 至 190 ；

m) 193 至 198 ；

n) 201 至 206 ；

o) 209 至 214 ；

p) 217 至 222 ；

或 SEQ ID NO:

b) 225 至 230 ；

c) 233 至 238 ；

d) 241 至 246 ；

e) 249 至 254 ；

f) 257 至 262 ；

g) 265 至 270 ；

h) 273 至 278 ；

i) 281 至 286 ；

j) 289 至 294 ；

k) 297 至 302 ；

l) 305 至 310 ；

m) 313 至 318 ；

- n) 321至326；
- o) 329至334；
- p) 337至342；
- q) 345至350；
- r) 353至358；
- s) 361至366；
- t) 369至374；
- u) 377至382；
- v) 385至390；
- w) 393至398；
- x) 401至406；
- y) 409至414。

51. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 161至163，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 164至166，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 385至387，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 388至390。

○ 52. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 385至387，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 388至390，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 161至163，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 164至166。

53. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 153至155，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 156至158，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 385至387，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 388至390。

54. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 385至387，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 388至390，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 153至155，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 156至158。
55. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 409至411，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 412至414，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 121至123，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 124至126。
56. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 409至411，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 412至414，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 177至179，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 180至182。
57. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 409至411，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 412至414，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 97至99，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 100至102。
58. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 385至387，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 388至390，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 105至107，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 108至110。
59. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 97至99，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 100至102，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 409至411，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 412至414。

60. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 385至387，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 388至390，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 105至107，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 108至110。
61. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 409至411，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 412至414，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 105至107，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 108至110。
62. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 105至107，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 108至110，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 385至387，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 388至390。
63. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 105至107，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 108至110，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 409至411，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 412至414。
64. 如請求項50之結合分子，其中該等VL1 CDR係SEQ ID NO: 369至371，該等VH1 CDR係SEQ ID NO: 372至374，該等VL2 CDR係SEQ ID NO: 105至107，且該等VH2 CDR係SEQ ID NO: 108至110。
65. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該(X1)_n係選自由SEQ ID NO: 415至484組成之群。
66. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該(X1)_n係選自由SEQ ID NO: 440、441、437、438、431、432、483

及484組成之群。

67. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n鍵之該(X1)_n係SEQ ID NO: 440。
68. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n鍵之該(X1)_n係SEQ ID NO: 441。
69. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n鍵之該(X1)_n係SEQ ID NO: 437。
70. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n鍵之該(X1)_n係SEQ ID NO: 438。
71. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該(X1)_n係SEQ ID NO: 440。
72. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該(X1)_n係SEQ ID NO: 441。
73. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該(X1)_n係SEQ ID NO: 483。
74. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該(X1)_n係SEQ ID NO: 484。
75. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該(X1)_n係SEQ ID NO: 431。
76. 如請求項50至64中任一項之結合分子，其中該VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之該(X1)_n係SEQ ID NO: 432。
77. 如請求項1、3、6、24、26或50之結合分子，其中該等VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n及VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n鍵上之該(X1)_n不同。

78. 一種產生結合硬化蛋白與DKK-1之結合分子之方法，其包含以下步驟：(a)獲得可結合硬化蛋白或DKK-1之第一親本抗體或其抗原結合部分；(b)獲得可結合硬化蛋白或DKK-1之第二親本抗體或其抗原結合部分；(c)構築包含VH1-(X1)_n-VH2-C-(X2)_n之第一及第三多肽鏈，其中：VH1係得自該第一親本抗體或其抗原結合部分之第一重鏈可變結構域；VH2係得自該第二親本抗體或其抗原結合部分之第二重鏈可變結構域；C係重鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，限制條件為其不為CH1，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n係Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；(d) 構築包含VL1-(X1)_n-VL2-C-(X2)_n之第二及第四多肽鏈，其中：VL1係得自該第一親本抗體或其抗原結合部分之第一輕鏈可變結構域；VL2係得自該第二親本抗體或其抗原結合部分之第二輕鏈可變結構域；C係輕鏈恆定結構域；(X1)_n係連接體，其中該(X1)_n存在或不存在；及(X2)_n不包含Fc區，其中該(X2)_n存在或不存在；及(e) 表現該第一、第二、第三及第四多肽鏈，以產生結合硬化蛋白與DKK-1之結合分子。

79. 如請求項78之方法，其中該等VH1及VH2重鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 95、96、104、112、120、128、136、144、152、160、168、176、184、192、200、208及216，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 224、232、240、248、256、264、272、280、288、296、304、312、

320、328、336、344、352、360、368、376、384、392、400及408，及其中該等VL1及VL2輕鏈可變結構域包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：硬化蛋白結合劑SEQ ID NO: 94、103、111、119、127、135、143、151、159、167、175、183、191、199、207及215，或DKK-1結合劑SEQ ID NO: 223、231、239、247、255、263、271、279、287、295、303、311、319、327、335、343、351、359、367、375、383、391、399及407。

80. 如請求項78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分各分別地選自由人類抗體、CDR移植抗體及人類化抗體組成之群。
81. 如請求項78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分及該第二親本抗體或其抗原結合部分各分別地選自由以下組成之群：Fab片段；F(ab')₂片段；二價片段，其包含兩個Fab片段於鉸鏈區由二硫橋鍵連接；Fd片段，其由VH及CH1結構域組成；Fv片段，其由抗體單臂之VL及VH結構域組成；dAb片段；經分離之互補決定區(CDR)；單鏈抗體，及雙特異抗體。
82. 如請求項78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分具有至少一種由該結合分子展現之期望性質。
83. 如請求項78之方法，其中該第二親本抗體或其抗原結合部分具有至少一種由該結合分子展現之期望性質。
84. 如請求項78之方法，其中該Fc區係選自由天然序列Fc區

及變體序列Fc區組成之群。

85. 如請求項78之方法，其中該Fc區係選自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgM、IgE及IgD之Fc區組成之群。

86. 如請求項78之方法，其中該期望性質係選自一或多個抗體參數。

87. 如請求項78之方法，其中該期望性質係選自一或多個抗體參數。

88. 如請求項78之方法，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物學功能、表位識別、穩定性、溶解性、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物利用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

89. 如請求項78之方法，其中該等抗體參數係選自由以下組成之群：抗原特異性、與抗原之親和力、效能、生物學功能、表位識別、穩定性、溶解性、產生效率、免疫原性、藥物動力學、生物利用性、組織交叉反應性及直系同源抗原結合。

90. 如請求項78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之親和力不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之親和力。

91. 如請求項78之方法，其中該第一親本抗體或其抗原結合部分結合該第一抗原之效能不同於該第二親本抗體或其抗原結合部分結合該第二抗原之效能。

92. 如請求項78之方法，限制條件為該連接體不為CH1。

93. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至77中任一項之結合分子。
94. 如請求項1至4、6至7、24至26及50至64中任一項之結合分子，其與醫藥上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑中之一或多者組合。
95. 一種如請求項1至77中任一項之結合分子之用途，其用於製造用以治療骨病症之藥劑。
96. 一種如請求項1至77中任一項之結合分子之用途，其用於製造用以加速骨折修復之藥劑。
97. 一種如請求項1至77中任一項之結合分子之用途，其用於製造用以增加骨密度之藥劑。
98. 一種如請求項1至77中任一項之結合分子之用途，其用於製造用以增加骨強度之藥劑。

八、圖式：

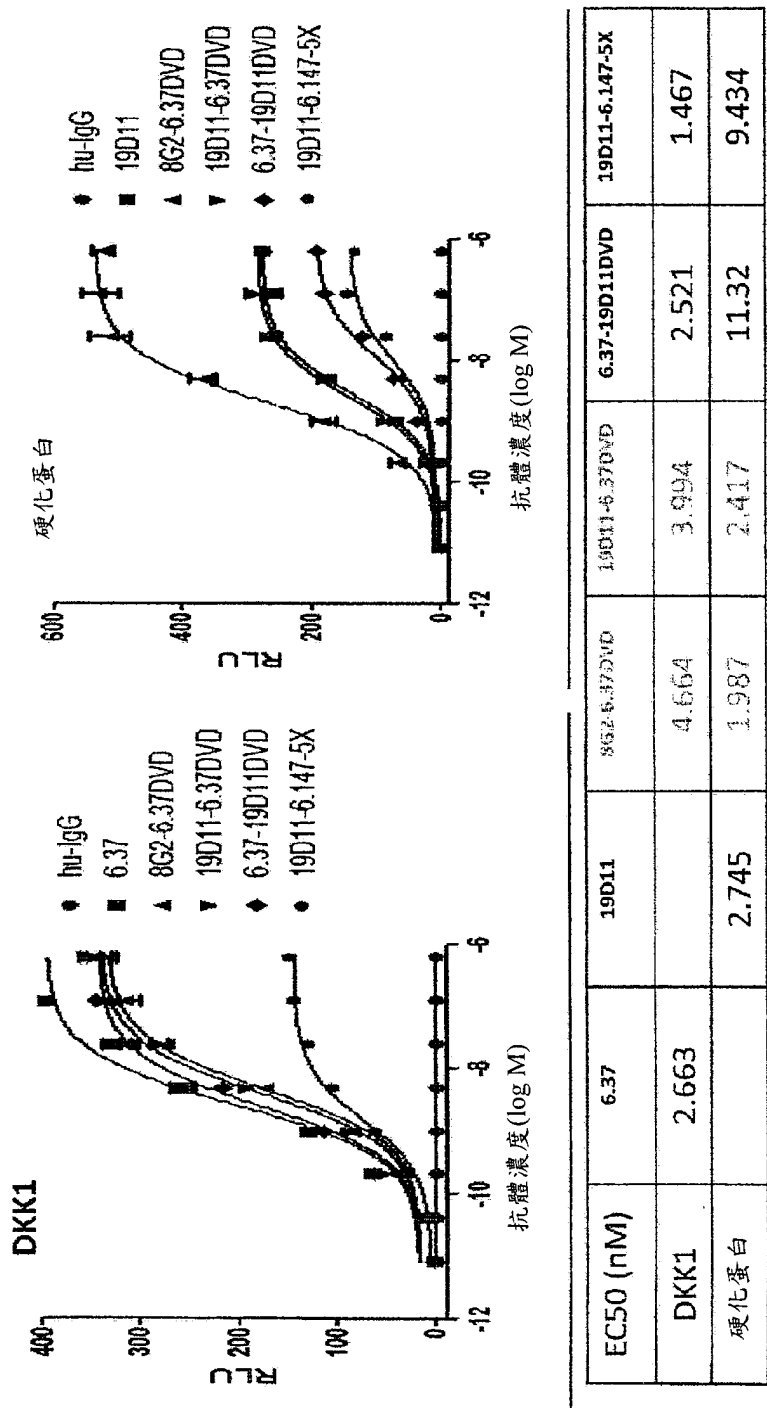
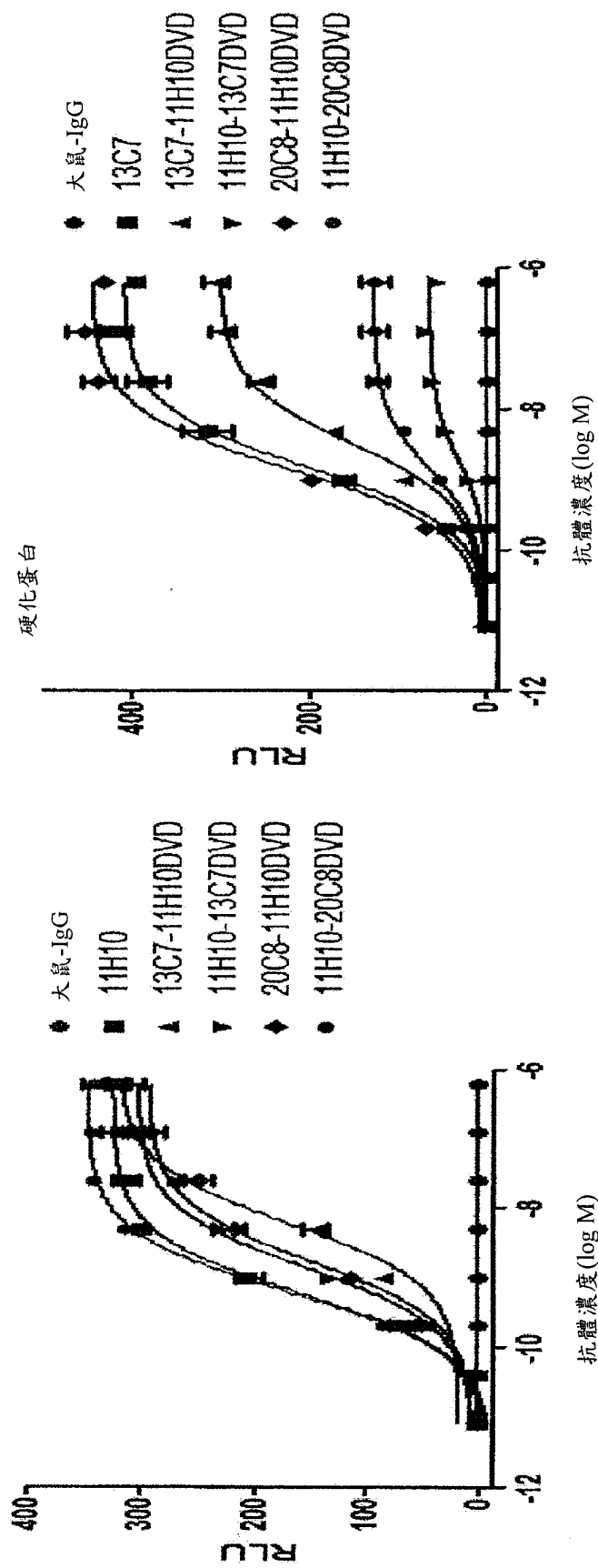
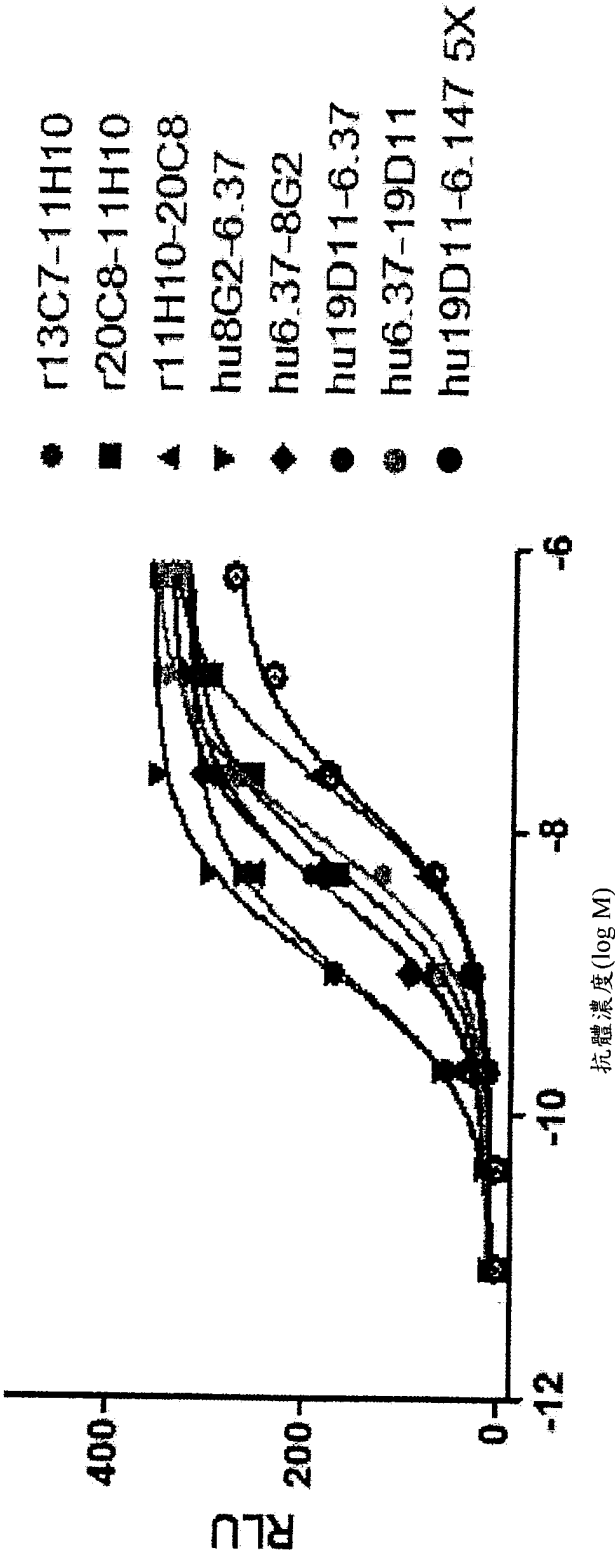


圖1



EC50 (nM)	r11H10	rAB-4	AB-4-11H10	11H10-AB-4	20C8-11H10	11H10-20C8
DKK1	0.566		5.778	1.368	1.67	0.604
硬化蛋白		1.487	3.305	1.932	1.396	1.401

圖2



人類雙抗體	8G2-6.37	6.37-8G2	19D11-6.37	6.37-19D11	19D11-6.147-5X
EC50 (nM)	<u>1.08</u>	3.63	<u>3.38</u>	8.78	15.68
大鼠雙抗體	AB-4-11H10	20C8-11H10	11H10-20C8		
EC50 (nM)	<u>0.99</u>	5.17	20.37		

圖3

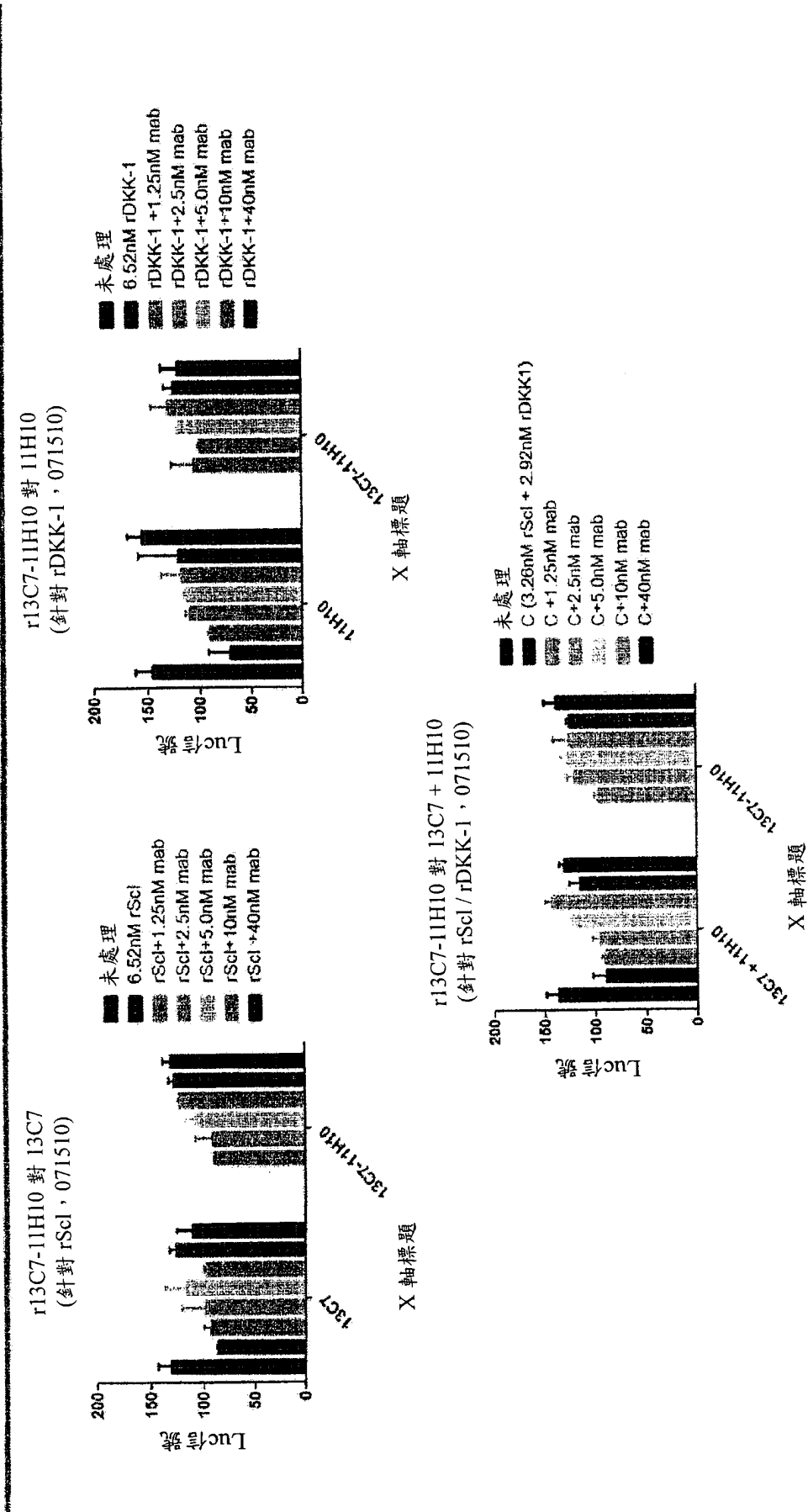


圖4

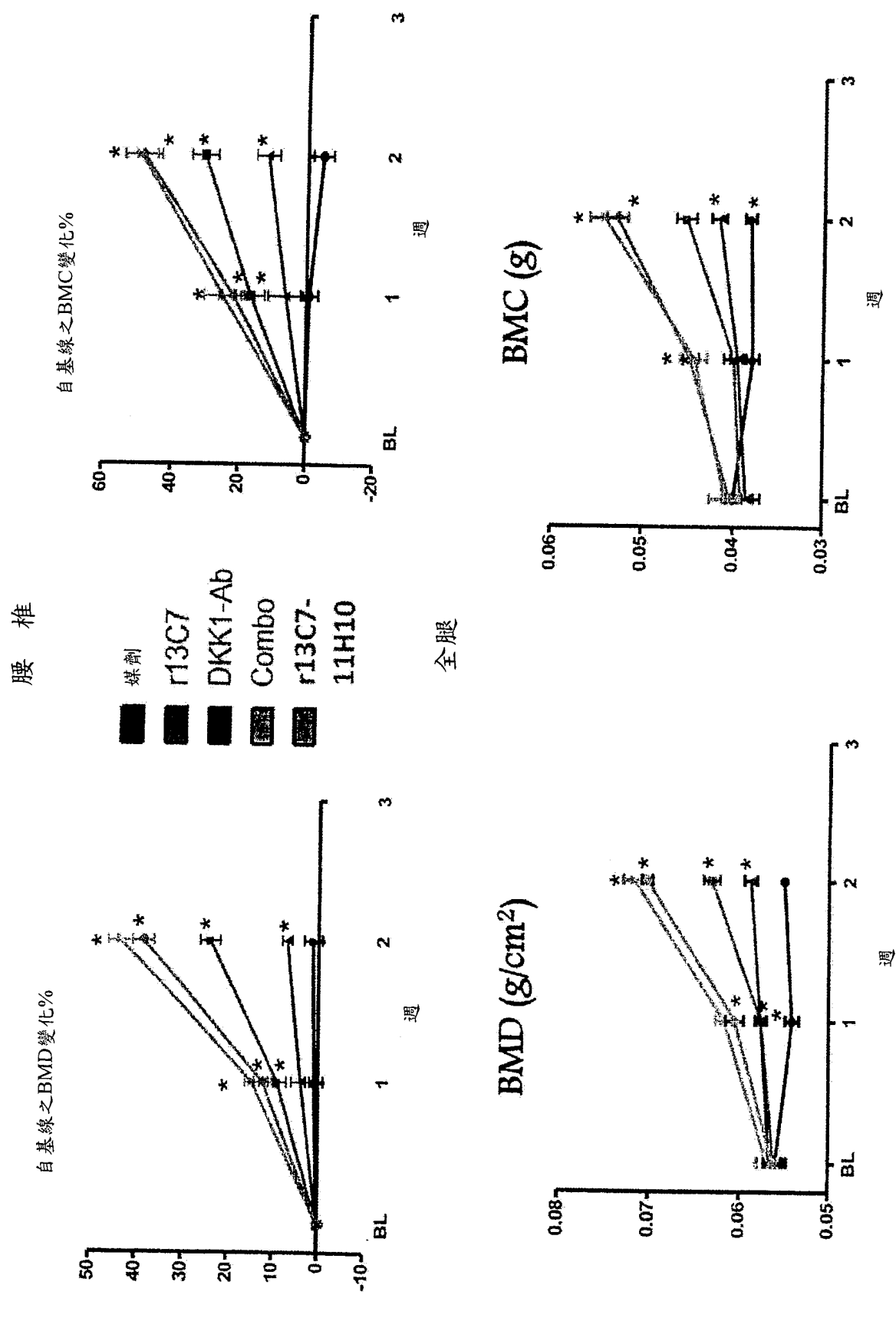


圖5

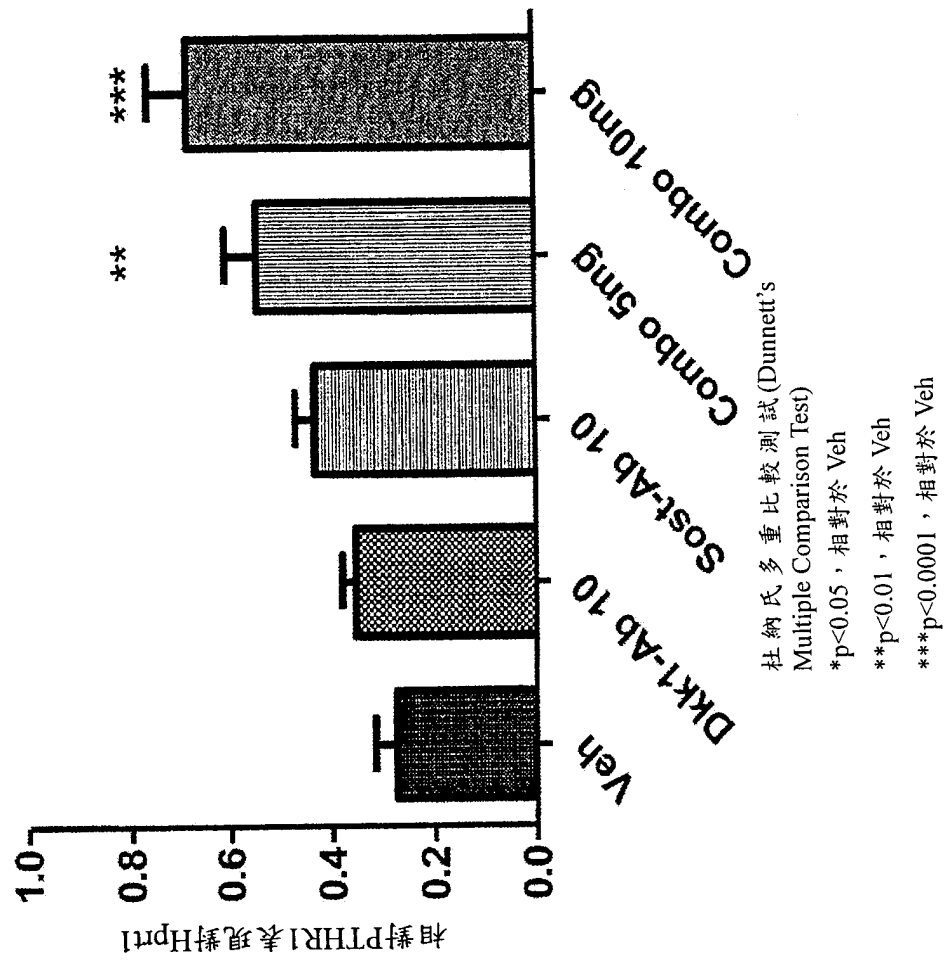


圖6

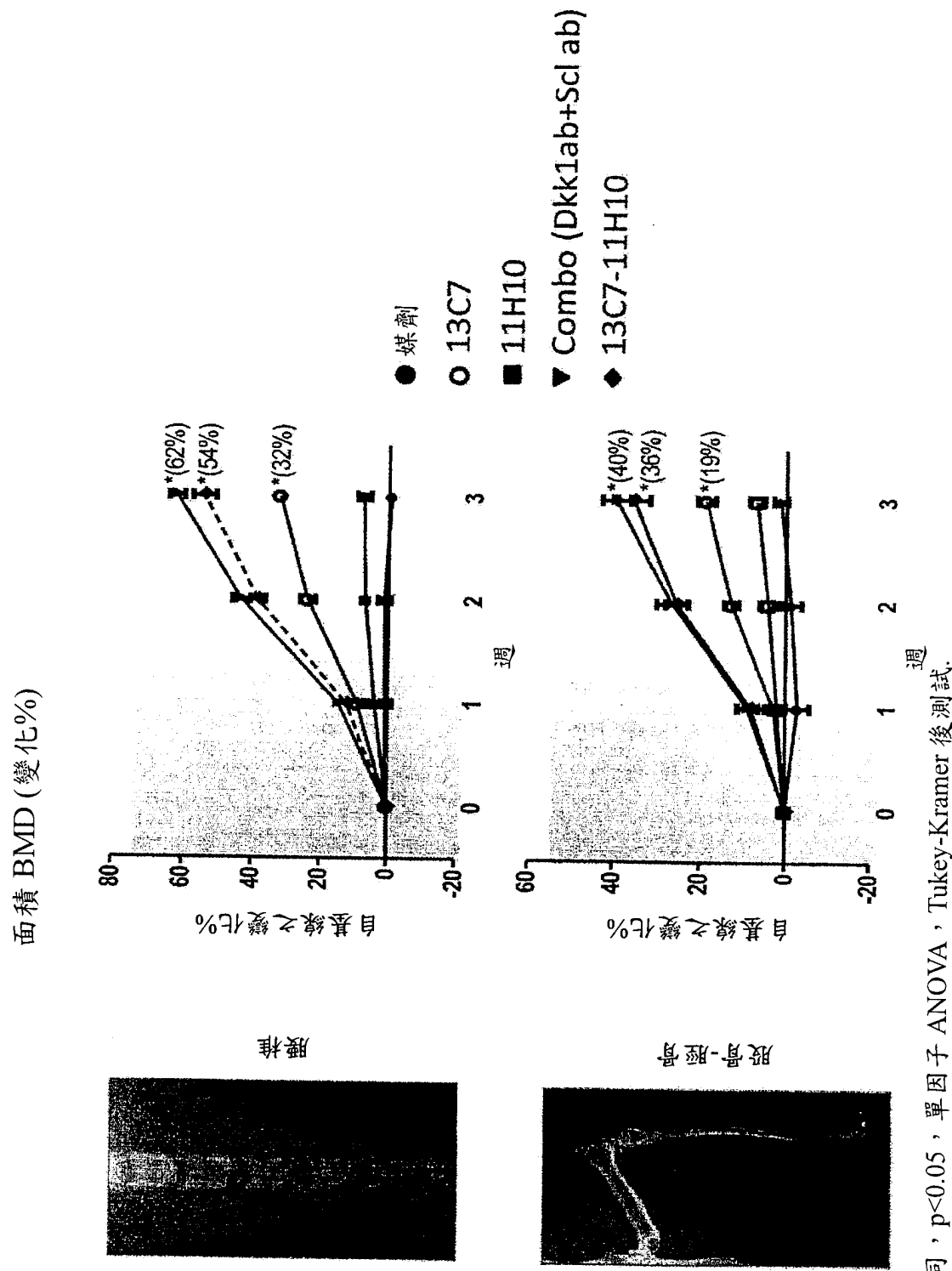
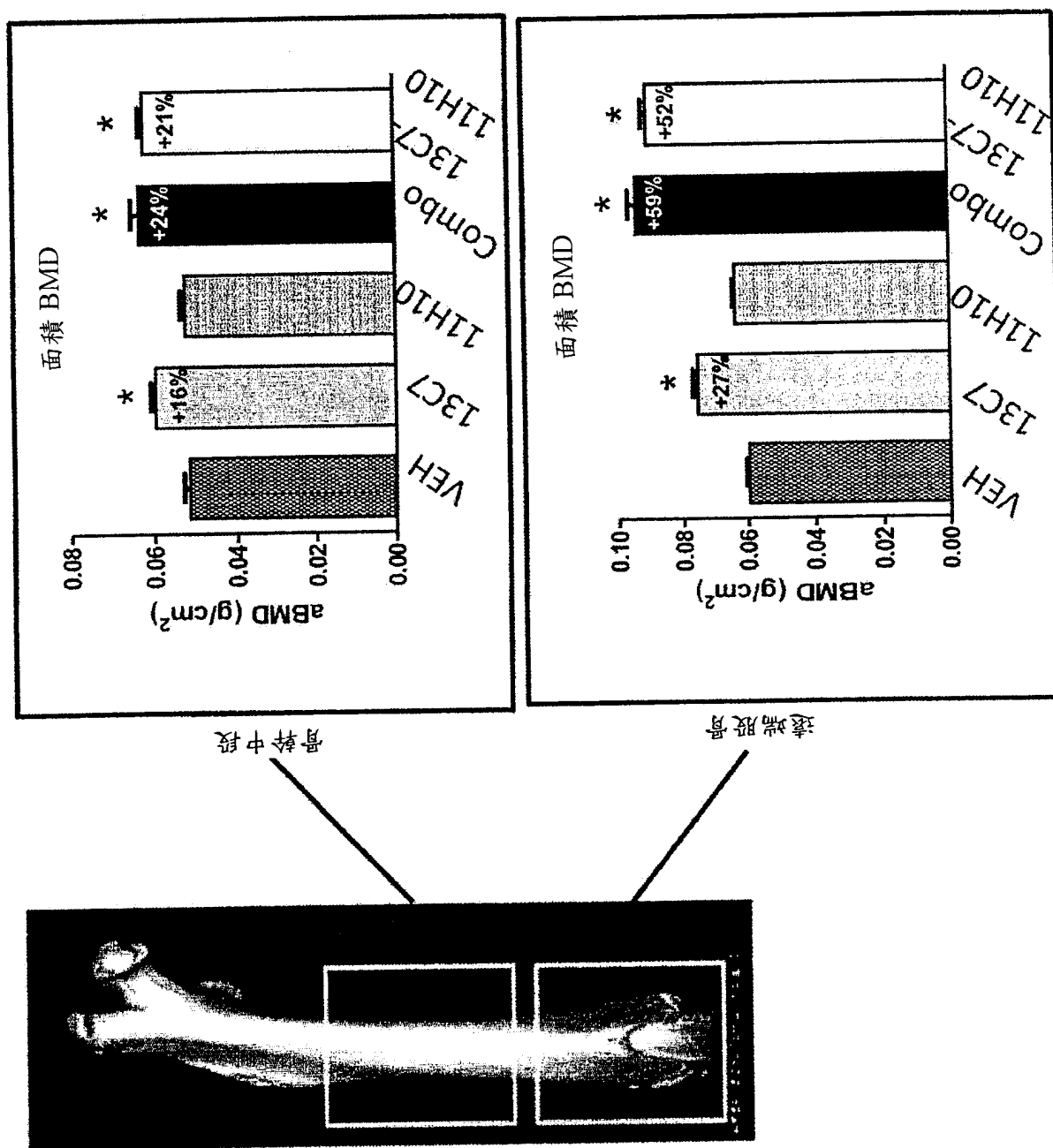


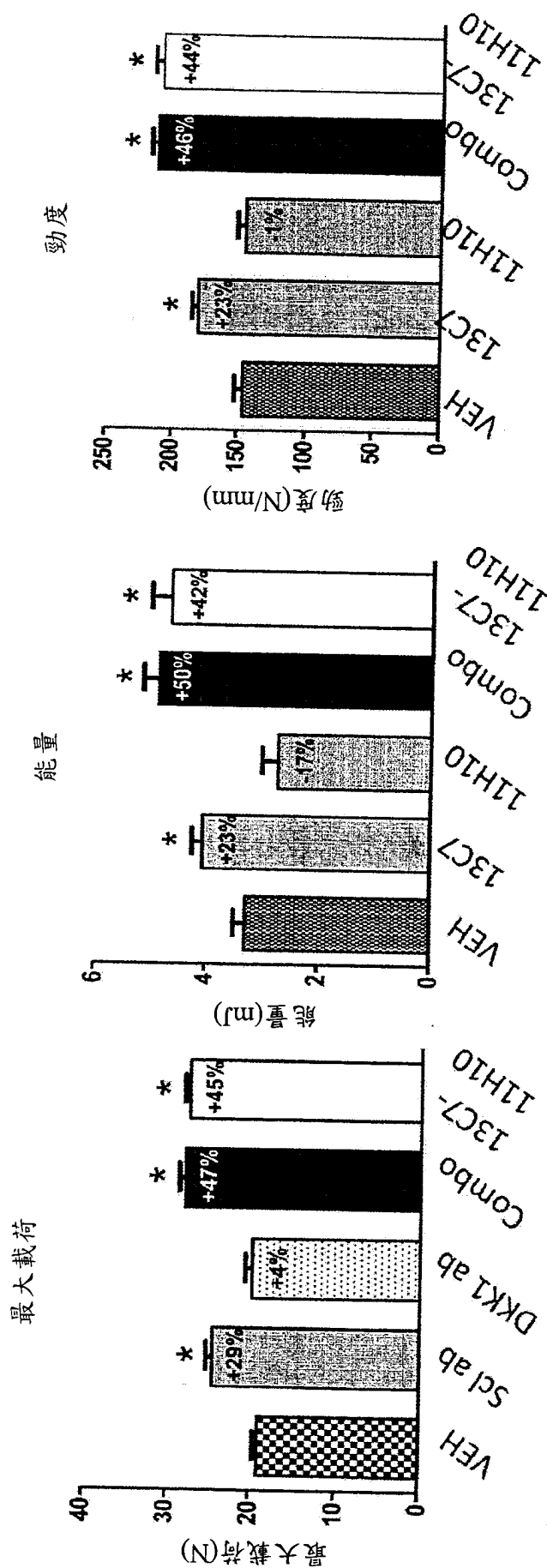
圖7

*與媒劑顯著不同， $p < 0.05$ ，單因子 ANOVA，Tukey-Kramer 後測試。



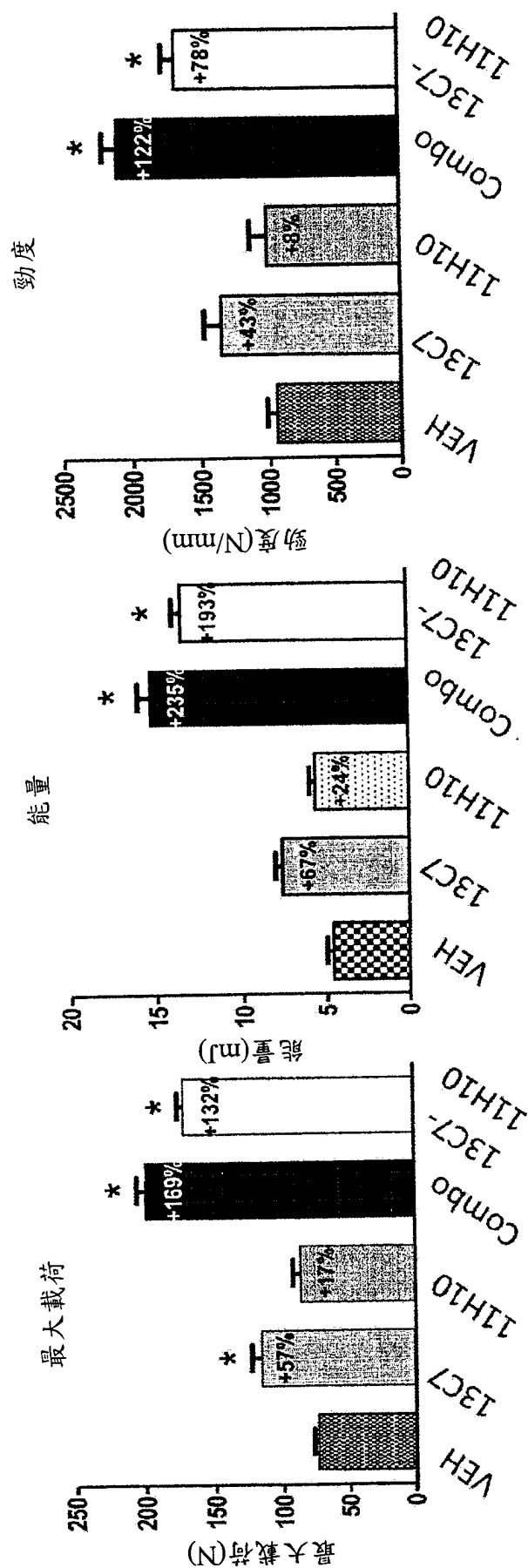
*與媒劑顯著不同， $p < 0.05$ ，單因子ANOVA，Tukey-Kramer後測試。

圖8



*與媒劑顯著不同， $p < 0.05$ ，單因子ANOVA，Tukey-Kramer後測試。

圖9



*與媒劑顯著不同， $p < 0.05$ ，單因子 ANOVA，Tukey-Kramer 後測試。

圖10

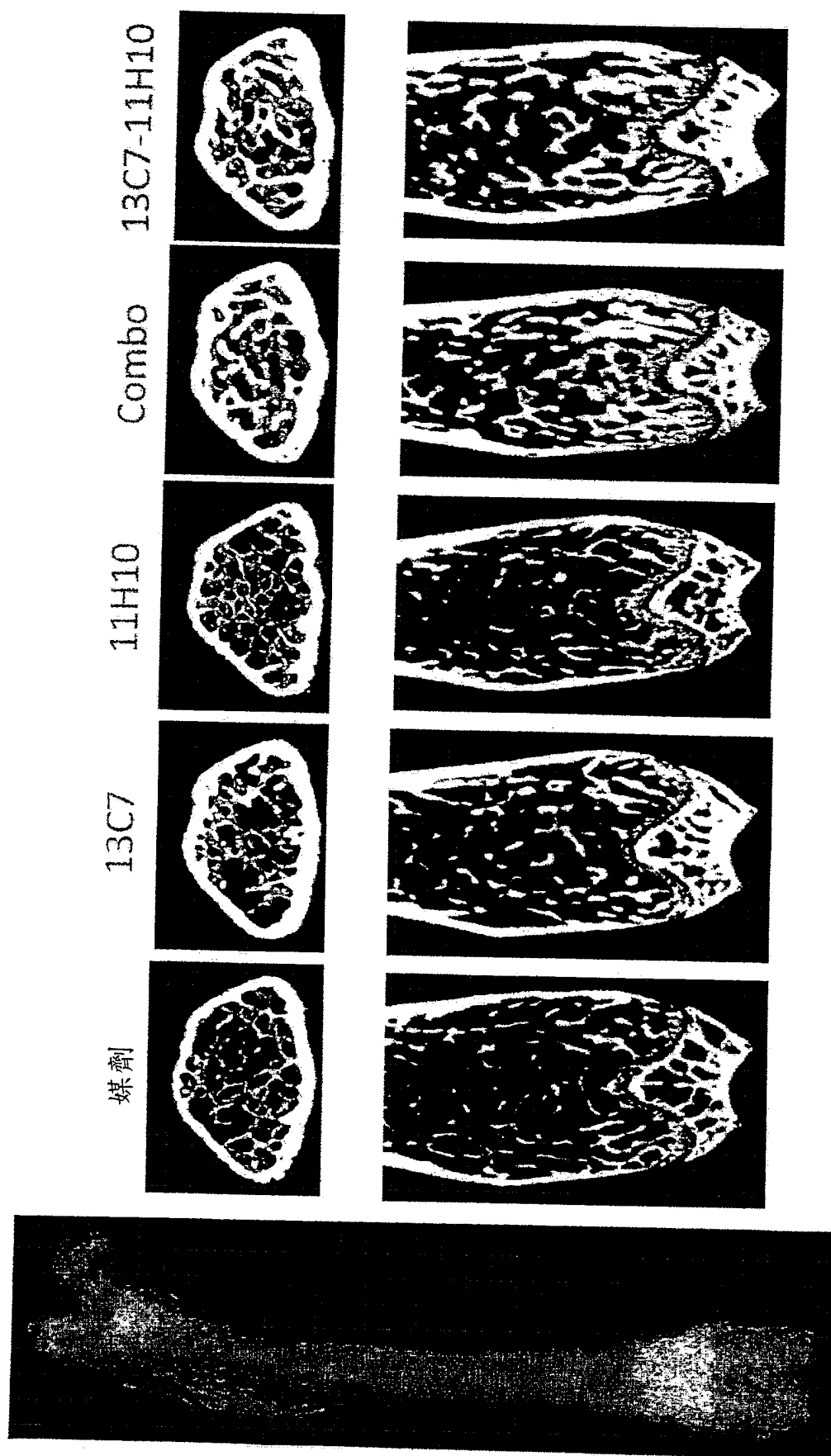


圖 11

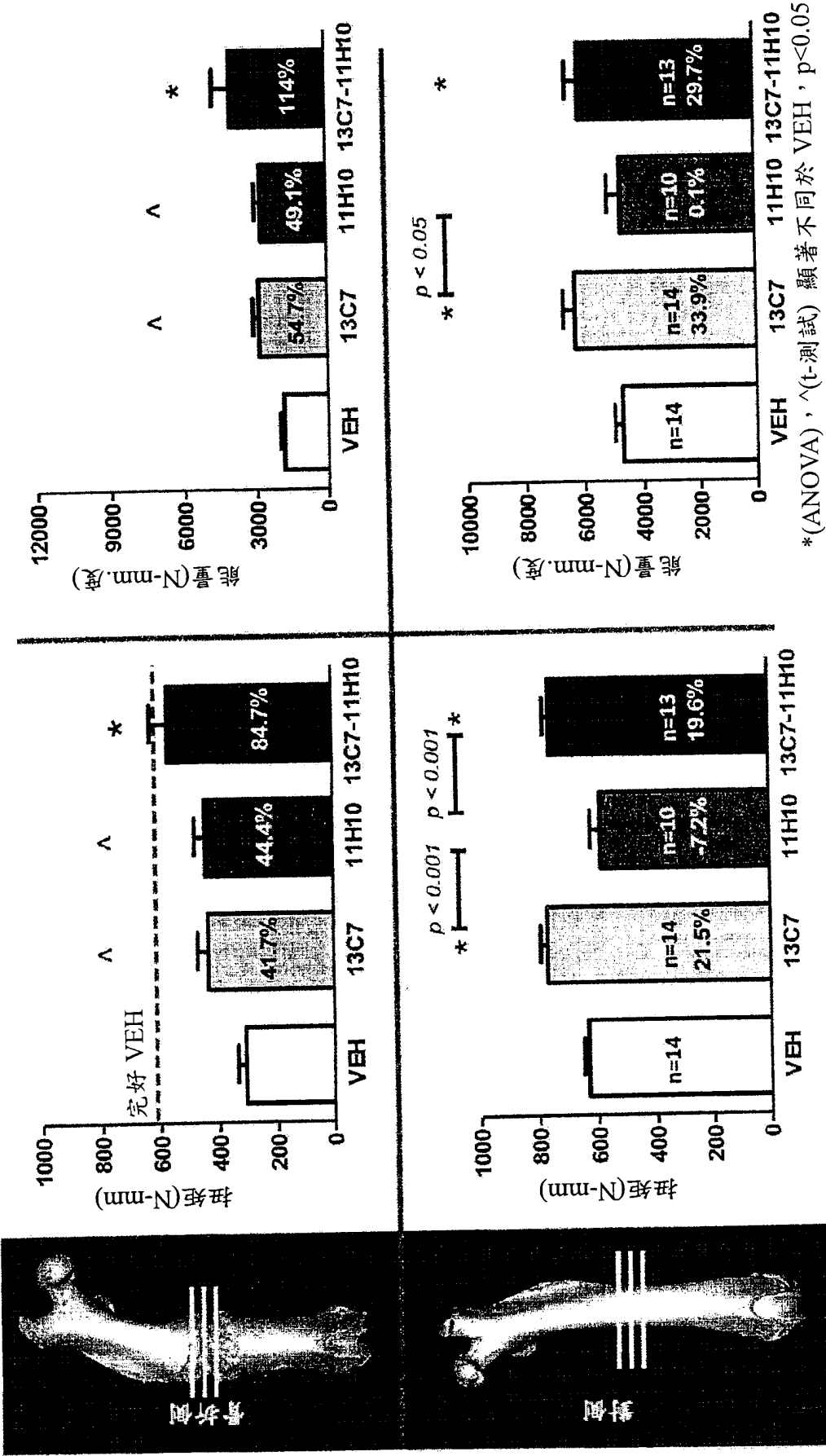
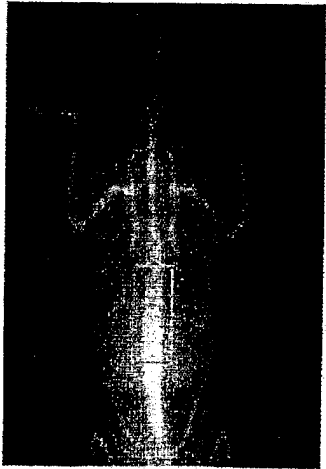
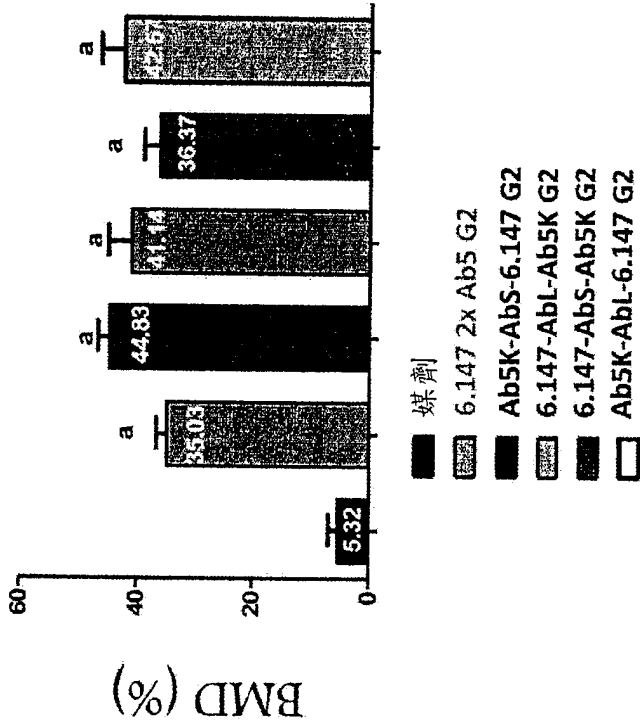


圖 12

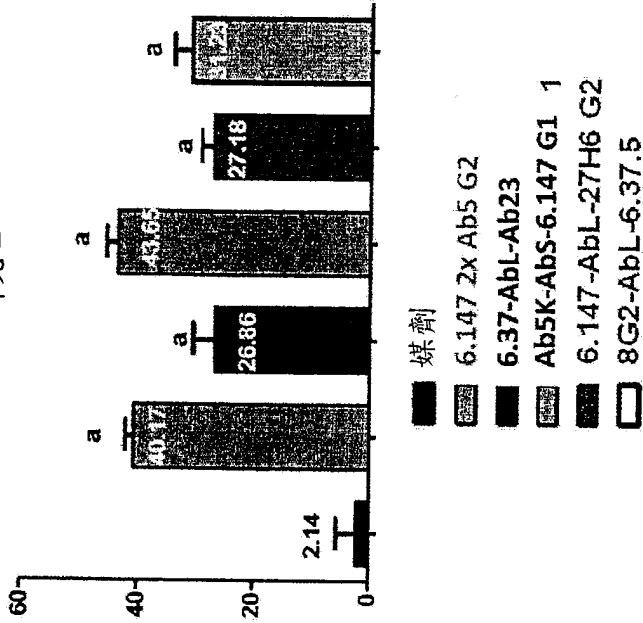


LV1-5

研究 A

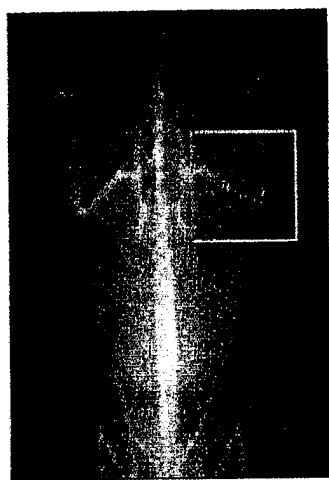


研究 B

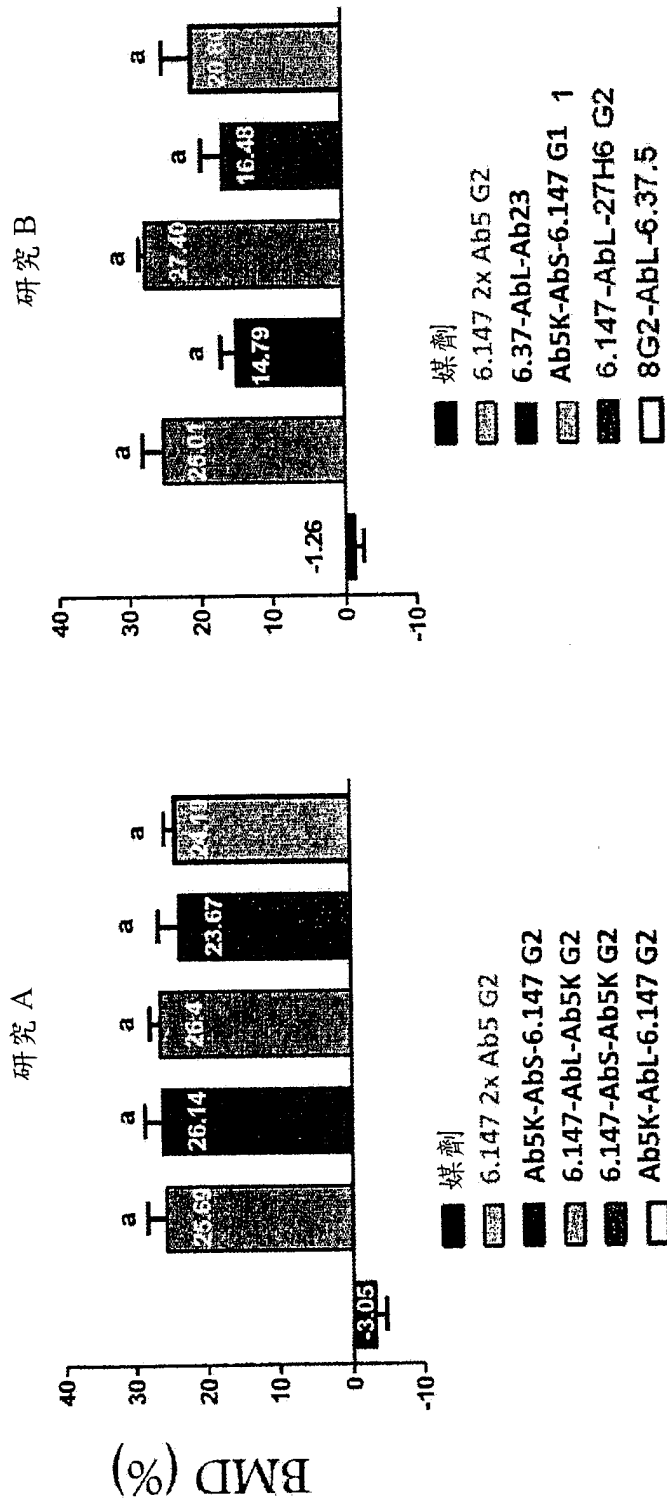


a p<0.05，相對於煤劑，單因子 ANOVA

圖 13



股骨-脛骨



a p<0.05, 相對於媒劑, 單因子 ANOVA

圖14

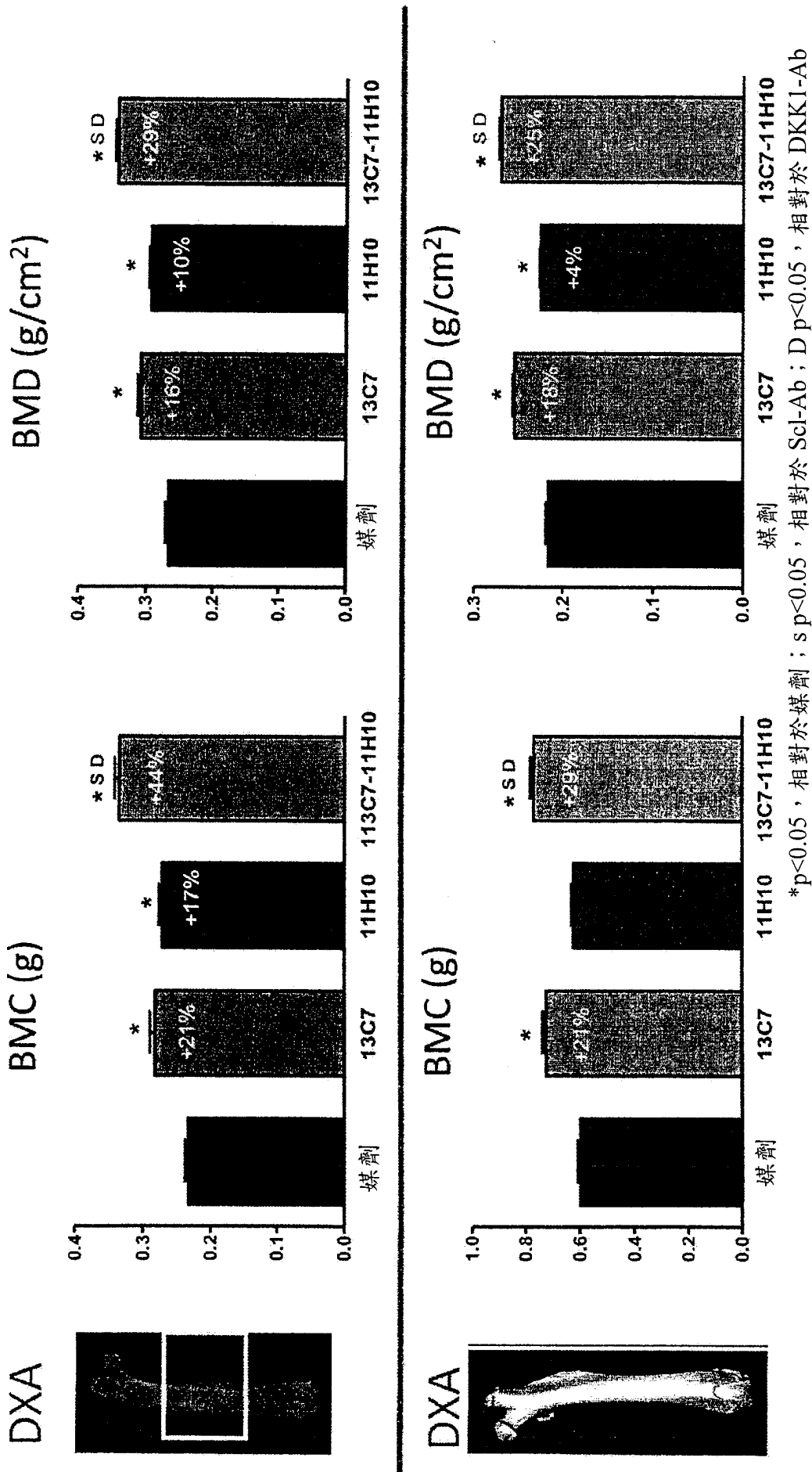


圖 15

*p<0.05，相對於煤劑；s p<0.05，相對於 Scl-Ab；D p<0.05，相對於 DKK1-Ab

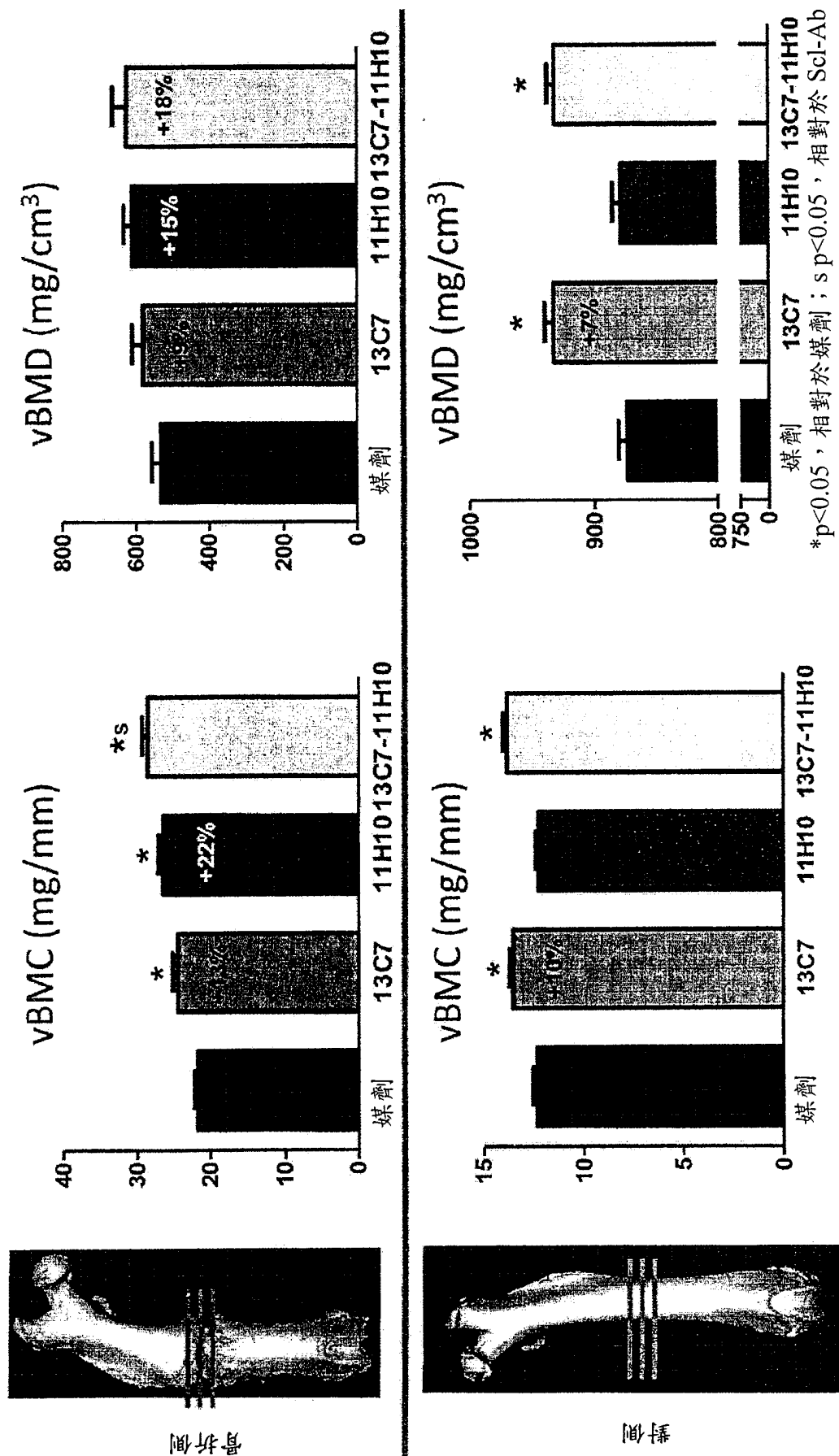


圖16

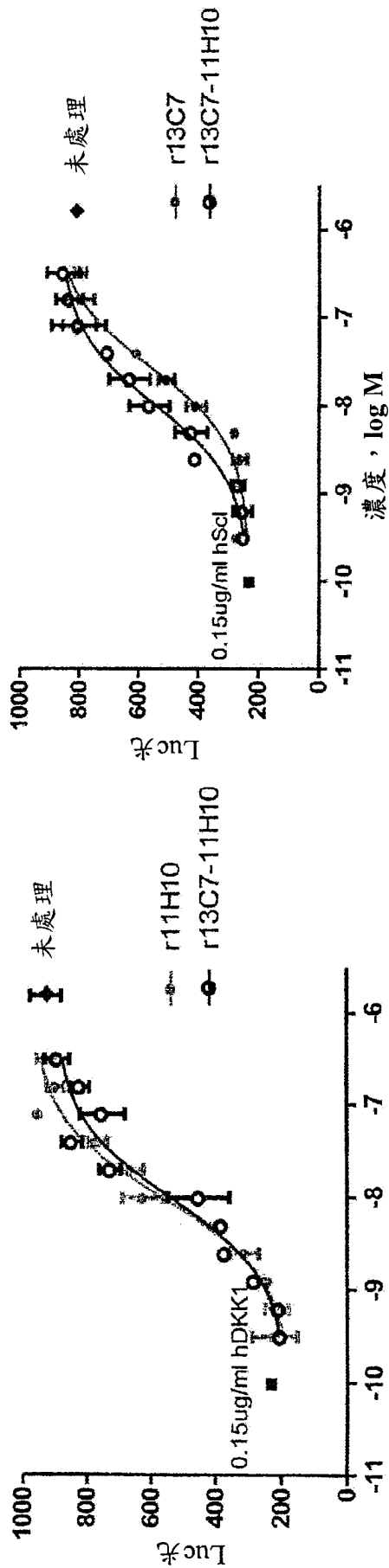


圖17

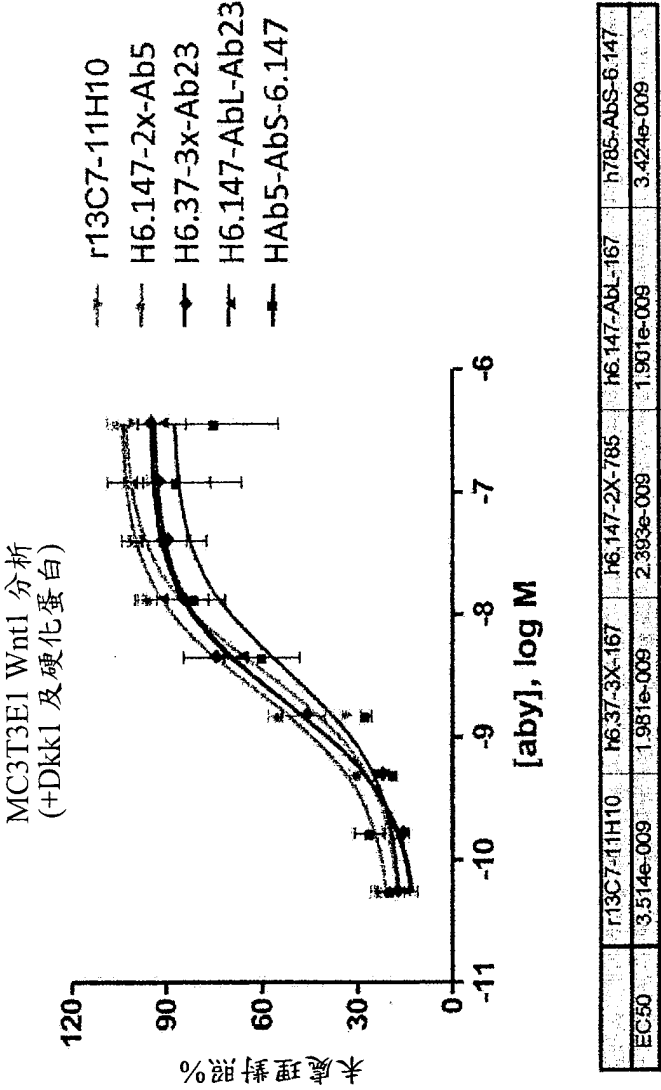


圖18

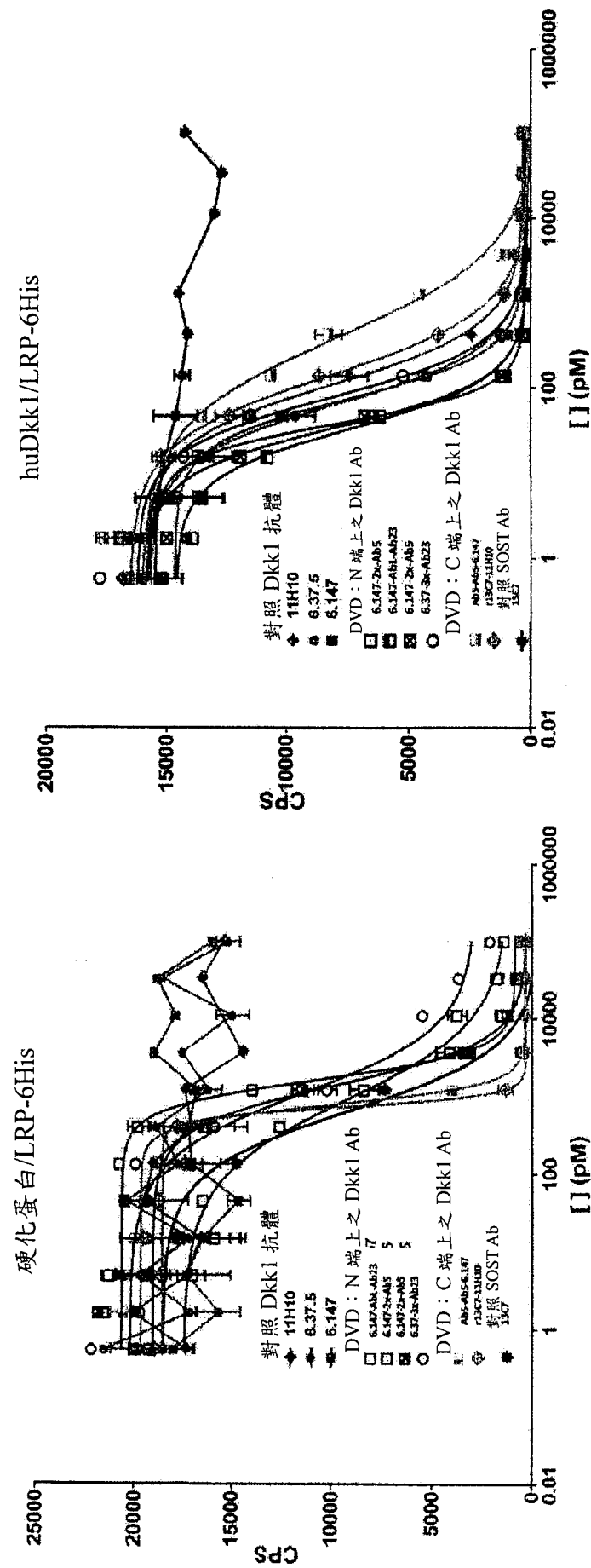
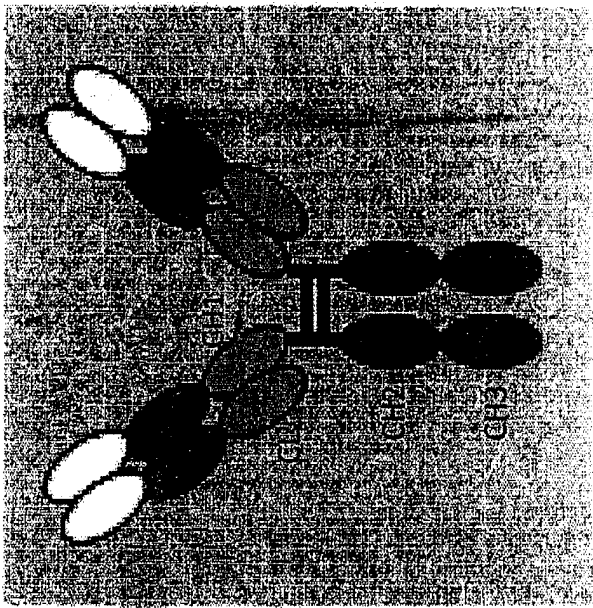


圖 19



兩個鼓勵雙靶結合
之串聯可變結構域

在兩個可變結構域
之間插入連接體

圖20

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(20)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式： Q

(無)

Q