



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I841577 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：108125739

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C12N15/13 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/07/20 美國

62/701,065

2019/05/08 美國

62/844,958

(71)申請人：美商表面腫瘤學公司 (美國) SURFACE ONCOLOGY, INC. (US)

美國

(72)發明人：普里茲 比安卡 PRINZ, BIANKA (DE)；波蘭德 奈德賽卡恩 BOLAND,

NADTHAKARN (US)；舒茨 凱文 SCHUTZ, KEVIN (US)；布考斯基 約翰

BUKOWSKI, JOHN (US)；賽門斯 珍妮佛 SYMONDS, JENNIFER (US)；墨罕

詹姆斯 MOHAN, JAMES (US)；希茨瓦 瑪莉瑟拉 龐杜羅 SICHEVA,

MARISELLA PANDURO (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20170240613A1

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：38 項 圖式數：19 共 642 頁

(54)名稱

抗 CD 112 R 組合物及方法

(57)摘要

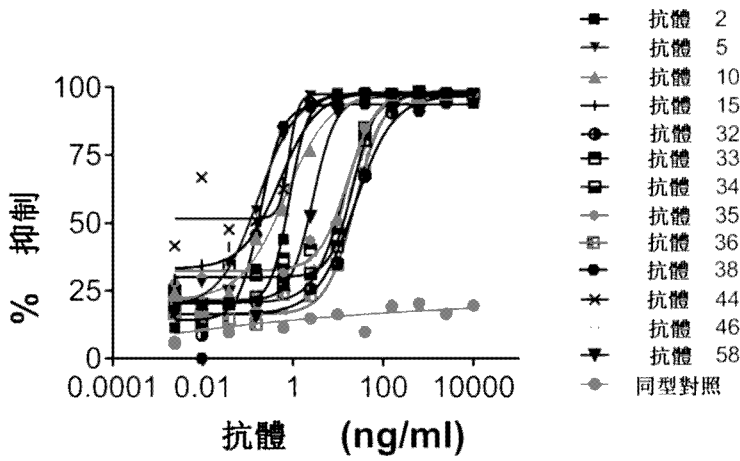
本發明提供抗 CD112R 抗體組合物以及其等於治療癌症之用途。

The invention provides anti-CD112R antibody compositions and their use in treating cancer.

指定代表圖：

符號簡單說明：
無

抗CD112R抗體阻斷CD112對於表現CD112R之細胞之結合



【圖2A】



I841577

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗CD112R組合物及方法

【英文發明名稱】

ANTI-CD112R COMPOSITIONS AND METHODS

【中文】

本發明提供抗CD112R抗體組合物以及其等於治療癌症之用途。

【英文】

The invention provides anti-CD112R antibody compositions and their use in treating cancer.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗CD112R組合物及方法

【英文發明名稱】

ANTI-CD112R COMPOSITIONS AND METHODS

【技術領域】

【0001】 本案係提供抗CD112R抗體以及其等於促進、增加與維持抗腫瘤免疫反應、治療癌症，以及促進CD226對於CD112交互作用之用途。

【先前技術】

【0002】 免疫系統可分為先天(innate)及後天(adaptive)兩類，其等利用高度特化之免疫細胞巡邏人體，以搜尋惡性腫瘤之徵兆。先天免疫力係利用如障壁與破壞性胜肽等非特定且自然存在之機制，提供第一線防衛與快速反應。自然殺手(NK)細胞係為一種淋巴細胞，其屬於先天免疫系統之一部分，並可利用儲存於其等細胞質中之顆粒酶，辨識與摧毀病毒性感染及腫瘤細胞。

【0003】 後天免疫之發展係為對抗原產生反應以隨時間發展並提供長期免疫力。細胞毒性淋巴細胞(CTLs)，亦稱為CD8+ T細胞，係為後天免疫反應之一部分，因其等可辨識病毒與腫瘤所衍生之抗原呈現細胞(APCs)所表現之抗原。細胞毒性淋巴細胞係透過與抗原呈現細胞如樹突細胞(dendritic cell)或巨噬細胞(macrophage)等之交互作用所活化。抗原呈現細胞係於主要組織相容性複合體(MHC)分子之背景下將腫瘤抗原表現予T細胞表面之T細胞受體(TCR)。於此同源交互作用中，抗原呈現細胞提

供共激訊號(costimulatory signal)，以導致T細胞活化、T細胞增殖，以及透過細胞毒性機制將表現出該抗原之細胞減少或消滅。

【0004】 施用抗CD112R免疫療法可提供增加、促進並維持免疫反應之機會。CD112R係為一抑制性受體(inhibitory receptor)，主要由T細胞及NK細胞所表現，並與CD112相互競爭與活化受體CD226之結合。CD112與CD112R之交互作用相較於與CD226者具有更高親和力，因此可有效調節CD226介導之細胞活化作用。可阻斷與CD112交互作用之抗CD112R抗體，可限制直接位於CD112R下游之抑制性訊號發送，同時藉由提升CD226與CD112之交互作用，以促進更強之免疫細胞活性化。於體外(*in vitro*)研究中，抗CD112R抗體經顯示可促進免疫作用細胞之增殖、活性化與細胞毒性。

【0005】 於多種癌症組織中，並根據利用癌症基因圖譜(TCGA)資料組之預期分析，係可測得CD112R之mRNA表現。其於富含T細胞及NK細胞之腫瘤中具有最強表現。除於骨髓細胞上之表現外，CD112R配位體，CD112之表現，於不同細胞起源之腫瘤上係為常規性提高。於此等情況下，腫瘤上CD112R滲透免疫細胞時，極可能對腫瘤微環境中之免疫反應產生負面調節效果。

【0006】 以抗CD112R抗體進行治療性療法可藉以提供機會，向下調節當表現CD112R之免疫細胞遭遇腫瘤細胞與/或腫瘤微環境中之脊髓細胞上之CD112時，推定會發生之抑制性訊號發送作用，並且可能促進、提升與維持抗腫瘤免疫反應。

【發明內容】

【0007】 於某些實施例中，係提供一經分離之抗CD112R抗體。該

經分離之抗CD112R抗體係結合於人源CD112R，其中該抗體可阻斷人源CD112及人源CD112R間之結合交互作用，並且不會阻斷小鼠CD112及小鼠CD112R間之結合交互作用，其中該抗體係選擇性為全人源或人源化抗體。

【0008】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一經分離抗體，其包含：

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 102之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 201之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 202之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 301之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 302之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO:

303之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列；
(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其
包含SEQ ID NO: 306之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 401之胺基酸序列；(b) HCDR2，
其包含 SEQ ID NO: 402之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO:
403之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 404之胺基酸序列；
(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 405之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其
包含SEQ ID NO: 406之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 501之胺基酸序列；(b) HCDR2，
其包含 SEQ ID NO: 502之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO:
503之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 504之胺基酸序列；
(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 505之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其
包含SEQ ID NO: 506之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 601之胺基酸序列；(b) HCDR2，
其包含 SEQ ID NO: 602之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO:
603之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 604之胺基酸序列；
(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 605之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其
包含SEQ ID NO: 606之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 701之胺基酸序列；(b) HCDR2，
其包含 SEQ ID NO: 702之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO:
703之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 704之胺基酸序列；
(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 705之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其
包含SEQ ID NO: 706之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 801之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 802之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 803之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 804之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 805之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 806之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 901之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 902之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 903之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 904之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 905之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 906之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 1001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 1002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 1003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 1004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 1005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 1006之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 2001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 2002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 2003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 2004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 2005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 2006之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 3001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 3002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 3003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 3004之胺基酸

序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 3005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 3006之胺基酸序列；或

(a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 4001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 4002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 4003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 4004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 4005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 4006之胺基酸序列。

【0009】於某些實施例中，該抗體包含一重鏈可變區(VH)以及一輕鏈可變區(VL)，其中：

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 18之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 112之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 118之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 212之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 218之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 312之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，

且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 318之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 412之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，
且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 418之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 512之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，
且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 518之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 612之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，
且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 618之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 712之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，
且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 718之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 812之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，
且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 818之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 912之胺基酸序列係至少為90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 918之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 1012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 1018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 2012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 2018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 3012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 3018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

該重鏈可變區與SEQ ID NO: 4012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該輕鏈可變區與SEQ ID NO: 4018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。

【0010】 於某些實施例中，該抗體係如於此所述包含6個CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3)，以及與於此所述之重鏈可變區與/或輕鏈可變區胺基酸序列至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之重鏈可

變區與/或輕鏈可變區序列。於某些實施例中，該等重鏈可變區與/或輕鏈可變區序列並非100%與於此所述之一胺基酸相同。於某些實施例中，該抗體包含於此所述之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3胺基酸序列，以及於該等CDR序列外之該重鏈可變區與/或輕鏈可變區序列內之序列可變性。於此等實施例中，該重鏈可變區與/或輕鏈可變區序列之序列可變性，係處於該重鏈可變區與/或輕鏈可變區之至少一骨架區(framework region)。

【0011】 於某些實施例中，該抗體包含與於此所述之一胺基酸序列至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同之重鏈可變區與/或輕鏈可變區序列。於某些實施例中，該等重鏈可變區與/或輕鏈可變區序列並非100%與於此所述之一胺基酸相同。於此等實施例中，該等CDR序列之序列可變性，若非特別指定者，係處於該等CDR序列之內以及/或之外。

【0012】 於某些實施例中，該抗體包含一重鏈可變區(VH)與/或一輕鏈可變區(VL)，其中：

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 112之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 118之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 212之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 218之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 312之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 318之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 412之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 418之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 512之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 518之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 612之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 618之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 712之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 718之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 812之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 818之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 912之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 918之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 1012之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 1018之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 2012之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 2018之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 3012之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 3018之胺基酸序列；或

該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 4012之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 4018之胺基酸序列。

【0013】 於某些實施例中，係提供可活化自然殺手細胞之抗CD112R抗體。於某些實施例中，係提供可上調自然殺手細胞上CD137之抗CD112R抗體。於某些實施例中，該等可活化自然殺手細胞與/或上調自

然殺手細胞上CD137之抗CD112R抗體，係為如序列表中所述之任何抗體，例如為抗體32、33、34、35及36。於某些實施例中，該等可活化自然殺手細胞與/或上調自然殺手細胞上CD137之抗CD112R抗體，係分別包含抗體32、33、34、35及36之6個CDR。

【0014】於某些實施例中，該抗體係為一單株抗體。於某些實施例中，該抗體係為一人源化抗體。於某些實施例中，該抗體係為一全人源抗體。於某些實施例中，該抗體係為一抗體片段，其選自Fab、Fab'、Fv、scFv或(Fab')₂。於某些實施例中，該抗體係為一全長抗體(full-length antibody)。於某些實施例中，該經分離抗體包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區。於某些實施例中，本案揭露內容提供一組合物，其包含於此所述之一抗體以及一藥用可接受載體。

【0015】於某些實施例中，該抗體可提升自然殺手細胞脫粒作用、提升自然殺手細胞活性化、與抗TIGIT抗體結合時提升腫瘤內自然殺手細胞活性化、抑制體內腫瘤生長，以及/或相對於包含不同同型人源免疫球蛋白(IgG)重鏈恆定區的其他相同抗體於腫瘤再次攻擊時預防腫瘤移植作用。於某些此等實施例中，該抗體包含一人源IgG1重鏈恆定區，且相對於含有相異同型人源IgG重鏈恆定區之其他相同抗體，該抗體係可提升NK細胞脫粒作用、提升NK細胞活性化、提升存在一抗TIGIT抗體時之腫瘤內NK細胞活性化、抑制體內腫瘤生長，以及/或於腫瘤再次攻擊時預防腫瘤移植作用。

【0016】於某些實施例中，本案揭露內容提供一種促進、增加與/或維持一個體內抗腫瘤免疫反應之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於患有腫瘤之個體。

【0017】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種治療一個體內癌症之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於患有癌症之個體。於某些實施例中，該癌症係為上皮癌(carcinoma)、淋巴瘤(lymphoma)、胚細胞瘤(blastoma)、肉瘤(sarcoma)或血癌(leukemia)。於某些實施例中，該癌症係為鱗狀細胞癌(squamous cell cancer)、小細胞肺癌(small-cell lung cancer)、腦下垂體瘤(pituitary cancer)、食道癌(esophageal cancer)、星狀細胞瘤(astrocytoma)、軟組織肉瘤(soft tissue sarcoma)、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)(包括非鱗狀非小細胞肺癌(squamous cell non-small cell lung cancer))、肺腺癌(adenocarcinoma of the lung)、鱗狀肺臟上皮癌(squamous carcinoma of the lung)、腹膜癌(cancer of the peritoneum)、肝細胞癌(hepatocellular cancer)、腸胃道癌(gastrointestinal cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、膠質母細胞瘤(glioblastoma)、子宮頸癌(cervical cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、肝癌(liver cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、肝腫瘤(hepatoma)、乳癌(breast cancer)、結腸癌(colon cancer)、大腸直腸癌(colorectal cancer)、子宮內膜癌(endometrial)或子宮癌(uterine carcinoma)、唾液腺癌(salivary gland carcinoma)、腎臟癌(kidney cancer)、腎細胞癌(renal cell carcinoma)、肝癌(liver cancer)、攝護腺癌(prostate cancer)、外陰癌(vulvar cancer)、甲狀腺癌(thyroid cancer)、肝細胞癌(hepatic carcinoma)、腦癌(brain cancer)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、睪丸癌(testis cancer)、膽管癌(cholangiocarcinoma)、膽囊癌(gallbladder carcinoma)、胃癌(gastric cancer)、黑色素瘤(melanoma)或各種頭頸癌(包括頭頸部鱗狀細胞癌)。

【0018】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種促進一個體內CD226與CD112交互作用之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於一個體。

【0019】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種促進一個體內CD8 T細胞活性化之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於需要CD8 T細胞活性化之個體。

【0020】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種促進一個體內CD8 T細胞干擾素伽瑪(interferon gamma)生成之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於需要CD8 T細胞干擾素伽瑪生成之個體。

【0021】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種促進一個體內自然殺手細胞活性化之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於需要自然殺手細胞活性化之個體。

【0022】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種促進一個體內以自然殺手細胞介導之細胞毒性之方法，包含將於此所述之抗體或組合物施用於需要以自然殺手細胞介導之細胞毒性之個體。

【0023】 於某些實施例中，本案揭露內容進一步包含實施一第二療法。於某些實施例中，該第二療法係為放射療法、手術或施用一第二劑。於某些實施例中，該第二療法係為一第二劑。於某些實施例中，該第二劑係為一PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3拮抗劑。於某些實施例中，該第二劑係為一TIGIT或CD96拮抗劑。於某些實施例中，該第二劑係為一PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4或CD155拮抗劑。於某些實施例中，該第二劑係為一CD47、CD39或IL-27拮抗劑。於某些實施例中，該第二劑係為一STING拮抗劑。

【0024】 於某些實施例中，本案揭露內容提供於所述該抗體或組合物用以促進與/或增加與/或維持一抗腫瘤免疫與/或治療癌症與/或促進CD226與CD112交互作用之用途。

【0025】 於某些實施例中，本案揭露內容提供於所述該抗體或組合物用於製備促進與/或增加與/或維持一抗腫瘤免疫與/或治療癌症與/或促進CD226與CD112交互作用之一藥劑之用途。

【0026】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種用於編碼於此所述抗體之核酸。

【0027】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種宿主細胞，其包含一種用於編碼於此所述抗體之核酸。

【0028】 於某些實施例中，本案揭露內容提供一種製造於此所述抗體之方法，其包含培養宿主細胞，其包含一種編碼於此所述一抗體之核酸，該宿主細胞係於可表現該抗體之條件下培養。於某些實施例中，該方法進一步包含純化該抗體。

【0029】 本案實施範例包含下列：

實施例1：一可結合人源CD112R之經分離抗CD112R抗體，其中所述抗體阻斷人源CD112及人源CD112R間之結合交互作用，且不會阻斷小鼠CD112及小鼠CD112R間之結合交互作用，其中該抗體細選擇性為全人源或人源化。

實施例2：如實施例1之經分離抗體，其中該經分離抗體包含：

i) (a) HCDR1，包含SEQ ID NO: 701之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含SEQ ID NO: 702之胺基酸序列；(c) HCDR3，包含SEQ ID NO: 703之胺基酸序列；(d) LCDR1，包含SEQ ID NO: 704之胺基酸序列；(e)

LCDR2，包含SEQ ID NO: 705之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，包含SEQ ID NO: 706之胺基酸序列；或

ii) (a) HCDR1，包含SEQ ID NO: 1001之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含SEQ ID NO: 1002之胺基酸序列；(c) HCDR3，包含SEQ ID NO: 1003之胺基酸序列；(d) LCDR1，包含SEQ ID NO: 1004之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含SEQ ID NO: 1005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，包含SEQ ID NO: 1006之胺基酸序列；或

iii) (a) HCDR1，包含SEQ ID NO: 2001之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含SEQ ID NO: 2002之胺基酸序列；(c) HCDR3，包含SEQ ID NO: 2003之胺基酸序列；(d) LCDR1，包含SEQ ID NO: 2004之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含SEQ ID NO: 2005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，包含SEQ ID NO: 2006之胺基酸序列；或

iv) (a) HCDR1，包含SEQ ID NO: 3001之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含SEQ ID NO: 3002之胺基酸序列；(c) HCDR3，包含SEQ ID NO: 3003之胺基酸序列；(d) LCDR1，包含SEQ ID NO: 3004之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含SEQ ID NO: 3005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，包含SEQ ID NO: 3006之胺基酸序列；或

v) (a) HCDR1，包含SEQ ID NO: 4001之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含SEQ ID NO: 4002之胺基酸序列；(c) HCDR3，包含SEQ ID NO: 4003之胺基酸序列；(d) LCDR1，包含SEQ ID NO: 4004之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含SEQ ID NO: 4005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，包含SEQ ID NO: 4006之胺基酸序列；或

vi) (a) HCDR1，包含SEQ ID NO: 1001之胺基酸序列，其中對於

SEQ ID NO: 1001第4、5及/或6號位之胺基酸可具有1、2或3個胺基酸改變；(b) HCDR2，包含SEQ ID NO: 1002之胺基酸序列，其中對於SEQ ID NO: 1002第1、3、5、6及/或8號位之胺基酸可具有1、2、3、4或5個胺基酸改變；(c) HCDR3，包含SEQ ID NO: 1003之胺基酸序列；(d) LCDR1，包含SEQ ID NO: 1004之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含SEQ ID NO: 1005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，包含SEQ ID NO: 1006之胺基酸序列。

實施例3：如實施例1或2之經分離抗體，其中該抗體包含一重鏈可變區(VH)與一輕鏈可變區(VL)，其中：

i)該VH係與SEQ ID NO: 712之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該VL與SEQ ID NO: 718之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

ii)該VH係與SEQ ID NO: 1012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該VL與SEQ ID NO: 1018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

iii)該VH係與SEQ ID NO: 2012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該VL與SEQ ID NO: 2018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

iv)該VH係與SEQ ID NO: 3012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該VL

與SEQ ID NO: 3018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同；或

v)該VH係與SEQ ID NO: 4012之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，且該VL與SEQ ID NO: 4018之胺基酸序列係至少為90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同，並選擇性有下列前提，若該等CDR中有任何序列改變，該序列改變係介於HCDR1或HCDR2之中，且不超過3個胺基酸改變，例如於HCDR1第4、5與/或6號位具有不超過2個胺基酸改變，以及不超過5個胺基酸改變，例如於HCDR2第1、3、5、6與/或8號位具有不超過2個胺基酸改變，且該改變可選擇性不介於HCDR3、LCDR1、LCDR2與LCDR3之中。

實施例4：如實施例1至3之經分離抗體，其中該抗體包含一重鏈可變區(VH)與一輕鏈可變區(VL)，其中：

i)該VH包含SEQ ID NO: 712之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO: 718之胺基酸序列；或

ii)該VH包含SEQ ID NO: 1012之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO: 1018之胺基酸序列；或

iii)該VH包含SEQ ID NO: 2012之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO: 2018之胺基酸序列；或

iv)該VH包含SEQ ID NO: 3012之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO: 3018之胺基酸序列；或

v)該VH包含SEQ ID NO: 4012之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO: 4018之胺基酸序列。

實施例5：如前述實施例任一者之經分離抗體，其中該抗體係為一單株抗體。

實施例6：如前述實施例任一者之經分離抗體，其中該抗體係為一全長抗體或一抗體片段，其可選擇性為一Fab、Fab'、Fv、scFv或(Fab')₂。

實施例7：如實施例1至5任一者之抗體，其中該經分離抗體一包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區，其中該抗體選擇性包含一人源IgG1重鏈恆定區、一人源IgG4重鏈恆定區或一突變型人源IgG4重鏈恆定區，其中該突變人源IgG4重鏈恆定區選擇性包含一突變型，其選自根據EU編號(EU numbering)於Ser228之取代、於Leu235之取代、於Asn297之取代或其等之結合，或根據EU編號一S228P取代以及一L235E取代。

實施例8：如實施例1至7任一者之經分離抗體，其中該抗體可：

i)增加自然殺手細胞之脫粒效果；以及/或

ii)增加自然殺手細胞之活性化；以及/或

iii)當與抗TIGIT抗體結合存在時，增加腫瘤內自然殺手細胞之活性化；以及/或

iv)抑制體內腫瘤生長；以及/或

v)於腫瘤再次攻擊時預防腫瘤移植作用，其中該抗體可選擇性為IgG1或IgG4。

實施例9：一種藥用組合物，其包含如實施例1至8任一者之抗體以及一藥學上可接受載體，其中該組合物選擇性包含一調理劑(opsonizing agent)、一調節性T細胞消耗劑(regulatory T cell depleting agent)、化學療法，以及/或一PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3拮抗劑。

實施例10：如實施例1至8任一者之經分離抗體或如實施例9之藥用組

合物，用以促進、增加與/或維持一個體內之抗腫瘤免疫反應，可選擇性地，其中該個體內之CD8 T細胞活性化係受到促進，或CD8 T細胞干擾素伽瑪(interferon gamma)之生成係受到促進，或可選擇性地，其中該個體內之自然殺手細胞活性化係受到促進，或該個體內以自然殺手細胞介導之細胞毒性係受到促進，或可選擇性地，其中個體內之CD226與CD112之交互作用係受到促進。

實施例11：如實施例1至8任一者之經分離抗體或如實施例9之藥用組合物，用以治療一個體之癌症，其中該癌症係可選擇性為上皮癌(carcinoma)、淋巴瘤(lymphoma)、胚細胞瘤(blastoma)、肉瘤(sarcoma)或血癌(leukemia)，或其中該癌症係選擇性為鱗狀細胞癌(squamous cell cancer)、小細胞肺癌(small-cell lung cancer)、腦下垂體瘤(pituitary cancer)、食道癌(esophageal cancer)、星狀細胞瘤(astrocytoma)、軟組織肉瘤(soft tissue sarcoma)、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)(包括非鱗狀非小細胞肺癌(squamous cell non-small cell lung cancer))、肺腺癌(adenocarcinoma of the lung)、鱗狀肺臟上皮癌(squamous carcinoma of the lung)、腹膜癌(cancer of the peritoneum)、肝細胞癌(hepatocellular cancer)、腸胃道癌(gastrointestinal cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、膠質母細胞瘤(glioblastoma)、子宮頸癌(cervical cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、肝癌(liver cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、肝腫瘤(hepatoma)、乳癌(breast cancer)、結腸癌(colon cancer)、大腸直腸癌(colorectal cancer)、子宮內膜癌(endometrial)或子宮癌(uterine carcinoma)、唾液腺癌(salivary gland carcinoma)、腎臟癌(kidney cancer)、腎細胞癌(renal cell carcinoma)、肝癌(liver cancer)、

攝護腺癌(prostate cancer)、外陰癌(vulvar cancer)、甲狀腺癌(thyroid cancer)、肝細胞癌(hepatic carcinoma)、腦癌(brain cancer)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、睪丸癌(testis cancer)、膽管癌(cholangiocarcinoma)、膽囊癌(gallbladder carcinoma)、胃癌(gastric cancer)、黑色素瘤(melanoma)或各種頭頸癌(包括頭頸部鱗狀細胞癌)

實施例12：用於實施例10或11所述用途之經分離抗體或藥用組合物，其中該用提進一步包含實施一第二療法，其中該第二療法係可選擇性為放射療法、手術或施用一第二劑，其中該第二劑係為一PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3拮抗劑，或一TIGIT或CD96拮抗劑，或一PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4或CD155拮抗劑，或一CD47拮抗劑，或一CD39拮抗劑，或一IL-27拮抗劑，或一STING促效劑(agonist)，其中該第二劑係可選擇性為一拮抗劑抗體。

實施例13：一種核酸，用以編碼如實施例1至8任一者之抗體。

實施例14：一種宿主細胞，包含實施例13之核酸。

實施例15：一種方法，用以生成如實施例1至8任一者之抗體，包含於可表現該抗體之條件下培養實施例14之該宿主細胞，可選擇性近一步包含純化該抗體。

【圖式簡單說明】

【0030】圖1係表示抗CD112R抗體與一IgG1同型對照抗體比較，以結合經工程化以過度表現人源CD112R之Jurkat細胞之能力。結合強度係藉由Alexa Fluor® 647抗體標籤之幾何平均螢光強度(gMFI)估算。

【0031】圖2A至2B表示抗CD112R抗體與一IgG1同型對照抗體比較，以阻斷經工程化以過度表現人源CD112R之Jurkat細胞上CD112R與

CD112交互作用之能力。於圖2A中，細胞係以IgG1同型對照或抗CD112R抗體進行預培養。於洗滌後，以經過生物素化組胺酸標籤(his-labeled)之人源CD112及Streptavidin-PE同時將細胞染色。抗CD112R抗體阻斷CD112結合CD112R之能力，係藉由PE標籤之幾何平均螢光強度(gMFI)估算，並且顯示為抑制百分比。抑制百分比係計算為 $[100 - ((\text{test sample MFI}/\text{Max MFI}) * 100\%)]$ 。圖2B顯示以透過於此所述抗CD112R抗體於人源CD112R及CD112間交互作用之ELISA所測得之抑制百分比。

【0032】 圖3表示存在抗CD112R抗體情況下，經強化自然殺手細胞介導之細胞毒性對於REH細胞(人類血癌細胞系)之強度與IgG1同型抗體之比較。經活化自然殺手細胞與經cellTrace violet染劑標記之REH細胞共同培養四小時。於共同培養後，REH細胞活力係經過7-AAD染色後評估。細胞毒性(與同型相較之百分比)係經計算為 $((\text{檢測死亡百分比} - \text{同型死亡百分比}) / \text{同型死亡百分比}) \times 100$ 。

【0033】 圖4顯示於存在抗CD112R抗體情況下，CD8+ T細胞受到經強化抗原活性化，其係以IFN γ 分泌所測量，並與IgG1同型對照抗體相比較。Colo205細胞係經pp65胜肽所刺激(pulsed)，並於存在抗CD112R抗體或一IgG1同型對照抗體之情況下，並與人類CMV特異性T細胞共同培養。經培養細胞表層之IFN γ 含量係以Luminex測量。經抗CD112R抗體2及5處理之CD8+ T細胞，導致IFN γ 分泌量大於所觀察之同型對照。

【0034】 圖5係為一圖表，其描繪鼠類抗CD112R及鼠類抗TIGIT抗體之結合，可對於小鼠同系CT-26腫瘤模型具有療效。患有腫瘤之小鼠係經隨機分為四組並每周治療兩次，持續兩星期，透過IP注射1)同型對照抗體；2)抗TIGIT抗體；3)抗CD112抗體；或4)與抗CD112R抗體結合之抗

TIGIT抗體。各治療組別平均腫瘤體係經描繪為一時間函數。結果顯示，與經過同型治療之動物相較之下，抗CD112R與抗TIGIT結合係可有效減低腫瘤生長，而抗CD112R或抗TIGIT之單一療法並未顯示出活性，或對於腫瘤生長僅表現出最低效果。

【0035】圖6係為一圖表，其描繪於抗CD3活性化後，於PBMCs中所增加表現之CD112R。人類PBMCs係以抗CD3抗體經體外刺激，且CD112R之表現係以流式細胞儀(flow cytometry)所估算。CD112R抗體結合之定量係以Alexa Fluor® 647抗體標籤對目標係包種類之幾何平均螢光強度(gMFI)所估算。CD112R係以對於負對照(FON, (CD112R gMFI 除以同型gMFI))之差異倍數(fold change)所表現。

【0036】圖7顯示於存在CD112R與一IgG1同型之情況下，經強化之以自然殺手細胞介導之脫粒作用對於腫瘤細胞之反應。人類自然殺手細胞及Raji.CD112細胞，係於存在CD112R抗體之情況下，與CD107a PE抗體共同培養四小時。於共同培養後，自然殺手細胞脫粒作用係透過自然殺手細胞表現出CD107a陽性之頻率所測定。

【0037】圖8A至8D顯示於存在CD112R與一IgG1同型之情況下，經強化之自然殺手細胞活性化。取自二不同捐贈者之人類PBMCs及K562細胞，係於存在CD112R抗體之情況下共同培養16小時。於共同培養後，自然殺手細胞活性化係透過自然殺手細胞表現出CD137陽性之頻率所測定。捐贈者1及捐贈者2於兩次獨立檢測之結果係分別表示於圖8A至8D中。

【0038】圖9顯示經抗CD112R抗體治療後之小鼠體內腫瘤生長抑制效果。圖式顯示三次實驗之總結，每組之N=44-45。於植入後第24日透過

Mann-Whitney檢測進行數據分析。

【0039】圖10A至10B顯示抗CD112R抗體治療係可提升接種CT-26腫瘤隻小鼠整體存活率，並保護小鼠不受腫瘤再次攻擊。圖10A顯示經CD112R治療隻小鼠於初次腫瘤攻擊後之存活頻率。存活之小鼠於接種第50日後未表現出明顯腫瘤，並經判定為完全緩解者(complete responder)。圖10B顯示，存活小鼠於腫瘤再次攻擊時，相較於初始對照組(naïve control)之腫瘤成長抑制效果。於植入後(圖10A)第50日以Mantel-Cox檢測進行數據分析，並於植入後(圖10B)第15日以Mann-Whitney檢測進行數據分析。

【0040】圖11顯示CD112R於CT26小鼠腫瘤模型中之阻斷功效，係取決於自然殺手細胞以及CD8 T細胞。圖式顯示經抗CD112R抗體所治療小鼠並同時具有NK細胞或CD8 T細胞耗盡之腫瘤成長抑制率。

【0041】圖12A至12B顯示CT-26腫瘤模型於抗CD112R抗體治療後，於腫瘤內自然殺手細胞上所表現之CD69(圖12A)及顆粒酶B(Granzyme B)(圖12B)。

【0042】圖13A至13F顯示單獨實施抗CD112R抗體及與抗PD1抗體結合實施後，以時間函數表現於CT-26腫瘤模型平均(圖13A)及個別(圖13B至E)之腫瘤體積測量。圖13F顯示於植入後第50日之整體無腫瘤存活率，並將各組無腫瘤存活者以分數表現。

【0043】圖14A至14F顯示於此所述抗體序列之CDR序列清單。圖14A至14C顯示重鏈可變區之CDR序列，且圖14D至14F顯示輕鏈可變區之CDR序列。於各圖14A至14F中，第一欄係顯示HCDR1(圖14A)、HCDR2(圖14B)，以及HCDR3(圖14C)、LCDR1(圖14D)、LCDR2(圖

14E)以及LCDR3(圖14F)，其中該抗體殖株(clone)號碼係經提供於H1(於HCDR1)、H2(於HCDR2)、H3(於HCDR3)、L1(於LCDR1)、L2(於LCDR2)以及L3(於LCDR3)前方。第二欄顯示序列，第三欄顯示序列中之胺基酸號碼，最末欄顯示各序列相對於取自親代抗體殖株32之序列之同一性百分比(percent identity)。家族成員殖株32、33、34、35及36係以粗體表示。

【0044】 圖15A至15H顯示於此所述抗體序列之骨架區序列清單。圖15A至15D顯示重鏈可變區之骨架區序列，而圖15E至15H顯示輕鏈可變區之骨架區序列。於各圖15A至15F中，第一欄係顯示重鏈FR1(圖15A)、FR2(圖15B)、FR3(圖15C)、FR4(圖15D)，以及輕鏈FR1(圖15E)、FR2(圖15F)，以及FR3(圖15G)，以及FR4(圖15H)，其中該抗體殖株號碼係經提供於VH(於HFR1、HFR2、HFR3，以及HFR4)，以及VL(於LFR1、LFR2、LFR3，以及LFR4)前方。第二欄顯示序列，最末欄顯示各序列相對於取自親代抗體殖株32之序列之同一性百分比。家族成員殖株32、33、34、35及36係以粗體表示。

【0045】 圖16A至16B顯示於此所述抗體序列之可變區序列清單。圖16A顯示重鏈可變區序列，圖16B顯示輕鏈可變區序列。各序列係以對應殖株號碼標記。各序列相對於取自抗體殖株32之同一性百分比係顯示於此。家族成員殖株32、33、34、35及36係以粗體表示。

【0046】 圖17顯示於此所述抗CD112R抗體以及額外抗CD112R抗體(結合人源CD112R之抗體A、B及C)對於表現小鼠CD112R之細胞之結合範圍。

【0047】 圖18顯示於此所述抗CD112R抗體以及額外抗CD112R抗

體(結合人源CD112R之抗體A、B及C)對於可溶小鼠CD112R之結合範圍。

【0048】圖19顯示由於此所述抗CD112R抗體以及額外抗CD112R抗體(結合人源CD112R之抗體A、B及C)對小鼠CD112R與小鼠CD112R之間交互作用之抑制性百分比(percent inhibition)。

【實施方式】

[相關申請案之交互參照]

【0049】本發明依據主張於2018年7月20日所提出美國第62/701,065號專利臨時申請案以及於2019年5月8日所提出美國第 62/844,958號專利臨時申請案之利益，透過引用方式將此該等內容整體併入本文中。

I. 定義

【0050】若未經特別指定，於本案中所使用之「或」代表「以及/或」。於多重依附項之背景中，所使用之「或」係選擇性代表先前超過一個獨立項或附屬項。「包含」、「包括」及「具有」等用語，於此係可交互替換使用。

【0051】「CD112R」、「含有PVR相關免疫球蛋白結構域」(PVR Related Immunoglobulin Domain Containing)、「CD112受體」、「含脊髓灰質炎病毒受體相關免疫球蛋白結構域之蛋白」(Poliovirus Receptor-Related Immunoglobulin Domain-Containing Protein)、「含脊髓灰質炎病毒受體相關免疫球蛋白結構域」(Poliovirus Receptor Related Immunoglobulin Domain Containing)、「Nectin-2受體」、「C7orf15」以及「跨膜蛋白PVRIG」係可交互替換，並於未經特別指定下(例如小鼠CD112R、食蟹猴CD112R等)指稱一自然人源CD112R。該用語包含全

長、未經處理之CD112R以及由細胞內之作用所形成任何形態之CD112R。該用語涵蓋天然發生之人源CD112R變體，例如剪接變體(splice variant)或等位變體(allelic variant)。CD112R基因之外部ID包括Entrez Gene: 79037、Ensembl: ENSG00000213413、OMIM: 617012，以及UniProtKB: Q6DKI7。

【0052】「親和力」係指一分子(例如一抗體)之單一結合部位與其結合配偶體(例如一抗原)之間非共價作用力總合之強度。若未特別指名，如此所使用之「結合親和力」係指固有之結合親和力，其於結合對(例如抗體與抗原)間反映出1:1之交互作用力。一般係可以解離常數(K_D)表示分子X對其配偶體Y之親和力。親和力係可藉由習知技藝之尋常方法加以測量，包括於此所述者。用於測量結合親和力之特定說明性與範例性實施例係如下所述。

【0053】「親和力成熟」(affinity matured)之抗體係指一抗體於至少一高變區(HVRs)具有至少一變化，而親代抗體相較之下並未具有此等變化，此等變化係可選擇性導致該抗體對抗原之親和力有所改善。

【0054】於此之用語「抗體」係基於最廣義用途並涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體(monoclonal antibody)、多株抗體(polyclonal antibody)、多重特異性抗體(multispecific antibody)(例如雙重特異性抗體)，以及長度可展現期望抗原結合活動之抗體片段。

【0055】「抗體片段」係指一非為完整抗體之分子，其包含一完整抗體之一部分，其可結合至該完整抗體所結合之抗原者。抗體片段之範例可包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙體(diabody)；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；以及自抗體片段所形成之多重特異性

抗體。

【0056】 於至少二分子間交互作用之背景下，用語「阻斷」於此係用以指稱抑制或預防該至少二分子間之交互作用，其中該至少二分子間之交互作用係於至少一種條件下完全或幾乎完全受到抑制或預防。「幾乎完全」抑制係指抑制性百分比約為70%至99.9%，且「完全」抑制係達100%。例如，若一分子經描述為可「阻斷」至少二其他分子間之交互作用，表示其於一劑量依存方法中可以特定濃度完全或幾乎完全抑制該交互作用。

【0057】 用語「癌」於此係用以指稱一群細胞，其等表現出異常高程度之增殖與成長。癌係可為良性(亦指良性腫瘤)、癌前或惡性。癌細胞係可為固體癌細胞或白血病性癌細胞。用語「腫瘤」於此係用以指稱含有癌症之一個或多個細胞。用語「腫瘤成長」於此係用以指稱一個或多個細胞之增殖或成長，其等包含可導致尺寸或癌範圍相對增加之癌症。

【0058】 用語「嵌合」抗體係指一種抗體，其中重鏈與/或輕鏈之一部分係衍生自一特定來源或物種，而該重鏈與/或輕鏈其於部分係衍生自一不同來源或物種。

【0059】 抗體之「類別」(class)係指由其重鏈鎖具有之恆定結構域或恆定區之種類。共有五種主要抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且其等數種係可經區分為子類別(同型(isotype))，例如IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁及IgA₂。免疫球蛋白對應於不同類別之重鏈恆定結構域係分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。

【0060】 「結合」至少一進一步治療性藥劑施用，係包含同時(共同)以及以任何順序連續(接續)施用。

【0061】 用語「細胞毒性劑」(cytotoxic agent)於此係用以指稱一

物質，其可抑制或預防細胞機能與/或導致細胞死亡或毀滅。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素(radioactive isotope)(例如 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 與放射性同位素銻(Lu))；化學療法藥劑或藥物(例如胺甲蝶呤(methotrexate)、阿黴素(adriamycin)、長春花生物鹼(vinca alkaloid)(長春新鹼(vincristine))、長春鹼(vinblastine)、依托泊苷(etoposide))、多柔比星(doxorubicin)、威克瘤(melphalan)、絲裂黴素C(排多癌C)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他嵌入劑(intercalating agent))；成長抑制劑；酵素與其片段，例如溶核酶(nucleolytic enzyme)；抗體；毒素，例如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源之酵素活性毒素，包括其等之片段與/或變體；以及後續揭露之各種抗腫瘤或抗癌藥劑。

【0062】藥劑之「效用功能」(effector function)，係指可歸屬為一抗體Fc區之生物活動，其係隨抗體同型而改變。抗體效用功能之範例包含：結合C1q以及補體依賴之細胞毒性(CDC)；結合Fc受體；抗體依賴之細胞介導細胞毒性(ADCC)；吞噬作用(phagocytosis)；細胞表面受體(例如B細胞受體)向下調節；以及B細胞活性化。

【0063】藥劑如藥物配方(pharmaceutical formulation)之「有效用量」(effective amount)，係指為達到期望療效或預防結果而於必須其間之一有效用量之劑量。

【0064】用語「Fc區」(Fc region)於此係用以定義包含恆定區至少一部份之免疫球蛋白重鏈之C端。該用語包含固有序列Fc區以及變體Fc區。於某些實施例中，一人源IgG重鏈Fc區係自Cys226或Pro230延伸至該重鏈之羧基端(carboxyl-terminus)。然而，該Fc區之C端離胺酸(Lys447)

係可或可不表現(於本段中之編號係根據EU編號系統，亦稱為EU索引，如Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第五版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所述)。

【0065】「骨架」、「骨架區」或「FR」係指與高變區(HVR)殘基不同之可變結構域殘基。一可變結構域之FR一般係具有四個FR結構域：FR1、FR2、FR3及FR4。依此，HVR及FR序列一般係出現於HV(或VL)之下列序列中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0066】用語「全長抗體」、「完整抗體」(intact antibody)及「無損抗體」(whole antibody)於此係可替換用以指稱一抗體，其具有實質上與天然抗體結構相同之結構，或具有包含於此所述Fc區之重鏈者。

【0067】用語「宿主細胞」、「宿主細胞系」與「宿主細胞培養」係可交替使用以指稱受引入外生核酸(exogenous nucleic acid)之細胞，包括此等細胞之後代。宿主細胞包含「轉型體」(transformants)及「經轉型細胞」(transformed cells)，其包含原始經轉型細胞及自其衍生之後代，且不將傳代次數納入考量。後代之核酸內容係可非為完全與親代細胞相同，並可包含突變體。於此係包含初始轉型後細胞中經篩選或選擇之具有相同機能或生物作用之突變體後代。

【0068】「人源抗體」(human antibody)係指其包含一胺基酸序列，其可對應於由人類或人類細胞或衍生自非人類來源並可利用人類抗體基因組庫(repertoire)或其他人源抗體編碼序列之一抗體序列。此人源抗體之定義特別排除包含非人源抗原結合殘基之人源化抗體。

【0069】用語「可變區」(variable region)或「可變結構域」

(variable domain)係指一抗體中參與將該抗體與抗原結合之重鏈或輕鏈之結構域。一天然抗體之該重鏈與輕鏈(分別為VH及VL)之可變結構域一般係具有相似結構，各結構域包含四個經保留之骨架區(FR)以及三個高變區(HVR)。(參照如Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)。)一單一VH或VL結構域係足以賦予抗原結合之明確性。再者，結合一特定抗原之抗體，係可利用來自結合該抗原之一抗體之VH或VL結構域所分離，以分別篩選互補之VL或VH結構域選擇庫。參照如Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991)。

【0070】「人類共有骨架」(human consensus framework)係為一骨架，其代表一人源免疫球蛋白VL或VH骨架序列選擇中最普遍發生之胺基酸殘基。一般而言，人源免疫球蛋白VL或VH骨架序列選擇係取自可變結構域序列之子族群。一般而言，該序列子族群係為如Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3中所述之子族群。於某些實施例中，對於該VL，該子族群係為如Kabat et al.前述文獻所述之子族群kappa I。於某些實施例中，對於該VH，該子族群係為如Kabat et al.前述文獻所述之子族群III。

【0071】用語「高變區」或「HVR」於此係用以指稱一抗體可變結構域中序列(「互補性決定區」或「CDR」)高度可變以及/或形成以結構定義環(「高變環」(hypervariable loop))以及/或包含抗原接觸殘基(「抗原接觸」(antigen contact))之各區。一般而言，抗體包含六個HVR：三者位於VH中(H1、H2、H3)，而三者位於VL中(L1、L2、L3)。

【0072】「免疫複合體(immunoconjugate)係為一抗體共軛於至少一異源分子(heterologous molecule)，其包括但不限於一細胞毒性劑。

【0073】「個體」或「主體」係指一哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴化動物(例如乳牛、綿羊、貓、狗與馬)、靈長類(例如人類與非人類靈長類如猴子)、兔子與嚙齒類(例如小鼠與大鼠)。於某些實施例中，該個體或主體係為人類。

【0074】「分離」(isolate)抗體係為其自天然環境成分中分離者。於某些實施例中，一抗體係經純化至例如以電泳(electrophoretic)(例如 SDS-PAGE、等電位聚焦(IEF)、毛細管電泳(capillary electrophoresis))或色譜分析法(chromatographic)(例如離子交換或反相色譜法(reverse phase HPLC))所測定純度大於95%或99%。欲檢視估算抗體純度之方法，請參照如Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。

【0075】用語「單株抗體」於此係用以指稱自實質上同質之抗體群體所取得之抗體，即，包含該群體之抗體個體係為相同以及/或結合相同表位(epitope)，可能之變體抗體係排除在外，例如，具有天然發生之突變或在單株抗體製備過程中所產生者，此等變體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定簇(表位)之不同抗體的多株抗體製備相反，單株抗體製備中之各單株抗體係針對抗原上之單一決定簇(determinant)。因此，修飾語「單株」表示抗體之特徵是自實質上同質之抗體群體所獲得，且不應解釋為需要通過任何特定方法產生該抗體。例如，根據本發明使用之單株抗體係可透過多種技術製備，包括但不限於融合瘤(hybridoma)方法、重組DNA方法、噬菌體展示方法，以及利用含有全部或部分人源免疫球蛋白基因座之轉基因動物的方法，此等方法與製備單株抗體之其他範例方法

係如此所述。

【0076】「裸抗體」(naked antibody)係指一抗體未經共軛至異源部分(例如細胞毒性部分)或以放射性示蹤(radiolabel)。裸抗體係可表現於藥物配方中。

【0077】「天然抗體」係指具有不同結構並天然存在之免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗體係為約150,000道爾頓(dalton)之異四聚體糖蛋白(heterotetrameric glycoprotein)，由兩條相同之輕鏈與兩條相同之二硫鍵連接之重鏈組成。自N端到C端，每條重鏈具有一可變區(VH)，也稱為可變重鏈結構域或重鏈可變結構域，並接續三個恆定結構域(CH1，CH2及CH3)。相似地，自N端到C端，每條輕鏈具有一可變區(VL)，也稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變結構域，並接續一恆定輕(CL)結構域。根據其恆定結構域之胺基酸序列，抗體之輕鏈係可經分配為兩種類型中的一種，稱為kappa(κ)與lambda(λ)。

【0078】相對於一參考多胜肽序列之「胺基酸序列同一性百分比(%)」係經定義為候選序列中之胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，並於必要時先行校準序列並納入間隙，藉以達成最大之序列同一性百分比，而不考慮保留任何取代作為序列同一性之一部分。用以測定胺基酸序列同一性百分比之校準作業，係可以本領域技術範圍內的各種方式實現，例如，使用可公開取得之電腦軟體，例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體。本領域技術人員可決定用於校準序列之適當參數，包括在所比較序列之全長上實現最大比對校準之任何演算法。然而，為達本文目的，胺基酸序列同一性數值之%係使用序列比對電腦程式ALIGN-2所產生。ALIGN-2序列比對電腦程式係由

Genentech, Inc所編寫，且源碼已經在郵遞區號 20559美國華盛頓特區之著作權局(Copyright Office)中以用戶文檔提交，其在美國著作權登記號TXU510087下註冊。ALIGN-2程式係可自加州南舊金山之Genentech公司公開獲得，或可自源碼編譯。ALIGN-2程式應以在UNIX作業系統上，包括數位UNIX V4.0D之用途進行編譯。所有序列比對參數均由ALIGN-2程序設置且不會改變。

【0079】 在使用ALIGN-2進行胺基酸序列比較的情況下，給定胺基酸序列A相較或相對於給定胺基酸序列B之對應胺基酸序列之胺基酸序列同一性%，或者對應於給定胺基酸序列B(可替代地表達為給定之胺基酸序列A具有或包含與給定胺基酸序列B之胺基酸序列同一性%)係計算如下：

100乘以分數 X/Y

其中X係為序列比對程序ALIGN-2在A和B比對中所得相同匹配之胺基酸殘基分數，且其中Y係為B中之胺基酸殘基總數。可理解為，當胺基酸序列A之長度不等於胺基酸序列B的長度時，A對於B之胺基酸序列同一性%不等於B對於A之胺基酸序列同一性%。除非另有說明，否則於此所述之胺基酸序列同一性%值係使用如前段所述ALIGN-2電腦程式所獲得。

【0080】 用語「藥物配方」或「藥品組合物」係指一調劑製備，其形式係可允許其中所含活性化成分之生物作用有效，且其中對於該配方所施用之主體不含具有不可接受之毒性的額外成分。

【0081】 「藥學上可接受載體」(pharmaceutically acceptable carrier)係指一藥物配方或組合物中除一活性成分外之成分，其對於主體無毒。一藥學上可接受載體包括但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0082】 於此所使用之「治療」(以及如「療程」或「療法」等文意變體)係指一臨床干預，其係期望以改變受治療個體之自然進程，並可經實施以達到預防目的或於臨床病理進程之間實施。治療之期望效果包括但不限於，預防疾病之發生或復發、緩解症狀、減低疾病之任何直接或間接病理結果、預防轉移、降低疾病進程速率、改善或緩和疾病狀態，以及緩解或改善預後。於某些實施例中，本發明之抗體係經用以延緩疾病發展或減緩病程。

【0083】 用語「載體」(vector)於此係用以只撐一核酸分子，其係可傳遞與其連結之另一核酸。該用語包括該載體係可為一自行複製之核酸，以及該載體係可經結合至其經於納入之宿主細胞之基因組中。特定載體係可引導其等所有效連結之核酸表現。此等載體於此係稱為「表現載體」(expression vector)。

II. 組合物及方法

【0084】 於此係提供抗CD112R抗體、組合物，其包含所述之抗體以及其等之使用方法。

A. 抗CD112R抗體範例

【0085】 下方序列表提供於此所述及所主張抗體某些實施例之序列。

【0086】 於某些實施例中，經提供之抗體係可結合CD112R，以及/或阻斷CD112R對CD112之結合，以及/或促進T細胞及自然殺手細胞之活性化。於某些實施例中，經提供之抗體係可結合CD112R。於某些實施例中，經提供之抗體係可阻斷CD112R對CD112之結合。於某些實施例中，經提供之抗體係可促進CD226、T細胞，以及/或自然殺手細胞之活性化。

【0087】對於如T細胞及自然殺手細胞上CD112R與CD112間之結合之抑制效果，係可藉由測量在具有或缺乏該抗體時，對於CD112R所結合之細胞間之結合之抑制效果所測定。

【0088】於此係提供可特定結合CD112R之抗體。

【0089】於某些實施例中，該等抗體係結合人源CD112R。

【0090】於某些實施例中，該等抗體係結合人源CD112R，並阻斷人源CD112R對於人源CD112之交互作用。於某些實施例中，該等抗體係結合人源CD112R，並阻斷人源CD112R對於人源CD112之交互作用，但並未阻斷小鼠CD112R對小鼠CD112之交互作用。於某些實施例中，該等抗體係結合人源CD112R，並阻斷人源CD112R對於人源CD112之交互作用，但並未阻斷小鼠CD112R對含有抗體32、33、34、35及36之小鼠CD112之交互作用。

【0091】於某些實施例中，一CD112抗體包含一重鏈可變區(「VH」)，其包含於此所述任何CD112R抗體之VH CDR1、CDR2與/或CDR3(例如抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36)。

【0092】於某些實施例中，一CD112抗體包含一VH，其包含於此所述任何CD112R抗體之VH CDR1、CDR2與/或CDR3，以及一VL，其包含於此所述任何CD112R抗體之CDR1、CDR2與/或CDR3。於某些實施例中，一CD112抗體包含一VH，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一者之VH CDR1、CDR2與/或CDR3，以及一VL，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一者之VL CDR1、

CDR2與/或CDR3，其中VH CDR及VL CDR係可選擇性取自相同抗體殖株。

【0093】 於某些實施例中，係提供包含下數之抗體：

(a) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；或

(b) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 101之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含SEQ ID NO: 102之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 103之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 104之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 105之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 106之胺基酸序列；或

(c) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 201之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含SEQ ID NO: 202之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 203之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 205之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列；或

(d) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 301之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含SEQ ID NO: 302之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 303之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 304之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 305之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 306之胺基酸序列；或

(e) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 401之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 402之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 403之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 404之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 405之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 406之胺基酸序列；或

(f) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 501之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 502之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 503之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 504之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 505之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 506之胺基酸序列；或

(g) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 601之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 602之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 603之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 604之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 605之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 606之胺基酸序列；或

(h) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 701之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 702之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 703之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 704之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 705之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 706之胺基酸序列；或

(i) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 801之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 802之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 803之胺基酸序列；並具有或不具有(d) LCDR1，其包含

SEQ ID NO: 804之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 805之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 806之胺基酸序列；或

(j) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 901之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 902之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 903之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 904之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 905之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 906之胺基酸序列；或

(k) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 1001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 1002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 1003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 1004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 1005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 1006之胺基酸序列；或

(l) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 2001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 2002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 2003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 2004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 2005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 2006之胺基酸序列；或

(m) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 3001之胺基酸序列；(b) HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 3002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含SEQ ID NO: 3003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 3004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 3005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 3006之胺基酸序列；或

(n) (a) HCDR1，其包含SEQ ID NO: 4001之胺基酸序列；(b)

HCDR2，其包含 SEQ ID NO: 4002之胺基酸序列；(c) HCDR3，其包含 SEQ ID NO: 4003之胺基酸序列；(d) LCDR1，其包含SEQ ID NO: 4004之胺基酸序列；(e) LCDR2，其包含SEQ ID NO: 4005之胺基酸序列；以及(f) LCDR3，其包含SEQ ID NO: 4006之胺基酸序列。

【0094】 於某些實施例中，係提供一CD112R抗體，其包含一VL，其具有於此所述CD112R抗體任一者之VL CDR1、CDR2及CDR3。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL，其具有抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36中任一者之VL CDR1、CDR2與/或CDR3

【0095】 於某些實施例中，一CD112R抗體係可包含：

(a) 一VH，其包含抗體殖株號碼2之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼2之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(b) 一VH，其包含抗體殖株號碼5之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼5之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(c) 一VH，其包含抗體殖株號碼44之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼44之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(d) 一VH，其包含抗體殖株號碼58之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼58之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(e) 一VH，其包含抗體殖株號碼10之VH CDR1、CDR2及CDR3之

胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼10之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(f) 一VH，其包含抗體殖株號碼38之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼38之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(g) 一VH，其包含抗體殖株號碼15之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼15之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(h) 一VH，其包含抗體殖株號碼35之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼35之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(i) 一VH，其包含抗體殖株號碼47之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼47之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(j) 一VH，其包含抗體殖株號碼46之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼46之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(k) 一VH，其包含抗體殖株號碼32之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼32之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(l) 一VH，其包含抗體殖株號碼33之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼33之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(m) 一VH，其包含抗體殖株號碼34之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼34之VL CDR1、CDR2及CDR3；或

(n) 一VH，其包含抗體殖株號碼36之VH CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼36之VL CDR1、CDR2及CDR3。

【0096】 下述序列表提供特定經揭露抗體之重鏈及輕鏈可變區序列。

【0097】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH，其包含於此所述CD112R抗體任一者之VH胺基酸序列。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH胺基酸序列。

【0098】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH，但於該等互補性決定區(CDRs)外具有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如於CDRs外具有1、2、3、4或5個保留取代(conservative substitution)。於某些實施例中，一CD112R抗體包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH，但於該等互補性決定區(CDRs)外具有1、2、3、4或5個還原取代(reversion substitution)。

【0099】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH，但於VH序列之骨架區具有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代。於某些實施例中，一CD112R抗體包含抗體殖株號碼

2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH，但於VH序列之骨架區具有1、2、3、4或5個還原取代。

【0100】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含於此所述CD112R抗體任一者之VH及VL CDR，其中各CDR包含0、1、2或3個胺基酸添加、取代(例如保留取代)或刪減。

【0101】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH CDR1、CDR2及CDR3，其包含於此所提供CD112R抗體任一者之VH CDRs胺基酸序列，並且包含一VH，其與於此所述CD112R抗體任一者之VH係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH，其包含與抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之胺基酸序列。於某些實施例中，該抗體之VH與序列表所示VH序列之差異在於該VH序列之骨架區有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代。於某些實施例中，該抗體之VH與序列表所示VH序列之差異在於該VH序列骨架區具有1、2、3、4或5個還原取代。

【0102】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH，其係由於此提供之CD112R抗體中任一者之VH胺基酸序列所構成。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH，其係由抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH胺基酸序列所構成。

【0103】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL，其包含於此所提供CD112R抗體任一者之VL胺基酸序列。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VL胺基酸序列。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL CDR1、CDR2及CDR3，其等包含於此所提供CD112R抗體任一者之VL CDRs胺基酸序列，並且包含一VL，其與於此所提供CD112R抗體任一者之VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL，其包含與抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VL為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之胺基酸序列。於某些實施例中，該抗體之VL與序列表所示VL序列之差異在於該VL序列之骨架區有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代。於某些實施例中，該抗體之VL與序列表所示VL序列之差異在具有1、2、3、4或5個還原取代。

【0104】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL，其係由於此提供之CD112R抗體中任一者之VL胺基酸序列所構成。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VL，其係由抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VL胺基酸序列所構成。

【0105】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH，其包含於此所提供之CD112R抗體任一者之VH胺基酸序列，並包含一VL，其包含於此所提供CD112R抗體任一相同者之VL胺基酸序列。於某些實施例中，一

CD112R抗體包含一VH，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH胺基酸序列，並包含一VL，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VL胺基酸序列，其中該VH及VL可選擇性取自相同抗體殖株號碼。

【0106】於某些實施例中，該抗體之VH係取自抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者，但該VH序列之骨架區中具有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代，且該VL係取自上述任一相同抗體。然而，於特地實施例中，該抗體之VH係取自抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者，但該VH序列之骨架區中具有1、2、3、4或5個取代。

【0107】於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH及VL，其等包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH及VL。

【0108】於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH CDR1、CDR2及CDR3，其等包含於此所提供CD112R抗體任一者之VH CDRs胺基酸序列，以及一VL CDR1、CDR2及CDR3，其等包含於此所提供CD112R抗體任一者之VL CDRs胺基酸序列，並亦包含一VH及VL，其等各與於此所提供之CD112R抗體任一者之對象VH及VL為至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%相同。於某些實施例中，該抗體之VH及VL與序列表所示VH及VL序列之差異在於該等序列之骨架區有1、2、3、4或5

個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代，或例如1、2、3、4或5個還原取代。

【0109】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH及VL，其等係由於此提供之CD112R抗體中任一者之VH及VL胺基酸序列所構成。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一VH及VL，其等係個別由抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之VH及VL胺基酸序列所構成。

【0110】 一CD112R抗體係可包含：

- (a) 一VH，其包含抗體殖株號碼2之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼2之VL之胺基酸序列；或
- (b) 一VH，其包含抗體殖株號碼5之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼5之VL之胺基酸序列；或
- (c) 一VH，其包含抗體殖株號碼44之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼44之VL之胺基酸序列；或
- (d) 一VH，其包含抗體殖株號碼58之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼58之VL之胺基酸序列；或
- (e) 一VH，其包含抗體殖株號碼10之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼10之VL之胺基酸序列；或
- (f) 一VH，其包含抗體殖株號碼38之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼38之VL之胺基酸序列；或
- (g) 一VH，其包含抗體殖株號碼15之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼15之VL之胺基酸序列；或
- (h) 一VH，其包含抗體殖株號碼35之VH之胺基酸序列，以及一

VL，其包含抗體殖株號碼35之VL之胺基酸序列；或

(i) 一VH，其包含抗體殖株號碼47之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼47之VL之胺基酸序列；或

(j) 一VH，其包含抗體殖株號碼46之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼46之VL之胺基酸序列；或

(k) 一VH，其包含抗體殖株號碼32之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼32之VL之胺基酸序列；或

(l) 一VH，其包含抗體殖株號碼33之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼33之VL之胺基酸序列；或

(m) 一VH，其包含抗體殖株號碼34之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼34之VL之胺基酸序列；或

(n) 一VH，其包含抗體殖株號碼36之VH之胺基酸序列，以及一VL，其包含抗體殖株號碼36之VL之胺基酸序列。

【0111】 一CD112R抗體係可包含：

(a) 一VH，其包含抗體殖株號碼2之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼2之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼2之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(b) 一VH，其包含抗體殖株號碼5之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼5之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼5之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(c) 一VH，其包含抗體殖株號碼44之VH CDRs，以及一VL，其

包含抗體殖株號碼44之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼44之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(d) 一VH，其包含抗體殖株號碼58之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼58之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼58之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(e) 一VH，其包含抗體殖株號碼10之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼10之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼10之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(f) 一VH，其包含抗體殖株號碼38之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼38之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼38之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(g) 一VH，其包含抗體殖株號碼15之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼15之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼15之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序

列；或

(h) 一VH，其包含抗體殖株號碼35之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼35之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼35之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(i) 一VH，其包含抗體殖株號碼47之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼47之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼47之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(j) 一VH，其包含抗體殖株號碼46之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼46之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼46之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(k) 一VH，其包含抗體殖株號碼32之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼32之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼32之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(l) 一VH，其包含抗體殖株號碼33之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼33之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼33之VH及VL係

為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(m) 一VH，其包含抗體殖株號碼34之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼34之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼34之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列；或

(n) 一VH，其包含抗體殖株號碼36之VH CDRs，以及一VL，其包含抗體殖株號碼36之VL CDRs，以及與抗體殖株號碼36之VH及VL係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之VH及VL胺基酸序列。

【0112】 於上述某些實施例中，該VH及/或VL於各物種序列間之差異可能在於具有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代。於某些實施例中，該VH係可包含1、2、3、4或5個還原取代。

【0113】 一CD112R抗體係可包含：

(a) 一VH，其由抗體殖株號碼2之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼2之VL所構成；或

(b) 一VH，其由抗體殖株號碼5之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼5之VL所構成；或

(c) 一VH，其由抗體殖株號碼44之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼44之VL所構成；或

- (d) 一VH，其由抗體殖株號碼58之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼58之VL所構成；或
- (e) 一VH，其由抗體殖株號碼10之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼10之VL所構成；或
- (f) 一VH，其由抗體殖株號碼38之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼38之VL所構成；或
- (g) 一VH，其由抗體殖株號碼15之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼15之VL所構成；或
- (h) 一VH，其由抗體殖株號碼35之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼35之VL所構成；或
- (i) 一VH，其由抗體殖株號碼47之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼47之VL所構成；或
- (j) 一VH，其由抗體殖株號碼46之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼46之VL所構成；或
- (k) 一VH，其由抗體殖株號碼32之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼32之VL所構成；或
- (l) 一VH，其由抗體殖株號碼33之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼33之VL所構成；或
- (m) 一VH，其由抗體殖株號碼34之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼34之VL所構成；或
- (n) 一VH，其由抗體殖株號碼36之VH胺基酸序列所構成，以及一VL，其由抗體殖株號碼36之VL所構成。

【0114】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含任何可變區以及/或

上述與本文他處所述抗體CDRs 1至3之可變區，例如於序列表中所示者。

【0115】 於某些實施例中，該CD112R抗體係為一IgG抗體，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體或其等於下方所示之經修改型態。於某些實施例中，該恆定區係具有效用功能，而於某些實施例中，該恆定區不具效用。

【0116】 於某些實施例中，一CD112R抗體包含一重鏈(HC)，其包含於此所提供CD112R抗體任一者之重鏈胺基酸序列。於某些實施例中，一CD112R抗體包含一重鏈，其包含抗體殖株號碼2、5、44、58、10、38、15、35、46、47、32、33、34或36任一者之重鏈胺基酸序列。

【0117】 於某些實施例中，一CD112R抗體係可包含：

(a) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼2之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼2之輕鏈胺基酸序列；或

(b) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼5之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼5之輕鏈胺基酸序列；或

(c) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼44之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼44之輕鏈胺基酸序列；或

(d) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼58之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼58之輕鏈胺基酸序列；或

(e) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼10之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼10之輕鏈胺基酸序列；或

(f) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼38之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼38之輕鏈胺基酸序列；或

(g) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼15之重鏈胺基酸序列，以及一輕

鏈，其包含抗體殖株號碼15之輕鏈胺基酸序列；或

(h) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼35之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼35之輕鏈胺基酸序列；或

(i) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼47之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼47之輕鏈胺基酸序列；或

(j) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼46之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼46之輕鏈胺基酸序列；或

(k) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼32之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼32之輕鏈胺基酸序列；或

(l) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼33之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼33之輕鏈胺基酸序列；或

(m) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼34之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼34之輕鏈胺基酸序列；或

(n) 一重鏈，其包含抗體殖株號碼36之重鏈胺基酸序列，以及一輕鏈，其包含抗體殖株號碼36之輕鏈胺基酸序列。

【0118】 一CD112R抗體係可包含：

(a) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼2之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼2之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼2之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(b) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼5之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼5之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼5之HC及

LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(c) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼44之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼44之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼44之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(d) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼58之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼58之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼58之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(e) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼10之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼10之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼10之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(f) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼38之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼38之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼38之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(g) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼15之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼15之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼15之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(h) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼35之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼35之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼35之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(i) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼47之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼47之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼47之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(j) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼46之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼46之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼46之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(k) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼32之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼32之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼32之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至

少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(l) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼33之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼33之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼33之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(m) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼34之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼34之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼34之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列；或

(n) 一重鏈(HC)，其包含抗體殖株號碼36之HC CDR，以及一輕鏈(LC)，其包含抗體殖株號碼36之LC CDRs，以及與抗體殖株號碼36之HC及LC 係為至少90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少99%相同之HC及LC胺基酸序列。

【0119】於上述某些實施例中，該HC及/或LC於各物種序列間之差異可能在於具有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個保留取代。於上述某些實施例中，該HC及/或LC於各物種序列間之差異可能在於具有1、2、3、4或5個胺基酸取代，例如1、2、3、4或5個還原取代。

1.具有共同結構與功能特徵之抗體類別範例

【0120】於某些實施例中，係提供抗CD112R抗體。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體共同具有特定結構與/或功能特徵。於某些實施例中，該等抗體之類別包含其等之親代抗體與親和力成熟變體。抗體類別範例之一包括但不限於，親代殖株32，以及其親和力成熟變體。於某些實施例中，該等親和力成熟變體包含抗體33、34、35及36。於某些實施例中，該等親和力成熟變體包含與抗體32、33、34、35及36相比具有保留取代之抗體。

a. 抗體類別範例之結構特徵

【0121】於某些實施例中，該等抗CD112R抗體共同具有結構特徵，例如圖14及15中所示者。當於此描述抗體之一「類別」或「類別成員」時，應理解描述一單一抗CD112R抗體或多個抗CD112R抗體之實施例係經涵蓋/預想於此。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體包含相同之HCDR3。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體包含相同之LCDR1。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體包含相同之LCDR2。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體包含相同之LCDR3。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體包含相同之HCDR3以及相同之LCDR1、LCDR2以及/或LCDR3。於某些實施例中，該等抗CD112R抗體包含HCDR3，其包含SEQ ID NO: 1003之胺基酸序列，以及/或LCDR1，其包含SEQ ID NO: 1004之胺基酸序列，以及/或LCDR2，其包含SEQ ID NO: 1005之胺基酸序列，以及/或LCDR3，其包含SEQ ID NO: 1006之胺基酸序列。

【0122】於某些實施例中，該等抗體類別之各成員包含重鏈骨架區，其包含SEQ ID NOs: 1007、1008、1009及1010之胺基酸序列。於某些實施例中，該等抗體類別之各成員包含與SEQ ID NO: 1012之胺基酸序

列為至少90%、至少 91%、至少 92%或至少 93%相同之重鏈可變區胺基酸序列，其中相對於SEQ ID NO: 1012之任何及所有序列變化係於HCDR1 與/或HCDR2之中。於某些實施例中，該等抗體類別之各成員包含輕鏈骨架區，其包含SEQ ID NOs: 1013、1014、1015及1016之胺基酸序列。於某些實施例中，該等抗體類別之各成員包含SEQ ID NO: 1018之輕鏈可變區胺基酸序列。

【0123】 抗體範例類別之成員係可包含HCDR1及HCDR2之胺基酸序列之某些變化。於某些實施例中，該等抗體類別各成員包含HCDR1，其包含SEQ ID NO: 1001之胺基酸序列，或於SEQ ID NO: 1001位置4、5與/或6具有1、2或3個胺基酸改變之SEQ ID NO: 1001胺基酸序列。於某些實施例中，該等抗體類別包含HCDR1，其包含SEQ ID NO: 1001之胺基酸序列，其中於SEQ ID NO: 1001、2001、3001、4001及圖14所示701間各有不同之位置具有1、2或3個胺基酸改變。於某些實施例中，該等1、2或3個胺基酸改變中至少一者係非為保留取代。於某些實施例中，該等1、2或3個胺基酸改變中至少一者係為保留取代。於某些實施例中，該等抗體類別成員之一包含HCDR1，其包含SEQ ID NO: 2001、3001、701或4001之胺基酸序列。

【0124】 於某些實施例中，該等抗體類別之各成員包含HCDR2，其包含SEQ ID NO: 1002之胺基酸序列，或於SEQ ID NO: 1002位置1、3、5、6與/或8具有1、2、3、4或5個胺基酸改變之SEQ ID NO: 1002胺基酸序列。於某些實施例中，該等抗體之類別包含HCDR2，其包含SEQ ID NO: 1002之胺基酸序列，其中於SEQ ID NO: 1002、2002、3002、4002及圖14所示702間各有不同之位置具有1、2、3、4或5個胺基酸改變。於

某些實施例中，該等1、2、3、4或5個胺基酸改變係非為保留取代。於某些實施例中，該等1、2、3、4或5個胺基酸改變中至少一者係為保留取代。於某些實施例中，該等抗體類別成員之一包含HCDR2，其包含SEQ ID NO: 2002、3002、702或4002之胺基酸序列。

【0125】 於某些實施例中，該等抗體類別之各成員包含相同之重鏈及輕鏈骨架區。

b. 抗體類別範例之功能特徵

【0126】 於某些實施例中，係提供抗CD112R抗體，其中該等抗體係共同具有一特殊技術效果，可結合人源CD112R、阻斷人源CD112R對CD112之交互作用，並且不會阻斷小鼠CD112R對CD112之交互作用。於某些實施例中，該等抗體之一類別之各成員係結合至人源CD112R並阻斷人源CD112及人源CD112R間之結合交互作用。於某些實施例中，該等抗體類別之各成員不會阻斷小鼠CD112及小鼠CD112R間之結合交互作用。雖然該等抗體類別之成員不會阻斷小鼠CD112及小鼠CD112R間之交互作用，但該等抗體類別之成員係可部分抑制小鼠CD112及小鼠CD112R間之結合交互作用，或不會抑制小鼠CD112及小鼠CD112R間之結合交互作用。於某些此等實施例中，並無該等抗體類別之成員會抑制小鼠CD112R及小鼠CD112間之交互作用超過50%。於某些實施例中，該等抗體類別各成員至少對可溶小鼠CD112R表現出某些結合作用。於某些實施例中，該抗體係為全人源或人源化。於某些實施例中，該等抗體類別各成員係可結合人源CD112R上之相同表位。

2. 抗體片段

【0127】 於某些實施例中，於此所提供之一抗體係為一抗體片段。

抗體片段包括但不限於Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv及scFv片段，以及下述其他片段。欲檢視特定抗體片段，請參照Hudson et al. *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。欲檢視scFv片段，請參照如Pluckthün，收錄於*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)；亦參照WO 93/16185；以及美國專利號5,571,894 與5,587,458。關於對包含結合表位殘基並且於體內半衰期(half-life)內增加之挽救受體(salvage receptor)之Fab及F(ab')₂片段之探討，請參照美國專利號5,869,046。

【0128】 雙體係為具有二價或雙重特異性之兩個抗原結合位的抗體片段。參照例如EP 404,097、WO 1993/01161、Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)以及Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。於Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003)中亦有描述三體(triobody)及四體(tetrabody)。

【0129】 單結構域抗體係為包含一抗體所有或部分重鏈可變結構域或所有或部分輕鏈可變結構域之抗體片段。於某些實施例中，一單結構域抗體係為一人源單結構域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參照如美國專利號6,248,516 B1)。

【0130】 於此所述之抗體片段係可以各種技術製成，包括但不限於一完整抗體之蛋白分解消化(proteolytic digestion)，以及透過重組宿主細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*)或噬菌體)。

3. 多重特異性抗體

【0131】 於某些實施例中，於此所提供一抗體係為一多重特異性抗體，例如一雙重特異性抗體。雙重特異性抗體係為單株抗體，其係具有對

兩個不同部位之結合特異性。於某些實施例中，該特異性其中一者係針對CD112R，另一者係針對任何另一抗原。於某些實施例中，該特異性其中一者係針對CD112R，另一者係針對獨立選自PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3、TIM-3、TIGIT、CD96、PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4、CD155、STING、CD47、CD39及IL-27中之一者(於雙重特異性情況下)或多者(於多重特異性情況下)。於某些實施例中，雙重特異性抗體係可結合於CD112R之兩個不同表位。雙重特異性抗體亦可經用以將細胞毒性劑局部化於表現CD112R之細胞。雙重特異性抗體係可經製備為全長抗體或抗體片段。

【0132】製造雙重特異性抗體之技術包括但不限於，具有不同特異性之兩免疫球蛋白重鏈-輕鏈對之重組共表現(recombinant co-expression)(參照Milstein and Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO 93/08829，以及Traunecker et al., *EMBO J.* 10: 3655 (1991))、以及「knob-in-hole」工程(參照如美國專利號5,731,168)。多重特異性抗體之製造，亦可透過靜電指向效應(electrostatic steering effect)製造抗體Fc-異二聚體分子(WO 2009/089004A1)達成；交聯至少二抗體或片段(參找如美國專利號4,676,980及Brennan et al., *Science*, 229: 81 (1985))；利用亮胺酸拉鏈(leucine zipper)製造雙重特異性抗體(參照如Kostelny et al., *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；利用「雙體」技術以製造雙重特異性抗體片段(參照如Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；以及利用單鏈Fv (sFv)二聚物(參照如Gruber et al., *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；以及製備如Tutt et al. *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所述之參重特異性抗體。

【0133】 於此亦包含經工程後並具有至少參著功能抗原結合位之抗體，包括「章魚抗體」(Octopus antibody)(參照如US 2006/0025576A1)。

【0134】 於此之抗體或片段亦包含一「雙效F抗體」(Dual Acting Fantibody)或「DAF」，其包含結合於CD112R與另一不同抗原之抗原結合位(例如參照US 2008/0069820)。

4. 抗體變體

【0135】 於某些實施例中，係涵蓋於此所提供抗體之胺基酸序列變體。例如，係可期望改善該抗體之結合親和力與/或其他生物特性。一抗體之胺基酸序列變體係可藉由於編碼該抗體之核苷酸序列中加入適當修改，或藉由胜肽合成製備而成。此等修改可包括例如於該抗體胺基酸序列中刪減以及/或插入以及/或取代殘基。可實施任何刪減、插入與取代以達成最終構造，因該最終構造具有期望之特性，例如結合抗原。

5. 取代、插入與刪減變體

【0136】 於某些實施例中，係提供具有至少一胺基酸取代之抗體變體。與取代性突變誘發(substitutional mutagenesis)相關位點包括HVRs及FRs。如表1所示之保留取代係為「取代範例」。係可將胺基酸取代加入一相關抗體中，並根據例如保留/改善抗原結合、降低免疫誘發，或改善ADCC或CDC等期望作用篩選產物。

【0137】 表1

原始殘基	取代範例	保留取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu

原始殘基	取代範例	保留取代
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; Norleucine	Leu
Leu (L)	Norleucine; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; Norleucine	Leu

胺基酸係可根據常見側鏈性質分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸(Norleucine)、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性疏水性：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；
- (6) 芳香族(aromatic)：Trp、Tyr、Phe。

【0138】 非保留取代將導致此等類別之一之成員交換為另一類別。

【0139】 改變作業(例如取代)係可於HVRs內執行，例如以改善抗體親和力。此等改變作業係可於HVRs「熱點」內執行，其係例如於細胞體成熟過程中經過高頻率突變之密碼子(condon)所編碼之殘基(參照如

Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))，以及/或接觸抗原之殘基，並檢測所形成變體VH或VL之結合親和力。透過建構以及自次級選擇庫中重新選擇之親和力成熟作用，係於如Hoogenboom et al.描述於 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。於親合力成熟作用之某些實施例中，係透過不同方法中任一者(例如易誤聚合酶連鎖反應(error-prone PCR)、鏈改組(chain shuffling)，或寡核苷酸定向突變誘發(oligonucleotide-directed mutagenesis))於經選擇之可變基因中加入多樣化以達到成熟。爾後係創建出一次級選擇庫。該選擇庫隨後係經篩選以辨別具有期望親和力之抗體變體。加入多樣化之另一方法包含HVR定向方法，其中數個HVR殘基(例如一次4至6個殘基)係經隨機化。參與抗原結合之HVR殘基係可經特定辨識，例如利用丙胺酸掃描突變誘發(alanine scanning mutagenesis)或建模(modeling)。通常係特別靶定CDR-H3及CDR-L3。

【0140】於某些實施例中，取代、插入或刪減作業係可發生於至少一HVRs中，其等長度足以使該等改變作業不會實質降低該抗體結合抗原之能力。例如，不會實質降低結合親和力之保留性改變(如於此所提供之保留取代)係可於HVRs中執行。此等改變作業係可例如位於接觸該等HVRs中殘基之抗原之外。於上述所提供變體VH及VL序列之某些實施例中，各HVR係可為未受改變，抑或含有不超過1、2或3個胺基酸取代。

【0141】用於辨識可能受靶定產生突變誘發之一抗體之有效方法，係稱為「丙胺酸掃描突變誘發」，如Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述。於此方法中，一殘基或目標殘基族群(如帶電殘基(charged residue)，例如arg、asp、his、lys以及glu)係經辨別並受

一中性或帶負電胺基酸(如丙胺酸或多聚丙胺酸(polyalanine))所取代，以測定該抗體與抗原之交互作用是否受到影響。進一步取代作業係可經加入至對於原始取代展現出功能敏感性之該等胺基酸位置。可替代或可額外地，用以辨別接觸點之一抗原-抗體複合物(antigen-antibody complex)之晶體結構係指向該抗體及抗原之間。此接觸點殘基及鄰近殘基係可作為取代之候選而受到靶定或消除。變體係可經篩選以測定其等是否含有期望性質。

【0142】 胺基酸序列插入作業係包含胺(amino-)端以及/或羧(carboxyl-)端融合，其等長度自一殘基至含有100個或更多殘基之多胜肽，以及單一或多個胺基酸殘基之序列間插入作用。端部插入作用之範例包括具有一N端甲硫胺醯基(methionyl)殘基之一抗體。該抗體分子之其他插入性變體包括與酶之抗體的N或C端融合(例如用於抗體導向酶前藥療法(ADEPT))或與隨該抗體血清半衰期增加之多胜肽融合。

6. 糖基化(Glycosylation)變體

【0143】 於某些實施例中，於此提供之一抗體係經改變以增加或降低該抗體糖基化之程度。對一抗體增加或減少糖基化位點係可透過改變該胺基酸序列輕易達成，藉以創造或消除至少一糖基化位點。

【0144】 於該抗體包含一Fc區之處，附接於其上之碳水化合物係可受到改變。由哺乳動物細胞所製造之原始抗體，一般係包含一支、雙觸角之寡糖(oligosaccharide)，其普遍係由一N連結(N-linkage)附接於該Fc區之CH2結構域之Asn297。參照如Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)所述。該寡糖係可包含不同碳水化合物，例如甘露糖(mannose)、N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖(galactose)以及唾液酸(sialic acid)，以

及附接於該雙觸角寡糖結構之「枝幹」(stem)中之GlcNAc上之鹿角藻糖(fucose)。於某些實施例中，係可對本發明一抗體中之寡糖進行修改作業，以創造具有特定改良性質之抗體變體。

【0145】 於某些實施例中係提供抗體變體，其等具有一缺少鹿角藻糖附接(直接或間接)於一Fc區之碳水化合物。例如，此等抗體中之鹿角藻糖量係可自1%至80%、自1%至65%、自5%至65%，或自20%至40%。鹿角藻糖之存在量係藉由計算Asn297上之糖鏈中之平均鹿角藻糖量相對於附接於Asn297(如複雜、混合與高甘露糖結構)之糖結構(glycostructure)之總量所測定，其係可藉由MALDI-TOF質譜法(mass spectrometry)所測量，例如於WO 2008/077546所描述者。Asn297係指約位於該Fc區位置297(Fc區殘基之EU編號系統)之天冬酰胺(asparagine)殘基；然而，由於抗體中之細微序列變化，Asn297亦可位於位置297之上游或下游約 ± 3 處，例如介於位置294及300之間。此種鹿角藻糖基化(fucosylation)變體係可具有改良之ADCC功能。參照如美國專利公開號US 2003/0157108(Presta, L.)、US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)所述。與「去鹿角藻糖基化」(defucosylated)或「缺鹿角藻糖」(fucose-deficient)抗體變體之公開案包括：US 2003/0157108、WO 2000/61739、WO 2001/29246、US 2003/0115614、US 2002/0164328、US 2004/0093621、US 2004/0132140、US 2004/0110704、US 2004/0110282、US 2004/0109865、WO 2003/085119、WO 2003/084570、WO 2005/035586、WO 2005/035778、WO2005/053742、WO2002/031140、Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)、Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614

(2004)。可製造去鹿角藻糖基化抗體之細胞株範例包括缺乏蛋白質糖基化之Lec13 CHO細胞(Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)、美國專利申請號US 2003/0157108 A1, Presta, L 以及WO 2004/056312 A1, Adams et al., 特指其範例11), 以及knockout細胞株, 例如阿法-1,6-鹿角藻糖轉移酶(alpha-1,6-fucosyltransferase)基因, *FUT8*, knockout CHO細胞(參照如Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)、Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006)以及WO2003/085107所述)。

【0146】抗體變體係進一步具有二分型寡糖 (bisected oligosaccharides), 例如其中一雙觸角寡糖係附接於受GlcNAc所二分之抗體之Fc區。此等抗體變體戲可具有經減低之鹿角藻糖基化以及/或改良之ADCC功能。此等抗體變體之範例, 係如於WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.)、美國專利號 6,602,684 (Umana et al.) 以及US 2005/0123546 (Umana et al.)中所描述。亦提供在附接於Fc區之寡糖中具有至少一半乳糖殘基之抗體變體。此等抗體變體戲可具有改良之CDC功能。此等抗體變體係如於WO 1997/30087 (Patel et al.)、WO 1998/58964 (Raju, S.)以及WO 1999/22764 (Raju, S.)中所描述。

7.Fc區變體

【0147】於某些實施例中, 係可於此所提供一抗體之Fc區中加入至少一胺基酸修改, 藉此產生一Fc區變體。該Fc區變體係可包含一人源Fc區序列(如一人源IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區), 其包含於至少一胺基酸位置之一胺基酸修改(例如取代)。

【0148】於某些實施例中, 本發明涵蓋具有某些但非全部效用功能

之一抗體變體，使其成為在該抗體於體內半衰期雖然重要，但特定效用功能(例如互補性與ADCC)並非必要或有害時之用途中之期望候選。係可執行體外與/或體內細胞毒性測定，以確認CDC之減少/削減以及/或ADCC活性。例如係可執行Fc受體(FcR)結合測定，以確保該抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。介導ADCC、自殺手細胞之初代細胞僅表現出FcγRIII，而單核細胞則表現出FcγRI, FcγRII and FcγRIII。造血細胞(hematopoietic cell)上所表現之FcR係經歸納於 Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)第464頁之表3中。以體外測定評估一相關分子ADCC活動之非限定性範例，係如美國專利號5,500,362(參照如Hellstrom, I. et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))以及Hellstrom, I et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)、5,821,337(參照Bruggemann, M. et al., *J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))所描述。或者，可採用非放射性測定方法(參照例如用於流式細胞儀(flow cytometry)之ACTITM非放射性細胞毒性測定(CellTechnology, Inc. Mountain View, CA、以及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒素測定(Promega, Madison, WI))。用於此等測定之效用細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。可替代或可額外地，相關分子之ADCC活動係可經體內評估，例如於 Clynes et al. *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)所揭露之動物模型中進行。亦可進行C1q結合測定，以確認該抗體無法結合C1q並因而缺乏CDC活性。參照如WO 2006/029879及WO 2005/100402中可結合C1q之C3c酵素結合免疫吸附分析法(ELISA)。為評估互補活性化，係可進行一CDC測定(參照例如 Gazzano-Santoro et al., *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)、Cragg,

M.S. et al., *Blood* 101:1045-1052 (2003), 以及 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, *Blood* 103:2738-2743 (2004))。亦可透過習知技藝方法進行 FcRn 結合以及體內清除率(clearance)/半衰期之判定(參照如 Petkova, S.B. et al., *Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0149】 效用功能經減弱之抗體包括 Fc 區殘基 238、265、269、270、297、327 及 329 中至少一者經取代者(美國專利號 6,737,056)。此等 Fc 變體包括於胺基酸位置 265、269、270、297 及 327 中至少兩者經取代之 Fc 突變，包括所稱為「DANA」Fc 突變，其殘基 265 及 297 係經取代為丙胺酸(美國專利號 7,332,581)。

【0150】 對於具有經改良或削減對 FcRs 結合之特定抗體變體已有其描述(參照如美國專利號 6,737,056、WO 2004/056312 以及 Shields et al., *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001))。

【0151】 於某些實施例中，一抗體變體包含一 Fc 區，其具有可改良 ADCC 之至少一胺基酸取代，例如於 Fc 區位置 298、333 與/或 334(EU 殘基編號)之取代。

【0152】 於某些實施例中，該等改變作業係實施於 Fc 區中，以造成(例如經改良或削減)C1q 結合與/或互補依賴細胞毒性(CDC)之改變，參照如美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 以及 Idusogie et al. *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000)所述。

【0153】 具有經提升半衰期抗體以及經改良對初生 Fc 受體(FcRn)結合性，負責 IgGs 自母體至胎兒轉移作業之抗體(Guyer et al., *J. Immunol.* 117:587 (1976) 以及 Kim et al., *J. Immunol.* 24:249 (1994))，係如 US2005/0014934A1 (Hinton et al.)所描述。該等抗體包含一 Fc 區，其中

具有至少一取代，其可改良Fc區對FcRn之結合。此等Fc變體包含於Fc區殘基：238、252、254、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434至少一者具有取代者，如Fc區殘基434之取代(如美國專利號7,371,826)。

【0154】 關於Fc區變體其他範例亦可參照Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)、美國專利號5,648,260、美國專利號5,624,821，以及WO 94/29351。

【0155】 於某些實施例中，係根據序列表提供一抗體，其中該同型體係為人源IgG1。於某些實施例中，係根據序列表提供一抗體其中該同型體係為人源IgG4。於某些實施例中，係根據序列表提供一抗體其中該同型體係為人源IgG4，其中於絲胺酸(serine)228具有一單一突變為脯胺酸(proline)(S228P)。

8. 半胱胺酸(Cysteine)經工程抗體變體

【0156】 於某些實施例中，係可期望創造半胱胺酸經工程抗體，例如「thioMantibodies」，其中一抗體之至少一殘基係經半胱胺酸殘基所取代。於特定實施例中，經取代殘基發生於該抗體可觸及位點(accessible site)。透過以半胱胺酸取代該等殘基，反應性硫醇基(thiol)係藉此經訂未於該抗體可觸及位點，並可用以將該抗體共軛至其他部分(moiety)，例如藥物部分或連結-藥物部分(linker-drug moieties)，以創造如此所述之一免疫複合體。於某些實施例中，下述殘基至少一者係可受半胱胺酸取代：輕鏈之V205(Kabat編號)、重鏈之A118(EU編號)，以及重鏈Fc區之S400(EU編號)。半胱胺酸經工程化抗體係可如美國專利號7,521,541之描

述所產生。

9. 抗體衍生物

【0157】 於某些實施例中，於此提供之一條可進一步經修改以含有額外非蛋白質性部分，其等係為習知技藝與且容易獲得。適合用於該抗體衍生化之部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限定性範例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇 (ethylene glycol)/ 丙二醇 (propylene glycol) 共聚物、羧甲基纖維素 (carboxymethylcellulose)、聚葡萄糖 (dextran)、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol)、聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone)、聚-1,3-二氧戊環 (poly-1, 3-dioxolane)、聚-1,3,6-三惡烷 (poly-1,3,6-trioxane)、乙烯/馬來酸酐共聚物 (ethylene/maleic anhydride copolymer)、聚胺酸 (polyaminoacid) (均聚物 (homopolymer) 或隨機共聚物)、以及聚葡萄糖或聚(乙基吡咯烷酮)) 聚乙二醇 (poly(n-vinyl pyrrolidone) polyethylene glycol)、丙二醇均聚物 (propylene glycol homopolymer)、環氧丙烷/環氧乙烷共聚物 (propylene oxide/ethylene oxide co-polymer)、聚氧乙烷化多元醇 (polyoxyethylated polyol) (例如甘油 (glycerol))、聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol) 及其混合物。聚乙二醇丙醛 (Polyethylene glycol propionaldehyde) 因其水中穩定性而於製造時具有優點。聚合物係可為任何分子重量，並可為分支或無分支。附接於該抗體之聚合物數量係可改變，而若附接有超過一聚合物，其等係可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化作用之聚合物數量以及/或種類，係可根據各種考量決定，其包括但不限於該抗體欲改良之特定性質或功能，例如無論可衍生之抗體是否將於特定條件下用於療法中。

【0158】於另一實施例中，係提供一抗體之複合體以及非蛋白質性部分，其等係可經選擇性暴露於輻射加熱。於某些實施例中，該非蛋白質性部分係為一奈米碳管((Kam et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。該輻射係可為任何波長，並包括但不限於不會傷害普通細胞之波長，但其可將該非蛋白質性部分加熱至一溫度，以殺死最接近該抗體非蛋白質性部分之細胞。

B. 重組方法

【0159】抗體係可藉由重組方法與組合物所製造，例如於美國專利號4,816,567所描述。於某些實施例中，係提供於此所述可編碼一抗CD112R之經分離核酸。此種核酸係可編碼一胺基酸序列，其包含該VL與/或包含該抗體VH之一胺基酸序列(例如鋼抗體輕鏈與/或重鏈)。於進一步實施例中，係提供包含該核酸之至少一載體(如表現載體)。於一此種實施例中，一宿主細胞系包含(例如經其所轉變)：(1)一載體，其包含一核酸，其係編碼一胺基酸序列，包含該抗體之VL以及包含該抗體VH之一胺基酸序列，或(2)一第一載體，其包含一核酸，其編碼一胺基酸序列，包含該抗體之VL，以及一第二載體，其包含一核酸，其編碼一胺基酸序列，包含該抗體之VH。於某些實施例中，該宿主細胞係為真核(eukaryotic)，例如一中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞(lymphoid cell)(如Y0、NS0、Sp20細胞)。於某些實施例中，係提供一種製造抗CD112R抗體之方法，其中該方法包含於適合表現該抗體條件下培養一宿主細胞，其包含編碼如上所述該抗體之核酸，並選擇性自該宿主細胞(或宿主細胞培養培養基)取回該抗體。

【0160】對於一抗CD112R抗體之重組製造，編碼一抗體之核酸，

例如於上所描述者，係經分離並插入至少一載體中，以進一步克隆(cloning)與/或表現於一宿主細胞中。此種核酸係容易利用傳統程序經分離並定序(例如利用可特定結合至編碼該抗體中鏈級輕鏈之基因之寡聚核苷酸探針(oligonucleotide probe))。

【0161】 適合克隆或表現抗體編碼載體之宿主細胞包括於此所述之原核(prokaryotic)或真核細胞。例如，抗體係可於一細菌中製造，尤其當不需要糖基化作用與Fc效用功能時。對於抗體片段與多胜肽在細菌中之表現，可參照盧美國專利號5,648,237, 5,789,199及5,840,523。(亦參照Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254，其描述抗體片段於大腸桿菌中之表現。)於表現後，該抗體係可自塗抹於可溶性片段中之該細菌細胞分離，並經進一步純化。

【0162】 除原核細胞外，真核微生物例如核絲狀真菌或酵母，對於抗體編碼載體係為適合克隆或表現之宿主，包括其糖基化通道經過「人源化」之真菌或酵母株，以使一抗體之製造或成具有部分或全人源糖基化模型。參照Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)以及 Li et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0163】 適合表現糖基化抗體之宿主細胞，亦可衍生自多細胞生物(無脊椎動物及脊椎動物)。無脊椎動物細胞之範例包括植物與昆蟲細胞。多種桿狀病毒株(baculoviral strain)係經辨識，其係可用以與昆蟲細胞連接，由其係用於草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)細胞之轉染。

【0164】 植物細胞培養亦可作為宿主細胞使用，參照美國專利號5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978以及6,417,429(描述用於在

基因轉職植物中製造抗體之PLANTIBODIES™技術)。

【0165】 脊椎動物細胞亦可作為宿主細胞使用。例如，經適應以於懸浮液中成長之哺乳動物細胞系係可為有用。其他有用哺乳宿主細胞系範例係為由SV40(COS-7)所轉變之猴子腎臟CV1系、人類胚胎腎臟系(如於Graham et al., *J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所述之293或293)、幼體倉鼠腎臟細胞(BHK)、小鼠塞爾托利氏細胞(sertoli cell)(如於Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)所述之TM4細胞)、猴子腎臟細胞(CV1)、非洲綠猴腎臟細胞(VERO-76)、人類子宮頸癌細胞(HELA)、犬類腎臟細胞(MDCK)、大鼠肝細胞(BRL 3A)、人類肺臟細胞(W138)、人類肝臟細胞(Hep G2)、小鼠乳房腫瘤(MMT 060562)、如Mather et al., *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)所述之TRI細胞、MRC 5細胞，以及FS4細胞。其他有用哺乳動物宿主細胞系包括中國倉鼠卵巢細胞，包括DHFR⁻CHO細胞(Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))，以及骨髓癌細胞系，例如Y0, NS0及Sp2/0。欲檢視適合製造抗體之哺乳動物宿主細胞系，參照如Yazaki and Wu, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)。

C. 免疫複合體(Immunoconjugates)

【0166】 本發明意提供免疫複合體，其包含於此所述之一抗CD112R抗體，其共軛於至少一其他治療劑或放射性同位素。

【0167】 於另一實施例中，一免疫複合體包含於此所述之一抗體，其經共軛於放射性原子以形成一放射性複合體(radioconjugate)。數種放射性同位素系可用於放射性複合體之製造。範例包括At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰,

Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} 以及放射性同位素鐳(Lu)。當放射性複合體用於檢測時，其係可包含用於閃爍圖研究(scintigraphic study)之一放射性原子，例如tc99m或I123，或用於核磁共振(NMR)成像(亦可為磁共振造影，MRI)之一自旋標示(spin label)，例如碘-123(iodine-123)、碘-131(iodine-131)、銦-111(indium-111)、氟-19(fluorine-19)、碳-13(carbon-13)、氮-15(nitrogen-15)、氧-17(oxygen-17)、釷(gadolinium)、錳(manganese)或鐵(iron)。

【0168】一抗體之複合體係可利用不同雙官能蛋白質耦合劑(bifunctional protein coupling agent)，例如N-琥珀酰亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio) propionate，SPDP)、琥珀酰亞胺基-4-(N-馬來酰亞胺甲基)環己烷-1-羧酸酯(succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl) cyclohexane-1-carboxylate，SMCC)、亞胺基四氫噻吩(iminothiolane，IT)、亞胺酸酯之雙功能衍生物(bifunctional derivatives of imidoesters)(如己二酸二甲酯鹽酸鹽(dimethyl adipimidate HCl))、活性酯(active esters)(如辛二酸二琥珀酰亞胺酯(disuccinimidyl suberate))、醛類(aldehydes)(如戊二醛(glutaraldehyde))、雙疊氮基化合物(bis-azido compounds)(如雙(對-疊氮基苯甲酰基)己二胺(bis (p-azidobenzoyl) hexanediamine))、雙重疊氮基衍生物(bis-diazonium derivatives)(如雙-(對-重氮基苯甲酰基)-乙二胺(bis-(p-diazoniumbenzoyl)-ethylenediamine))、二異氰酸酯(diisocyanates)(如甲苯2,6-二異氰酸酯(toluene 2,6-diisocyanate)) and 雙活性氟化合物(bis-active fluorine compounds)(如1,5-二氟-2,4-二硝基苯(1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene))。例如係可如 Vitetta et al., *Science*

238:1098 (1987)所描述製備蓖麻毒蛋白免疫毒素(ricin immunotoxin)。碳-14-標記之1-異硫氰酸基苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸(Carbon-14-labeled 1-isothiocyanatobenzyl-3-methyldiethylene triaminepentaacetic acid, MX-DTPA)係為螯合劑(chelating agent)範例，用於將放射性核苷酸(radionucleotide)共軛至該抗體。參照WO94/11026。該連接子(linker)係為一「可分解連接子」，其可促進細胞毒素藥物於細胞中釋放。例如，係可使用一酸易變(acid-labile)連接子、肽酶敏感(peptidase-sensitive)連接子、光易變(photolabile)連接子、二甲基(dimethyl)連接子或含二硫化物(disulfide)連接子(Chari et al., *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); U.S. Patent No. 5,208,020))。

【0169】於此之免疫複合體或ADCs明顯涵蓋但不限於透過交聯反應劑所製備之複合體，其包括但不限於BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基EMCS(sulfo-EMCS)、磺基GMBS(sulfo-GMBS)、磺基KMUS(sulfo-KMUS)、磺基MBS(sulfo-MBS)、磺基SIAB(sulfo-SIAB)、磺基SMCC(sulfo-SMCC)以及磺基SMPB(sulfo-SMPB)，以及SVSB(琥珀酰亞胺基 - (4-乙基磺)苯甲酸酯)(SVSB (succinimidyl-(4-vinylsulfone)benzoate))，其等係可透過商業取得(例如購自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

D. 藥物配方及組合物

【0170】於此所述抗CD112R之藥物配方或組合物，係透過混合具有期望純度之抗體以及至少一選擇性藥學上可接受載體、稀釋劑與/或賦形劑(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版，Osol, A. Ed.

(1980))，以冷凍乾燥(lyophilized)配方或水性溶液型態所製備。藥學上可接受載體、稀釋劑與賦形劑於採用劑量與濃度下一般對於接受者係不具毒性，並且包括但不限於：無菌水、緩衝劑如磷酸鹽(phosphate)、檸檬酸鹽與其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸(ascorbic acid)與甲硫胺酸(methionine)；防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨(octadecyldimethylbenzyl ammonium chloride)；六甲基氯化銨(hexamethonium chloride)；苯扎氯銨(benzalkonium chloride)；苄索氯銨(benzethonium chloride)；苯酚(phenol)，丁醇(butyl alcohol)或苄醇(benzyl alcohol)；對羥基苯甲酸烷基酯(alkyl parabens)如對羥基苯甲酸甲酯(methyl or propyl paraben)或對羥基苯甲酸丙酯(propyl paraben)；鄰苯二酚(catechol)；間苯二酚(resorcinol)；環己醇(cyclohexanol)；3-戊醇(3-pentanol)；以及間甲酚(m-cresol))；低分子重量(少於約10殘基)多胜肽(polypeptides)；蛋白質，例如血清白蛋白(serum albumin)、明膠(gelatin)或免疫球蛋白(immunoglobulins)；親水性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)；胺基酸，如甘胺酸(glycine)、谷氨酰胺(glutamine)、天冬酰胺(asparagine)、組胺酸(histidine)，精胺酸(arginine)或離胺酸(lysine)；單醣(monosaccharide)、雙醣(disaccharide)和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精(dextrins)；螯合劑如EDTA；糖類如蔗糖、甘露醇(mannitol)，海藻糖(trehalose)或山梨糖醇(sorbitol)；鹽分形成之抗離子如鈉(sodium)；金屬複合物(例如鋅-蛋白質複合物)；以及/或非離子介面活性劑如聚乙二醇(PEG)。於此之藥學上可接受載體進一步包括間隙性藥物分散劑(interstitial drug dispersion agent)，例如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如人類可

溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白 (human soluble PH-20 hyaluronidase glycoproteins)，例如 rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。特定之 sHASEGP 範例及使用方法，包括 rHuPH20 者，係如美國專利公開號 2005/0260186 及 2006/0104968 所述。於一態樣中，sHASEGP 係結合於至少一額外糖胺聚糖 (glycosaminoglycanases)，例如軟骨速分解酵素 (chondroitinases)。

【0171】 冷凍乾燥抗體配方範例，係如美國專利號 6,267,958 所描述。水性抗體配方包含於美國專利號 6,171,586 及 WO2006/044908 中所描述者，後者之配方包括一組胺酸-醋胺酸 (histidine-acetate) 緩衝劑。

【0172】 於此之配方製劑或組合物亦可含有超過一種活性成分，其等係治療之具體適應症所必需者，較佳者係為具有互補活性但不會相互產生負面影響者。此等活性成分適合以對預期目的有效之量組合存在。

【0173】 活性成分可以包裹於製備之微膠囊中，例如通過凝聚 (coacervation) 技術或通過介面聚合 (interfacial polymerization) 製備，例如，分別在膠體藥物遞送系統 (例如，脂質體 (liposomes)、白蛋白微球 (albumin microspheres)、微乳劑 (microemulsion)、奈米顆粒 (nanoparticles) 及奈米膠囊 (nanocapsules)) 或粗乳劑 (macroemulsion) 中之羥甲基纖維素 (hydroxymethylcellulose) 或明膠-微膠囊以及聚-(甲基甲基丙烯酸酯) (poly-(methylmethacrylate)) 微膠囊。該等技術係揭露於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 第 16 版, Osol, A. Ed. (1980)。

【0174】 係可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之合適範例包括含有抗體之固體疏水聚合物的半透性基質 (semipermeable matrices)，該基質係為成型製品之形式，例如薄膜或微膠囊。

【0175】 用於體內施用之該等配方或組合物一般係為無菌。滅菌作業係為容易實行，例如可透過無菌過濾膜達成。

E. 治療方法

【0176】 於此所提供之任何抗CD112R抗體係可用於治療方法中。當於各處論及「抗體」時，應理解其亦涵蓋含有該抗體之組合物。

【0177】 於一態樣中，係提供作為一藥物所使用之一抗CD112R抗體。於某些實施例中，係提供一抗CD112R抗體，用於增強、增加與/或維持患有腫瘤之主體中之抗腫瘤免疫反應。於某些實施例中，腫瘤係為癌性。於某些實施例中，係提供用於治療癌症之抗CD112R抗體。於某些實施例中，係提供用於增強CD226與CD112交互作用之抗CD112R抗體。

【0178】 於進一步態樣中，本發明提供抗CD112R抗體於製造或製備藥物之用途。於某些實施例中，所述藥物係用於增強、增加與/或維持患有腫瘤之主體中之抗腫瘤免疫反應。於某些實施例中，腫瘤係為癌性。於某些實施例中，該藥物係用於治療癌症。於某些實施方案中，該藥物係用於增強CD226與CD112之交互作用。

【0179】 於進一步態樣中，本發明提供治療疾病與/或病症之方法，其中係期望能阻斷CD112R。於某些實施例中，係提供用於增強、增加與/或維持患有腫瘤之主體中之抗腫瘤免疫反應之方法，其包括施用如此所述之抗CD112R抗體。於某些實施例中，腫瘤係為癌性。於某些實施例中，係提供用於治療患有癌症之主體中之癌症之方法，其包括施用如本文所述之抗CD112R抗體。於某些實施例中，係提供用於增強主體中CD226與CD112交互作用之方法，該主體係可選擇性為患有癌症者，該方法包括施用如於此所述之抗CD112R抗體。

【0180】 於某些態樣中，本發明提供一種緩解CD112R蛋白相關疾病或病症之至少一種症狀之方法；或一抗CD112R抗體或包含抗CD112R抗體之藥物，用於緩解CD112R蛋白質相關疾病或病症(例如本文所述之任何疾病或病症，例如癌症)之至少一種或多種症狀。於某些態樣中，本發明提供用於減少CD112R蛋白相關疾病或病症之至少一種症狀之症狀或嚴重程度之方法；或抗CD112R抗體或包含抗CD112R抗體之藥物，用於減少CD112R蛋白質相關疾病或病症(例如本文所述之任何疾病或病症，例如，癌症)之一種或多種症狀之症狀或嚴重程度。於一特定實施例中，CD112R蛋白質相關疾病或病症之症狀係為腫瘤，且所謂減少係為腫瘤尺寸之縮小、腫瘤生長失敗或腫瘤之消除。

【0181】 於此所述之抗體可用於例如治療癌症。於某些實施例中，係提供用於治療癌症之方法，包括向一主體施用有效量之本文所述抗體。於某些實施例中，抗體係可觸發或增強主體中之免疫反應，例如抗原特異性免疫反應。於某些實施例中，該等抗體係可刺激T細胞活性。於某些實施例中，抗體係可抑制主體中至少一腫瘤之生長。

【0182】 於此提供用於治療患有癌症之主體之方法，包括對主體施用治療有效量之本文所述CD112R抗體，藉此治療受試者。CD112R抗體係可單獨使用。或者，CD112R抗體可與另一藥劑共同使用，如下文進一步描述者。

【0183】 癌症係可為具有固體腫瘤或血液性惡性腫瘤之癌症(例如，液態腫瘤)。

【0184】 用於治療之癌症之非限制性範例包括鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)、小細胞肺癌(small-cell lung cancer)、非小

細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)、非鱗狀非小細胞肺癌、神經膠質瘤(glioma)、胃腸癌(gastrointestinal cancer)、腎癌(renal cancer)(例如透明細胞癌(clear cell carcinoma))、卵巢癌(ovarian cancer)、肝癌(liver cancer)、結腸直腸癌(colorectal cancer)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、腎癌(kidney cancer)(例如腎細胞癌(RCC))、前列腺癌(prostate cancer)(例如激素難治性前列腺腺癌(hormone refractory prostate adenocarcinoma))、甲狀腺癌(thyroid cancer)、神經母細胞瘤(neuroblastoma)、胰腺癌(pancreatic cancer)、膠質母細胞瘤(glioblastoma)(多形性膠質母細胞瘤(glioblastoma multiforme))、子宮頸癌(cervical cancer)、胃癌(stomach cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、肝癌(hepatoma)、乳癌(breast cancer)、結腸癌(colon carcinoma)、頭頸癌(head and neck cancer)(或惡性腫瘤(carcinoma))、胃癌(gastric cancer)、生殖細胞瘤(germ cell tumor)、小兒肉瘤(pediatric sarcoma)、鼻竇自然殺手(sinonasal natural killer)、黑色素瘤(melanoma)(例如、轉移性惡性黑色素瘤(metastatic malignant melanoma)，例如皮膚(cutaneous)或眼內惡性黑色素瘤(intraocular malignant melanoma))、骨癌(bone cancer)、皮膚癌(skin cancer)、子宮癌(uterine cancer)、肛門部位癌(cancer of the anal region)、睪丸癌(testicular cancer)、輸卵管惡性腫瘤(carcinoma of the fallopian tubes)、子宮內膜惡性腫瘤(carcinoma of the endometrium)、子宮頸惡性腫瘤(carcinoma of the cervix)、陰道惡性腫瘤(carcinoma of the vagina)、外陰惡性腫瘤(carcinoma of the vulva)、食道癌(cancer of the esophagus)、小腸癌(cancer of the small intestine)、內分泌系統癌(cancer of the

endocrine system)、甲狀旁腺癌(cancer of the parathyroid gland)、腎上腺癌(cancer of the adrenal gland)、軟組織肉瘤(sarcoma of soft tissue)、尿道癌(cancer of the urethra)、陰莖癌(cancer of the penis)、兒童固體腫瘤(solid tumors of childhood)、輸尿管癌(cancer of the ureter)、腎盂癌(carcinoma of the renal pelvis)、中樞神經系統腫瘤(CNS)、原發性中樞神經系統淋巴瘤(primary CNS lymphoma)、腫瘤血管生成(tumor angiogenesis)、脊髓軸腫瘤(spinal axis tumor)、腦癌(brain cancer)、腦幹膠質瘤(brain stem glioma)、腦垂腺瘤(pituitary adenoma)、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌(epidermoid cancer)、鱗狀細胞癌(squamous cell cancer)、T細胞淋巴瘤(T cell lymphoma)、環境誘發之癌症(environmentally-induced cancers), 包括石棉(asbestos)、病毒相關癌症或病毒來源之癌症(如人乳突病毒(human papilloma virus))(HPV相關或原發性腫瘤)以及來自兩種主要血球細胞譜系之一的血液系統惡性腫瘤, 即髓樣細胞系(myeloid cell line)(產生粒細胞(granulocytes)、紅細胞(erythrocytes)、血小板(thrombocytes)、巨噬細胞(macrophages))及肥大細胞(mast cells))或淋巴細胞系(產生B、T、NK與血漿細胞), 如所有類型的白血病, 淋巴瘤和骨髓瘤, 如急性、慢性、淋巴細胞與/或骨髓性白血病(myelogenous leukemias), 如急性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)和慢性粒細胞白血病(CML), 未分化急性骨髓性白血病(MO)、骨髓細胞白血病(MI)、骨髓細胞白血病(M2; 具有細胞成熟)、前髓細胞白血病(promyelocytic leukemia)(M3或M3變體[M3V])、骨髓單核細胞白血病(myelomonocytic leukemia)(M4或M4變體, 具有嗜酸性球增多症(eosinophilia)[M4E])、單核細胞白血病

(monocytic leukemia)(M5)、紅白血病(erythroleukemia)(M6)、巨核細胞白血病(megakaryoblastic leukemia)(M7)、分離性粒細胞肉瘤(isolated granulocytic sarcoma)和綠瘤(chloroma)；淋巴瘤，如何杰金氏淋巴瘤(HL)、非何杰金氏淋巴瘤(NHL)、B細胞血液系統惡性腫瘤，如B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞樣淋巴瘤(lymphoplasmacytoid lymphoma)、單核細胞樣B細胞淋巴瘤(monocytoid B-cell lymphoma)、黏膜相關淋巴組織(MALT)淋巴瘤、間變性(如Ki 1+)大細胞淋巴瘤、成人T細胞淋巴瘤/白血病、套膜細胞淋巴瘤(mantle cell)、血管性免疫母細胞性T細胞淋巴瘤(angio immunoblastic T cell lymphoma)、血管中心性淋巴瘤(angiocentric lymphoma)、腸T細胞淋巴瘤(intestinal T cell lymphoma)、原發性縱隔B細胞淋巴瘤(primary mediastinal B-cell lymphoma)、前驅T-淋巴母細胞淋巴瘤(precursor T-lymphoblastic lymphoma)、T淋巴母細胞(lymphoblastic)；以及和淋巴瘤/白血病(T-Lbly / T-ALL)、外周T細胞淋巴瘤(peripheral T cell lymphoma)、淋巴母細胞淋巴瘤、移植後淋巴組織增生性疾病(post-transplantation lymphoproliferative disorder)、真性組織細胞性淋巴瘤(true histiocytic lymphoma)、原發性中樞神經系統淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma)、原發性積液淋巴瘤(primary effusion lymphoma)、B細胞淋巴瘤(B cell lymphoma)、淋巴母細胞淋巴瘤(LBL))，淋巴譜系之造血系統腫瘤(hematopoietic tumors)、急性淋巴細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、瀰漫性組織細胞性淋巴瘤(DHL)、免疫母細胞性

大細胞淋巴瘤(immunoblastic large cell lymphoma)、前驅B淋巴細胞淋巴瘤(precursor B -lymphoblastic lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTLC)(亦稱蕈樣真菌病(mycosis fungoides)或Sezary症候群)、以及淋巴漿細胞樣淋巴瘤(LPL)與瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓瘤(myelomas)，如IgG骨髓瘤、輕鏈骨髓瘤(light chain myeloma)、非分泌性骨髓瘤(nonsecretory myeloma)、冒烟型骨髓瘤(smoldering myeloma)(亦稱惰性骨髓瘤(indolent myeloma))、孤立性漿細胞瘤(solitary plasmocytoma)、多發性骨髓瘤(multiple myelomas)、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、毛細胞淋巴瘤(hairy cell lymphoma)；骨髓譜系之造血系統腫瘤、間質(mesenchymal)來源腫瘤，包括纖維肉瘤(fibrosarcoma)和橫紋肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)；精原細胞瘤(seminoma)、畸胎癌(teratocarcinoma)、中樞和周圍神經腫瘤，包括星形細胞瘤(astrocytoma)、神經鞘瘤(schwannomas)；間質來源腫瘤，包括纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤和骨肉瘤(osteosarcoma)；以及其他腫瘤，包括黑色素瘤(melanoma)、色素性乾皮病(xeroderma pigmentosum)、角化棘皮瘤(keratoacanthoma)，精原細胞瘤、甲狀腺濾泡癌(thyroid follicular cancer)和畸胎癌、淋巴譜系之造血腫瘤，例如T細胞和B細胞腫瘤，包括但不限於T細胞疾病，如T淋巴細胞白血病(T-PLL)，包括小細胞和腦狀細胞(cerebriform cell)類型；T細胞型大顆粒淋巴細胞白血病(LGL)；a/d T-NHL肝脾淋巴瘤(hepatosplenic lymphoma)；外周/胸腺後T細胞淋巴瘤(多形性(pleomorphic)和免疫母細胞(immunoblastic)亞型)；血管中心(鼻)T細胞淋巴瘤(angiocentric (nasal) T cell lymphoma)；頭頸癌、腎癌、直腸癌、甲狀腺癌；急性骨髓性淋巴瘤，以及所述癌症之任何組合。

於此所述之方法亦可用於治療轉移性癌症、不可切除、難治性癌症(例如，先前免疫療法難以治癒的癌症，例如具有阻斷性CTLA-4或PD-1抗體)以及/或複發性癌症。

【0185】 於某些實施例中，於此所述之抗體係施用於患有癌症之主體，所述癌症對先前治療(例如，用免疫腫瘤學或免疫治療藥物之先前治療)表現出不充分之反應或進展。於某些實施例中，癌症係為難治者或對先前治療具有抗性，無論是本質上難治或是因抗性者(例如，對PD-1途徑拮抗劑係為難治者)，或後天具有抗性或難治性狀態。例如，於此所述之抗體可施用於對第一療法沒有反應或沒有充分反應之主體或在治療後具有疾病進程之主體，例如抗PD-1途徑拮抗劑治療，其係為單獨或與另一種療法(例如，用抗PD-1途徑拮抗劑治療)之組合。於其他實施例中，將於此所述之抗體施用於之前未接受(即用其治療)免疫腫瘤學藥劑(例如PD-1途徑拮抗劑)之受試者。

F. 組合

【0186】 本發明之抗體係可於治療中單獨使用或與其他藥劑結合。例如，本發明一抗體係可與至少一額外治療藥劑共同施用(例如進一步包含之用一第二療法)。

【0187】 於某些實施例中，靶定一額外獨立抑制途徑或其組合具有導致除單一療法外進一步增強免疫細胞活性化之潛力。

【0188】 於某些實施例中，額外治療劑或第二藥劑係為一化學治療劑、調理劑、調節性T細胞(「Treg」)消耗劑、除CD112R外之靶標之拮抗劑，或除CD112R外之靶標之促效劑。於某些實施例中，第二藥劑係為於此所述之化學治療劑或任何已知的化學治療劑。於某些實施例中，第

二藥劑係為調理劑，其中該調理劑係為除抗CD112R抗體外之抗體，其係靶定癌症或腫瘤細胞。於某些實施例中，第二藥劑係為於此所述之Treg消除劑或任何已知Treg消耗劑。於某些實施方案中，第二藥劑係為除CD112R外之靶標拮抗劑。於某些實施方案中，第二藥劑是除CD112R外之靶標促效劑。

【0189】於某些情況下，第二藥劑係靶定一獨立之抑制途徑，例如涉及PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3之途徑。於某些實施例中，第二藥劑拮抗PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3及TIM-3中之至少一種。適用於本文所述組合療法之拮抗劑包括但不限於配體(ligands)、抗體(例如單株抗體及雙特異性抗體)，以及多價藥劑。於一實施例中，拮抗劑係為一融合蛋白，例如Fc融合蛋白，例如AMP-244。於某些實施方案中，PD-1拮抗劑係為抗PD-1或抗PD-L1抗體。

【0190】一抗PD-1抗體範例係為nivolumab(BMS-936558)或包含如WO 2006/121168中描述抗體17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4及4A11其中一者之CDRs或可變區之一抗體。於某些實施例中，一抗PD-1抗體係為如WO2012 / 145493所述之MK-3475(Lambrolizumab)；如WO2012/145493所述之AMP-514；或PDR001。進一步已知之PD-1抗體及其他PD-1抑制劑包括如WO2009/014708、WO03/099196、WO2009/114335、WO2011/066389、WO2011/161699、WO2012/145493、美國專利號7,635,757與8,217,149、以及美國專利公開號2009/0317368所述者。亦可使用WO2013/173223所揭露之任何抗PD-1抗體。如此等抗體之一，會競爭與PD-1上相同表位結合與/或連結之抗PD-1抗體亦可使用於組合治療中。

【0191】 於某些實施例中，適用於組合治療中之該抗PD-L1抗體係為 BMS-936559（如於 WO2007/005874 及美國專利號 7,943,743 中之 12A4），或包含如 PCT 公開案 WO 07/005874 以及美國專利號 7,943,743 所描述之 3G10、12A4、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7 及 13G4 之 CDRs 或可變區之一抗體。於某些實施例中，一抗 PD-L1 抗體係為 MEDI4736（亦稱為 durvalumab 與抗 B7-H1）、MPDL3280A（亦稱為 atezolizumab 與 RG7446）、MSB0010718C（亦稱為 avelumab；WO2013/79174），或 rHigM12B7。亦可使用於 WO2013/173223、WO2011/066389、WO2012/145493、美國專利號 7,635,757 及 8,217,149 及美國專利公開號 2009/145493 所述之任何抗 PD-L1 抗體。會與此等抗體任一者競爭以及/或結合於相同表位之抗 PD-L1 抗體，亦可使用於組合治療中。

【0192】 於某些實施例中，所揭露之 CD112R 抗體係可與一 CTLA-4 拮抗劑如一抗 CTLA-4 抗體搭配使用。於一實施例中，一抗 CTLA-4 抗體係為選自下列群組之一抗體：Yervoy®(ipilimumab 或抗體 10D1，如 PCT 公開案 WO 01/14424 所描述)、tremelimumab(前身為 ticilimumab，CP-675,206)、如下列公開案：WO 98/42752；WO 00/37504；美國專利號 6,207,156；Hurwitz et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95(17): 10067-10071；Camacho et al. (2004) *J. Clin. Oncology* 22(145): antibody extract No. 2505 (antibody CP-675206)；以及 Mokyr et al. (1998) *Cancer Res.* 58:5301-5304 任一者所述之單株或一抗 CTLA-4 抗體。亦可使用如 WO2013/173223 中所描述抗 CTLA-4 抗體之任一者。

【0193】 於某些實施例中，所揭露之 CD112R 抗體係可與一 LAG-

3(於此及他處亦稱為LAG3)拮抗劑搭配使用。抗LAG3抗體之範例包括包含如美國專利公開號US2011/0150892、WO10/19570及WO2014/008218所描述之25F7、26H10、25E3、8B7、11F2或17E5之CDRs或可變區之一抗體。於一實施例中，一抗LAG3抗體係為BMS-986016。其他本領域公認可以使用之抗LAG-3抗體包括IMP731及IMP-321，如US2011/007023、WO08/132601及WO09/44273所述。會與此等抗體任一者競爭以及/或結合於相同表位之抗LAG3抗體，亦可使用於組合治療中。

【0194】於某些實施例中，靶定TIGIT、CD96及CD112R受體中至少二者，可同時增加CD226介導之訊號發送超過抗CD112R單一療法之程度。因此，於某些實施例中，該第二藥劑係為TIGIT以及/或CD96之一拮抗劑。適用於此所述組合療法之拮抗劑包括但不限於配體、抗體(例如單株抗體及雙特異性抗體)，以及多價藥劑。

【0195】於某些實施例中，PVR基因家族成員係於腫瘤細胞上受到上調(upregulated)，並可展現出固有之腫瘤促進性質。結合抗CD112R抗體靶定該PVR基因家族額外成員，可導致對腫瘤敏感度增加至超越單一療法。因此，於某些實施例中，該第二藥劑係選自PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4以及CD155之至少一拮抗劑。適用於此所述組合療法之拮抗劑包括但不限於配體、抗體(例如單株抗體及雙特異性抗體)，以及多價藥劑。

【0196】STING促效劑誘發先天免疫細胞活化，導致T細胞備戰(priming)並召集免疫細胞至腫瘤微環境中。將STING促效劑與CD112R共同靶定可能導致進一步提升T細胞和NK細胞之召集與活性化。

【0197】經提生之抗CD47抗體介導之吞噬作用(phagocytosis)可導

致巨噬細胞向T細胞呈現癌症衍生抗原之增加。以抗CD47抗體以及例如於此所提供之抗CD112R抗體之組合治療，可提供增強癌抗原特異性T細胞反應之機會，且其係完全涵蓋於本文中。

【0198】 透過表現於免疫細胞上之腺苷(adenosine)受體，腺苷將抑制T細胞和NK細胞活性化。抗CD39抗體藉由阻止三磷酸腺苷(ATP)之水解來抑制腺苷產生。以抗CD39抗體及抗CD112R抗體(例如本文提供的抗CD112R抗體)之組合治療提供透過抑制免疫細胞中腺苷介導之細胞信號傳導，提供進一步增強CD112R治療之機會。

【0199】 細胞因子(Cytokines)係可有效調節T細胞及NK細胞活化。IL-27係為一種免疫抑制細胞因子，其可抑制T細胞及NK細胞介導之反應。抗IL-27抗體藉由限制免疫細胞中之免疫抑制細胞因子信號傳導，提供增強CD112R治療之機會。因此，本發明提供與抗IL-27抗體及抗CD112R抗體(例如本文提供的抗CD112R抗體)之組合治療。

【0200】 於此之抗體亦可於在其他治療模式之前，實質上同時或之後提供例如手術、化學療法、放射療法或生物製劑的施用，例如另一種治療性抗體。於某些實施例中，癌症係於選自手術、化學療法和放射療法或其組合之療法後復發或有所發展。例如，當可能表現出微轉移之風險以及/或為了降低復發之風險時，於此所述之CD112R抗體係可作為輔助治療施用。

【0201】 對於癌症的治療，所述組合可以與至少一種額外之抗癌藥劑聯合施用，例如化學治療劑、生長抑製劑、抗癌疫苗例如基因治療疫苗、抗血管生成劑以及/或抗腫瘤(anti-neoplastic)組合物。

【0202】 於某些實施例中，一抗炎藥可以與例如類固醇或非甾體抗

炎藥(NSAID)組合施用。在期望與於此所述之CD112R抗體療法同時或在其之前使異常增殖細胞靜止之情況下，激素與類固醇(包括合成類似物)，例如 17 α - 乙炔雌二醇 (17 α -Ethinylestradiol)、己烯雌酚 (Diethylstilbestrol)、睪酮(Testosterone)、普賴鬆(Prednisone)、氟甲睪酮(Fluoxymesterone)、丙酸甾醇酮(Dromostanolone propionate)、睪內脂 (Testolactone)、麥格斯口服液(Megestrolacetate)、甲基培尼皮質醇 (Methylprednisolone)、甲基睪丸素(Methyl-testosterone)、去氫皮質醇 (Prednisolone)、特安皮質醇 (Triamcinolone)、氯三芳乙烯 (Chlorotrianisene)、羥助孕酮 (Hydroxyprogesterone)、氨魯米特 (Aminoglutethimide)、雌莫司汀 (Estramustine)、醋酸甲羥孕酮 (Medroxyprogesteroneacetate)、柳菩林 (Leuprolide)、氟他胺 (Flutamide)、托瑞米芬 (Toremifene)、ZOLADEX®亦可以施用於該主體。當使用於此所述之方法或組合物時，亦可根據需要施用在臨床環境中用於調節腫瘤生長或轉移之其他藥劑，例如止吐劑(antimimetic)。

【0203】 上述該等組合療法包括聯合施用(其中至少兩種治療藥劑係包括於相同或分開之配方或組合物中)以及單獨施用，於此情況下，本發明抗體之施用可以在先於、同時，以及/或後另一種或多種治療藥劑之施用。於某些實施例中，抗CD112R抗體之以及額外治療藥劑之施用係約彼此間一個月內，或在約一周、兩週或三週內，或在約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內發生。

【0204】 本發明之抗體(及任何額外治療藥劑)係可過透過任何合適方式施用，包括腸胃外、肺內和鼻內，以及如需要局部治療時，亦可於病灶內施用。腸胃外輸液包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下給

藥。給藥係可透過任何合適之途徑，例如，通過注射，例如靜脈內或皮下注射，部分取決於施藥係為簡單或是慢性。本案涵蓋各種給藥排程，包括但不限於在各種時間點上之單次或多次給藥、推注給藥和脈衝輸液。

【0205】可以以符合良好醫學實踐的方式配製、給藥和施用本發明支抗體。於此種情境下考慮之因素包括所治療之特定疾病、所治療之特定哺乳動物、個別主體之臨床狀況、病症之原因、藥劑之遞送部位、施用方法、施用排程，以及醫療執業者所知之其他因素。於此所用之「分次劑量」係將單一單位劑量或每日總劑量分為兩個以上之劑量，例如單一劑量之兩次以上給藥。抗體係可以「分次劑量」給藥。

【0206】抗體不需要但係可選擇性地與一種或多種目前用於預防或治療所述病症的藥劑共同配製。此等其他藥劑之有效量取決於配方或組合物中存在之抗體量、病症或治療之類型，以及上述其他因素。此等係通常以與本案所述相同之劑量與施用途徑使用，或以本文所述劑量之約1%至99%，或以任何透通過經驗/臨床確定為合適之劑量及途徑使用。於某些實施例中，抗體係以立即釋放之配方提供，而另一種藥劑則經配製用以延長釋放，反之亦然。

G. 製品

【0207】於本發明另一態樣中，係提供了含有可用於治療、預防與/或診斷上述疾病之物質之製品。該製品包括一容器和在容器上或與容器相關的標籤或包裝附著物。合適之容器包括例如瓶子、小藥瓶、注射器，IV溶液袋等。容器係可由多種材料形成，例如玻璃或塑膠。容器容納組合物，該組合物本身或與另一種有效治療、預防與/或診斷病症之組合物結合，並且可具有無菌取用口(例如該容器係可為靜脈內溶液袋或具有可通

過皮下注射針頭穿刺之塞子的小瓶)。組合物中至少一活性劑係為本發明之抗體。標籤或包裝附著物表明該組合物係用於治療選定之病症。再者，製品係可包括(a)其中含有組合物之一第一容器，其中該組合物包含本發明之抗體；(b)其中含有組合物之一第二容器，其中該組合物包含另外之細胞毒性劑或其他治療劑。本發明此實施例中之製品可進一步包含一包裝附著物，表明該等組合物可用於治療一特定症狀。可選擇性或額外地，該製品亦可進一步包含一第二(或第三)容器，其包含一藥學上可接受緩衝液，例如抑菌性注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水(phosphate-buffered saline)、林格氏溶液(Ringer's solution)與右旋糖溶液。亦以進一步包括從商業及用戶角度所需之其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭及注射器。

【0208】應理解上述任合製品係可包括本發明之免疫複合體，其係可代替或額外於抗CD112R抗體之外存在。

III. 範例

範例1，抗CD112R抗體之產生。

【0209】使用Pierce之EZ-Link Sulfo-NHS-生物素化試劑盒對抗原進行生物素化(biotinylate)。山羊F(ab')₂抗人kappa-FITC(LC-FITC)、ExtrAvidin-PE(EA-PE)與Streptavidin-AF633(SA-633)係分別自Southern Biotech、Sigma及Molecular Probes獲得。Streptavidin MicroBeads與MACS LC分離管柱係購自Miltenyi Biotec。山羊抗人IgG-PE(Human-PE)係自Southern Biotech取得。

【0210】初級發現

【0211】如前所述繁殖8個初始人類合成酵母選擇庫，其各具有

~109 個多樣性(參照例，Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10,663-70(2013)；WO2009036379；WO2010105256；以及WO2012009568)。

對於前兩輪選擇，使用Miltenyi MACS系統進行磁珠分選技術，如前所述(參照如，Siegel et al, High efficiency recovery and epitope-specific sorting of an scFv yeast display library. J Immunol Methods 286(1-2)，141-153(2004))。簡言之，酵母細胞(~10¹⁰細胞/選擇庫)與1.5ml 10nM生物素化Fc-融合抗原在30℃下在洗滌緩衝液(磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)/0.1%牛血清白蛋白(BSA))中培養15分鐘。於40ml冰冷的洗滌緩衝液洗滌一次後，將細胞沉澱(cell pellet)重懸於20mL洗滌緩衝液中，並且將Streptavidin MicroBeads(500μl)加入酵母中並於4℃下培育15分鐘。接下來，將酵母沉澱，重懸於20mL洗滌緩衝液中，並經加載至Miltenyi LS管柱上。加載20mL後，以3mL洗滌緩衝液洗滌柱管3次。隨後自磁場中取出柱子，並用5mL生長培養基洗滌該酵母，並使其生長過夜。使用流式細胞儀進行以下列輪次之選擇。沉澱大約 2×10^7 之酵母，用洗滌緩衝液洗滌三次，並在30℃下與平衡條件下經降低濃度的生物素化抗原(100至1nM)，或用多特異性耗盡試劑(PSR)培養，以自選擇中去除非特異性抗體。為達PSR耗盡，如前所述將選擇庫與1：10稀釋之生物素化PSR試劑一起培養(參照如，Y. Xu et al, Addressing polyspecificity of antibodies selected from an in vitro yeast presentation system: a FACS-based, high-throughput selection and analytical tool. PEDS 26.10, 663-70 (2013))。

以洗滌緩衝液洗滌酵母兩次並在4℃下以LC-FITC(1：100稀釋)和SA-

633(1：500稀釋))或EAPC(1：50稀釋)二級試劑染色15分鐘。用洗滌緩衝液洗滌兩次後，將細胞沉澱重懸於0.3mL洗滌緩衝液中並轉移至過濾器加蓋的分選管中。使用親和壓力以選擇與分離更高親和力之抗體之選擇作業，係透過與冷(即，未標記之)抗原競爭來進行。

【0212】 使用FACS ARIA分選儀(BD Biosciences)進行分選，並確定分類圈選以選擇具有期望特徵之抗體。重複選擇輪次，直到獲得具有所有所需特徵之群體。於最後一輪分選後，將酵母塗抹並挑選個體菌落用於表徵。

【0213】 輕鏈批次洗牌(shuffle)

【0214】 在初級發現階段期間使用輕鏈多樣化程序以進一步發現並改良抗體。

【0215】 輕鏈批次多樣化程序：藉由PCR從酵母中提取來自天然初始選擇輸出之重鏈，並轉化為具有 5×10^6 多樣性之輕鏈選擇庫。如初始發現中所述，以一輪MACS及三輪FACS進行選擇。於不同FACS輪次中，檢視選擇庫之PSR結合，且透過抗原滴定之親和壓力低至0.5nM。進行分選以獲得具有期望特質之一群體。

【0216】 抗體優化

【0217】 抗體之優化係如下所述透過將多樣性引入重鏈可變區來進行。

【0218】 CDRH1及CDRH2選擇：將單一抗體之CDRH3重組至具有 1×10^8 多樣性之CDRH1及CDRH2變體之預製選擇庫中，並以一輪MACS及三輪FACS進行選擇，如於初始發現中所述。於不同FACS輪次中，透過使用親代Fab或親代IgG預先複合抗原來通過滴定或親和壓力觀察選擇

庫之PSR結合、小鼠交叉反應性，以及親和壓力，以提升具有較親代IgG更高親和力之結合物。進行分選以獲得具有期望特徵之一群體。

【0219】 抗體製造與純化

【0220】 酵母菌株經生長至飽和，爾後於30°C下振盪誘導48小時。於誘導後，沉澱酵母細胞，並收穫表層液用於純化。使用蛋白A管柱純化IgG，並以pH 2.0之乙酸洗脫。通過木瓜蛋白酶消化產生Fab片段，並通過KappaSelect(GE Healthcare LifeSciences)純化。

【0221】 ForteBio KD測量

【0222】 一般如前所述係於Octet RED384上進行ForteBio親和力測量(參照如Estep et al, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning. Mabs 5(2), 270-278 (2013))。簡而言之，通過將IgG線上加載至AHQ感應器上進行ForteBio親和力測量。將傳感器在測定緩衝液中離線平衡30分鐘，爾後線上監測60秒以建立基線。將裝載有IgG的傳感器暴露於100nM抗原3分鐘，並於其後轉移至測定緩衝液3分鐘以進行解離速率(off-rate)測量。使用1:1結合模型分析所有動力學。

【0223】 ForteBio表位分箱(binning)/配體阻斷

【0224】 使用標準夾心形式之交叉阻斷測定進行表位分箱/配體阻斷。將對照抗靶IgG或受體加載之AHQ感應器上，並以無關(非靶)人源IgG1抗體阻斷感應器上未被佔據之Fc結合位點。隨後將傳感器暴露於100nM靶抗原，接著係為一第二抗靶抗體。抗原結合後該第二抗體之額外結合係指出未經佔據的表位(非競爭者)，而無結合則表示表位阻斷(競爭者或配體阻斷)。

【0225】 Biacore動力學測定

【0226】為根據Biacore進行測量，使用胺耦合套件(amine-coupling kit)(GE Healthcare Bio-Sciences)將抗原共價耦合至一抗小鼠-Fc捕獲C1芯片。測量抗原與自於27nM開始之抗體之五點三倍滴定間的關聯300秒。隨後，測量抗原和抗體之間的解離3600秒。使用1：1結合模型分析和擬合全球動力學數據。

範例2，抗CD112R抗體結合於CD112R。

【0227】細胞上測定

【0228】評估抗CD112R抗體結合細胞上所表現CD112R之能力。於96孔V底板(96-well V bottom plate)之各孔中加入 1×10^5 個Jurkat細胞(急性T細胞白血病細胞系，ATCC # TIB-152)，其等係為野生型或經工程改造以過度表達人源CD112R(Jurkat-CD112R OE)，並以抗CD112R抗體或IgG1同種型對照($0.63 \mu\text{g}/\text{mL}$)於 4°C 下染色1小時。以PBS + 2%FCS洗滌細胞兩次，並用於PBS + 2%FCS中1：100稀釋之Alexa Fluor® 647抗人源IgG Fc抗體(Biolegend，Cat # 409320)重懸並培養於 4°C 中30分鐘。隨後將細胞洗滌兩次並重懸於PBS + 2%FCS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)獲取細胞數據並用FlowJo軟體(Tree Star)分析。

【0229】結果如圖1所示。通過Alexa Fluor® 647訊號之幾何平均螢光強度(gMFI)評估抗體與Jurkat-CD112R OE細胞結合的定量。此等結果展現抗CD112R抗體與表現CD112R之細胞之結合。抗體結合之總結係顯示於表2中。

範例3，抗CD112R抗體阻斷CD112與表現CD112R細胞之結合。

【0230】細胞上測定

【0231】評估抗CD112R抗體阻斷CD112與CD112R表現細胞結合

的能力。將經過工程改造以過度表達人源CD112R(Jurkat-CD112R OE)之 1×10^5 個Jurkat細胞(急性T細胞白血病細胞系，ATCC # TIB-152)加入96孔V底板之各孔中，並用以連續稀釋抗CD112R抗體或IgG1同型對照(最高濃度， $10 \mu\text{g}/\text{mL}$)於 4°C 下染色1小時。以PBS + 2%FCS洗滌細胞兩次，並用生物素化之his-標記人源CD112($3 \mu\text{g}/\text{mL}$)(BPS Bioscience，# 71234)和PE Streptavidin($5 \mu\text{g}/\text{mL}$)(Biolegend，# 405204)於PBS + 2%FCS中重懸浮並在 4°C 下培養2小時。隨後將細胞洗滌兩次並重懸於PBS + 2%FCS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)獲得細胞數據，並以FlowJo軟件(Tree Star)分析。

【0232】 結果如圖2A和表2所示。通過PE訊號之幾何平均螢光強度(gMFI)評估CD112與細胞結合的定量，並顯示為抑制百分比。抑制百分比係計算為 $[100 - ((\text{測試樣品 MFI}/\text{Max MFI}) * 100\%)]$ 。此等結果展現抗CD112R抗體係以劑量依賴方式抑制CD112結合CD112R表現細胞之能力。抗體結合及阻斷之總結顯示於表2中。

【0233】 亦透過ELISA評估抗CD112R抗體阻斷人CD112R的能力。簡言之，將96孔Nunc Maxisorp板以PBS中之 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ CD112R-hIgG4融合蛋白在 4°C 下包覆過夜。隨後並以PBS + 0.01%Tween-20(PBST)洗滌6次，隨後於室溫下用 $200 \mu\text{l}$ 之PBS+ 1%BSA封閉1.5小時。封閉後，將板體以PBST洗滌6次。接下來，將 $100 \mu\text{l}$ 之PBS + 1%BSA中之抗CD112R抗體以最終起始濃度為 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 加入，連續4倍稀釋。將板體在室溫下培養1.5小時。接下來將板體以PBST洗滌6次，並以 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ CD112 Fc蛋白(R & D Systems，Cat # 9317-N2-050)培養，該蛋白係以磺基-NHS生物素化套件(Thermo Fisher，Cat # 21925)在室溫下於 $100 \mu\text{l}$ 之PBS+ 1%BSA中生

物素化1小時。接著將板體以PBST洗滌6次，隨後根據製造商建議以於PBS + 1%BSA中稀釋之streptavidin -HRP(Biolegend，Cat#405210)在室溫下培養1小時。於此培養後，接著將板體以PBST洗滌6次並用TMB基質(Life Technologies，Cat # 002023)顯色。以等體積之終止溶液(Life Technologies，Cat # SS04)終止反應。在SpectraMax板體讀數器上測量450nm波長之吸光值(O.D.450)。

【0234】 結果如圖2B和表2所示。以等結果表現抗CD112R抗體阻斷人源CD112R與人源CD112的結合。抑制百分比計算為 $[100 - ((\text{測試樣本 O.D. 450} / \text{Max O.D. 450}) * 100\%)]$ ，Max O.D.450係定義為不存在抗體時之450nm波長吸光值。

【0235】 表2：抗體結合及阻斷總要

抗體	Jurkat gMFI (同型 倍數增 加)	Jurkat- CD112R 過度表達 (OE) gMFI (同 型倍數增 加)	Jurkat-CD112R OE上之 CD112 阻 斷 IC50 (ng/mL)	Jurkat-CD112R OE 上之CD112 阻斷最大抑制率 (%)	CD112 阻斷最 大抑制率 ELISA (%)
抗體 2	4.7	63.9	0.83	94.1	97.0
抗體 5	3.8	63.3	0.17	97.0	97.4
抗體 10	4.6	55.7	0.69	96.8	96.3
抗體 15	4	53.2	0.51	97.9	97.0
抗體 32	2.5	27.9	23.57	96.0	75.1
抗體 33	3.4	34.2	21.89	97.4	78.8
抗體 34	3.8	33.8	13.22	96.9	80.0
抗體 35	3.3	32.1	16.19	97.4	81.7
抗體 36	3.5	31	24.37	97.5	86.2
抗體 38	3.8	51.7	0.19	95.5	97.2
抗體 44	4.8	46.9	0.81	97.7	96.8
抗體 46	4.2	23.8	16.22	95.5	97.6
抗體 58	4.5	37.3	2.8	96.3	97.3

範例4，抗CD112R抗體促進自然殺手細胞介導殺傷。**【0236】 自然殺手細胞毒性測定**

【0237】 為了確定抗人源CD112R抗體對NK細胞介導之細胞毒性的影響，於抗CD112R抗體或同型對照存在下，將人源NK細胞與REH靶細胞(非T/B細胞急性淋巴細胞白血病細胞系，ATCC # CRL-8286)共同培養。

【0238】 簡言之，透過陰性選擇(Easysep™ NK細胞分離套件，Stemcell # 17955)自三個健康捐贈者之PBMC中分離NK細胞，並以IL-2(10單位/mL)(PeproTech # 200- 02)以及IL-12(20ng / mL(PeproTech # 200-12)於RPMI + 10 % FBS + 1 % 青黴素 - 鏈黴素 (Penicillin-Streptomycin)(R10)(ThermoFisher)活性化16小時。REH細胞經洗滌、重懸於PBS(ThermoFisher)中，並以CellTrace™ 紫(CTV)(ThermoFisher # C34557)在37°C下標記12分鐘。隨後以PBS + 10%FBS洗滌REH細胞，再重懸於R10中。於活性化後，洗滌NK細胞並重懸於R10中。將 2.5×10^5 個NK細胞和 5×10^4 個REH細胞加入96孔平底板(96-well flat bottom plate)之各孔中，其效用-靶細胞比例為5：1。抗CD112R和IgG1同型抗體係經稀釋於R10中並亦加入各孔，其最終濃度為10µg/ mL。各條件經複製實施。爾後將板體於37°C培養4小時。隨後將細胞洗滌並於室溫以7-AAD活性染劑(1µg/ mL)(Biolegend # 420404)在黑暗中培養30分鐘，以特定標記死亡細胞。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)取得細胞活力數據，並利用FlowJo軟件(Tree Star)分析。死亡REH細胞經定義為CTV和7-AAD雙陽性細胞。

【0239】 結果顯示於圖3中。細胞毒性(對同型百分比)經計算為((測

試死亡百分比減去同型死亡百分比)除以同型死亡百分比) $\times 100$ 。以各種於此所述之抗CD112R處理NK細胞，與同種型對照相比，係導致由細胞介導針對REH細胞之細胞毒性增加。此等結果展現抗CD112R抗體係可增強NK細胞介導之殺傷。

範例5，抗CD112R抗體促進抗原驅使之CD8+ T細胞活性化。

【0240】 抗原特異性CD8+ T細胞測定

【0241】 評估抗CD112R抗體對抗原驅動之CD8 + T細胞活化的影響。將初代HLA-A * 0201限制性巨細胞病毒(CMV)特異性CD8 + T細胞系(Astarte Biologics # 1049，Lot # 3782DE17)與經胜肽脈衝(peptide pulsed)之Colo205細胞(結腸腺癌細胞系，ATCC # CCL-222)於抗CD112R抗體或同型對照存在下培養。

【0242】 簡言之，將CMV特異性T細胞解凍、洗滌並重懸於X-VIVO 10(ThermoFisher # BW04380Q)中。將 2×10^4 CMV T細胞加入96孔圓底板(96-well round bottom plate)之各孔中，並於37°C下靜置4小時。於初始靜置期後，於各孔中加入 5×10^4 個Colo205細胞與CMV pp65胜肽(1ng / mL)(Anaspec # AS-63937)。接下來，將抗CD112R和同型抗體於X-VIVO 10中稀釋，並以10μg/ mL之最終濃度添加置至各孔中。各條件係經複製實施。爾後將板體於37°C下培養16小時。收穫各孔之表層液，並於細胞因子評估之前進行一次冷凍/解凍循環。解凍後，將測定表層液在X-VIVO 10中以1：5稀釋，接著透過Luminex Human CD8 + T細胞磁珠組多重測定(Millipore Sigma # HCD8MAG-15K)於測定表層液中測量干擾素 γ (IFN γ)並於Millipore FlexMap 3D上運行。

【0243】 結果顯示於圖4中。根據透過經定義之IFN γ 濃度所產生之

標準曲線定量測試條件IFN γ 水平。以抗CD112R抗體2及5處理之CD8 + T細胞導致較同型對照所觀察到之更大IFN γ 分泌。此等結果展現抗CD112R抗體係可增強抗原驅動之CD8 + T細胞活性化。

範例6，抗小鼠CD112R及抗小數TIGIT抗體之結合係於CT-26腫瘤模型中具有療效。

【0244】 CD112R及Tigit組合阻斷之體內功效。

【0245】 於CT26結腸腺癌同系小鼠腫瘤模型中測試CD112R和TIGIT阻斷作為單一及組合藥劑的功效。將7週齡之Balb/c雌性小鼠(Charles River Laboratories，#028)皮下植入0.1mL 50%基質膠接種基質中之 0.1×10^6 CT26.WT細胞(ATCC #CRL-2638)。以分層方式將小鼠隨機分成10隻小鼠一組(共40隻小鼠)，腫瘤體積範圍為80-120mm³，並如表3所示每周透過腹膜內注射兩次，持續兩週。

【0246】 表3：治療分組詳情

組別	治療1		治療 2	
	抗體	劑量 (μg/小鼠)	抗體	劑量 (μg/小鼠)
同型(Isotype)	同型 1	500	同型2	500
CD112R	同型1	500	抗CD112R	500
TIGIT	抗TIGIT	500	同型2	500
CD112R+TIGIT	抗CD112R	500	抗TIGIT	500

【0247】 每2至3日測量腫瘤體積，直至腫瘤達到IACUC限制尺寸(<2000mm³)。

【0248】 表4：抗體詳情

組別	殖株(Clone)
同型1	殖株C1.18.4, 小鼠IgG2a 同型對照
同型2	多株人源IgG 同型對照

抗Tigit	10A7，小鼠IgG2a
抗CD112R	抗 CD112R 人 源 IgG4

【0249】 結果顯示於圖5中。圖式以時間函數描繪各治療組之平均腫瘤體積。結果表示與同型治療之動物相比，抗CD112R與抗TIGIT之組合係可有效減緩腫瘤生長，而經顯示抗CD112R或抗TIGIT單一療法對減少腫瘤生長沒有作用或僅有輕微的作用。雖然單獨之抗CD112R在該測定中未顯現作用，但本文提供之其他實驗確顯示抗CD112R單一療法之益處。參見例如圖9。

範例7，抗CD3活性化後於PBMC中所增加之CD112R表現。

【0250】 CD112R於體外經活化PBMC中受到上調。

【0251】 為確定細胞活化對CD112R表現之影響，以抗CD3抗體體外刺激人源PBMC。來自健康捐贈者之外周血單核細胞(PBMC)係自白膜層(buffy coat)(研究血液成分)中分離。各別之白膜層細經單獨處理。於各50mL 錐形管 (Corning # 430290) 中加入 15mL 白膜層，並以 15mL PBS(ThermoFisher # 14190144)+ 2mM EDTA(Fisher Scientific # BP2482-500)稀釋，各管總體積為30mL。經稀釋之白膜層係經塗覆於14mL Ficollpaque(GE Healthcare Life Science # 17-544203)上，並於室溫下以2000RPM離心20分鐘，並關閉制動器。收集梯度間期並以PBS + 2mM EDTA洗滌兩次。計數經分離之細胞並以 $2.5-5 \times 10^7$ 個細胞/mL重懸於10% DMSO(Sigma-Aldrich # 472301)+ 90% 熱失活(heat-inactivated)之FBS(ThermoFisher # 16140-071)中。

【0252】 將冷凍之PBMC快速解凍並重懸於補充之RPMI培養基中，其含有RPMI + GlutaMax(1x)(ThermoFisher # 61870-036)、10%熱失活

FBS、1x MEM非必需胺基酸溶液(ThermoFisher # 15140 -122)、1mM丙酮酸鈉 (Sodium Pyruvate) (ThermoFisher # 11360070)、100U/mL Pen/Strep (ThermoFisher # 15140-122)、1x 2-巯基乙醇 (2-mercaptoethanol) (ThermoFisher # 21985023)、10mM Hepes (ThermoFisher # 15630-080)。將分離之PBMC洗滌、計數，並以 0.5×10^6 個細胞/mL之濃度重懸浮。於24孔平底板(Corning # 3526)中將各孔內設置 1×10^6 個細胞，並以 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD3抗體(殖株UCHT1，Biolegend # 300414)刺激。於指定時間點收集細胞，並於含有1x PBS、2%FBS以及2mM EDTA之FACS緩衝液中洗滌，並轉移之96孔V-底板(Costar # 3894)上進行抗體染色。

【0253】 將細胞以1500RPM離心3分鐘，並透過輕彈除去表層液。將細胞重懸於FACS緩衝液中，並在4℃下與下方表5中之初級抗體培養1小時：

【0254】 表5

抗體	殖株	公司
CD3-A700	SK7	Biolegend # 344822
CD8-FITC	RPA-T8	Biolegend # 301006
CD4-PEcy7	RPA-T4	Biolegend # 300511
CD19-PEdazzle	HIB19	Biolegend # 302251
NKp46-PE	9E2	Biolegend # 331907
CD11b-BV785	ICRF44	Biolegend # 301345
PD1 -BV421	EH12.1	Biolegend #565935
CD226-BV711	DX11	BD Biosciences # 564796
CD112R	Internal	Internal
人源gG Fc	HP6017	Biolegend # 409320

【0255】 將細胞洗滌兩次，並於4℃下用1：100稀釋的Alexa 647-共軛抗人源IgG抗體(殖株HP6017，Biolegend # 409320)培養30分鐘。以

FACS緩衝液洗滌細胞一次，並於1x PBS(Thermofisher # L34966)中用1：500稀釋之活/死亡Aqua活性染劑在4℃下染色10分鐘。將細胞洗滌一次並直接於流式細胞儀X-20 Fortessa(BD Biosciences)上取得。使用Flowjo(TreeStar)以及Graphpad prism(Graphpad軟體)分析數據。

【0256】結果係如圖6所示。通過所示細胞類型之Alexa Fluor® 647訊號之幾何平均螢光強度(gMFI)評估CD112R抗體結合之定量。抗CD112R結合經描繪為倍數超過陰性 ((FON，(CD112R gMFI除以同型gMFI)。此等結果顯現CD112R於抗CD3活化後於NK細胞和T細胞上之表現係有增加。

範例8，抗CD112R抗體於腫瘤細胞培養中促進NK細胞脫粒。

【0257】為確定抗CD112R抗體對NK細胞介導之脫粒的影響，將人源NK細胞與先前以慢病毒(lentivirus)轉導以表現CD112(Origene, #RC213693L2)之Raji靶細胞(Burkitt淋巴瘤細胞系，ATCC # CCL-86)在抗體35、38、44和同種型對照之存在下共同培養。

【0258】簡言之，透過陰性選擇(Easysep™ NK細胞分離套件，Stemcell # 17955)從三個健康捐贈者之PBMC中分離與集中NK細胞，並於DMEM + 10%FBS + 1%青黴素-鏈黴菌素(D10)(ThermoFisher)中培養16小時。於37℃過夜培養後，洗滌NK細胞並重懸於D10中。將Raji.CD112細胞收穫、洗滌，爾後重懸於D10中。將 1×10^5 個NK細胞與 5×10^4 個Raji.CD112細胞加入96孔平底板之各孔中，效用細胞-靶細胞比例為2：1。將抗CD112R抗體及IgG1同型對照抗體於D10中稀釋，並以10µg/ mL之起始濃度加入至各個孔中，進行連續10倍稀釋。各條件係經複製實施。亦以製造商指定之濃度將PE抗CD107a抗體(Biolegend，#

328608)與莫能菌素(Monensin)(Biolegend, # 420701)加入個孔中。各孔之最終體積為200 μ l。隨後將板體於37 $^{\circ}$ C下培養4小時。4小時後,將抗CD3 FITC(Biolegend, # 300306)及抗NKp46 APC(Biolegend # 331914)抗體於D10中稀釋,並以50 μ l加入各孔中。隨後將板體於4 $^{\circ}$ C下再培養30分鐘以進行染色。接著將細胞轉移至V底板並洗滌兩次,並重懸於PBS + 2%FBS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)流式細胞儀獲取數據,並以FlowJo軟件(Tree Star)分析。NK脫粒細定義為CD3⁻NKp46⁺淋巴細胞圈選(lymphocyte gate)內CD107a⁺細胞的頻率。

【0259】 結果顯示於圖7中。與同型對照相比,透過CD107a染色測量,利用本文所述之抗CD112R抗體處理NK細胞導致NK脫粒增加。

範例9, 抗CD112R抗體增加PBMC腫瘤細胞共培養物中之NK細胞活性化

【0260】 為評估CD112R抗體對NK細胞活性的影響,於PBMC-腫瘤細胞共培養物中評估幾種抗體。於抗CD112R或同型對照抗體與K562靶細胞(慢性粒細胞白血病細胞株(ATCC #CCL-243))共培養之PBMC的NK細胞上,測量先前已經確立為NK細胞活性化標記之CD137(4-1BB)之上調作用(Baessler et al. (2010) Blood 115(15); André et al. (2018) Cell 175, 1731-1743)。

【0261】 簡言之,將自健康捐贈者之白膜層分離之冷凍PBMC解凍、洗滌、重懸於DMEM + 10%FBS + 1%青黴素-鏈黴菌素(D10)中,並以每孔個細胞 5×10^5 之濃度置於96孔平底板中,並於加入靶細胞與抗體前在37 $^{\circ}$ C下靜置4小時。接下來,在第一實驗中(圖8A至8B),將CD112R抗體與IgG1同型對照抗體於D10中稀釋,並以10 μ g/ mL之起始濃度加入

各孔中，進行連續10倍稀釋。於次一實驗中(圖8C至8D)，於各孔中加入單一濃度(1 μ g/ mL)之抗CD112R或IgG1同型對照抗體。對兩者實驗而言，各條件係經複製實施。爾後將K562細胞收穫、洗滌並重懸於D10中，並以每孔 5×10^4 個細胞之濃度加入各孔中。各孔之最終體積為200 μ l。隨後將板體於37 $^{\circ}$ C下培養16小時。16小時後，將細胞轉移至V底板並於PBS + 2% FBS中洗滌兩次。細胞係經抗CD3 FITC(Biolegend, # 300306)、抗NKp46 BV421 (Biolegend # 331914)與抗CD137 APC (Biolegend, # 309810)於PBS + 2%FBS中在4 $^{\circ}$ C染色30分鐘。其後將細胞洗滌兩次並重懸於PBS + 2% FBS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)流式細胞儀獲取數據，並用FlowJo軟件(Tree Star)分析。NK細胞活性化經定義為CD3-NKp46 + 淋巴細胞圈選內CD137 + 細胞之頻率。

【0262】來自兩獨立實驗之兩個別捐贈者之結果顯示於圖8A至8D中。與同型對照相比，於CDMC-K562細胞共培養物中添加抗CD112R抗體導致NK細胞之顯著活性化，如透過NK細胞上之CD137上調所測量者。

範例10，抗CD112R於CT-26模型中降低腫瘤成長

【0263】於CT26.WT結腸腺癌同系小鼠腫瘤模型中評估CD112R阻斷之體內功效。將7週齡之BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences, 目錄號BALB-F)於右腹側皮下植入0.1mL 50% Geltrex (GIBCO, 目錄號A1432-02)中之 0.2×10^6 CT26.WT(ATCC, 目錄號CRL-2638)以及50% RPMI-1640無血清培養基(GIBCO, 目錄號A10491-01)。具有可觸知腫瘤之小鼠於植入後第4天隨機化，並且於隨機化當天開始腹膜內治療，每週兩次，持續三週，如下表6中所示。

【0264】表6

組別	治療	劑量 (μg/小鼠)
同型對照	小鼠IgG2a同型對照	500
抗體46	抗CD112R小鼠IgG2a	500

【0265】 每2至3日以卡尺測量腫瘤體積，直至腫瘤達到IACUC限制尺寸(<2000mm³)。 腫瘤體積(mm³)係經計算如下：寬度(mm)× [長度(mm)] 2 × 0.5。

【0266】 結果顯示於圖9中。圖式描繪來自三個獨立實驗之集中數據，以時間函數顯示各治療組之平均腫瘤體。此等結果顯現，以CD112R抗體治療具有腫瘤之小鼠導致於接種後第24天所測量之腫瘤生長產生顯著抑制。

範例11，CD112R阻斷對於在CT26模型中具有完全腫瘤排斥之小鼠導致抗腫瘤免疫

【0267】 於經抗CD112R治療之小鼠中評估抗腫瘤免疫力，該等小鼠係曾自原發性CT26.WT腫瘤攻擊表現出完全反應。對於主要攻擊，將7週齡之BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences，目錄號BALB-F)右腹側皮下植入0.1 mL 50 % Geltrex(GIBCO，目錄號A1432-02)中之0.2×10⁶ CT26.WT(ATCC，目錄號CRL-2638)以及50 % RPMI-1640無血清培養基(GIBCO，目錄號A10491-01)。具有可觸知腫瘤之小鼠於植入後第4天隨機化，並且於隨機化當天開始腹膜內治療，每週兩次，持續三週，如下表7中所示。

【0268】 表7

組別	治療	劑量 (μg/小鼠)
同型對照	小鼠IgG2a同型對照	500
抗體46	抗CD112R小鼠IgG2a	500

【0269】 每隔2至3日以卡尺測量腫瘤體積，直至腫瘤達到IACUC限制尺寸(<2000mm³)。腫瘤體積(mm³)係經計算如下：寬度(mm)× [長度(mm)] 2 × 0.5。

【0270】 植入後第50日之所有存活小鼠皆缺乏任何可辨別之腫瘤者，係經認定為存活者/完全反應者。來自抗CD112R治療組之完全反應小鼠(n = 8)通過於左側腹接種於0.1mL 50 % Geltrex(GIBCO，目錄號A1432-02)中之1×10⁶ CT26.WT細胞(ATCC，目錄號CRL-2638)以及50 % RPMI-1640無血清培養基(GIBCO，目錄號A10491-01)再次接受攻擊，此係較初次接種劑量增加5倍。作為對照，年齡匹配之Balb / c雌性小鼠幼體(n = 5)亦於左側腹同樣接種0.1ml 50 % Geltrex中之1×10⁶個CT26.WT細胞以及50 % RPMI-1640無血清培養基。小鼠未接受任何進一步治療。每隔2至3日測量腫瘤體積直至腫瘤達到IACUC限制大小(<2000mm³)。腫瘤體積(mm³)係經計算如下：寬度(mm)× [長度(mm)] 2 × 0.5。

【0271】 結果顯示於圖10A至10B中。圖10A描繪來自3個獨立實驗之合併數據，顯示植入經抗CD112R處理之CT26原發性腫瘤之小鼠存活頻率。圖11B描繪以時間函數顯示經抗CD112R治療之完全反應者於腫瘤重新攻擊後與初始攻擊對照之平均腫瘤體積。在植入後第50天透過Mantel-Cox測試(圖10A)以及植入後第15天透過Mann-Whitney測試進行統計分析(圖10B)。此等結果顯現經抗CD112R治療之小鼠於原發性腫瘤攻擊後表現出完全反應，並且隨後於此等小鼠中之腫瘤再次攻擊後之快速排斥，亦顯現以抗CD112R抗體治療可導致免疫記憶及保護性免疫之發展。

範例12，NK細胞及CD8 T細胞均有助於抗CD112R在CT26腫瘤攻擊中之治療活性

【0272】 於NK細胞或CD8 T細胞耗盡後，於CT26同系小鼠腫瘤模型中評估CD112R阻斷之體內功效。為消耗NK和CD8 T細胞，分別以Asialo-GM1抗體(圖11中之「asGM1」；Biolegend；cat # 146002；劑量100uL /小鼠；腹膜內)與抗CD8a抗體(Bioxcell；cat # BE0085；200μg/小鼠；腹膜內)於隨機化開始治療小鼠，每週兩次，持續三週。

【0273】 將 7 週 齡 之 BALB / cAnNTac 雌 性 小 鼠 (Taconic Biosciences，目錄號BALB-F)於右側腹皮下植入0.1mL 50 % Geltrex(GIBCO，目錄號A1432-02)中之 0.2×10^6 CT26.WT(ATCC，目錄號CRL-2638)以及50 % RPMI-1640無血清培養基(GIBCO，目錄號A10491-01)。具有可觸知腫瘤之小鼠於植入後第4天隨機化，並且於隨機化當天以抗體46(抗CD112R小鼠IgG2a；12.5mg/kg；腹膜內)開始腹膜內治療，每週兩次，持續三週。

【0274】 每隔2至3日用卡尺測量腫瘤體積，直到腫瘤達到IACUC極限大小($<2000\text{mm}^3$)。腫瘤體積(mm^3)係經計算如下：寬度(mm)× [長度(mm)]² × 0.5。

【0275】 結果顯示於圖11中。該圖以時間函數描繪各治療組之平均腫瘤體積。此等結果顯現，於NK細胞或CD8 T細胞耗盡後，抗CD112R之治療效果顯著降低。此等結果表示CD8 T細胞及NK細胞皆為抗CD112R介導之有效腫瘤生長抑制作用所必需。

範例13，CD112R阻斷可於體內活化腫瘤NK細胞

【0276】 以抗CD112R單一療法給藥後之NK活性化標記之離體(ex vivo)評估。

【0277】 為確定抗CD112R抗體於體內對NK細胞活性化之影響，將

7週齡之BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences，目錄號BALB-F)於右側腹皮下植入0.1mL 50%Geltrex(GIBCO，目錄號A1432-02)中之 0.2×10^6 CT26 .WT(ATCC，目錄號CRL-2638)。具有可觸知腫瘤之小鼠於植入後第4天隨機化，並經施用500 μ g同型對照抗體(殖株C1.18.4，BioXcell，cat # 0085)或抗體46(抗CD112R小鼠IgG2a)。兩組亦經共同施用500 μ g同型對照(殖株MOPC-21，Bioxcell，cat # 0083)。治療係於無菌1x PBS(GIBCO cat # 14190-136)中製備，腹膜內注射總體積係為100 μ L。

【0278】 腫瘤處理：將小鼠安樂死並於治療後24小時切除腫瘤。腫瘤係藉由組織破壞經處理為單細胞懸浮液，方法係於FACS緩衝液(1x PBS，2%熱滅活的FBS，GIBCO cat # 16140-071; 2mM EDTA，Fisher Bioreagents，cat # BP2482-500)中，利用一3mL注射器柱塞(BD 301077)之粗端，透過置於50mL離心管(Falcon # 352350)上之440微米篩網過濾器(Costar # 3480)將組織破碎。於70微米過濾器(Falcon cat # 352350)上再次過濾脫落之腫瘤，並使用3mL注射器柱塞進一步分解任何剩餘的組織。將細胞以800g旋轉10分鐘。將細胞沉澱重懸於FACS緩衝液中。

【0279】 離體再刺激：將大約一半之單細胞懸浮液轉移之96孔U形底聚丙烯2mL深板(Thermofisher # AB-0932)中，並於4℃下以1000g離心5分鐘。將細胞重懸於預熱之1x RPMI + Glutamax(GIBCO # 61870-035)培養基中，該培養基含有10%熱失活FBS，其含有20ng/mL PMA(Abcam # ab120297)、500ng/mL 離子黴素(Ionomycin)Ca²⁺鹽(Abcam # ab120116)、5 μ g/mL布雷菲德菌素A(Brefeldin A)(Biolegend # 420601)以及2 μ M莫能菌素(Monensin)(Biolegend # 420701)。將細胞於37℃、5%

CO₂下培養3.5小時。如上所述再次離心細胞。

【0280】 FACS之表面抗原抗體染色：以500μL之冷FACS緩衝液洗滌細胞沉澱一次。將細胞重懸浮於100μL具有TruStain fcX™(抗小鼠CD16/32，如表8中所示的稀釋度)之FACS緩衝液中。將細胞在冰上培養15分鐘。製備表面抗體混合物(詳見表8)並直接添加至經預阻斷細胞中。細胞係於冰上培養1小時。隨後以500μL之FACS緩衝液將細胞洗滌兩次。

【0281】 活性染劑染色：於1x PBS(Thermofisher # L34966)中以1：500稀釋之Live/Dead Aqua活性染劑將細胞於4℃下染色10分鐘。

【0282】 固定：將細胞洗滌一次並以200μL之eBioscience Foxp3固定劑(Fixative)/透化緩衝液(permeabilization buffer)(Thermofisher # 00-5523-00，使用製造商之稀釋指南程序)於4℃下固定過夜。

【0283】 FACS之細胞內抗原抗體染色：透過直接添加200μL之1x eBioscience透化緩衝液使細胞透化(參照製造商之稀釋指南程序)。於以1x eBioscience透化緩衝液中之最終稀釋中，將細胞以1000g離心5分鐘，並以細胞內抗體組(intracellular panel of antibodies)染色。將細胞於室溫下培養1小時。以500μL之透化緩衝液洗滌細胞兩次，並重懸於150μL之FACS緩衝液中。

【0284】 於X-20 Fortessa流式細胞儀(BD Biosciences)上取得細胞。使用Flowjo(Flowjo，LLC)及Graphpad prism(Graphpad軟體)分析數據。

【0285】 表8：用於圖12A至12B中之抗體

螢光團	抗體	殖株	公司	目錄號 #	稀釋	染劑種類
N/A	FcBlock	93	Biolegend	101320	1:100	Fc 阻斷
Alexa700	CD45	I3/2.3	Biolegend	147716	1:100	表面

PEDazzle	NKp46	29A1.4	Biolegend	137630	1:100	表面
APC/Fire™	TCRbeta	H57-597	Biolegend	109246	1:100	表面
BV785	CD69	H1.2F3	Biolegend	101243	1:100	表面
BV510	Live/Dead		Thermofisher	L34966	1:500	活性
APC	Gzmb	NGZB	Thermofisher	17-8898-82	1:100	細胞內

【0286】 結果係如圖12A至12B所示。圖12A顯示表現CD69之腫瘤浸潤NK細胞之頻率。圖12B顯示離體再刺激後表現顆粒酶B(Granzyme B)之腫瘤浸潤NK細胞之頻率。NK細胞係經圈選如下：CD45⁺、CD45⁺、SSC-A^{Low}、活體、單一細胞、NKp46⁺ TCRb⁻群體。根據陰性對照螢光減1(FMO)設定正圈選閥。使用未配對t檢測(t-test)衍生而得P值(*，p <0.05; **，p <0.01，***，p <0.001)。此等結果顯現，於CT-26腫瘤模型中，CD112R阻斷可顯著增加腫瘤內NK細胞中早期活性化標記CD69與細胞毒性顆粒蛋白質顆粒酶B之表現。

範例14，抗CD112R與抗PD1抗體之組合於小鼠CT-26腫瘤模型中具有治療效果及經提升之無腫瘤存活率

【0287】 CD112R及PD-1結合阻斷之體內功效

【0288】 於CT-26結腸腺癌同系腫瘤模型中測試CD112R及PD-1阻斷作為單一療法與組合療法之功效。將6週齡之BALB/cAnNTac雌性小鼠(Taconic Biosciences，Balb-F)於右腹側皮下植入0.1mL 50 % Geltrex(GIBCO，目錄號A1432-02)中之0.2×10⁶ CT26.WT(ATCC，目錄號CRL-2638)以及50 % RPMI-1640無血清培養基(GIBCO，目錄號A10491-01)。使用經匹配之分佈隨機化方法將小鼠隨機分為各10隻小鼠之組別，各小鼠之平均腫瘤體積為90mm³。如表9所示，透過腹膜內注射治療小鼠，每週兩次，持續兩週。關於治療藥劑之詳情包括於表10中。

【0289】 表9：治療分組詳情

組別	治療1		治療2	
	抗體	劑量 (mg/kg)	抗體	劑量 (mg/kg)
同型	同型1	12.5	同型2	10
CD112R	抗CD112R	12.5	同型 2	10
PD-1	同型 1	12.5	抗PD-1	10
CD112R+PD-1	抗CD112R	12.5	抗PD-1	10

【0290】 表10：抗體詳情

組別	殖株
同型1	同型對照殖株C1.18.4, 小鼠IgG2a
同型2	同型對照殖株2A3, 大鼠IgG2a
抗CD112R	抗體46, 小鼠IgG2a
抗PD-1	RMP1-14, 大鼠IgG2a

【0291】 每週測量腫瘤體積兩次直至腫瘤達到IACUC限制大小(<2000mm³)。腫瘤體積(mm³)係經計算如下：寬度(mm)× [長度(mm)] 2 × 0.52。

【0292】 結果呈現於圖13A至F中。圖13A至E分別以時間函數描繪各治療組之平均及個體腫瘤體積測量值。圖13A中顯示與經同型治療之動物相比，抗CD112R與抗PD-1之組合在減少腫瘤生長方面是有效且經統計為顯著的(如第21天透過未配對t檢測所測量者)。抗CD112R或抗PD-1單一療法亦經顯示可減少腫瘤生長之活性。圖13F描繪植入後第50天之無腫瘤總存活率，以如上所述治療後各組無腫瘤存活者之分數表示。此等結果顯現，抗CD112R與抗PD-1之組合較同型對照或單一治療藥劑可帶來更高之無腫瘤存活率。

範例15，抗CD112R抗體與表達鼠CD112R之細胞的結合

【0293】 評估抗CD112R抗體於過度表達小鼠CD112R之細胞上結合小鼠CD112R之能力。將經工程改造以過度表達小鼠CD112R(293T.mCD112R)之 0.8×10^5 個293T細胞(ATCC CRL-3216)加入至96孔V底板之各孔中，並以起始濃度為 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 經連續稀釋3倍之抗CD112R抗體或IgG1同型對照於 4°C 染色30分鐘。以PBS + 2%FCS洗滌細胞兩次，並以於PBS + 2%FCS中以1:100稀釋的AlexaFluor® 647抗人源IgG Fc抗體(Biolegend, Cat # 409320)重懸，並於 4°C 培養20分鐘。隨後將細胞洗滌兩次並重懸於PBS + 2%FCS中。使用LSRFortessa X-20(BD Biosciences)獲得細胞數據，並以FlowJo軟體(Tree Star)分析。

【0294】 結果係如圖17及表11所示。透過Alexa Fluor 647®訊號之幾何平均螢光強度(gMFI)評估與293T.mCD112R細胞結合之抗體定量。此等結果顯現幾種抗CD112R抗體結合於表現小鼠CD112R之細胞。

範例16，抗CD112R抗體與可溶鼠CD112R之結合

【0295】 透過ELISA評估抗CD112R抗體結合可溶性小鼠CD112R之能力。簡言之，將96孔Nunc Maxisorp板以PBS中之 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 抗CD112R抗體或同型對照(Biolegend, Cat # 403502)於 4°C 下塗覆過夜。爾後將板體以PBS + 0.01% Tween-20(PBST)洗滌6次，隨後於室溫下用 $200 \mu\text{L}$ 之PBS + 1% BSA阻斷1.5小時。於阻斷後，將板體以PBST洗滌6次。接下來，將 $100 \mu\text{L}$ 在PBS + 1% BSA中之小鼠CD112R-hIgG4融合蛋白加入最終起始濃度為 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 之4倍連續稀釋中。將板體於室溫下培養1.5小時。接下來，將板體以PBST洗滌6次，隨後與 $100 \mu\text{L}$ 之抗IgG4 HRP(Thermo Fisher, Cat # MA1-33437)於室溫下培養1小時。爾後將板體以PBST洗滌

6次並以TMB基質(Life Technologies , Cat # 002023)顯色。以等體積之終止溶液(Life Technologies , Cat # SS04)終止反應。於SpectraMax板體讀數器上測量450nm波長之吸光值(O.D.450)。

【0296】 結果係如圖18及表11所示。此等結果顯現抗CD112R抗體可結合於可溶小鼠CD112R。

範例17，抑制或阻斷鼠CD112R對CD112之結合

【0297】 透過ELISA評估物種交叉反應性抗CD112R抗體阻斷小鼠CD112R結合小鼠CD112之能力。簡言之，將96孔Nunc Maxisorp板以PBS中的1μg/mL小鼠CD112(Sino Biological , Cat # 50318-M08H)於4℃下塗覆過夜。爾後將板體以PBS + 0.01% Tween-20(PBST)洗滌6次，隨後於室溫下以200μL之PBS+ 1% BSA阻斷1.5小時。於阻斷後，將板體以PBST洗滌6次。接下來，將50μL於PBS + 1% BSA中之抗CD112R抗體或同型對照(Biolegend , Cat # 403502)加入最終起始濃度為40μg/ mL之連續2倍稀釋中。亦於各孔中以最終濃度2μg/ mL加入50μL之小鼠CD112R-hIgG4融合蛋白。將板體於室溫下培養1.5小時。接下來，將板體以PBST洗滌6次，隨後與100μL之抗IgG4 HRP(Thermo Fisher , Cat # MA1-33437)於室溫下培養1小時。隨後將板體用PBST洗滌6次並以TMB基質(Life Technologies , Cat # 002023)顯色。以等體積之終止溶液(Life Technologies , Cat # SS04)終止反應。於SpectraMax板讀數器上測量450nm波長之吸光值(O.D.450)。

【0298】 結果如圖19及表11所示。此等結果顯現經抗CD112R抗體抑制之小鼠CD112R對小鼠CD112之結合程度不同。抑制百分比經計算為 $[100 - ((\text{測試樣品 O.D.450} / \text{Max O.D.450}) * 100\%)]$ Max O.D. 450定義

為不存在抗體時之450nm波長的吸光值。

【0299】 如表11和圖17至19所示，抗體32、33、34、35及36係可阻斷人源CD112對人源CD112R之相互作用，但根據本文所述之阻斷的定義，無法阻斷小鼠CD112R及小鼠CD112間的結合相互作用。參照例如表11中抗體32、33、34、35及36之最後兩欄，其等顯示與人源交互作用分別為75.1、78.8、80、81.7及86.2之抑制％相比，小鼠交互作用之抑制％分別為0、28.3、20.3、24.2和41.6。不屬於與抗體32相關抗體範例類別之抗體並未表現出此等阻斷差異。

【0300】 表11：抗體結合與阻斷抗體詳情總覽(小鼠)

抗體	293T小鼠 CD112R gMFI (對同 型增加倍 數)	小鼠 CD112R 結 合ELISA EC50 (ng/ml)	小鼠 CD112/CD112R 阻斷ELISA 最大 抑制率 (%)	人源 CD112/CD112R 阻斷ELISA 最 大抑制率 (%)
抗體 A	104.6	34.5	90.3	90.6
抗體 B	133.3	27.4	92.5	88.9
抗體 C	88.1	41.0	90.1	97.8
抗體 32	14.9	269.5	0.0	75.1
抗體 33	73.3	38.3	28.3	78.8
抗體 34	72.2	24.2	20.3	80.0
抗體 35	55.6	21.5	24.2	81.7
抗體 36	76.3	25.1	41.6	86.2
抗體 46	74.8	180.6	88.0	97.6
抗體 58	79.4	411.7	85.7	97.3

【0301】 雖然出於清楚理解之目的透過說明與實施例詳細描述了前述發明，但是描述內容與實施例不應解釋為限制本發明之範圍。本文引用之所有專利及科學文獻之公開內容係明確地透過引用整體併入。

[序列表]

序 列 編 號 (SEQ ID NO)	殖 株 編 號(Clone No)	描述	序列
1	2	VH CDR1	FTFSEYTMN
2	2	VH CDR2	AIVGSGDSTYYADSVKG
3	2	VH CDR3	AKDYSSGDWIDYGMDV
4	2	VL CDR1	QASQDISNYLN
5	2	VL CDR2	DASNLAT
6	2	VL CDR3	QQFDLLPPT
7	2	VH FR1	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG
8	2	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
9	2	VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
10	2	VH FR4	WGQGTTVTVSS
11	2	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGAA TATACCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTCTCAGCTATTGTAGGTAGTGGTGACAGCACATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGG TGTA TACTACTGCGCCAAGGACTACAGCTCCGGAGACTGGATCGATTA TGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAAC TGTACCGTCTCCTCA
12	2	VH 蛋白質	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSEYTMNWVRQAPGKGLEW VSAIVGSGDSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKDYSSGDWIDYGMDVWGQGTTVTVSS
13	2	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
14	2	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
15	2	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC
16	2	VL FR4	FGGGTKVEIK
17	2	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAAC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTTCGATCTCC TCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
18	2	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY DASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQFDLLPPTFG GGTKVEIK
19-100: 未使用			
101	5	VH CDR1	FTFSDYAMI
102	5	VH CDR2	AISGGGESTYYADSVKG

103	5	VH CDR3	AKDYSSGDWIDYGMDV
104	5	VL CDR1	QASQDISNYLN
105	5	VL CDR2	DASNLAT
106	5	VL CDR3	QQFDLLPPT
107	5	VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG
108	5	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
109	5	VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
110	5	VH FR4	WGQGTTVTVSS
111	5	VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCGAC TATGCCATGATATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTCTCAGCTATTAGTGGTGGAGGTGAAAGCACATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCCAGGACACGGCGG TGTACTACTGCGCCAAGGACTACAGCTCCGGAGACTGGATCGATTA TGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
112	5	VH 蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMIWVRQAPGKGLEW VSAISGGGESTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKDYSSGDWIDYGMDVWGQGTTVTVSS
113	5	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
114	5	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
115	5	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYC
116	5	VL FR4	FGGGTKVEIK
117	5	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAAC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTACGATGCATCCAATTTGGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCT GCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGCAGTTTCGATCTCC TCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
118	5	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY DASNLATGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLPEDIATYYCQQFDLLPPTFG GGTKVEIK
119-200: 未使用			
201	44	VH CDR1	GTFDNYIIS
202	44	VH CDR2	GIFPIFGTANYAQKFQG
203	44	VH CDR3	AREVGHYSGSPYYMDV
204	44	VL CDR1	RASQSINSWLA
205	44	VL CDR2	DASSLES
206	44	VL CDR3	QQVGPYLT
207	44	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
208	44	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
209	44	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYC
210	44	VH FR4	WGKGTTVTVSS

211	44	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGACAA CTATTACATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCTTCCCTATCTTCGGTACCGCAAACCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAG CACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCG GTGTACTACTGCGCCAGAGAAGTCGGACACTACTCCGGCAGCCCAT ACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTC A
212	44	VH 蛋白質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFDNYYISWVRQAPGQGLEW MGGIFPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYC AREVGHYSGSPYYMDVWGKGTITVTVSS
213	44	VL FR1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITIC
214	44	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIS
215	44	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC
216	44	VL FR4	FGGGTKVEIK
217	44	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGC TGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCC TGATCTCCGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCC TGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGGTCTGGCCCC TACCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
218	44	VL 蛋白質	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSINSWLAWYQQKPGKAPKLLIS DASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQVGPYLTFGG GTKVEIK
219-300: 未使用			
301	58	VH CDR1	FTFGDYAMS
302	58	VH CDR2	FIGSKFYGGETEYTA SVKG
303	58	VH CDR3	ARGPRRYTYGMDV
304	58	VL CDR1	RASQSISSYLN
305	58	VL CDR2	AASSLQS
306	58	VL CDR3	QQSSTPLT
307	58	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
308	58	VH FR2	WFRQAPGKGLEWVG
309	58	VH FR3	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYC
310	58	VH FR4	WGQGTTVTVSS
311	58	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGC GGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGAT TATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTAGGTTTCATTGGAAGCAAATTCTATGGTGGGGAAACAGAATA CACCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGGTTCC AAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGACGCTACACATACGG AATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA

312	58	VH 蛋白質	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEW VGFIGSKFYGGETEY TASVKGRFTISR DGSKSIAYLQMNSLKTEDTAVY YCARGPRRYTYGMDVWGQGTTVTVSS
313	58	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC
314	58	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
315	58	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
316	58	VL FR4	FGGGTKVEIK
317	58	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTCCACCC CCCTCACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
318	58	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSSTPLTFGG GTKVEIK
319-400: 未使用			
401	10	VH CDR1	FTFDDYAVH
402	10	VH CDR2	GISWSSGLIGYADSVKG
403	10	VH CDR3	AKGPPTYQDYFDL
404	10	VL CDR1	RASQSVSRYLA
405	10	VL CDR2	DASNRAT
406	10	VL CDR3	QQVSFFPPIT
407	10	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG
408	10	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
409	10	VH FR3	RFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC
410	10	VH FR4	WGRGTLVTVSS
411	10	VH DNA	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCA GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGAT TATGCCGTGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAGT GGGTCTCAGGTATTAGTTGGAGTAGTGGACTAATAGGCTATGCGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAC TCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCGG TGTA TACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTACCTACCAAGACTACTTCGAC CTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
412	10	VH 蛋白質	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAVHWVRQAPGKGLEW VSGISWSSGLIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKGPPTYQDYFDLWGRGTLVTVSS
413	10	VL FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
414	10	VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
415	10	VL FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYC
416	10	VL FR4	FGGGTKVEIK

417	10	VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGG TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTTCAGTTTC TTCCCTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
418	10	VL 蛋白質	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQVSFFPPITFG GGTKVEIK
419-500: 未使用			
501	38	VH CDR1	FTFSGHLMS
502	38	VH CDR2	AISGSAGETYYADSVKG
503	38	VH CDR3	ARDAYYDDWSGWADWYFDL
504	38	VL CDR1	RASQSVSRYLA
505	38	VL CDR2	DASNRAT
506	38	VL CDR3	QQVSLLPPT
507	38	VH FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG
508	38	VH FR2	WVRQAPGKGLEWVS
509	38	VH FR3	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
510	38	VH FR4	WGRGTLVTVSS
511	38	VH DNA	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCGGA CACCTAATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTCTCAGCTATTAGTGGATCCGCAGGTGAAACATACTACGCAGA CTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGG TGTA TACTGCGCCAGAGATGCGTACTACGACGACTGGAGCGGATG GGCCGATTGGTACTTCGATTTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACC GTCTCCTCA
512	38	VH 蛋白質	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGHLMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSAGETYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDAYYDDWSGWADWYFDLWGRGTLVTVSS
513	38	VL FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
514	38	VL FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
515	38	VL FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC
516	38	VL FR4	FGGGTKVEIK
517	38	VL DNA	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGG TACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCC TCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCC TAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTTCAGTCTC CTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
518	38	VL 蛋白質	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQVSLLPPTFG GGTKVEIK

519-600: 未使用			
601	15	VH CDR1	FTFGDVAMS
602	15	VH CDR2	YIGSKAYGGETEY TASVKG
603	15	VH CDR3	ARAGHSYGSIASNW FDP
604	15	VL CDR1	RASQSISSYLN
605	15	VL CDR2	GASSLQS
606	15	VL CDR3	QQGFYTPWT
607	15	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
608	15	VH FR2	WFRQAPGKGLEWVG
609	15	VH FR3	RFTISR DGSKSIA YLQMNSLKTEDTAVYYC
610	15	VH FR4	WGQGTLVTVSS
611	15	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGC GGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGAT GTCGCTATGTCCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTAGGTTACATTGGAAGCAAAGCTTATGGTGGGGAAACAGAATA CACCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGGTTCC AAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGACACAGCTACGGATCCAT CGCCAGCAACTGGTTCGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCACC GTCTCCTCA
612	15	VH 蛋白質	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDVAMSWFRQAPGKGLEW VGYIGSKAYGGETEY TASVKGRFTISR DGSKSIA YLQMNSLKTEDTAV YYCARAGHSYGSIASNW FDPWGQGTLVTVSS
613	15	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
614	15	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
615	15	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
616	15	VL FR4	FGGGTKVEIK
617	15	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAGGATTCTACA CTCCTTGGACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
618	15	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY GASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGFYTPWTFG GGTKVEIK
619-700: 未使用			
701	35	VH CDR1	GTFSSAAIS
702	35	VH CDR2	NIIPVGIANYAQKFQG
703	35	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFW FDP
704	35	VL CDR1	RASQSISSYLN
705	35	VL CDR2	AASSLQS
706	35	VL CDR3	QQSDILYT

707	35	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
708	35	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
709	35	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYC
710	35	VH FR4	WGQGTЛVTVSS
711	35	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCTCC GCCGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGAAACATCATCCCTATCGTAGGTATAGCAAACТАCGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGG TGТАCTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACACCAGACACTT CTGGTTTGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
712	35	VH 蛋白質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAISWVRQAPGQGLEW MGNIPIVGIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYC ARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTЛVTVSS
713	35	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
714	35	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
715	35	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
716	35	VL FR4	FGGGTKVEIK
717	35	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTТАAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACATC CTCTACACTTTTGCGGAGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
718	35	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGG GTKVEIK
719-800: 未使用			
801	47	VH CDR1	GTFSNYAIS
802	47	VH CDR2	GIPIFGTANYAQKFQG
803	47	VH CDR3	ARGRGALALVGPPYGMĐV
804	47	VL CDR1	RSSQSLLHSNGYNYLD
805	47	VL CDR2	LGSHRAS
806	47	VL CDR3	MQALRAPT
807	47	VH FR1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
808	47	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
809	47	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYC
810	47	VH FR4	WGQGTTVTVSS

811	47	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAA CTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAG CACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCG GTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAGGCGCTCTGGCACTCGTCGGAC CATACTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGT CTCCTCA
812	47	VH 蛋白質	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSNYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYC ARGRGALALVGPYYGMDVWGQGTITVTVSS
813	47	VL FR1	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISIC
814	47	VL FR2	WYLQKPGQSPQLLIY
815	47	VL FR3	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
816	47	VL FR4	FGGGTKVEIK
817	47	VL DNA	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCACCCCTGG AGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATA GTAATGGATACAACCTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCA GTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTCATCGGGCCTCCGGGG TCCCTGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACT GAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC ATGCAGGCACTCCGAGCCCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTG AGATCAAA
818	47	VL 蛋白質	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISICRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSP QLLIYLGSHRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQAL RAPTFGGGTKVEIK
819-900 未使用			
901	46	VH CDR1	FTFGDYAMS
902	46	VH CDR2	FIGSKAYGGTTEYTASVKG
903	46	VH CDR3	ARGPRRYTYGMDV
904	46	VL CDR1	RASQSISSYLN
905	46	VL CDR2	AASSLQS
906	46	VL CDR3	QQSSTPLT
907	46	VH FR1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASG
908	46	VH FR2	WFRQAPGKGLEWVG
909	46	VH FR3	RFTISRDKSKSIAYLQMNSLKTEDNAVYYC
910	46	VH FR4	WGQGTTVTVSS
911	46	VH DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGC GGTCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGAT TATGCTATGAGCTGGTTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGT GGGTAGGTTTCATTGGAAGCAAAGCTTATGGTGGGACAACAGAATA CACCGCGTCTGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGGTTCC AAAAGCATCGCCTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGACGCTACACATACGG AATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA

912	46	VH 蛋白質	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEW VGFIGSKAYGGTTEYTASVKGRFTISRDKSIAIYLMNSLKTEDTAVY YCARGPRRYTYGMDVWGQGTITVTVSS
913	46	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC
914	46	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
915	46	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
916	46	VL FR4	FGGGTKVEIK
917	46	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCTCCACCC CCCTCACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
918	46	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSTPLTFGG GTKVEIK
919-1000 未使用			
1001	32	VH CDR1	GTFSSY AIS
1002	32	VH CDR2	GIIPISGTANYA QKFQG
1003	32	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
1004	32	VL CDR1	RASQSISSYLN
1005	32	VL CDR2	AASSLQS
1006	32	VL CDR3	QQSDILYT
1007	32	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
1008	32	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
1009	32	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
1010	32	VH FR4	WGQGTLVTVSS
1011	32	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAG CTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTCTGGTACAGCAAACCTACGCAC AGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAG CACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCG GTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACACCAGACACT TCTGGTTTGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
1012	32	VH 蛋白質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSY AISWVRQAPGQGLEW MGGIIPISGTANYA QKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
1013	32	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC
1014	32	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
1015	32	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
1016	32	VL FR4	FGGGTKVEIK

1017	32	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACATC CTCTACACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1018	32	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGG GTKVEIK
1019-2000 未使用			
2001	33	VH CDR1	GTFGNYAIS
2002	33	VH CDR2	GIIPGIANYAQKFQG
2003	33	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
2004	33	VL CDR1	RASQSISSYLN
2005	33	VL CDR2	AASSLQS
2006	33	VL CDR3	QQSDILYT
2007	33	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
2008	33	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
2009	33	VH FR3	RVITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC
2010	33	VH FR4	WGQGTLVTVSS
2011	33	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGGAAA CTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCATCCCTATCCCAGGTATCGCAAACCTACGCAC AGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAG CACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCG GTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACACCAGACACT TCTGGTTTGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
2012	33	VH 蛋白質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGNYAISWVRQAPGQGLEW MGGIIPGIANYAQKFQGRVITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
2013	33	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
2014	33	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
2015	33	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC
2016	33	VL FR4	FGGGGTKVEIK
2017	33	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACATC CTCTACACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2018	33	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSDILYTFGG GTKVEIK

2019-3000 未使用			
3001	34	VH CDR1	GTFSSAAIS
3002	34	VH CDR2	GIFPISGHANYAQKFQG
3003	34	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
3004	34	VL CDR1	RASQSISSYLN
3005	34	VL CDR2	AASSLQS
3006	34	VL CDR3	QQSDILYT
3007	34	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
3008	34	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
3009	34	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYC
3010	34	VH FR4	WGQGTLVTVSS
3011	34	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAG CGCCGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTCGAG TGGATGGGAGGGATCTTCCCTATCTCCGGTCACGCAAАCTACGCAC AGAAGTTCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAG CACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCG GTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACACCAGACACT TCTGGTTTGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
3012	34	VH 蛋白質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAISWVRQAPGQGLEW MGGIFPISGHANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDТАVYYC ARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
3013	34	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
3014	34	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
3015	34	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
3016	34	VL FR4	FGGGTKVEIK
3017	34	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACATC CTCTACACTTTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
3018	34	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGG GTKVEIK
3019-4000 未使用			
4001	36	VH CDR1	GTfATYAIS
4002	36	VH CDR2	GIFPLSGTANYAQKFQG
4003	36	VH CDR3	ARDTGRGYTRHFWFDP
4004	36	VL CDR1	RASQSISSYLN
4005	36	VL CDR2	AASSLQS
4006	36	VL CDR3	QQSDILYT
4007	36	VH FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG

4008	36	VH FR2	WVRQAPGQGLEWMG
4009	36	VH FR3	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYC
4010	36	VH FR4	WGQGTLVTVSS
4011	36	VH DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGT CCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCGCAACC TATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGT GGATGGGAGGGATCTTCCCTCTCTCCGGTACAGCAAACTACGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGC ACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGG TGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGACGGGGATACACCAGACACTT CTGGTTTGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
4012	36	VH 蛋白質	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFATYAISWVRQAPGQGLEW MGGIFPLSGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYYC ARDTGRGYTRHFWFDPWGQGTLVTVSS
4013	36	VL FR1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC
4014	36	VL FR2	WYQQKPGKAPKLLIY
4015	36	VL FR3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
4016	36	VL FR4	FGGGTKVEIK
4017	36	VL DNA	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAAAGCGACATC CTCTACACTTTTGCGCGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
4018	36	VL 蛋白質	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDILYTFGG GTKVEIK

【序列表】

<110> 美商表面腫瘤學公司(SURFACE ONCOLOGY, INC.)

美商亞迪瑪有限責任公司(ADIMAB LLC)

<120> 抗CD112R組合物及方法

<130> 01219-0001-00PCT

<150> US 62/701,065

<151> 2018-07-20

<150> US 62/844,958

<151> 2019-05-08

<160> 4018

<170> 專利版本 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列2 - VH CDR1

<400> 1

Phe Thr Phe Ser Glu Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列2 - VH CDR2

<400> 2

Ala Ile Val Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH CDR3

<400> 3

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL CDR1

<400> 4

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL CDR2

<400> 5

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
1 5

<210> 6
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL CDR3

<400> 6

Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 7
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH 骨架區1 (FR1)

<400> 7

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 8
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH 骨架區2 (FR2)

<400> 8

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

<210> 9
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH 骨架區3 (FR3)

<400> 9

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH 骨架區4 (FR4)

<400> 10

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 369
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH DNA

<400> 11

Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Gly Thr Cys Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Gly Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Thr
50 55 60

Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Thr Thr
65 70 75 80

Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Ala Ala Thr Ala Thr
85 90 95

Ala Cys Cys Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Cys Cys
100 105 110

Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys
130 135 140

Thr Cys Ala Gly Cys Thr Ala Thr Thr Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala
145 150 155 160

Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Ala Gly Cys Ala Cys Ala Thr Ala
165 170 175

Cys Thr Ala Cys Gly Cys Ala Gly Ala Cys Thr Cys Cys Gly Thr Gly
180 185 190

Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
195 200 205

Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Cys Ala Ala Thr Thr Cys
210 215 220

Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Cys Gly Cys Thr Gly Thr Ala Thr
225 230 235 240

Cys Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
245 250 255

Thr Gly Ala Gly Ala Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270

Gly Gly Cys Gly Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
275 280 285

Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr
290 295 300

Cys Cys Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr Gly Gly Ala Thr Cys Gly Ala
305 310 315 320

Thr Thr Ala Thr Gly Gly Ala Ala Thr Gly Gly Ala Cys Gly Thr Ala
325 330 335

Thr Gly Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala
340 345 350

Cys Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys
355 360 365

Ala

<210> 12
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VH 蛋白質

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL 骨架區1

<400> 13

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL 骨架區2

<400> 14

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 15
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL 骨架區3

<400> 15

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列2 - VL 骨架區4

<400> 16

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 17
<211> 321
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列2 - VL DNA

<400> 17

Gly Ala Cys Ala Thr Cys Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Gly Thr Ala Gly Gly Ala
35 40 45

Gly Ala Cys Ala Gly Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala
50 55 60

Cys Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr Cys Ala
65 70 75 80

Gly Gly Ala Cys Ala Thr Thr Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Ala Thr
85 90 95

Thr Thr Ala Ala Ala Thr Thr Gly Gly Thr Ala Thr Cys Ala Gly Cys
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Ala Ala Gly Cys
115 120 125

Cys Cys Cys Thr Ala Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys
130 135 140

Thr Ala Cys Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Thr Thr
145 150 155 160

Thr Gly Gly Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Gly Gly Thr Cys Cys Cys
165 170 175

Ala Thr Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
195 200 205

Ala Thr Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr
210 215 220

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr
225 230 235 240

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Ala Thr Thr Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr
245 250 255

Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Thr Thr
260 265 270

Cys Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Cys Thr Cys Cys Thr
275 280 285

Ala Cys Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala
290 295 300

Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Thr Gly Ala Gly Ala Thr Cys Ala Ala
305 310 315 320

Ala

- <210> 18
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成序列2 - VL 蛋白質

<400> 18

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 Ala 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 Phe Asp Leu Leu Pro Pro
85 90 95

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

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20

<400> 20
000

<210> 21

<400> 21
000

<210> 22

<400> 22
000

<210> 23

<400> 23
000

<210> 24

<400> 24
000

<210> 25

<400> 25
000

<210> 26

<400> 26
000

<210> 27

<400> 27
000

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30

<400> 30
000

<210> 31

<400> 31
000

<210> 32

<400> 32
000

<210> 33

<400> 33
000

<210> 34

<400> 34
000

<210> 35

<400> 35
000

<210> 36

<400> 36
000

<210> 37

<400> 37
000

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40

<400> 40
000

<210> 41

<400> 41
000

<210> 42

<400> 42
000

<210> 43

<400> 43
000

<210> 44

<400> 44
000

<210> 45

<400> 45
000

<210> 46

<400> 46
000

<210> 47

<400> 47
000

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50

<400> 50
000

<210> 51

<400> 51
000

<210> 52

<400> 52
000

<210> 53

<400> 53
000

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65

<400> 65
000

<210> 66

<400> 66
000

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72

<400> 72
000

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80

<400> 80
000

<210> 81

<400> 81
000

<210> 82

<400> 82
000

<210> 83

<400> 83
000

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85

<400> 85
000

<210> 86

<400> 86
000

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH CDR1

<400> 101

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Ala Met Ile
1 5

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH CDR2

<400> 102

Ala Ile Ser Gly Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH CDR3

<400> 103

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL CDR1

<400> 104

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 105

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL CDR2

<400> 105

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL CDR3

<400> 106

Gln Gln Phe Asp Leu Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 107
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH 骨架區1

<400> 107

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 108
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH 骨架區2

<400> 108

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

<210> 109
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH 骨架區3

<400> 109

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 110
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VH 骨架區4

<400> 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 111
<211> 369
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列5 - VH DNA

<400> 111

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc

60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc gactatgccca tgatatgggt ccgccaggct

120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtg gaggtgaaag cacatactac

180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat

240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc caaggactac

300

agctccggag actggatcga ttatggaatg gacgtatggg gccagggaac aactgtcacc

360

gtctcctca

369

<210> 112

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列5 - VH 蛋白質

<400> 112

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

30

Ala Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

45

Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

80

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

Ala Lys Asp Tyr Ser Ser Gly Asp Trp Ile Asp Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 113
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL 骨架區1

<400> 113

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
20

<210> 114
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL 骨架區2

<400> 114

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 115

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL 骨架區3

<400> 115

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL 骨架區4

<400> 116

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 117
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列5 - VL DNA

<400> 117
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggaac tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcagcag ttcgatctcc tccctcctac ttttggcgga300

gggaccaagg ttgagatcaa a321

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列5 - VL 蛋白質

<400> 118

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 Ala 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 Phe Asp Leu Leu Pro Pro
 85 90 95

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

<210> 119

<400> 119

000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131
000

<210> 132

<400> 132
000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210>	140
<400>	140
000	
<210>	141
<400>	141
000	
<210>	142
<400>	142
000	
<210>	143
<400>	143
000	
<210>	144
<400>	144
000	
<210>	145
<400>	145
000	
<210>	146
<400>	146
000	
<210>	147
<400>	147
000	
<210>	148
<400>	148
000	
<210>	149
<400>	149
000	

<210> 150

<400> 150
000

<210> 151

<400> 151
000

<210> 152

<400> 152
000

<210> 153

<400> 153
000

<210> 154

<400> 154
000

<210> 155

<400> 155
000

<210> 156

<400> 156
000

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161
000

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163
000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210>	170
<400>	170
000	
<210>	171
<400>	171
000	
<210>	172
<400>	172
000	
<210>	173
<400>	173
000	
<210>	174
<400>	174
000	
<210>	175
<400>	175
000	
<210>	176
<400>	176
000	
<210>	177
<400>	177
000	
<210>	178
<400>	178
000	
<210>	179
<400>	179
000	

<210>	180
<400>	180
000	
<210>	181
<400>	181
000	
<210>	182
<400>	182
000	
<210>	183
<400>	183
000	
<210>	184
<400>	184
000	
<210>	185
<400>	185
000	
<210>	186
<400>	186
000	
<210>	187
<400>	187
000	
<210>	188
<400>	188
000	
<210>	189
<400>	189
000	

<210>	190
<400>	190
000	
<210>	191
<400>	191
000	
<210>	192
<400>	192
000	
<210>	193
<400>	193
000	
<210>	194
<400>	194
000	
<210>	195
<400>	195
000	
<210>	196
<400>	196
000	
<210>	197
<400>	197
000	
<210>	198
<400>	198
000	
<210>	199
<400>	199
000	

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH CDR1

<400> 201

Gly Thr Phe Asp Asn Tyr Tyr Ile Ser
1 5

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH CDR2

<400> 202

Gly Ile Phe Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 203
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH CDR3
<400> 203

Ala Arg Glu Val Gly His Tyr Ser Gly Ser Pro Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL CDR1
<400> 204

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 205
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL CDR2

<400> 205

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL CDR3
<400> 206

Gln Gln Val Gly Pro Tyr Leu Thr
1 5

<210> 207
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH 骨架區1

<400> 207

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 208
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH 骨架區2

<400> 208

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 209
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH 骨架區3

<400> 209

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 210
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH 骨架區4

<400> 210

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 211
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH DNA
<400> 211
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcgac aactattaca tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttccta tcttcggtac cgcaaacctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagaagtc 300

ggacactact ccggcagccc atactacatg gacgtatggg gcaagggtac aactgtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 212
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VH蛋白質

<400> 212

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Val Gly His Tyr Ser Gly Ser Pro Tyr Tyr Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL 骨架區1

<400> 213

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 214
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL 骨架區2

<400> 214

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser
1 5 10 15

<210> 215
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL 骨架區3

<400> 215

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL 骨架區4

<400> 216

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 217
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列44 - VL DNA

<400> 217
gacatccaga tgaccacgac tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttggc gggccagtc agtatataat agctgggttg cctggatatc gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctccgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgatattt caactatata ctgccagcag gtccggccct acctcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 218
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列44 - VL 蛋白質

<400> 218

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

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

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

Ser Asp Ala Ser Ser Leu Glu 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

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

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

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261
000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266

<400> 266
000

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286
000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH CDR1

<400> 301

Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 302
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH CDR2

<400> 302

Phe Ile Gly Ser Lys Phe Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 303
<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH CDR3

<400> 303

Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL CDR1

<400> 304

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL CDR2
<400> 305

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 306
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL CDR3

<400> 306

Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 307
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH FR1

<400> 307

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
20 25

<210> 308
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH 骨架區2

<400> 308

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 309
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH 骨架區3

<400> 309

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1	5	10	15
Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30
<210>	310		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成序列58 - VH 骨架區4		
<400>	310		
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
1	5	10	
<210>	311		
<211>	366		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成序列58 - VH DNA		
<400>	311		
gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc		60	
tctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggt		120	
ccagggaaagg ggctggagtg ggtaggtttc attggaagca aattctatgg tggggaaaca		180	
gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc		240	
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga		300	
ggaccaagac gctacacata cggaatggac giatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc		360	
tcttca		366	
<210>	312		
<211>	122		

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VH 蛋白質

<400> 312

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

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

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

Gly Phe Ile Gly Ser Lys Phe Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 313
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL 骨架區1

<400> 313

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
20

<210> 314
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL 骨架區2

<400> 314

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 315
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL 骨架區3

<400> 315

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 316
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列58 - VL 骨架區4

<400> 316

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 317

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列58 - VL DNA

<400> 317

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctccaccc ccctcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 318

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列58 - VL 蛋白質

<400> 318

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

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

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

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

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

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

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335

<400> 335
000

<210> 336

<400> 336
000

<210> 337

<400> 337
000

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 000	345
<210>	346
<400> 000	346
<210>	347
<400> 000	347
<210>	348
<400> 000	348
<210>	349
<400> 000	349
<210>	350
<400> 000	350
<210>	351
<400> 000	351
<210>	352
<400> 000	352
<210>	353
<400> 000	353
<210>	354
<400> 000	354
<210>	355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 000	385
<210>	386
<400> 000	386
<210>	387
<400> 000	387
<210>	388
<400> 000	388
<210>	389
<400> 000	389
<210>	390
<400> 000	390
<210>	391
<400> 000	391
<210>	392
<400> 000	392
<210>	393
<400> 000	393
<210>	394
<400> 000	394
<210>	395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH CDR1
<400> 401

Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Val His
1 5

<210> 402
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH CDR2

<400> 402

Gly Ile Ser Trp Ser Ser Gly Leu Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 403

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列10 - VH CDR3

<400> 403

Ala Lys Gly Pro Pro Thr Tyr Gln Asp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 404

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列10 - VL CDR1

<400> 404

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 405

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列10 - VL CDR2

<400> 405

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 406
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VL CDR3

<400> 406

Gln Gln Val Ser Phe Phe Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 407
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH 骨架區1

<400> 407

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 408
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH 骨架區2

<400> 408

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

<210> 409
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH 骨架區3

<400> 409

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 410
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH 骨架區4

<400> 410

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 411
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH DNA

<400> 411
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccg tgcactgggt ccggcaagct 120

ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttaga gtagtggact aataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataa acagictgag agctgaggac acggcgggtg actactgcgc caagggccct 300
cctacctacc aagactactt cgacctatgg gggagaggta ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 412
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VH 蛋白質

<400> 412

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Ser Ser Gly Leu Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 413
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VL 骨架區1

<400> 413

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
20

<210> 414
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VL 骨架區2

<400> 414

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 415
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VL 骨架區3

<400> 415

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 416
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VL 骨架區4

<400> 416

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 417
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列10 - VL DNA

<400> 417
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc aggtacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtttct tccctcctat cacttttggc 300

ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 418
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列10 - VL 蛋白質

<400> 418

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

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

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

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

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

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

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

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420

<400> 420
000

<210> 421

<400> 421
000

<210> 422

<400> 422
000

<210> 423

<400> 423
000

<210> 424

<400> 424
000

<210> 425

<400> 425
000

<210> 426

<400> 426
000

<210> 427

<400> 427
000

<210> 428

<400> 428
000

<210> 429

<400> 429
000

<210> 430

<400> 430
000

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436
000

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447

<400> 447
000

<210> 448

<400> 448
000

<210> 449

<400> 449
000

<210> 450

<400> 450
000

<210> 451

<400> 451
000

<210> 452

<400> 452
000

<210> 453

<400> 453
000

<210> 454

<400> 454
000

<210> 455

<400> 455
000

<210> 456

<400> 456
000

<210> 457

<400> 457
000

<210> 458

<400> 458
000

<210> 459

<400> 459
000

<210> 460

<400> 460
000

<210> 461

<400> 461
000

<210> 462

<400> 462
000

<210> 463

<400> 463
000

<210> 464

<400> 464
000

<210> 465

<400> 465
000

<210> 466

<400> 466
000

<210> 467

<400> 467
000

<210> 468

<400> 468
000

<210> 469

<400> 469
000

<210> 470

<400> 470
000

<210> 471

<400> 471
000

<210> 472

<400> 472
000

<210> 473

<400> 473
000

<210> 474

<400> 474
000

<210> 475

<400> 475
000

<210> 476

<400> 476
000

<210> 477

<400> 477
000

<210> 478

<400> 478
000

<210> 479

<400> 479
000

<210> 480

<400> 480
000

<210> 481

<400> 481
000

<210> 482

<400> 482
000

<210> 483

<400> 483
000

<210> 484

<400> 484
000

<210> 485

<400> 485
000

<210> 486

<400> 486
000

<210> 487

<400> 487
000

<210> 488

<400> 488
000

<210> 489

<400> 489
000

<210> 490

<400> 490
000

<210> 491

<400> 491
000

<210> 492

<400> 492
000

<210> 493

<400> 493
000

<210> 494

<400> 494
000

<210> 495

<400> 495
000

<210> 496

<400> 496
000

<210> 497

<400> 497
000

<210> 498

<400> 498
000

<210> 499

<400> 499
000

<210> 500

<400> 500
000

<210> 501

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VH CDR1

<400> 501

Phe Thr Phe Ser Gly His Leu Met Ser
1 5

<210> 502

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VH CDR2

<400> 502

Ala Ile Ser Gly Ser Ala Gly Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 503

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VH CDR3

<400> 503

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Asp Asp Trp Ser Gly Trp Ala Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Leu

<210> 504

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VL CDR1

<400> 504

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 505

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VL CDR2

<400> 505

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 506

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VL CDR3

<400> 506

Gln Gln Val Ser Leu Leu Pro Pro Thr
1 5

<210> 507

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VH 骨架區1

<400> 507

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
20 25

<210> 508
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VH 骨架區2

<400> 508

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

<210> 509
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VH 骨架區3

<400> 509

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 510
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VH 骨架區4

<400> 510

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 511
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 -VH DNA

<400> 511
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc ggacacctaa tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggat ccgcaggtga aacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatgcg 300

tactacgacg actggagcgg atgggccgat tgggtacttcg atttatgggg gagaggtacc 360

ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 512
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VH 蛋白質

<400> 512

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

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

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

35

40

45

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

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

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

Ala Arg Asp Ala Tyr Tyr Asp Asp Trp Ser Gly Trp Ala Asp Trp Tyr
100 105 110

Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 513
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VL 骨架區1

<400> 513

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
20

<210> 514
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VL 骨架區2

<400> 514

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 515

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VL 骨架區3

<400> 515

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 516

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VL 骨架區4

<400> 516

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 517

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列38 - VL DNA

<400> 517

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgttagc aggtacttag cctggtagca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcagtctcc tccctcctac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 518
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列38 - VL 蛋白質

<400> 518

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

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

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

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

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

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

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

<210> 519

<400> 519
000

<210> 520

<400> 520
000

<210> 521

<400> 521
000

<210> 522

<400> 522
000

<210> 523

<400> 523
000

<210> 524

<400> 524
000

<210> 525

<400> 525
000

<210> 526

<400> 526
000

<210> 527

<400> 527
000

<210> 528

<400> 528
000

<210> 529

<400> 529
000

<210> 530

<400> 530
000

<210> 531

<400> 531
000

<210> 532

<400> 532
000

<210> 533

<400> 533
000

<210> 534

<400> 534
000

<210> 535

<400> 535
000

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 000	538
<210>	539
<400> 000	539
<210>	540
<400> 000	540
<210>	541
<400> 000	541
<210>	542
<400> 000	542
<210>	543
<400> 000	543
<210>	544
<400> 000	544
<210>	545
<400> 000	545
<210>	546
<400> 000	546
<210>	547
<400> 000	547
<210>	548

<400> 548
000

<210> 549

<400> 549
000

<210> 550

<400> 550
000

<210> 551

<400> 551
000

<210> 552

<400> 552
000

<210> 553

<400> 553
000

<210> 554

<400> 554
000

<210> 555

<400> 555
000

<210> 556

<400> 556
000

<210> 557

<400> 557
000

<210> 558

<400> 558
000

<210> 559

<400> 559
000

<210> 560

<400> 560
000

<210> 561

<400> 561
000

<210> 562

<400> 562
000

<210> 563

<400> 563
000

<210> 564

<400> 564
000

<210> 565

<400> 565
000

<210> 566

<400> 566
000

<210> 567

<400> 567
000

<210> 568

<400> 568
000

<210> 569

<400> 569
000

<210> 570

<400> 570
000

<210> 571

<400> 571
000

<210> 572

<400> 572
000

<210> 573

<400> 573
000

<210> 574

<400> 574
000

<210> 575

<400> 575
000

<210> 576

<400> 576
000

<210> 577

<400> 577
000

<210> 578

<400> 578
000

<210> 579

<400> 579
000

<210> 580

<400> 580
000

<210> 581

<400> 581
000

<210> 582

<400> 582
000

<210> 583

<400> 583
000

<210> 584

<400> 584
000

<210> 585

<400> 585
000

<210> 586

<400> 586
000

<210> 587

<400> 587
000

<210> 588

<400> 588
000

<210> 589

<400> 589
000

<210> 590

<400> 590
000

<210> 591

<400> 591
000

<210> 592

<400> 592
000

<210> 593

<400> 593
000

<210> 594

<400> 594
000

<210> 595

<400> 595
000

<210> 596

<400> 596
000

<210> 597

<400> 597
000

<210> 598

<400> 598
000

<210> 599

<400> 599
000

<210> 600

<400> 600
000

<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH CDR1

<400> 601

Phe Thr Phe Gly Asp Val Ala Met Ser
1 5

<210> 602
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH CDR2

<400> 602

Tyr Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 603
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH CDR3

<400> 603

Ala Arg Ala Gly His Ser Tyr Gly Ser Ile Ala Ser Asn Trp Phe Asp
1 5 10 15

Pro

<210> 604
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL CDR1

<400> 604

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 605
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL CDR2

<400> 605

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 606
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL CDR3

<400> 606

Gln Gln Gly Phe Tyr Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 607
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH 骨架區1

<400> 607

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
20 25

<210> 608
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH 骨架區2

<400> 608

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 609
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH 骨架區3

<400> 609

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 610
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH 骨架區4

<400> 610

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 611
<211> 378
<212> 去氧核醣核酸
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH DNA

<400> 611
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gatgtcgcta tgccttggtt ccgccaggct 120

ccaggggaagg ggctggagtg ggtaggttac attggaagca aagcttatgg tggggaaaca 180

gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc 240

gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga 300

gctggacaca gctacggatc catcgccagc aactggttcg acccatgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctctca 378

<210> 612
<211> 126

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VH 蛋白質

<400> 612

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

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

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

Gly Tyr Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Glu Thr Glu Tyr Thr Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Ala Gly His Ser Tyr Gly Ser Ile Ala Ser Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 613
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL 骨架區1

<400> 613

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
20

<210> 614
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL 骨架區2

<400> 614

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 615
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL 骨架區3

<400> 615

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 616
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列15 - VL 骨架區4

<400> 616

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 617

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列15 - VL DNA

<400> 617

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa ggattctaca ctccttggac ttttggcggg 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 618

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列15 - VL 蛋白質

<400> 618

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

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

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

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

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

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

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

<210> 619

<400> 619
000

<210> 620

<400> 620
000

<210> 621

<400> 621
000

<210> 622

<400> 622
000

<210> 623

<400> 623
000

<210> 624

<400> 624
000

<210> 625

<400> 625
000

<210> 626

<400> 626
000

<210> 627

<400> 627
000

<210> 628

<400> 628
000

<210> 629

<400> 629
000

<210> 630

<400> 630
000

<210> 631

<400> 631
000

<210> 632

<400> 632
000

<210> 633

<400> 633
000

<210> 634

<400> 634
000

<210> 635

<400> 635
000

<210> 636

<400> 636
000

<210> 637

<400> 637
000

<210> 638

<400> 638
000

<210> 639

<400> 639
000

<210> 640

<400> 640
000

<210> 641

<400> 641
000

<210> 642

<400> 642
000

<210> 643

<400> 643
000

<210> 644

<400> 644
000

<210> 645

<400> 645
000

<210> 646

<400> 646
000

<210> 647

<400> 647
000

<210> 648

<400> 648
000

<210> 649

<400> 649
000

<210> 650

<400> 650
000

<210> 651

<400> 651
000

<210> 652

<400> 652
000

<210> 653

<400> 653
000

<210> 654

<400> 654
000

<210> 655

<400> 655
000

<210> 656

<400> 656
000

<210> 657

<400> 657
000

<210> 658

<400> 658
000

<210> 659

<400> 659
000

<210> 660

<400> 660
000

<210> 661

<400> 661
000

<210> 662

<400> 662
000

<210> 663

<400> 663
000

<210> 664

<400> 664
000

<210> 665

<400> 665
000

<210> 666

<400> 666
000

<210> 667

<400> 667
000

<210> 668

<400> 668
000

<210> 669

<400> 669
000

<210> 670

<400> 670
000

<210> 671

<400> 671
000

<210> 672

<400> 672
000

<210> 673

<400> 673
000

<210> 674

<400> 674
000

<210> 675

<400> 675
000

<210> 676

<400> 676
000

<210> 677

<400> 677
000

<210> 678

<400> 678
000

<210> 679

<400> 679
000

<210> 680

<400> 680
000

<210> 681

<400> 681
000

<210> 682

<400> 682
000

<210> 683

<400> 683
000

<210> 684

<400> 684
000

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686
000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

<400> 697
000

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH CDR1

<400> 701

Gly Thr Phe Ser Ser Ala Ala Ile Ser
1 5

<210> 702

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH CDR2

<400> 702

Asn Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 703
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH CDR3

<400> 703

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 704
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL CDR1

<400> 704

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 705
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL CDR2

<400> 705

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 706
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL CDR3

<400> 706

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 707
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH 骨架區1

<400> 707

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 708
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH 骨架區2

<400> 708

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 709
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH 骨架區3

<400> 709

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 710
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH 骨架區4

<400> 710

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 711
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VH DNA

<400> 711
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc tccgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaaac atcatcccta tcgtaggtat agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg300

ggacggggat acaccagaca ctctctggttt gacccctggg gacagggtac attggtcacc360

gtctctctca369

<210> 712

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列35 - VH 蛋白質

<400> 712

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ala

202530

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

354045

Gly Asn Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro

100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 713
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL 骨架區1

<400> 713

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
20

<210> 714
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL 骨架區2

<400> 714

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 715
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL 骨架區3

<400> 715

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 716
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL 骨架區4

<400> 716

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 717
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL DNA

<400> 717
gacatccaga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agggtcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 718
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列35 - VL 蛋白質

<400> 718

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 719

<400> 719
000

<210> 720

<400> 720
000

<210> 721

<400> 721
000

<210> 722

<400> 722

000

<210> 723

<400> 723
000

<210> 724

<400> 724
000

<210> 725

<400> 725
000

<210> 726

<400> 726
000

<210> 727

<400> 727
000

<210> 728

<400> 728
000

<210> 729

<400> 729
000

<210> 730

<400> 730
000

<210> 731

<400> 731
000

<210> 732

<400> 732

000

<210> 733

<400> 733
000

<210> 734

<400> 734
000

<210> 735

<400> 735
000

<210> 736

<400> 736
000

<210> 737

<400> 737
000

<210> 738

<400> 738
000

<210> 739

<400> 739
000

<210> 740

<400> 740
000

<210> 741

<400> 741
000

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743
000

<210> 744

<400> 744
000

<210> 745

<400> 745
000

<210> 746

<400> 746
000

<210> 747

<400> 747
000

<210> 748

<400> 748
000

<210> 749

<400> 749
000

<210> 750

<400> 750
000

<210> 751

<400> 751
000

<210> 752

<400> 752

000

<210> 753

<400> 753
000

<210> 754

<400> 754
000

<210> 755

<400> 755
000

<210> 756

<400> 756
000

<210> 757

<400> 757
000

<210> 758

<400> 758
000

<210> 759

<400> 759
000

<210> 760

<400> 760
000

<210> 761

<400> 761
000

<210> 762

<400> 762

000

<210> 763

<400> 763
000

<210> 764

<400> 764
000

<210> 765

<400> 765
000

<210> 766

<400> 766
000

<210> 767

<400> 767
000

<210> 768

<400> 768
000

<210> 769

<400> 769
000

<210> 770

<400> 770
000

<210> 771

<400> 771
000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773
000

<210> 774

<400> 774
000

<210> 775

<400> 775
000

<210> 776

<400> 776
000

<210> 777

<400> 777
000

<210> 778

<400> 778
000

<210> 779

<400> 779
000

<210> 780

<400> 780
000

<210> 781

<400> 781
000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783
000

<210> 784

<400> 784
000

<210> 785

<400> 785
000

<210> 786

<400> 786
000

<210> 787

<400> 787
000

<210> 788

<400> 788
000

<210> 789

<400> 789
000

<210> 790

<400> 790
000

<210> 791

<400> 791
000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793
000

<210> 794

<400> 794
000

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800

<400> 800
000

<210> 801

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VH CDR1

<400> 801

Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 802
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH CDR2

<400> 802

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 803
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH CDR3

<400> 803

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

Asp Val

<210> 804
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL CDR1

<400> 804

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 805

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL CDR2

<400> 805

Leu Gly Ser His Arg Ala Ser
1 5

<210> 806

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL CDR3

<400> 806

Met Gln Ala Leu Arg Ala Pro Thr
1 5

<210> 807

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VH 骨架區1

<400> 807

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
20 25

<210> 808
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH 骨架區2

<400> 808

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 809
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH 骨架區3

<400> 809
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 810
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH 骨架區4

<400> 810

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 811
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH DNA

<400> 811
gagggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagaggcaga 300

ggcgtcttgg cactcgtcgg accatactac ggaatggacg tatggggcca gggaacaact 360

gtcacctgtc cctca 375

<210> 812
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VH 蛋白質

<400> 812

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 Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Arg Gly Ala Leu Ala Leu Val Gly Pro Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 813
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VL 骨架區1

<400> 813

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 814
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列47 - VL 骨架區2

<400> 814

Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 815

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL 骨架區3

<400> 815

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 816

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL 骨架區4

<400> 816

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 817

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL DNA

<400> 817

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc60

atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc tcatcgggcc180

tccgggggcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaggcact ccgagcccct300

acttttggcg gagggaccaa ggttgagatc aaa333

<210> 818

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列47 - VL 蛋白質

<400> 818

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Leu Arg Ala Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 819

<400> 819
000

<210> 820

<400> 820
000

<210> 821

<400> 821
000

<210> 822

<400> 822
000

<210> 823

<400> 823
000

<210> 824

<400> 824
000

<210> 825

<400> 825
000

<210> 826

<400> 826
000

<210> 827

<400> 827
000

<210> 828

<400> 828
000

<210> 829

<400> 829
000

<210> 830

<400> 830
000

<210> 831

<400> 831
000

<210> 832

<400> 832
000

<210> 833

<400> 833
000

<210> 834

<400> 834
000

<210> 835

<400> 835
000

<210> 836

<400> 836
000

<210> 837

<400> 837
000

<210> 838

<400> 838
000

<210> 839

<400> 839
000

<210> 840

<400> 840
000

<210> 841

<400> 841
000

<210> 842

<400> 842
000

<210> 843

<400> 843
000

<210> 844

<400> 844
000

<210> 845

<400> 845
000

<210> 846

<400> 846
000

<210> 847

<400> 847
000

<210> 848

<400> 848
000

<210> 849

<400> 849
000

<210> 850

<400> 850
000

<210> 851

<400> 851
000

<210> 852

<400> 852
000

<210> 853

<400> 853
000

<210> 854

<400> 854
000

<210> 855

<400> 855
000

<210> 856

<400> 856
000

<210> 857

<400> 857
000

<210> 858

<400> 858
000

<210> 859

<400> 859
000

<210> 860

<400> 860
000

<210> 861

<400> 861
000

<210> 862

<400> 862
000

<210> 863

<400> 863
000

<210> 864

<400> 864
000

<210> 865

<400> 865
000

<210> 866

<400> 866
000

<210> 867

<400> 867
000

<210> 868

<400> 868
000

<210> 869

<400> 869
000

<210> 870

<400> 870
000

<210> 871

<400> 871
000

<210> 872

<400> 872
000

<210> 873

<400> 873
000

<210> 874

<400> 874
000

<210> 875

<400> 875
000

<210> 876

<400> 876
000

<210> 877

<400> 877
000

<210> 878

<400> 878
000

<210> 879

<400> 879
000

<210> 880

<400> 880
000

<210> 881

<400> 881
000

<210> 882

<400> 882
000

<210> 883

<400> 883
000

<210> 884

<400> 884
000

<210> 885

<400> 885
000

<210> 886

<400> 886
000

<210> 887

<400> 887
000

<210> 888

<400> 888
000

<210> 889

<400> 889
000

<210> 890

<400> 890
000

<210> 891

<400> 891
000

<210> 892

<400> 892
000

<210> 893

<400> 893
000

<210> 894

<400> 894
000

<210> 895

<400> 895
000

<210> 896

<400> 896
000

<210> 897

<400> 897
000

<210> 898

<400> 898
000

<210> 899

<400> 899
000

<210> 900

<400> 900
000

<210> 901
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 -VH CDR1

<400> 901

Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 902
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VH CDR2

<400> 902

Phe Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Thr Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 903
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VH CDR3

<400> 903

Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 904
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VL CDR1

<400> 904

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 905
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VL CDR2

<400> 905

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 906
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VL CDR3

<400> 906

Gln Gln Ser Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 907
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VH 骨架區1

<400> 907

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly
20 25

<210> 908
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VH 骨架區2

<400> 908

Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 909
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VH 骨架區3

<400> 909

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile Ala Tyr Leu Gln

1	5	10	15
Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	20	25	30
<210>	910		
<211>	11		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成序列46 - VH 骨架區4		
<400>	910		
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
1	5	10	
<210>	911		
<211>	366		
<212>	DNA		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	合成序列46 - VH DNA		
<400>	911		
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc		60	
tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctggtt ccgccaggct		120	
ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attggaagca aagcttatgg tgggacaaca		180	
gaatacaccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatggttc caaaagcatc		240	
gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacgg cggtgtacta ctgcgccaga		300	
ggaccaagac gctacacata cggaatggac gtatggggcc agggaacaac tgtcaccgtc		360	
tcctca		366	
<210>	912		

<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VH 蛋白質

<400> 912

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

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

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

Gly Phe Ile Gly Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Thr Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Gly Ser Lys Ser Ile
65 70 75 80

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

Tyr Cys Ala Arg Gly Pro Arg Arg Tyr Thr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 913
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VL 骨架區1

<400> 913

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
20

<210> 914
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VL 骨架區2

<400> 914

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 915
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列46 - VL 骨架區3

<400> 915

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 916
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列46 - VL 骨架區4

<400> 916

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 917

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列46 - VL DNA

<400> 917

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctccaccc ccctcacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaaa 318

<210> 918

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列46 - VL 蛋白質

<400> 918

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

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

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

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

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

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

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

<210> 919

<400> 919
000

<210> 920

<400> 920
000

<210> 921

<400> 921
000

<210> 922

<400> 922
000

<210> 923

<400> 923
000

<210> 924

<400> 924
000

<210> 925

<400> 925
000

<210> 926

<400> 926
000

<210> 927

<400> 927
000

<210> 928

<400> 928
000

<210> 929

<400> 929
000

<210> 930

<400> 930
000

<210> 931

<400> 931
000

<210> 932

<400> 932
000

<210> 933

<400> 933
000

<210> 934

<400> 934
000

<210> 935

<400> 935
000

<210> 936

<400> 936
000

<210> 937

<400> 937
000

<210> 938

<400> 938
000

<210> 939

<400> 939
000

<210> 940

<400> 940
000

<210> 941

<400> 941
000

<210> 942

<400> 942
000

<210> 943

<400> 943
000

<210> 944

<400> 944
000

<210> 945

<400> 945
000

<210> 946

<400> 946
000

<210> 947

<400> 947
000

<210> 948

<400> 948
000

<210> 949

<400> 949
000

<210> 950

<400> 950
000

<210> 951

<400> 951
000

<210> 952

<400> 952
000

<210> 953

<400> 953
000

<210> 954

<400> 954
000

<210> 955

<400> 955
000

<210> 956

<400> 956
000

<210> 957

<400> 957
000

<210> 958

<400> 958
000

<210> 959

<400> 959
000

<210> 960

<400> 960
000

<210> 961

<400> 961
000

<210> 962

<400> 962
000

<210> 963

<400> 963
000

<210> 964

<400> 964
000

<210> 965

<400> 965
000

<210> 966

<400> 966
000

<210> 967

<400> 967
000

<210> 968

<400> 968
000

<210> 969

<400> 969
000

<210> 970

<400> 970
000

<210> 971

<400> 971
000

<210> 972

<400> 972
000

<210> 973

<400> 973
000

<210> 974

<400> 974
000

<210> 975

<400> 975
000

<210> 976

<400> 976
000

<210> 977

<400> 977
000

<210> 978

<400> 978
000

<210> 979

<400> 979
000

<210> 980

<400> 980
000

<210> 981

<400> 981
000

<210> 982

<400> 982
000

<210> 983

<400> 983
000

<210> 984

<400> 984
000

<210> 985

<400> 985
000

<210> 986

<400> 986
000

<210> 987

<400> 987
000

<210> 988

<400> 988
000

<210> 989

<400> 989
000

<210> 990

<400> 990
000

<210> 991

<400> 991
000

<210> 992

<400> 992
000

<210> 993

<400> 993
000

<210> 994

<400> 994
000

<210> 995

<400> 995
000

<210> 996

<400> 996
000

<210> 997

<400> 997
000

<210> 998

<400> 998
000

<210> 999

<400> 999
000

<210> 1000

<400> 1000
000

<210> 1001

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列32 - VH CDR1

<400> 1001

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 1002

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列32 -VH CDR2

<400> 1002

Gly Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 1003

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列32 - VH CDR3

<400> 1003

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 1004

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列32 - VL CDR1

<400> 1004

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 1005

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列32 - VL CDR2

<400> 1005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 1006
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL CDR3

<400> 1006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 1007
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VH 骨架區1

<400> 1007

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 1008
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VH 骨架區2

<400> 1008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 1009
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VH 骨架區3

<400> 1009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 1010
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VH 骨架區4

<400> 1010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 1011
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VH DNA

<400> 1011
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctctggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300
ggacggggat acaccagaca cttctggttt gacccctggg gacagggtag attggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 1012
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VH 蛋白質

<400> 1012

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 1013
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL 骨架區1

<400> 1013

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
20

<210> 1014
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL 骨架區2

<400> 1014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 1015
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL 骨架區3

<400> 1015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 1016
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL 骨架區4

<400> 1016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 1017
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL DNA

<400> 1017
gacatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 1018
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列32 - VL 蛋白質

<400> 1018

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 1019

<400> 1019
000

<210> 1020

<400> 1020
000

<210> 1021

<400> 1021
000

<210> 1022

<400> 000	1022
<210>	1023
<400> 000	1023
<210>	1024
<400> 000	1024
<210>	1025
<400> 000	1025
<210>	1026
<400> 000	1026
<210>	1027
<400> 000	1027
<210>	1028
<400> 000	1028
<210>	1029
<400> 000	1029
<210>	1030
<400> 000	1030
<210>	1031
<400> 000	1031
<210>	1032

<400> 1032
000

<210> 1033

<400> 1033
000

<210> 1034

<400> 1034
000

<210> 1035

<400> 1035
000

<210> 1036

<400> 1036
000

<210> 1037

<400> 1037
000

<210> 1038

<400> 1038
000

<210> 1039

<400> 1039
000

<210> 1040

<400> 1040
000

<210> 1041

<400> 1041
000

<210> 1042

<400> 1042
000

<210> 1043

<400> 1043
000

<210> 1044

<400> 1044
000

<210> 1045

<400> 1045
000

<210> 1046

<400> 1046
000

<210> 1047

<400> 1047
000

<210> 1048

<400> 1048
000

<210> 1049

<400> 1049
000

<210> 1050

<400> 1050
000

<210> 1051

<400> 1051
000

<210> 1052

<400> 1052
000

<210> 1053

<400> 1053
000

<210> 1054

<400> 1054
000

<210> 1055

<400> 1055
000

<210> 1056

<400> 1056
000

<210> 1057

<400> 1057
000

<210> 1058

<400> 1058
000

<210> 1059

<400> 1059
000

<210> 1060

<400> 1060
000

<210> 1061

<400> 1061
000

<210> 1062

<400> 000	1062
<210>	1063
<400> 000	1063
<210>	1064
<400> 000	1064
<210>	1065
<400> 000	1065
<210>	1066
<400> 000	1066
<210>	1067
<400> 000	1067
<210>	1068
<400> 000	1068
<210>	1069
<400> 000	1069
<210>	1070
<400> 000	1070
<210>	1071
<400> 000	1071
<210>	1072

<400> 1072
000

<210> 1073

<400> 1073
000

<210> 1074

<400> 1074
000

<210> 1075

<400> 1075
000

<210> 1076

<400> 1076
000

<210> 1077

<400> 1077
000

<210> 1078

<400> 1078
000

<210> 1079

<400> 1079
000

<210> 1080

<400> 1080
000

<210> 1081

<400> 1081
000

<210> 1082

<400> 000	1082
<210>	1083
<400> 000	1083
<210>	1084
<400> 000	1084
<210>	1085
<400> 000	1085
<210>	1086
<400> 000	1086
<210>	1087
<400> 000	1087
<210>	1088
<400> 000	1088
<210>	1089
<400> 000	1089
<210>	1090
<400> 000	1090
<210>	1091
<400> 000	1091
<210>	1092

<400> 1092
000

<210> 1093

<400> 1093
000

<210> 1094

<400> 1094
000

<210> 1095

<400> 1095
000

<210> 1096

<400> 1096
000

<210> 1097

<400> 1097
000

<210> 1098

<400> 1098
000

<210> 1099

<400> 1099
000

<210> 1100

<400> 1100
000

<210> 1101

<400> 1101
000

<210> 1102

<400> 000	1102
<210>	1103
<400> 000	1103
<210>	1104
<400> 000	1104
<210>	1105
<400> 000	1105
<210>	1106
<400> 000	1106
<210>	1107
<400> 000	1107
<210>	1108
<400> 000	1108
<210>	1109
<400> 000	1109
<210>	1110
<400> 000	1110
<210>	1111
<400> 000	1111
<210>	1112

<400> 1112
000

<210> 1113

<400> 1113
000

<210> 1114

<400> 1114
000

<210> 1115

<400> 1115
000

<210> 1116

<400> 1116
000

<210> 1117

<400> 1117
000

<210> 1118

<400> 1118
000

<210> 1119

<400> 1119
000

<210> 1120

<400> 1120
000

<210> 1121

<400> 1121
000

<210> 1122

<400> 1122
000

<210> 1123

<400> 1123
000

<210> 1124

<400> 1124
000

<210> 1125

<400> 1125
000

<210> 1126

<400> 1126
000

<210> 1127

<400> 1127
000

<210> 1128

<400> 1128
000

<210> 1129

<400> 1129
000

<210> 1130

<400> 1130
000

<210> 1131

<400> 1131
000

<210> 1132

<400> 1132
000

<210> 1133

<400> 1133
000

<210> 1134

<400> 1134
000

<210> 1135

<400> 1135
000

<210> 1136

<400> 1136
000

<210> 1137

<400> 1137
000

<210> 1138

<400> 1138
000

<210> 1139

<400> 1139
000

<210> 1140

<400> 1140
000

<210> 1141

<400> 1141
000

<210> 1142

<400> 1142
000

<210> 1143

<400> 1143
000

<210> 1144

<400> 1144
000

<210> 1145

<400> 1145
000

<210> 1146

<400> 1146
000

<210> 1147

<400> 1147
000

<210> 1148

<400> 1148
000

<210> 1149

<400> 1149
000

<210> 1150

<400> 1150
000

<210> 1151

<400> 1151
000

<210> 1152

<400> 1152
000

<210> 1153

<400> 1153
000

<210> 1154

<400> 1154
000

<210> 1155

<400> 1155
000

<210> 1156

<400> 1156
000

<210> 1157

<400> 1157
000

<210> 1158

<400> 1158
000

<210> 1159

<400> 1159
000

<210> 1160

<400> 1160
000

<210> 1161

<400> 1161
000

<210> 1162

<400> 1162
000

<210> 1163

<400> 1163
000

<210> 1164

<400> 1164
000

<210> 1165

<400> 1165
000

<210> 1166

<400> 1166
000

<210> 1167

<400> 1167
000

<210> 1168

<400> 1168
000

<210> 1169

<400> 1169
000

<210> 1170

<400> 1170
000

<210> 1171

<400> 1171
000

<210> 1172

<400> 1172
000

<210> 1173

<400> 1173
000

<210> 1174

<400> 1174
000

<210> 1175

<400> 1175
000

<210> 1176

<400> 1176
000

<210> 1177

<400> 1177
000

<210> 1178

<400> 1178
000

<210> 1179

<400> 1179
000

<210> 1180

<400> 1180
000

<210> 1181

<400> 1181
000

<210> 1182

<400> 000	1182
<210>	1183
<400> 000	1183
<210>	1184
<400> 000	1184
<210>	1185
<400> 000	1185
<210>	1186
<400> 000	1186
<210>	1187
<400> 000	1187
<210>	1188
<400> 000	1188
<210>	1189
<400> 000	1189
<210>	1190
<400> 000	1190
<210>	1191
<400> 000	1191
<210>	1192

<400> 1192
000

<210> 1193

<400> 1193
000

<210> 1194

<400> 1194
000

<210> 1195

<400> 1195
000

<210> 1196

<400> 1196
000

<210> 1197

<400> 1197
000

<210> 1198

<400> 1198
000

<210> 1199

<400> 1199
000

<210> 1200

<400> 1200
000

<210> 1201

<400> 1201
000

<210> 1202

<400> 1202
000

<210> 1203

<400> 1203
000

<210> 1204

<400> 1204
000

<210> 1205

<400> 1205
000

<210> 1206

<400> 1206
000

<210> 1207

<400> 1207
000

<210> 1208

<400> 1208
000

<210> 1209

<400> 1209
000

<210> 1210

<400> 1210
000

<210> 1211

<400> 1211
000

<210> 1212

<400> 1212
000

<210> 1213

<400> 1213
000

<210> 1214

<400> 1214
000

<210> 1215

<400> 1215
000

<210> 1216

<400> 1216
000

<210> 1217

<400> 1217
000

<210> 1218

<400> 1218
000

<210> 1219

<400> 1219
000

<210> 1220

<400> 1220
000

<210> 1221

<400> 1221
000

<210> 1222

<400> 1222
000

<210> 1223

<400> 1223
000

<210> 1224

<400> 1224
000

<210> 1225

<400> 1225
000

<210> 1226

<400> 1226
000

<210> 1227

<400> 1227
000

<210> 1228

<400> 1228
000

<210> 1229

<400> 1229
000

<210> 1230

<400> 1230
000

<210> 1231

<400> 1231
000

<210> 1232

<400> 1232
000

<210> 1233

<400> 1233
000

<210> 1234

<400> 1234
000

<210> 1235

<400> 1235
000

<210> 1236

<400> 1236
000

<210> 1237

<400> 1237
000

<210> 1238

<400> 1238
000

<210> 1239

<400> 1239
000

<210> 1240

<400> 1240
000

<210> 1241

<400> 1241
000

<210> 1242

<400> 1242
000

<210> 1243

<400> 1243
000

<210> 1244

<400> 1244
000

<210> 1245

<400> 1245
000

<210> 1246

<400> 1246
000

<210> 1247

<400> 1247
000

<210> 1248

<400> 1248
000

<210> 1249

<400> 1249
000

<210> 1250

<400> 1250
000

<210> 1251

<400> 1251
000

<210> 1252

<400> 1252
000

<210> 1253

<400> 1253
000

<210> 1254

<400> 1254
000

<210> 1255

<400> 1255
000

<210> 1256

<400> 1256
000

<210> 1257

<400> 1257
000

<210> 1258

<400> 1258
000

<210> 1259

<400> 1259
000

<210> 1260

<400> 1260
000

<210> 1261

<400> 1261
000

<210> 1262

<400> 1262
000

<210> 1263

<400> 1263
000

<210> 1264

<400> 1264
000

<210> 1265

<400> 1265
000

<210> 1266

<400> 1266
000

<210> 1267

<400> 1267
000

<210> 1268

<400> 1268
000

<210> 1269

<400> 1269
000

<210> 1270

<400> 1270
000

<210> 1271

<400> 1271
000

<210> 1272

<400> 1272
000

<210> 1273

<400> 1273
000

<210> 1274

<400> 1274
000

<210> 1275

<400> 1275
000

<210> 1276

<400> 1276
000

<210> 1277

<400> 1277
000

<210> 1278

<400> 1278
000

<210> 1279

<400> 1279
000

<210> 1280

<400> 1280
000

<210> 1281

<400> 1281
000

<210> 1282

<400> 1282
000

<210> 1283

<400> 1283
000

<210> 1284

<400> 1284
000

<210> 1285

<400> 1285
000

<210> 1286

<400> 1286
000

<210> 1287

<400> 1287
000

<210> 1288

<400> 1288
000

<210> 1289

<400> 1289
000

<210> 1290

<400> 1290
000

<210> 1291

<400> 1291
000

<210> 1292

<400> 1292
000

<210> 1293

<400> 1293
000

<210> 1294

<400> 1294
000

<210> 1295

<400> 1295
000

<210> 1296

<400> 1296
000

<210> 1297

<400> 1297
000

<210> 1298

<400> 1298
000

<210> 1299

<400> 1299
000

<210> 1300

<400> 1300
000

<210> 1301

<400> 1301
000

<210> 1302

<400> 1302
000

<210> 1303

<400> 1303
000

<210> 1304

<400> 1304
000

<210> 1305

<400> 1305
000

<210> 1306

<400> 1306
000

<210> 1307

<400> 1307
000

<210> 1308

<400> 1308
000

<210> 1309

<400> 1309
000

<210> 1310

<400> 1310
000

<210> 1311

<400> 1311
000

<210> 1312

<400> 1312
000

<210> 1313

<400> 1313
000

<210> 1314

<400> 1314
000

<210> 1315

<400> 1315
000

<210> 1316

<400> 1316
000

<210> 1317

<400> 1317
000

<210> 1318

<400> 1318
000

<210> 1319

<400> 1319
000

<210> 1320

<400> 1320
000

<210> 1321

<400> 1321
000

<210> 1322

<400> 1322
000

<210> 1323

<400> 1323
000

<210> 1324

<400> 1324
000

<210> 1325

<400> 1325
000

<210> 1326

<400> 1326
000

<210> 1327

<400> 1327
000

<210> 1328

<400> 1328
000

<210> 1329

<400> 1329
000

<210> 1330

<400> 1330
000

<210> 1331

<400> 1331
000

<210> 1332

<400> 1332
000

<210> 1333

<400> 1333
000

<210> 1334

<400> 1334
000

<210> 1335

<400> 1335
000

<210> 1336

<400> 1336
000

<210> 1337

<400> 1337
000

<210> 1338

<400> 1338
000

<210> 1339

<400> 1339
000

<210> 1340

<400> 1340
000

<210> 1341

<400> 1341
000

<210> 1342

<400> 1342
000

<210> 1343

<400> 1343
000

<210> 1344

<400> 1344
000

<210> 1345

<400> 1345
000

<210> 1346

<400> 1346
000

<210> 1347

<400> 1347
000

<210> 1348

<400> 1348
000

<210> 1349

<400> 1349
000

<210> 1350

<400> 1350
000

<210> 1351

<400> 1351
000

<210> 1352

<400> 1352
000

<210> 1353

<400> 1353
000

<210> 1354

<400> 1354
000

<210> 1355

<400> 1355
000

<210> 1356

<400> 1356
000

<210> 1357

<400> 1357
000

<210> 1358

<400> 1358
000

<210> 1359

<400> 1359
000

<210> 1360

<400> 1360
000

<210> 1361

<400> 1361
000

<210> 1362

<400> 000	1362
<210>	1363
<400> 000	1363
<210>	1364
<400> 000	1364
<210>	1365
<400> 000	1365
<210>	1366
<400> 000	1366
<210>	1367
<400> 000	1367
<210>	1368
<400> 000	1368
<210>	1369
<400> 000	1369
<210>	1370
<400> 000	1370
<210>	1371
<400> 000	1371
<210>	1372

<400> 1372
000

<210> 1373

<400> 1373
000

<210> 1374

<400> 1374
000

<210> 1375

<400> 1375
000

<210> 1376

<400> 1376
000

<210> 1377

<400> 1377
000

<210> 1378

<400> 1378
000

<210> 1379

<400> 1379
000

<210> 1380

<400> 1380
000

<210> 1381

<400> 1381
000

<210> 1382

<400> 1382
000

<210> 1383

<400> 1383
000

<210> 1384

<400> 1384
000

<210> 1385

<400> 1385
000

<210> 1386

<400> 1386
000

<210> 1387

<400> 1387
000

<210> 1388

<400> 1388
000

<210> 1389

<400> 1389
000

<210> 1390

<400> 1390
000

<210> 1391

<400> 1391
000

<210> 1392

<400> 1392
000

<210> 1393

<400> 1393
000

<210> 1394

<400> 1394
000

<210> 1395

<400> 1395
000

<210> 1396

<400> 1396
000

<210> 1397

<400> 1397
000

<210> 1398

<400> 1398
000

<210> 1399

<400> 1399
000

<210> 1400

<400> 1400
000

<210> 1401

<400> 1401
000

<210> 1402

<400> 1402
000

<210> 1403

<400> 1403
000

<210> 1404

<400> 1404
000

<210> 1405

<400> 1405
000

<210> 1406

<400> 1406
000

<210> 1407

<400> 1407
000

<210> 1408

<400> 1408
000

<210> 1409

<400> 1409
000

<210> 1410

<400> 1410
000

<210> 1411

<400> 1411
000

<210> 1412

<400> 1412
000

<210> 1413

<400> 1413
000

<210> 1414

<400> 1414
000

<210> 1415

<400> 1415
000

<210> 1416

<400> 1416
000

<210> 1417

<400> 1417
000

<210> 1418

<400> 1418
000

<210> 1419

<400> 1419
000

<210> 1420

<400> 1420
000

<210> 1421

<400> 1421
000

<210> 1422

<400> 1422
000

<210> 1423

<400> 1423
000

<210> 1424

<400> 1424
000

<210> 1425

<400> 1425
000

<210> 1426

<400> 1426
000

<210> 1427

<400> 1427
000

<210> 1428

<400> 1428
000

<210> 1429

<400> 1429
000

<210> 1430

<400> 1430
000

<210> 1431

<400> 1431
000

<210> 1432

<400> 1432
000

<210> 1433

<400> 1433
000

<210> 1434

<400> 1434
000

<210> 1435

<400> 1435
000

<210> 1436

<400> 1436
000

<210> 1437

<400> 1437
000

<210> 1438

<400> 1438
000

<210> 1439

<400> 1439
000

<210> 1440

<400> 1440
000

<210> 1441

<400> 1441
000

<210> 1442

<400> 1442
000

<210> 1443

<400> 1443
000

<210> 1444

<400> 1444
000

<210> 1445

<400> 1445
000

<210> 1446

<400> 1446
000

<210> 1447

<400> 1447
000

<210> 1448

<400> 1448
000

<210> 1449

<400> 1449
000

<210> 1450

<400> 1450
000

<210> 1451

<400> 1451
000

<210> 1452

<400> 1452
000

<210> 1453

<400> 1453
000

<210> 1454

<400> 1454
000

<210> 1455

<400> 1455
000

<210> 1456

<400> 1456
000

<210> 1457

<400> 1457
000

<210> 1458

<400> 1458
000

<210> 1459

<400> 1459
000

<210> 1460

<400> 1460
000

<210> 1461

<400> 1461
000

<210> 1462

<400> 1462
000

<210> 1463

<400> 1463
000

<210> 1464

<400> 1464
000

<210> 1465

<400> 1465
000

<210> 1466

<400> 1466
000

<210> 1467

<400> 1467
000

<210> 1468

<400> 1468
000

<210> 1469

<400> 1469
000

<210> 1470

<400> 1470
000

<210> 1471

<400> 1471
000

<210> 1472

<400> 1472
000

<210> 1473

<400> 1473
000

<210> 1474

<400> 1474
000

<210> 1475

<400> 1475
000

<210> 1476

<400> 1476
000

<210> 1477

<400> 1477
000

<210> 1478

<400> 1478
000

<210> 1479

<400> 1479
000

<210> 1480

<400> 1480
000

<210> 1481

<400> 1481
000

<210> 1482

<400> 1482
000

<210> 1483

<400> 1483
000

<210> 1484

<400> 1484
000

<210> 1485

<400> 1485
000

<210> 1486

<400> 1486
000

<210> 1487

<400> 1487
000

<210> 1488

<400> 1488
000

<210> 1489

<400> 1489
000

<210> 1490

<400> 1490
000

<210> 1491

<400> 1491
000

<210> 1492

<400> 1492
000

<210> 1493

<400> 1493
000

<210> 1494

<400> 1494
000

<210> 1495

<400> 1495
000

<210> 1496

<400> 1496
000

<210> 1497

<400> 1497
000

<210> 1498

<400> 1498
000

<210> 1499

<400> 1499
000

<210> 1500

<400> 1500
000

<210> 1501

<400> 1501
000

<210> 1502

<400> 1502
000

<210> 1503

<400> 1503
000

<210> 1504

<400> 1504
000

<210> 1505

<400> 1505
000

<210> 1506

<400> 1506
000

<210> 1507

<400> 1507
000

<210> 1508

<400> 1508
000

<210> 1509

<400> 1509
000

<210> 1510

<400> 1510
000

<210> 1511

<400> 1511
000

<210> 1512

<400> 1512
000

<210> 1513

<400> 1513
000

<210> 1514

<400> 1514
000

<210> 1515

<400> 1515
000

<210> 1516

<400> 1516
000

<210> 1517

<400> 1517
000

<210> 1518

<400> 1518
000

<210> 1519

<400> 1519
000

<210> 1520

<400> 1520
000

<210> 1521

<400> 1521
000

<210> 1522

<400> 1522
000

<210> 1523

<400> 1523
000

<210> 1524

<400> 1524
000

<210> 1525

<400> 1525
000

<210> 1526

<400> 1526
000

<210> 1527

<400> 1527
000

<210> 1528

<400> 1528
000

<210> 1529

<400> 1529
000

<210> 1530

<400> 1530
000

<210> 1531

<400> 1531
000

<210> 1532

<400> 1532
000

<210> 1533

<400> 1533
000

<210> 1534

<400> 1534
000

<210> 1535

<400> 1535
000

<210> 1536

<400> 1536
000

<210> 1537

<400> 1537
000

<210> 1538

<400> 1538
000

<210> 1539

<400> 1539
000

<210> 1540

<400> 1540
000

<210> 1541

<400> 1541
000

<210> 1542

<400> 1542
000

<210> 1543

<400> 1543
000

<210> 1544

<400> 1544
000

<210> 1545

<400> 1545
000

<210> 1546

<400> 1546
000

<210> 1547

<400> 1547
000

<210> 1548

<400> 1548
000

<210> 1549

<400> 1549
000

<210> 1550

<400> 1550
000

<210> 1551

<400> 1551
000

<210> 1552

<400> 1552
000

<210> 1553

<400> 1553
000

<210> 1554

<400> 1554
000

<210> 1555

<400> 1555
000

<210> 1556

<400> 1556
000

<210> 1557

<400> 1557
000

<210> 1558

<400> 1558
000

<210> 1559

<400> 1559
000

<210> 1560

<400> 1560
000

<210> 1561

<400> 1561
000

<210> 1562

<400> 1562
000

<210> 1563

<400> 1563
000

<210> 1564

<400> 1564
000

<210> 1565

<400> 1565
000

<210> 1566

<400> 1566
000

<210> 1567

<400> 1567
000

<210> 1568

<400> 1568
000

<210> 1569

<400> 1569
000

<210> 1570

<400> 1570
000

<210> 1571

<400> 1571
000

<210> 1572

<400> 1572
000

<210> 1573

<400> 1573
000

<210> 1574

<400> 1574
000

<210> 1575

<400> 1575
000

<210> 1576

<400> 1576
000

<210> 1577

<400> 1577
000

<210> 1578

<400> 1578
000

<210> 1579

<400> 1579
000

<210> 1580

<400> 1580
000

<210> 1581

<400> 1581
000

<210> 1582

<400> 1582
000

<210> 1583

<400> 1583
000

<210> 1584

<400> 1584
000

<210> 1585

<400> 1585
000

<210> 1586

<400> 1586
000

<210> 1587

<400> 1587
000

<210> 1588

<400> 1588
000

<210> 1589

<400> 1589
000

<210> 1590

<400> 1590
000

<210> 1591

<400> 1591
000

<210> 1592

<400> 1592
000

<210> 1593

<400> 1593
000

<210> 1594

<400> 1594
000

<210> 1595

<400> 1595
000

<210> 1596

<400> 1596
000

<210> 1597

<400> 1597
000

<210> 1598

<400> 1598
000

<210> 1599

<400> 1599
000

<210> 1600

<400> 1600
000

<210> 1601

<400> 1601
000

<210> 1602

<400> 1602
000

<210> 1603

<400> 1603
000

<210> 1604

<400> 1604
000

<210> 1605

<400> 1605
000

<210> 1606

<400> 1606
000

<210> 1607

<400> 1607
000

<210> 1608

<400> 1608
000

<210> 1609

<400> 1609
000

<210> 1610

<400> 1610
000

<210> 1611

<400> 1611
000

<210> 1612

<400> 1612
000

<210> 1613

<400> 1613
000

<210> 1614

<400> 1614
000

<210> 1615

<400> 1615
000

<210> 1616

<400> 1616
000

<210> 1617

<400> 1617
000

<210> 1618

<400> 1618
000

<210> 1619

<400> 1619
000

<210> 1620

<400> 1620
000

<210> 1621

<400> 1621
000

<210> 1622

<400> 1622
000

<210> 1623

<400> 1623
000

<210> 1624

<400> 1624
000

<210> 1625

<400> 1625
000

<210> 1626

<400> 1626
000

<210> 1627

<400> 1627
000

<210> 1628

<400> 1628
000

<210> 1629

<400> 1629
000

<210> 1630

<400> 1630
000

<210> 1631

<400> 1631
000

<210> 1632

<400> 1632
000

<210> 1633

<400> 1633
000

<210> 1634

<400> 1634
000

<210> 1635

<400> 1635
000

<210> 1636

<400> 1636
000

<210> 1637

<400> 1637
000

<210> 1638

<400> 1638
000

<210> 1639

<400> 1639
000

<210> 1640

<400> 1640
000

<210> 1641

<400> 1641
000

<210> 1642

<400> 1642
000

<210> 1643

<400> 1643
000

<210> 1644

<400> 1644
000

<210> 1645

<400> 1645
000

<210> 1646

<400> 1646
000

<210> 1647

<400> 1647
000

<210> 1648

<400> 1648
000

<210> 1649

<400> 1649
000

<210> 1650

<400> 1650
000

<210> 1651

<400> 1651
000

<210> 1652

<400> 1652
000

<210> 1653

<400> 1653
000

<210> 1654

<400> 1654
000

<210> 1655

<400> 1655
000

<210> 1656

<400> 1656
000

<210> 1657

<400> 1657
000

<210> 1658

<400> 1658
000

<210> 1659

<400> 1659
000

<210> 1660

<400> 1660
000

<210> 1661

<400> 1661
000

<210> 1662

<400> 1662
000

<210> 1663

<400> 1663
000

<210> 1664

<400> 1664
000

<210> 1665

<400> 1665
000

<210> 1666

<400> 1666
000

<210> 1667

<400> 1667
000

<210> 1668

<400> 1668
000

<210> 1669

<400> 1669
000

<210> 1670

<400> 1670
000

<210> 1671

<400> 1671
000

<210> 1672

<400> 1672
000

<210> 1673

<400> 1673
000

<210> 1674

<400> 1674
000

<210> 1675

<400> 1675
000

<210> 1676

<400> 1676
000

<210> 1677

<400> 1677
000

<210> 1678

<400> 1678
000

<210> 1679

<400> 1679
000

<210> 1680

<400> 1680
000

<210> 1681

<400> 1681
000

<210> 1682

<400> 1682
000

<210> 1683

<400> 1683
000

<210> 1684

<400> 1684
000

<210> 1685

<400> 1685
000

<210> 1686

<400> 1686
000

<210> 1687

<400> 1687
000

<210> 1688

<400> 1688
000

<210> 1689

<400> 1689
000

<210> 1690

<400> 1690
000

<210> 1691

<400> 1691
000

<210> 1692

<400> 1692
000

<210> 1693

<400> 1693
000

<210> 1694

<400> 1694
000

<210> 1695

<400> 1695
000

<210> 1696

<400> 1696
000

<210> 1697

<400> 1697
000

<210> 1698

<400> 1698
000

<210> 1699

<400> 1699
000

<210> 1700

<400> 1700
000

<210> 1701

<400> 1701
000

<210> 1702

<400> 1702
000

<210> 1703

<400> 1703
000

<210> 1704

<400> 1704
000

<210> 1705

<400> 1705
000

<210> 1706

<400> 1706
000

<210> 1707

<400> 1707
000

<210> 1708

<400> 1708
000

<210> 1709

<400> 1709
000

<210> 1710

<400> 1710
000

<210> 1711

<400> 1711
000

<210> 1712

<400> 1712
000

<210> 1713

<400> 1713
000

<210> 1714

<400> 1714
000

<210> 1715

<400> 1715
000

<210> 1716

<400> 1716
000

<210> 1717

<400> 1717
000

<210> 1718

<400> 1718
000

<210> 1719

<400> 1719
000

<210> 1720

<400> 1720
000

<210> 1721

<400> 1721
000

<210> 1722

<400> 1722
000

<210> 1723

<400> 1723
000

<210> 1724

<400> 1724
000

<210> 1725

<400> 1725
000

<210> 1726

<400> 1726
000

<210> 1727

<400> 1727
000

<210> 1728

<400> 1728
000

<210> 1729

<400> 1729
000

<210> 1730

<400> 1730
000

<210> 1731

<400> 1731
000

<210> 1732

<400> 1732
000

<210> 1733

<400> 1733
000

<210> 1734

<400> 1734
000

<210> 1735

<400> 1735
000

<210> 1736

<400> 1736
000

<210> 1737

<400> 1737
000

<210> 1738

<400> 1738
000

<210> 1739

<400> 1739
000

<210> 1740

<400> 1740
000

<210> 1741

<400> 1741
000

<210> 1742

<400> 1742
000

<210> 1743

<400> 1743
000

<210> 1744

<400> 1744
000

<210> 1745

<400> 1745
000

<210> 1746

<400> 1746
000

<210> 1747

<400> 1747
000

<210> 1748

<400> 1748
000

<210> 1749

<400> 1749
000

<210> 1750

<400> 1750
000

<210> 1751

<400> 1751
000

<210> 1752

<400> 1752
000

<210> 1753

<400> 1753
000

<210> 1754

<400> 1754
000

<210> 1755

<400> 1755
000

<210> 1756

<400> 1756
000

<210> 1757

<400> 1757
000

<210> 1758

<400> 1758
000

<210> 1759

<400> 1759
000

<210> 1760

<400> 1760
000

<210> 1761

<400> 1761
000

<210> 1762

<400> 1762
000

<210> 1763

<400> 1763
000

<210> 1764

<400> 1764
000

<210> 1765

<400> 1765
000

<210> 1766

<400> 1766
000

<210> 1767

<400> 1767
000

<210> 1768

<400> 1768
000

<210> 1769

<400> 1769
000

<210> 1770

<400> 1770
000

<210> 1771

<400> 1771
000

<210> 1772

<400> 1772
000

<210> 1773

<400> 1773
000

<210> 1774

<400> 1774
000

<210> 1775

<400> 1775
000

<210> 1776

<400> 1776
000

<210> 1777

<400> 1777
000

<210> 1778

<400> 1778
000

<210> 1779

<400> 1779
000

<210> 1780

<400> 1780
000

<210> 1781

<400> 1781
000

<210> 1782

<400> 1782
000

<210> 1783

<400> 1783
000

<210> 1784

<400> 1784
000

<210> 1785

<400> 1785
000

<210> 1786

<400> 1786
000

<210> 1787

<400> 1787
000

<210> 1788

<400> 1788
000

<210> 1789

<400> 1789
000

<210> 1790

<400> 1790
000

<210> 1791

<400> 1791
000

<210> 1792

<400> 1792
000

<210> 1793

<400> 1793
000

<210> 1794

<400> 1794
000

<210> 1795

<400> 1795
000

<210> 1796

<400> 1796
000

<210> 1797

<400> 1797
000

<210> 1798

<400> 1798
000

<210> 1799

<400> 1799
000

<210> 1800

<400> 1800
000

<210> 1801

<400> 1801
000

<210> 1802

<400> 1802
000

<210> 1803

<400> 1803
000

<210> 1804

<400> 1804
000

<210> 1805

<400> 1805
000

<210> 1806

<400> 1806
000

<210> 1807

<400> 1807
000

<210> 1808

<400> 1808
000

<210> 1809

<400> 1809
000

<210> 1810

<400> 1810
000

<210> 1811

<400> 1811
000

<210> 1812

<400> 1812
000

<210> 1813

<400> 1813
000

<210> 1814

<400> 1814
000

<210> 1815

<400> 1815
000

<210> 1816

<400> 1816
000

<210> 1817

<400> 1817
000

<210> 1818

<400> 1818
000

<210> 1819

<400> 1819
000

<210> 1820

<400> 1820
000

<210> 1821

<400> 1821
000

<210> 1822

<400> 1822
000

<210> 1823

<400> 1823
000

<210> 1824

<400> 1824
000

<210> 1825

<400> 1825
000

<210> 1826

<400> 1826
000

<210> 1827

<400> 1827
000

<210> 1828

<400> 1828
000

<210> 1829

<400> 1829
000

<210> 1830

<400> 1830
000

<210> 1831

<400> 1831
000

<210> 1832

<400> 1832
000

<210> 1833

<400> 1833
000

<210> 1834

<400> 1834
000

<210> 1835

<400> 1835
000

<210> 1836

<400> 1836
000

<210> 1837

<400> 1837
000

<210> 1838

<400> 1838
000

<210> 1839

<400> 1839
000

<210> 1840

<400> 1840
000

<210> 1841

<400> 1841
000

<210> 1842

<400> 1842
000

<210> 1843

<400> 1843
000

<210> 1844

<400> 1844
000

<210> 1845

<400> 1845
000

<210> 1846

<400> 1846
000

<210> 1847

<400> 1847
000

<210> 1848

<400> 1848
000

<210> 1849

<400> 1849
000

<210> 1850

<400> 1850
000

<210> 1851

<400> 1851
000

<210> 1852

<400> 1852
000

<210> 1853

<400> 1853
000

<210> 1854

<400> 1854
000

<210> 1855

<400> 1855
000

<210> 1856

<400> 1856
000

<210> 1857

<400> 1857
000

<210> 1858

<400> 1858
000

<210> 1859

<400> 1859
000

<210> 1860

<400> 1860
000

<210> 1861

<400> 1861
000

<210> 1862

<400> 1862
000

<210> 1863

<400> 1863
000

<210> 1864

<400> 1864
000

<210> 1865

<400> 1865
000

<210> 1866

<400> 1866
000

<210> 1867

<400> 1867
000

<210> 1868

<400> 1868
000

<210> 1869

<400> 1869
000

<210> 1870

<400> 1870
000

<210> 1871

<400> 1871
000

<210> 1872

<400> 1872
000

<210> 1873

<400> 1873
000

<210> 1874

<400> 1874
000

<210> 1875

<400> 1875
000

<210> 1876

<400> 1876
000

<210> 1877

<400> 1877
000

<210> 1878

<400> 1878
000

<210> 1879

<400> 1879
000

<210> 1880

<400> 1880
000

<210> 1881

<400> 1881
000

<210> 1882

<400> 1882
000

<210> 1883

<400> 1883
000

<210> 1884

<400> 1884
000

<210> 1885

<400> 1885
000

<210> 1886

<400> 1886
000

<210> 1887

<400> 1887
000

<210> 1888

<400> 1888
000

<210> 1889

<400> 1889
000

<210> 1890

<400> 1890
000

<210> 1891

<400> 1891
000

<210> 1892

<400> 1892
000

<210> 1893

<400> 1893
000

<210> 1894

<400> 1894
000

<210> 1895

<400> 1895
000

<210> 1896

<400> 1896
000

<210> 1897

<400> 1897
000

<210> 1898

<400> 1898
000

<210> 1899

<400> 1899
000

<210> 1900

<400> 1900
000

<210> 1901

<400> 1901
000

<210> 1902

<400> 1902
000

<210> 1903

<400> 1903
000

<210> 1904

<400> 1904
000

<210> 1905

<400> 1905
000

<210> 1906

<400> 1906
000

<210> 1907

<400> 1907
000

<210> 1908

<400> 1908
000

<210> 1909

<400> 1909
000

<210> 1910

<400> 1910
000

<210> 1911

<400> 1911
000

<210> 1912

<400> 1912
000

<210> 1913

<400> 1913
000

<210> 1914

<400> 1914
000

<210> 1915

<400> 1915
000

<210> 1916

<400> 1916
000

<210> 1917

<400> 1917
000

<210> 1918

<400> 1918
000

<210> 1919

<400> 1919
000

<210> 1920

<400> 1920
000

<210> 1921

<400> 1921
000

<210> 1922

<400> 1922
000

<210> 1923

<400> 1923
000

<210> 1924

<400> 1924
000

<210> 1925

<400> 1925
000

<210> 1926

<400> 1926
000

<210> 1927

<400> 1927
000

<210> 1928

<400> 1928
000

<210> 1929

<400> 1929
000

<210> 1930

<400> 1930
000

<210> 1931

<400> 1931
000

<210> 1932

<400> 1932
000

<210> 1933

<400> 1933
000

<210> 1934

<400> 1934
000

<210> 1935

<400> 1935
000

<210> 1936

<400> 1936
000

<210> 1937

<400> 1937
000

<210> 1938

<400> 1938
000

<210> 1939

<400> 1939
000

<210> 1940

<400> 1940
000

<210> 1941

<400> 1941
000

<210> 1942

<400> 1942
000

<210> 1943

<400> 1943
000

<210> 1944

<400> 1944
000

<210> 1945

<400> 1945
000

<210> 1946

<400> 1946
000

<210> 1947

<400> 1947
000

<210> 1948

<400> 1948
000

<210> 1949

<400> 1949
000

<210> 1950

<400> 1950
000

<210> 1951

<400> 1951
000

<210> 1952

<400> 1952
000

<210> 1953

<400> 1953
000

<210> 1954

<400> 1954
000

<210> 1955

<400> 1955
000

<210> 1956

<400> 1956
000

<210> 1957

<400> 1957
000

<210> 1958

<400> 1958
000

<210> 1959

<400> 1959
000

<210> 1960

<400> 1960
000

<210> 1961

<400> 1961
000

<210> 1962

<400> 1962
000

<210> 1963

<400> 1963
000

<210> 1964

<400> 1964
000

<210> 1965

<400> 1965
000

<210> 1966

<400> 1966
000

<210> 1967

<400> 1967
000

<210> 1968

<400> 1968
000

<210> 1969

<400> 1969
000

<210> 1970

<400> 1970
000

<210> 1971

<400> 1971
000

<210> 1972

<400> 1972
000

<210> 1973

<400> 1973
000

<210> 1974

<400> 1974
000

<210> 1975

<400> 1975
000

<210> 1976

<400> 1976
000

<210> 1977

<400> 1977
000

<210> 1978

<400> 1978
000

<210> 1979

<400> 1979
000

<210> 1980

<400> 1980
000

<210> 1981

<400> 1981
000

<210> 1982

<400> 1982
000

<210> 1983

<400> 1983
000

<210> 1984

<400> 1984
000

<210> 1985

<400> 1985
000

<210> 1986

<400> 1986
000

<210> 1987

<400> 1987
000

<210> 1988

<400> 1988
000

<210> 1989

<400> 1989
000

<210> 1990

<400> 1990
000

<210> 1991

<400> 1991
000

<210> 1992

<400> 1992
000

<210> 1993

<400> 1993
000

<210> 1994

<400> 1994
000

<210> 1995

<400> 1995
000

<210> 1996

<400> 1996
000

<210> 1997

<400> 1997
000

<210> 1998

<400> 1998
000

<210> 1999

<400> 1999
000

<210> 2000

<400> 2000
000

<210> 2001

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列33 -VH CDR1

<400> 2001

Gly Thr Phe Gly Asn Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 2002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VH CDR2

<400> 2002

Gly Ile Ile Pro Ile Pro Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 2003
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 -VH CDR3

<400> 2003

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 2004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VL CDR1

<400> 2004

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 2005

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列33 - VL CDR2

<400> 2005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 2006

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列33 - VL CDR3

<400> 2006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 2007

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列33 - VH 骨架區1

<400> 2007

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 2008
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VH 骨架區2

<400> 2008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 2009
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VH 骨架區3

<400> 2009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 2010
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VH 骨架區4

<400> 2010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 2011
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VH DNA

<400> 2011
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcgga aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tcccaggtat cgcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggacggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtac attggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 2012
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VH 蛋白質

<400> 2012

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2013
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VL 骨架區1

<400> 2013

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
20

<210> 2014
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VL 骨架區2

<400> 2014

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

1 5 10 15

<210> 2015
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VL 骨架區3

<400> 2015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 2016
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VL 骨架區4

<400> 2016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 2017
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列33 - VL DNA

<400> 2017
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatgt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca180

aggttcagtg gcagtggaac tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg300

accaaggttg agatcaaa318

<210> 2018

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列33 - VL 蛋白質

<400> 2018

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 85 90 95

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

<210> 2019

<400> 2019
000

<210> 2020

<400> 2020
000

<210> 2021

<400> 2021
000

<210> 2022

<400> 2022
000

<210> 2023

<400> 2023
000

<210> 2024

<400> 2024
000

<210> 2025

<400> 2025
000

<210> 2026

<400> 2026
000

<210> 2027

<400> 2027
000

<210> 2028

<400> 2028
000

<210> 2029

<400> 2029
000

<210> 2030

<400> 2030
000

<210> 2031

<400> 2031
000

<210> 2032

<400> 2032
000

<210> 2033

<400> 2033
000

<210> 2034

<400> 2034
000

<210> 2035

<400> 2035
000

<210> 2036

<400> 2036
000

<210> 2037

<400> 2037
000

<210> 2038

<400> 2038
000

<210> 2039

<400> 000	2039
<210>	2040
<400> 000	2040
<210>	2041
<400> 000	2041
<210>	2042
<400> 000	2042
<210>	2043
<400> 000	2043
<210>	2044
<400> 000	2044
<210>	2045
<400> 000	2045
<210>	2046
<400> 000	2046
<210>	2047
<400> 000	2047
<210>	2048
<400> 000	2048
<210>	2049

<400> 000	2049
<210>	2050
<400> 000	2050
<210>	2051
<400> 000	2051
<210>	2052
<400> 000	2052
<210>	2053
<400> 000	2053
<210>	2054
<400> 000	2054
<210>	2055
<400> 000	2055
<210>	2056
<400> 000	2056
<210>	2057
<400> 000	2057
<210>	2058
<400> 000	2058
<210>	2059

<400> 000	2059
<210>	2060
<400> 000	2060
<210>	2061
<400> 000	2061
<210>	2062
<400> 000	2062
<210>	2063
<400> 000	2063
<210>	2064
<400> 000	2064
<210>	2065
<400> 000	2065
<210>	2066
<400> 000	2066
<210>	2067
<400> 000	2067
<210>	2068
<400> 000	2068
<210>	2069

<400> 2069
000

<210> 2070

<400> 2070
000

<210> 2071

<400> 2071
000

<210> 2072

<400> 2072
000

<210> 2073

<400> 2073
000

<210> 2074

<400> 2074
000

<210> 2075

<400> 2075
000

<210> 2076

<400> 2076
000

<210> 2077

<400> 2077
000

<210> 2078

<400> 2078
000

<210> 2079

<400> 000	2079
<210>	2080
<400> 000	2080
<210>	2081
<400> 000	2081
<210>	2082
<400> 000	2082
<210>	2083
<400> 000	2083
<210>	2084
<400> 000	2084
<210>	2085
<400> 000	2085
<210>	2086
<400> 000	2086
<210>	2087
<400> 000	2087
<210>	2088
<400> 000	2088
<210>	2089

<400> 2089
000

<210> 2090

<400> 2090
000

<210> 2091

<400> 2091
000

<210> 2092

<400> 2092
000

<210> 2093

<400> 2093
000

<210> 2094

<400> 2094
000

<210> 2095

<400> 2095
000

<210> 2096

<400> 2096
000

<210> 2097

<400> 2097
000

<210> 2098

<400> 2098
000

<210> 2099

<400> 2099
000

<210> 2100

<400> 2100
000

<210> 2101

<400> 2101
000

<210> 2102

<400> 2102
000

<210> 2103

<400> 2103
000

<210> 2104

<400> 2104
000

<210> 2105

<400> 2105
000

<210> 2106

<400> 2106
000

<210> 2107

<400> 2107
000

<210> 2108

<400> 2108
000

<210> 2109

<400> 2109
000

<210> 2110

<400> 2110
000

<210> 2111

<400> 2111
000

<210> 2112

<400> 2112
000

<210> 2113

<400> 2113
000

<210> 2114

<400> 2114
000

<210> 2115

<400> 2115
000

<210> 2116

<400> 2116
000

<210> 2117

<400> 2117
000

<210> 2118

<400> 2118
000

<210> 2119

<400> 000	2119
<210>	2120
<400> 000	2120
<210>	2121
<400> 000	2121
<210>	2122
<400> 000	2122
<210>	2123
<400> 000	2123
<210>	2124
<400> 000	2124
<210>	2125
<400> 000	2125
<210>	2126
<400> 000	2126
<210>	2127
<400> 000	2127
<210>	2128
<400> 000	2128
<210>	2129

<400> 2129
000

<210> 2130

<400> 2130
000

<210> 2131

<400> 2131
000

<210> 2132

<400> 2132
000

<210> 2133

<400> 2133
000

<210> 2134

<400> 2134
000

<210> 2135

<400> 2135
000

<210> 2136

<400> 2136
000

<210> 2137

<400> 2137
000

<210> 2138

<400> 2138
000

<210> 2139

<400> 2139
000

<210> 2140

<400> 2140
000

<210> 2141

<400> 2141
000

<210> 2142

<400> 2142
000

<210> 2143

<400> 2143
000

<210> 2144

<400> 2144
000

<210> 2145

<400> 2145
000

<210> 2146

<400> 2146
000

<210> 2147

<400> 2147
000

<210> 2148

<400> 2148
000

<210> 2149

<400> 2149
000

<210> 2150

<400> 2150
000

<210> 2151

<400> 2151
000

<210> 2152

<400> 2152
000

<210> 2153

<400> 2153
000

<210> 2154

<400> 2154
000

<210> 2155

<400> 2155
000

<210> 2156

<400> 2156
000

<210> 2157

<400> 2157
000

<210> 2158

<400> 2158
000

<210> 2159

<400> 2159
000

<210> 2160

<400> 2160
000

<210> 2161

<400> 2161
000

<210> 2162

<400> 2162
000

<210> 2163

<400> 2163
000

<210> 2164

<400> 2164
000

<210> 2165

<400> 2165
000

<210> 2166

<400> 2166
000

<210> 2167

<400> 2167
000

<210> 2168

<400> 2168
000

<210> 2169

<400> 2169
000

<210> 2170

<400> 2170
000

<210> 2171

<400> 2171
000

<210> 2172

<400> 2172
000

<210> 2173

<400> 2173
000

<210> 2174

<400> 2174
000

<210> 2175

<400> 2175
000

<210> 2176

<400> 2176
000

<210> 2177

<400> 2177
000

<210> 2178

<400> 2178
000

<210> 2179

<400> 000	2179
<210>	2180
<400> 000	2180
<210>	2181
<400> 000	2181
<210>	2182
<400> 000	2182
<210>	2183
<400> 000	2183
<210>	2184
<400> 000	2184
<210>	2185
<400> 000	2185
<210>	2186
<400> 000	2186
<210>	2187
<400> 000	2187
<210>	2188
<400> 000	2188
<210>	2189

<400> 000	2189
<210>	2190
<400> 000	2190
<210>	2191
<400> 000	2191
<210>	2192
<400> 000	2192
<210>	2193
<400> 000	2193
<210>	2194
<400> 000	2194
<210>	2195
<400> 000	2195
<210>	2196
<400> 000	2196
<210>	2197
<400> 000	2197
<210>	2198
<400> 000	2198
<210>	2199

<400> 2199
000

<210> 2200

<400> 2200
000

<210> 2201

<400> 2201
000

<210> 2202

<400> 2202
000

<210> 2203

<400> 2203
000

<210> 2204

<400> 2204
000

<210> 2205

<400> 2205
000

<210> 2206

<400> 2206
000

<210> 2207

<400> 2207
000

<210> 2208

<400> 2208
000

<210> 2209

<400> 000	2209
<210>	2210
<400> 000	2210
<210>	2211
<400> 000	2211
<210>	2212
<400> 000	2212
<210>	2213
<400> 000	2213
<210>	2214
<400> 000	2214
<210>	2215
<400> 000	2215
<210>	2216
<400> 000	2216
<210>	2217
<400> 000	2217
<210>	2218
<400> 000	2218
<210>	2219

<400> 000	2219
<210>	2220
<400> 000	2220
<210>	2221
<400> 000	2221
<210>	2222
<400> 000	2222
<210>	2223
<400> 000	2223
<210>	2224
<400> 000	2224
<210>	2225
<400> 000	2225
<210>	2226
<400> 000	2226
<210>	2227
<400> 000	2227
<210>	2228
<400> 000	2228
<210>	2229

<400> 2229
000

<210> 2230

<400> 2230
000

<210> 2231

<400> 2231
000

<210> 2232

<400> 2232
000

<210> 2233

<400> 2233
000

<210> 2234

<400> 2234
000

<210> 2235

<400> 2235
000

<210> 2236

<400> 2236
000

<210> 2237

<400> 2237
000

<210> 2238

<400> 2238
000

<210> 2239

<400> 2239
000

<210> 2240

<400> 2240
000

<210> 2241

<400> 2241
000

<210> 2242

<400> 2242
000

<210> 2243

<400> 2243
000

<210> 2244

<400> 2244
000

<210> 2245

<400> 2245
000

<210> 2246

<400> 2246
000

<210> 2247

<400> 2247
000

<210> 2248

<400> 2248
000

<210> 2249

<400> 2249
000

<210> 2250

<400> 2250
000

<210> 2251

<400> 2251
000

<210> 2252

<400> 2252
000

<210> 2253

<400> 2253
000

<210> 2254

<400> 2254
000

<210> 2255

<400> 2255
000

<210> 2256

<400> 2256
000

<210> 2257

<400> 2257
000

<210> 2258

<400> 2258
000

<210> 2259

<400> 2259
000

<210> 2260

<400> 2260
000

<210> 2261

<400> 2261
000

<210> 2262

<400> 2262
000

<210> 2263

<400> 2263
000

<210> 2264

<400> 2264
000

<210> 2265

<400> 2265
000

<210> 2266

<400> 2266
000

<210> 2267

<400> 2267
000

<210> 2268

<400> 2268
000

<210> 2269

<400> 2269
000

<210> 2270

<400> 2270
000

<210> 2271

<400> 2271
000

<210> 2272

<400> 2272
000

<210> 2273

<400> 2273
000

<210> 2274

<400> 2274
000

<210> 2275

<400> 2275
000

<210> 2276

<400> 2276
000

<210> 2277

<400> 2277
000

<210> 2278

<400> 2278
000

<210> 2279

<400> 2279
000

<210> 2280

<400> 2280
000

<210> 2281

<400> 2281
000

<210> 2282

<400> 2282
000

<210> 2283

<400> 2283
000

<210> 2284

<400> 2284
000

<210> 2285

<400> 2285
000

<210> 2286

<400> 2286
000

<210> 2287

<400> 2287
000

<210> 2288

<400> 2288
000

<210> 2289

<400> 2289
000

<210> 2290

<400> 2290
000

<210> 2291

<400> 2291
000

<210> 2292

<400> 2292
000

<210> 2293

<400> 2293
000

<210> 2294

<400> 2294
000

<210> 2295

<400> 2295
000

<210> 2296

<400> 2296
000

<210> 2297

<400> 2297
000

<210> 2298

<400> 2298
000

<210> 2299

<400> 2299
000

<210> 2300

<400> 2300
000

<210> 2301

<400> 2301
000

<210> 2302

<400> 2302
000

<210> 2303

<400> 2303
000

<210> 2304

<400> 2304
000

<210> 2305

<400> 2305
000

<210> 2306

<400> 2306
000

<210> 2307

<400> 2307
000

<210> 2308

<400> 2308
000

<210> 2309

<400> 2309
000

<210> 2310

<400> 2310
000

<210> 2311

<400> 2311
000

<210> 2312

<400> 2312
000

<210> 2313

<400> 2313
000

<210> 2314

<400> 2314
000

<210> 2315

<400> 2315
000

<210> 2316

<400> 2316
000

<210> 2317

<400> 2317
000

<210> 2318

<400> 2318
000

<210> 2319

<400> 2319
000

<210> 2320

<400> 2320
000

<210> 2321

<400> 2321
000

<210> 2322

<400> 2322
000

<210> 2323

<400> 2323
000

<210> 2324

<400> 2324
000

<210> 2325

<400> 2325
000

<210> 2326

<400> 2326
000

<210> 2327

<400> 2327
000

<210> 2328

<400> 2328
000

<210> 2329

<400> 2329
000

<210> 2330

<400> 2330
000

<210> 2331

<400> 2331
000

<210> 2332

<400> 2332
000

<210> 2333

<400> 2333
000

<210> 2334

<400> 2334
000

<210> 2335

<400> 2335
000

<210> 2336

<400> 2336
000

<210> 2337

<400> 2337
000

<210> 2338

<400> 2338
000

<210> 2339

<400> 2339
000

<210> 2340

<400> 2340
000

<210> 2341

<400> 2341
000

<210> 2342

<400> 2342
000

<210> 2343

<400> 2343
000

<210> 2344

<400> 2344
000

<210> 2345

<400> 2345
000

<210> 2346

<400> 2346
000

<210> 2347

<400> 2347
000

<210> 2348

<400> 2348
000

<210> 2349

<400> 2349
000

<210> 2350

<400> 2350
000

<210> 2351

<400> 2351
000

<210> 2352

<400> 2352
000

<210> 2353

<400> 2353
000

<210> 2354

<400> 2354
000

<210> 2355

<400> 2355
000

<210> 2356

<400> 2356
000

<210> 2357

<400> 2357
000

<210> 2358

<400> 2358
000

<210> 2359

<400> 2359
000

<210> 2360

<400> 2360
000

<210> 2361

<400> 2361
000

<210> 2362

<400> 2362
000

<210> 2363

<400> 2363
000

<210> 2364

<400> 2364
000

<210> 2365

<400> 2365
000

<210> 2366

<400> 2366
000

<210> 2367

<400> 2367
000

<210> 2368

<400> 2368
000

<210> 2369

<400> 2369
000

<210> 2370

<400> 2370
000

<210> 2371

<400> 2371
000

<210> 2372

<400> 2372
000

<210> 2373

<400> 2373
000

<210> 2374

<400> 2374
000

<210> 2375

<400> 2375
000

<210> 2376

<400> 2376
000

<210> 2377

<400> 2377
000

<210> 2378

<400> 2378
000

<210> 2379

<400> 2379
000

<210> 2380

<400> 2380
000

<210> 2381

<400> 2381
000

<210> 2382

<400> 2382
000

<210> 2383

<400> 2383
000

<210> 2384

<400> 2384
000

<210> 2385

<400> 2385
000

<210> 2386

<400> 2386
000

<210> 2387

<400> 2387
000

<210> 2388

<400> 2388
000

<210> 2389

<400> 2389
000

<210> 2390

<400> 2390
000

<210> 2391

<400> 2391
000

<210> 2392

<400> 2392
000

<210> 2393

<400> 2393
000

<210> 2394

<400> 2394
000

<210> 2395

<400> 2395
000

<210> 2396

<400> 2396
000

<210> 2397

<400> 2397
000

<210> 2398

<400> 2398
000

<210> 2399

<400> 000	2399
<210>	2400
<400> 000	2400
<210>	2401
<400> 000	2401
<210>	2402
<400> 000	2402
<210>	2403
<400> 000	2403
<210>	2404
<400> 000	2404
<210>	2405
<400> 000	2405
<210>	2406
<400> 000	2406
<210>	2407
<400> 000	2407
<210>	2408
<400> 000	2408
<210>	2409

<400> 2409
000

<210> 2410

<400> 2410
000

<210> 2411

<400> 2411
000

<210> 2412

<400> 2412
000

<210> 2413

<400> 2413
000

<210> 2414

<400> 2414
000

<210> 2415

<400> 2415
000

<210> 2416

<400> 2416
000

<210> 2417

<400> 2417
000

<210> 2418

<400> 2418
000

<210> 2419

<400> 2419
000

<210> 2420

<400> 2420
000

<210> 2421

<400> 2421
000

<210> 2422

<400> 2422
000

<210> 2423

<400> 2423
000

<210> 2424

<400> 2424
000

<210> 2425

<400> 2425
000

<210> 2426

<400> 2426
000

<210> 2427

<400> 2427
000

<210> 2428

<400> 2428
000

<210> 2429

<400> 000	2429
<210>	2430
<400> 000	2430
<210>	2431
<400> 000	2431
<210>	2432
<400> 000	2432
<210>	2433
<400> 000	2433
<210>	2434
<400> 000	2434
<210>	2435
<400> 000	2435
<210>	2436
<400> 000	2436
<210>	2437
<400> 000	2437
<210>	2438
<400> 000	2438
<210>	2439

<400> 2439
000

<210> 2440

<400> 2440
000

<210> 2441

<400> 2441
000

<210> 2442

<400> 2442
000

<210> 2443

<400> 2443
000

<210> 2444

<400> 2444
000

<210> 2445

<400> 2445
000

<210> 2446

<400> 2446
000

<210> 2447

<400> 2447
000

<210> 2448

<400> 2448
000

<210> 2449

<400> 000	2449
<210>	2450
<400> 000	2450
<210>	2451
<400> 000	2451
<210>	2452
<400> 000	2452
<210>	2453
<400> 000	2453
<210>	2454
<400> 000	2454
<210>	2455
<400> 000	2455
<210>	2456
<400> 000	2456
<210>	2457
<400> 000	2457
<210>	2458
<400> 000	2458
<210>	2459

<400> 2459
000

<210> 2460

<400> 2460
000

<210> 2461

<400> 2461
000

<210> 2462

<400> 2462
000

<210> 2463

<400> 2463
000

<210> 2464

<400> 2464
000

<210> 2465

<400> 2465
000

<210> 2466

<400> 2466
000

<210> 2467

<400> 2467
000

<210> 2468

<400> 2468
000

<210> 2469

<400> 2469
000

<210> 2470

<400> 2470
000

<210> 2471

<400> 2471
000

<210> 2472

<400> 2472
000

<210> 2473

<400> 2473
000

<210> 2474

<400> 2474
000

<210> 2475

<400> 2475
000

<210> 2476

<400> 2476
000

<210> 2477

<400> 2477
000

<210> 2478

<400> 2478
000

<210> 2479

<400> 2479
000

<210> 2480

<400> 2480
000

<210> 2481

<400> 2481
000

<210> 2482

<400> 2482
000

<210> 2483

<400> 2483
000

<210> 2484

<400> 2484
000

<210> 2485

<400> 2485
000

<210> 2486

<400> 2486
000

<210> 2487

<400> 2487
000

<210> 2488

<400> 2488
000

<210> 2489

<400> 000	2489
<210>	2490
<400> 000	2490
<210>	2491
<400> 000	2491
<210>	2492
<400> 000	2492
<210>	2493
<400> 000	2493
<210>	2494
<400> 000	2494
<210>	2495
<400> 000	2495
<210>	2496
<400> 000	2496
<210>	2497
<400> 000	2497
<210>	2498
<400> 000	2498
<210>	2499

<400> 2499
000

<210> 2500

<400> 2500
000

<210> 2501

<400> 2501
000

<210> 2502

<400> 2502
000

<210> 2503

<400> 2503
000

<210> 2504

<400> 2504
000

<210> 2505

<400> 2505
000

<210> 2506

<400> 2506
000

<210> 2507

<400> 2507
000

<210> 2508

<400> 2508
000

<210> 2509

<400> 2509
000

<210> 2510

<400> 2510
000

<210> 2511

<400> 2511
000

<210> 2512

<400> 2512
000

<210> 2513

<400> 2513
000

<210> 2514

<400> 2514
000

<210> 2515

<400> 2515
000

<210> 2516

<400> 2516
000

<210> 2517

<400> 2517
000

<210> 2518

<400> 2518
000

<210> 2519

<400> 000	2519
<210>	2520
<400> 000	2520
<210>	2521
<400> 000	2521
<210>	2522
<400> 000	2522
<210>	2523
<400> 000	2523
<210>	2524
<400> 000	2524
<210>	2525
<400> 000	2525
<210>	2526
<400> 000	2526
<210>	2527
<400> 000	2527
<210>	2528
<400> 000	2528
<210>	2529

<400> 2529
000

<210> 2530

<400> 2530
000

<210> 2531

<400> 2531
000

<210> 2532

<400> 2532
000

<210> 2533

<400> 2533
000

<210> 2534

<400> 2534
000

<210> 2535

<400> 2535
000

<210> 2536

<400> 2536
000

<210> 2537

<400> 2537
000

<210> 2538

<400> 2538
000

<210> 2539

<400> 2539
000

<210> 2540

<400> 2540
000

<210> 2541

<400> 2541
000

<210> 2542

<400> 2542
000

<210> 2543

<400> 2543
000

<210> 2544

<400> 2544
000

<210> 2545

<400> 2545
000

<210> 2546

<400> 2546
000

<210> 2547

<400> 2547
000

<210> 2548

<400> 2548
000

<210> 2549

<400> 2549
000

<210> 2550

<400> 2550
000

<210> 2551

<400> 2551
000

<210> 2552

<400> 2552
000

<210> 2553

<400> 2553
000

<210> 2554

<400> 2554
000

<210> 2555

<400> 2555
000

<210> 2556

<400> 2556
000

<210> 2557

<400> 2557
000

<210> 2558

<400> 2558
000

<210> 2559

<400> 2559
000

<210> 2560

<400> 2560
000

<210> 2561

<400> 2561
000

<210> 2562

<400> 2562
000

<210> 2563

<400> 2563
000

<210> 2564

<400> 2564
000

<210> 2565

<400> 2565
000

<210> 2566

<400> 2566
000

<210> 2567

<400> 2567
000

<210> 2568

<400> 2568
000

<210> 2569

<400> 2569
000

<210> 2570

<400> 2570
000

<210> 2571

<400> 2571
000

<210> 2572

<400> 2572
000

<210> 2573

<400> 2573
000

<210> 2574

<400> 2574
000

<210> 2575

<400> 2575
000

<210> 2576

<400> 2576
000

<210> 2577

<400> 2577
000

<210> 2578

<400> 2578
000

<210> 2579

<400> 2579
000

<210> 2580

<400> 2580
000

<210> 2581

<400> 2581
000

<210> 2582

<400> 2582
000

<210> 2583

<400> 2583
000

<210> 2584

<400> 2584
000

<210> 2585

<400> 2585
000

<210> 2586

<400> 2586
000

<210> 2587

<400> 2587
000

<210> 2588

<400> 2588
000

<210> 2589

<400> 2589
000

<210> 2590

<400> 2590
000

<210> 2591

<400> 2591
000

<210> 2592

<400> 2592
000

<210> 2593

<400> 2593
000

<210> 2594

<400> 2594
000

<210> 2595

<400> 2595
000

<210> 2596

<400> 2596
000

<210> 2597

<400> 2597
000

<210> 2598

<400> 2598
000

<210> 2599

<400> 2599
000

<210> 2600

<400> 2600
000

<210> 2601

<400> 2601
000

<210> 2602

<400> 2602
000

<210> 2603

<400> 2603
000

<210> 2604

<400> 2604
000

<210> 2605

<400> 2605
000

<210> 2606

<400> 2606
000

<210> 2607

<400> 2607
000

<210> 2608

<400> 2608
000

<210> 2609

<400> 000	2609
<210>	2610
<400> 000	2610
<210>	2611
<400> 000	2611
<210>	2612
<400> 000	2612
<210>	2613
<400> 000	2613
<210>	2614
<400> 000	2614
<210>	2615
<400> 000	2615
<210>	2616
<400> 000	2616
<210>	2617
<400> 000	2617
<210>	2618
<400> 000	2618
<210>	2619

<400> 000	2619
<210>	2620
<400> 000	2620
<210>	2621
<400> 000	2621
<210>	2622
<400> 000	2622
<210>	2623
<400> 000	2623
<210>	2624
<400> 000	2624
<210>	2625
<400> 000	2625
<210>	2626
<400> 000	2626
<210>	2627
<400> 000	2627
<210>	2628
<400> 000	2628
<210>	2629

<400> 2629
000

<210> 2630

<400> 2630
000

<210> 2631

<400> 2631
000

<210> 2632

<400> 2632
000

<210> 2633

<400> 2633
000

<210> 2634

<400> 2634
000

<210> 2635

<400> 2635
000

<210> 2636

<400> 2636
000

<210> 2637

<400> 2637
000

<210> 2638

<400> 2638
000

<210> 2639

<400> 2639
000

<210> 2640

<400> 2640
000

<210> 2641

<400> 2641
000

<210> 2642

<400> 2642
000

<210> 2643

<400> 2643
000

<210> 2644

<400> 2644
000

<210> 2645

<400> 2645
000

<210> 2646

<400> 2646
000

<210> 2647

<400> 2647
000

<210> 2648

<400> 2648
000

<210> 2649

<400> 2649
000

<210> 2650

<400> 2650
000

<210> 2651

<400> 2651
000

<210> 2652

<400> 2652
000

<210> 2653

<400> 2653
000

<210> 2654

<400> 2654
000

<210> 2655

<400> 2655
000

<210> 2656

<400> 2656
000

<210> 2657

<400> 2657
000

<210> 2658

<400> 2658
000

<210> 2659

<400> 000	2659
<210>	2660
<400> 000	2660
<210>	2661
<400> 000	2661
<210>	2662
<400> 000	2662
<210>	2663
<400> 000	2663
<210>	2664
<400> 000	2664
<210>	2665
<400> 000	2665
<210>	2666
<400> 000	2666
<210>	2667
<400> 000	2667
<210>	2668
<400> 000	2668
<210>	2669

<400> 2669
000

<210> 2670

<400> 2670
000

<210> 2671

<400> 2671
000

<210> 2672

<400> 2672
000

<210> 2673

<400> 2673
000

<210> 2674

<400> 2674
000

<210> 2675

<400> 2675
000

<210> 2676

<400> 2676
000

<210> 2677

<400> 2677
000

<210> 2678

<400> 2678
000

<210> 2679

<400> 2679
000

<210> 2680

<400> 2680
000

<210> 2681

<400> 2681
000

<210> 2682

<400> 2682
000

<210> 2683

<400> 2683
000

<210> 2684

<400> 2684
000

<210> 2685

<400> 2685
000

<210> 2686

<400> 2686
000

<210> 2687

<400> 2687
000

<210> 2688

<400> 2688
000

<210> 2689

<400> 2689
000

<210> 2690

<400> 2690
000

<210> 2691

<400> 2691
000

<210> 2692

<400> 2692
000

<210> 2693

<400> 2693
000

<210> 2694

<400> 2694
000

<210> 2695

<400> 2695
000

<210> 2696

<400> 2696
000

<210> 2697

<400> 2697
000

<210> 2698

<400> 2698
000

<210> 2699

<400> 2699
000

<210> 2700

<400> 2700
000

<210> 2701

<400> 2701
000

<210> 2702

<400> 2702
000

<210> 2703

<400> 2703
000

<210> 2704

<400> 2704
000

<210> 2705

<400> 2705
000

<210> 2706

<400> 2706
000

<210> 2707

<400> 2707
000

<210> 2708

<400> 2708
000

<210> 2709

<400> 2709
000

<210> 2710

<400> 2710
000

<210> 2711

<400> 2711
000

<210> 2712

<400> 2712
000

<210> 2713

<400> 2713
000

<210> 2714

<400> 2714
000

<210> 2715

<400> 2715
000

<210> 2716

<400> 2716
000

<210> 2717

<400> 2717
000

<210> 2718

<400> 2718
000

<210> 2719

<400> 2719
000

<210> 2720

<400> 2720
000

<210> 2721

<400> 2721
000

<210> 2722

<400> 2722
000

<210> 2723

<400> 2723
000

<210> 2724

<400> 2724
000

<210> 2725

<400> 2725
000

<210> 2726

<400> 2726
000

<210> 2727

<400> 2727
000

<210> 2728

<400> 2728
000

<210> 2729

<400> 2729
000

<210> 2730

<400> 2730
000

<210> 2731

<400> 2731
000

<210> 2732

<400> 2732
000

<210> 2733

<400> 2733
000

<210> 2734

<400> 2734
000

<210> 2735

<400> 2735
000

<210> 2736

<400> 2736
000

<210> 2737

<400> 2737
000

<210> 2738

<400> 2738
000

<210> 2739

<400> 2739
000

<210> 2740

<400> 2740
000

<210> 2741

<400> 2741
000

<210> 2742

<400> 2742
000

<210> 2743

<400> 2743
000

<210> 2744

<400> 2744
000

<210> 2745

<400> 2745
000

<210> 2746

<400> 2746
000

<210> 2747

<400> 2747
000

<210> 2748

<400> 2748
000

<210> 2749

<400> 2749
000

<210> 2750

<400> 2750
000

<210> 2751

<400> 2751
000

<210> 2752

<400> 2752
000

<210> 2753

<400> 2753
000

<210> 2754

<400> 2754
000

<210> 2755

<400> 2755
000

<210> 2756

<400> 2756
000

<210> 2757

<400> 2757
000

<210> 2758

<400> 2758
000

<210> 2759

<400> 2759
000

<210> 2760

<400> 2760
000

<210> 2761

<400> 2761
000

<210> 2762

<400> 2762
000

<210> 2763

<400> 2763
000

<210> 2764

<400> 2764
000

<210> 2765

<400> 2765
000

<210> 2766

<400> 2766
000

<210> 2767

<400> 2767
000

<210> 2768

<400> 2768
000

<210> 2769

<400> 2769
000

<210> 2770

<400> 2770
000

<210> 2771

<400> 2771
000

<210> 2772

<400> 2772
000

<210> 2773

<400> 2773
000

<210> 2774

<400> 2774
000

<210> 2775

<400> 2775
000

<210> 2776

<400> 2776
000

<210> 2777

<400> 2777
000

<210> 2778

<400> 2778
000

<210> 2779

<400> 2779
000

<210> 2780

<400> 2780
000

<210> 2781

<400> 2781
000

<210> 2782

<400> 2782
000

<210> 2783

<400> 2783
000

<210> 2784

<400> 2784
000

<210> 2785

<400> 2785
000

<210> 2786

<400> 2786
000

<210> 2787

<400> 2787
000

<210> 2788

<400> 2788
000

<210> 2789

<400> 2789
000

<210> 2790

<400> 2790
000

<210> 2791

<400> 2791
000

<210> 2792

<400> 2792
000

<210> 2793

<400> 2793
000

<210> 2794

<400> 2794
000

<210> 2795

<400> 2795
000

<210> 2796

<400> 2796
000

<210> 2797

<400> 2797
000

<210> 2798

<400> 2798
000

<210> 2799

<400> 2799
000

<210> 2800

<400> 2800
000

<210> 2801

<400> 2801
000

<210> 2802

<400> 2802
000

<210> 2803

<400> 2803
000

<210> 2804

<400> 2804
000

<210> 2805

<400> 2805
000

<210> 2806

<400> 2806
000

<210> 2807

<400> 2807
000

<210> 2808

<400> 2808
000

<210> 2809

<400> 000	2809
<210>	2810
<400> 000	2810
<210>	2811
<400> 000	2811
<210>	2812
<400> 000	2812
<210>	2813
<400> 000	2813
<210>	2814
<400> 000	2814
<210>	2815
<400> 000	2815
<210>	2816
<400> 000	2816
<210>	2817
<400> 000	2817
<210>	2818
<400> 000	2818
<210>	2819

<400> 2819
000

<210> 2820

<400> 2820
000

<210> 2821

<400> 2821
000

<210> 2822

<400> 2822
000

<210> 2823

<400> 2823
000

<210> 2824

<400> 2824
000

<210> 2825

<400> 2825
000

<210> 2826

<400> 2826
000

<210> 2827

<400> 2827
000

<210> 2828

<400> 2828
000

<210> 2829

<400> 2829
000

<210> 2830

<400> 2830
000

<210> 2831

<400> 2831
000

<210> 2832

<400> 2832
000

<210> 2833

<400> 2833
000

<210> 2834

<400> 2834
000

<210> 2835

<400> 2835
000

<210> 2836

<400> 2836
000

<210> 2837

<400> 2837
000

<210> 2838

<400> 2838
000

<210> 2839

<400> 2839
000

<210> 2840

<400> 2840
000

<210> 2841

<400> 2841
000

<210> 2842

<400> 2842
000

<210> 2843

<400> 2843
000

<210> 2844

<400> 2844
000

<210> 2845

<400> 2845
000

<210> 2846

<400> 2846
000

<210> 2847

<400> 2847
000

<210> 2848

<400> 2848
000

<210> 2849

<400> 2849
000

<210> 2850

<400> 2850
000

<210> 2851

<400> 2851
000

<210> 2852

<400> 2852
000

<210> 2853

<400> 2853
000

<210> 2854

<400> 2854
000

<210> 2855

<400> 2855
000

<210> 2856

<400> 2856
000

<210> 2857

<400> 2857
000

<210> 2858

<400> 2858
000

<210> 2859

<400> 2859
000

<210> 2860

<400> 2860
000

<210> 2861

<400> 2861
000

<210> 2862

<400> 2862
000

<210> 2863

<400> 2863
000

<210> 2864

<400> 2864
000

<210> 2865

<400> 2865
000

<210> 2866

<400> 2866
000

<210> 2867

<400> 2867
000

<210> 2868

<400> 2868
000

<210> 2869

<400> 2869
000

<210> 2870

<400> 2870
000

<210> 2871

<400> 2871
000

<210> 2872

<400> 2872
000

<210> 2873

<400> 2873
000

<210> 2874

<400> 2874
000

<210> 2875

<400> 2875
000

<210> 2876

<400> 2876
000

<210> 2877

<400> 2877
000

<210> 2878

<400> 2878
000

<210> 2879

<400> 000	2879
<210>	2880
<400> 000	2880
<210>	2881
<400> 000	2881
<210>	2882
<400> 000	2882
<210>	2883
<400> 000	2883
<210>	2884
<400> 000	2884
<210>	2885
<400> 000	2885
<210>	2886
<400> 000	2886
<210>	2887
<400> 000	2887
<210>	2888
<400> 000	2888
<210>	2889

<400> 2889
000

<210> 2890

<400> 2890
000

<210> 2891

<400> 2891
000

<210> 2892

<400> 2892
000

<210> 2893

<400> 2893
000

<210> 2894

<400> 2894
000

<210> 2895

<400> 2895
000

<210> 2896

<400> 2896
000

<210> 2897

<400> 2897
000

<210> 2898

<400> 2898
000

<210> 2899

<400> 000	2899
<210>	2900
<400> 000	2900
<210>	2901
<400> 000	2901
<210>	2902
<400> 000	2902
<210>	2903
<400> 000	2903
<210>	2904
<400> 000	2904
<210>	2905
<400> 000	2905
<210>	2906
<400> 000	2906
<210>	2907
<400> 000	2907
<210>	2908
<400> 000	2908
<210>	2909

<400> 2909
000

<210> 2910

<400> 2910
000

<210> 2911

<400> 2911
000

<210> 2912

<400> 2912
000

<210> 2913

<400> 2913
000

<210> 2914

<400> 2914
000

<210> 2915

<400> 2915
000

<210> 2916

<400> 2916
000

<210> 2917

<400> 2917
000

<210> 2918

<400> 2918
000

<210> 2919

<400> 2919
000

<210> 2920

<400> 2920
000

<210> 2921

<400> 2921
000

<210> 2922

<400> 2922
000

<210> 2923

<400> 2923
000

<210> 2924

<400> 2924
000

<210> 2925

<400> 2925
000

<210> 2926

<400> 2926
000

<210> 2927

<400> 2927
000

<210> 2928

<400> 2928
000

<210> 2929

<400> 2929
000

<210> 2930

<400> 2930
000

<210> 2931

<400> 2931
000

<210> 2932

<400> 2932
000

<210> 2933

<400> 2933
000

<210> 2934

<400> 2934
000

<210> 2935

<400> 2935
000

<210> 2936

<400> 2936
000

<210> 2937

<400> 2937
000

<210> 2938

<400> 2938
000

<210> 2939

<400> 2939
000

<210> 2940

<400> 2940
000

<210> 2941

<400> 2941
000

<210> 2942

<400> 2942
000

<210> 2943

<400> 2943
000

<210> 2944

<400> 2944
000

<210> 2945

<400> 2945
000

<210> 2946

<400> 2946
000

<210> 2947

<400> 2947
000

<210> 2948

<400> 2948
000

<210> 2949

<400> 2949
000

<210> 2950

<400> 2950
000

<210> 2951

<400> 2951
000

<210> 2952

<400> 2952
000

<210> 2953

<400> 2953
000

<210> 2954

<400> 2954
000

<210> 2955

<400> 2955
000

<210> 2956

<400> 2956
000

<210> 2957

<400> 2957
000

<210> 2958

<400> 2958
000

<210> 2959

<400> 2959
000

<210> 2960

<400> 2960
000

<210> 2961

<400> 2961
000

<210> 2962

<400> 2962
000

<210> 2963

<400> 2963
000

<210> 2964

<400> 2964
000

<210> 2965

<400> 2965
000

<210> 2966

<400> 2966
000

<210> 2967

<400> 2967
000

<210> 2968

<400> 2968
000

<210> 2969

<400> 2969
000

<210> 2970

<400> 2970
000

<210> 2971

<400> 2971
000

<210> 2972

<400> 2972
000

<210> 2973

<400> 2973
000

<210> 2974

<400> 2974
000

<210> 2975

<400> 2975
000

<210> 2976

<400> 2976
000

<210> 2977

<400> 2977
000

<210> 2978

<400> 2978
000

<210> 2979

<400> 2979
000

<210> 2980

<400> 2980
000

<210> 2981

<400> 2981
000

<210> 2982

<400> 2982
000

<210> 2983

<400> 2983
000

<210> 2984

<400> 2984
000

<210> 2985

<400> 2985
000

<210> 2986

<400> 2986
000

<210> 2987

<400> 2987
000

<210> 2988

<400> 2988
000

<210> 2989

<400> 2989
000

<210> 2990

<400> 2990
000

<210> 2991

<400> 2991
000

<210> 2992

<400> 2992
000

<210> 2993

<400> 2993
000

<210> 2994

<400> 2994
000

<210> 2995

<400> 2995
000

<210> 2996

<400> 2996
000

<210> 2997

<400> 2997
000

<210> 2998

<400> 2998
000

<210> 2999

<400> 2999
000

<210> 3000

<400> 3000
000

<210> 3001
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH CDR1

<400> 3001

Gly Thr Phe Ser Ser Ala Ala Ile Ser
1 5

<210> 3002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH CDR2

<400> 3002

Gly Ile Phe Pro Ile Ser Gly His Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3003
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH CDR3

<400> 3003

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 3004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL CDR1

<400> 3004

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 3005
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL CDR2

<400> 3005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 3006
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL CDR3

<400> 3006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 3007
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH 骨架區1

<400> 3007

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 3008
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH 骨架區2

<400> 3008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 3009
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH 骨架區3

<400> 3009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 3010
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH 骨架區4

<400> 3010

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 3011
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH DNA

<400> 3011
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agcgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcttcctta tctccgtca cgcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcgacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggacggggat acaccagaca cttctggttt gacccttggg gacagggtag attggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 3012
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VH 蛋白質

<400> 3012

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3013

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列34 - VL 骨架區1

<400> 3013

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

<210> 3014
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL 骨架區2

<400> 3014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 3015
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL 骨架區3

<400> 3015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 3016
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL 骨架區4

<400> 3016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 3017
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL DNA

<400> 3017
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agggtcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 3018
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列34 - VL 蛋白質

<400> 3018

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

I841577

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
 85 90 95

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

<210> 3019

<400> 3019
000

 $\langle 210 \rangle$ 3020

<400> 3020
000

 $\langle 210 \rangle$ 3021

<400> 3021
000

 $\langle 210 \rangle$ 3022

<400> 3022
000

<210> 3023

<400> 3023
000

<210> 3024

<400> 3024
000

<210> 3025

<400> 3025
000

<210> 3026

<400> 3026
000

<210> 3027

<400> 3027
000

<210> 3028

<400> 3028
000

<210> 3029

<400> 3029
000

<210> 3030

<400> 3030
000

<210> 3031

<400> 3031
000

<210> 3032

<400> 3032
000

<210> 3033

<400> 3033
000

<210> 3034

<400> 3034
000

<210> 3035

<400> 3035
000

<210> 3036

<400> 3036
000

<210> 3037

<400> 3037
000

<210> 3038

<400> 3038
000

<210> 3039

<400> 3039
000

<210> 3040

<400> 3040
000

<210> 3041

<400> 3041
000

<210> 3042

<400> 3042
000

<210> 3043

<400> 3043
000

<210> 3044

<400> 3044
000

<210> 3045

<400> 3045
000

<210> 3046

<400> 3046
000

<210> 3047

<400> 3047
000

<210> 3048

<400> 3048
000

<210> 3049

<400> 3049
000

<210> 3050

<400> 3050
000

<210> 3051

<400> 3051
000

<210> 3052

<400> 3052
000

<210> 3053

<400> 3053
000

<210> 3054

<400> 3054
000

<210> 3055

<400> 3055
000

<210> 3056

<400> 3056
000

<210> 3057

<400> 3057
000

<210> 3058

<400> 3058
000

<210> 3059

<400> 3059
000

<210> 3060

<400> 3060
000

<210> 3061

<400> 3061
000

<210> 3062

<400> 3062
000

<210> 3063

<400> 3063
000

<210> 3064

<400> 3064
000

<210> 3065

<400> 3065
000

<210> 3066

<400> 3066
000

<210> 3067

<400> 3067
000

<210> 3068

<400> 3068
000

<210> 3069

<400> 3069
000

<210> 3070

<400> 3070
000

<210> 3071

<400> 3071
000

<210> 3072

<400> 3072
000

<210> 3073

<400> 3073
000

<210> 3074

<400> 3074
000

<210> 3075

<400> 3075
000

<210> 3076

<400> 3076
000

<210> 3077

<400> 3077
000

<210> 3078

<400> 3078
000

<210> 3079

<400> 3079
000

<210> 3080

<400> 3080
000

<210> 3081

<400> 3081
000

<210> 3082

<400> 3082
000

<210> 3083

<400> 3083
000

<210> 3084

<400> 3084
000

<210> 3085

<400> 3085
000

<210> 3086

<400> 3086
000

<210> 3087

<400> 3087
000

<210> 3088

<400> 3088
000

<210> 3089

<400> 3089
000

<210> 3090

<400> 3090
000

<210> 3091

<400> 3091
000

<210> 3092

<400> 3092
000

<210> 3093

<400> 3093
000

<210> 3094

<400> 3094
000

<210> 3095

<400> 3095
000

<210> 3096

<400> 3096
000

<210> 3097

<400> 3097
000

<210> 3098

<400> 3098
000

<210> 3099

<400> 3099
000

<210> 3100

<400> 3100
000

<210> 3101

<400> 3101
000

<210> 3102

<400> 3102
000

<210> 3103

<400> 3103
000

<210> 3104

<400> 3104
000

<210> 3105

<400> 3105
000

<210> 3106

<400> 3106
000

<210> 3107

<400> 3107
000

<210> 3108

<400> 3108
000

<210> 3109

<400> 3109
000

<210> 3110

<400> 3110
000

<210> 3111

<400> 3111
000

<210> 3112

<400> 3112
000

<210> 3113

<400> 3113
000

<210> 3114

<400> 3114
000

<210> 3115

<400> 3115
000

<210> 3116

<400> 3116
000

<210> 3117

<400> 3117
000

<210> 3118

<400> 3118
000

<210> 3119

<400> 3119
000

<210> 3120

<400> 3120
000

<210> 3121

<400> 3121
000

<210> 3122

<400> 3122
000

<210> 3123

<400> 3123
000

<210> 3124

<400> 3124
000

<210> 3125

<400> 3125
000

<210> 3126

<400> 3126
000

<210> 3127

<400> 3127
000

<210> 3128

<400> 3128
000

<210> 3129

<400> 3129
000

<210> 3130

<400> 3130
000

<210> 3131

<400> 3131
000

<210> 3132

<400> 3132
000

<210> 3133

<400> 3133
000

<210> 3134

<400> 3134
000

<210> 3135

<400> 3135
000

<210> 3136

<400> 3136
000

<210> 3137

<400> 3137
000

<210> 3138

<400> 3138
000

<210> 3139

<400> 3139
000

<210> 3140

<400> 3140
000

<210> 3141

<400> 3141
000

<210> 3142

<400> 3142
000

<210> 3143

<400> 3143
000

<210> 3144

<400> 3144
000

<210> 3145

<400> 3145
000

<210> 3146

<400> 3146
000

<210> 3147

<400> 3147
000

<210> 3148

<400> 3148
000

<210> 3149

<400> 3149
000

<210> 3150

<400> 3150
000

<210> 3151

<400> 3151
000

<210> 3152

<400> 3152
000

<210> 3153

<400> 3153
000

<210> 3154

<400> 3154
000

<210> 3155

<400> 3155
000

<210> 3156

<400> 3156
000

<210> 3157

<400> 3157
000

<210> 3158

<400> 3158
000

<210> 3159

<400> 3159
000

<210> 3160

<400> 3160
000

<210> 3161

<400> 3161
000

<210> 3162

<400> 3162
000

<210> 3163

<400> 3163
000

<210> 3164

<400> 3164
000

<210> 3165

<400> 3165
000

<210> 3166

<400> 3166
000

<210> 3167

<400> 3167
000

<210> 3168

<400> 3168
000

<210> 3169

<400> 3169
000

<210> 3170

<400> 3170
000

<210> 3171

<400> 3171
000

<210> 3172

<400> 3172
000

<210> 3173

<400> 3173
000

<210> 3174

<400> 3174
000

<210> 3175

<400> 3175
000

<210> 3176

<400> 3176
000

<210> 3177

<400> 3177
000

<210> 3178

<400> 3178
000

<210> 3179

<400> 3179
000

<210> 3180

<400> 3180
000

<210> 3181

<400> 3181
000

<210> 3182

<400> 3182
000

<210> 3183

<400> 3183
000

<210> 3184

<400> 3184
000

<210> 3185

<400> 3185
000

<210> 3186

<400> 3186
000

<210> 3187

<400> 3187
000

<210> 3188

<400> 3188
000

<210> 3189

<400> 3189
000

<210> 3190

<400> 3190
000

<210> 3191

<400> 3191
000

<210> 3192

<400> 3192
000

<210> 3193

<400> 3193
000

<210> 3194

<400> 3194
000

<210> 3195

<400> 3195
000

<210> 3196

<400> 3196
000

<210> 3197

<400> 3197
000

<210> 3198

<400> 3198
000

<210> 3199

<400> 3199
000

<210> 3200

<400> 3200
000

<210> 3201

<400> 3201
000

<210> 3202

<400> 3202
000

<210> 3203

<400> 3203
000

<210> 3204

<400> 3204
000

<210> 3205

<400> 3205
000

<210> 3206

<400> 3206
000

<210> 3207

<400> 3207
000

<210> 3208

<400> 3208
000

<210> 3209

<400> 3209
000

<210> 3210

<400> 3210
000

<210> 3211

<400> 3211
000

<210> 3212

<400> 3212
000

<210> 3213

<400> 3213
000

<210> 3214

<400> 3214
000

<210> 3215

<400> 3215
000

<210> 3216

<400> 3216
000

<210> 3217

<400> 3217
000

<210> 3218

<400> 3218
000

<210> 3219

<400> 3219
000

<210> 3220

<400> 3220
000

<210> 3221

<400> 3221
000

<210> 3222

<400> 3222
000

<210> 3223

<400> 3223
000

<210> 3224

<400> 3224
000

<210> 3225

<400> 3225
000

<210> 3226

<400> 3226
000

<210> 3227

<400> 3227
000

<210> 3228

<400> 3228
000

<210> 3229

<400> 3229
000

<210> 3230

<400> 3230
000

<210> 3231

<400> 3231
000

<210> 3232

<400> 3232
000

<210> 3233

<400> 3233
000

<210> 3234

<400> 3234
000

<210> 3235

<400> 3235
000

<210> 3236

<400> 3236
000

<210> 3237

<400> 3237
000

<210> 3238

<400> 3238
000

<210> 3239

<400> 3239
000

<210> 3240

<400> 3240
000

<210> 3241

<400> 3241
000

<210> 3242

<400> 3242
000

<210> 3243

<400> 3243
000

<210> 3244

<400> 3244
000

<210> 3245

<400> 3245
000

<210> 3246

<400> 3246
000

<210> 3247

<400> 3247
000

<210> 3248

<400> 3248
000

<210> 3249

<400> 3249
000

<210> 3250

<400> 3250
000

<210> 3251

<400> 3251
000

<210> 3252

<400> 3252
000

<210> 3253

<400> 3253
000

<210> 3254

<400> 3254
000

<210> 3255

<400> 3255
000

<210> 3256

<400> 3256
000

<210> 3257

<400> 3257
000

<210> 3258

<400> 3258
000

<210> 3259

<400> 3259
000

<210> 3260

<400> 3260
000

<210> 3261

<400> 3261
000

<210> 3262

<400> 3262
000

<210> 3263

<400> 3263
000

<210> 3264

<400> 3264
000

<210> 3265

<400> 3265
000

<210> 3266

<400> 3266
000

<210> 3267

<400> 3267
000

<210> 3268

<400> 3268
000

<210> 3269

<400> 3269
000

<210> 3270

<400> 3270
000

<210> 3271

<400> 3271
000

<210> 3272

<400> 3272
000

<210> 3273

<400> 3273
000

<210> 3274

<400> 3274
000

<210> 3275

<400> 3275
000

<210> 3276

<400> 3276
000

<210> 3277

<400> 3277
000

<210> 3278

<400> 3278
000

<210> 3279

<400> 3279
000

<210> 3280

<400> 3280
000

<210> 3281

<400> 3281
000

<210> 3282

<400> 3282
000

<210> 3283

<400> 3283
000

<210> 3284

<400> 3284
000

<210> 3285

<400> 3285
000

<210> 3286

<400> 3286
000

<210> 3287

<400> 3287
000

<210> 3288

<400> 3288
000

<210> 3289

<400> 3289
000

<210> 3290

<400> 3290
000

<210> 3291

<400> 3291
000

<210> 3292

<400> 3292
000

<210> 3293

<400> 3293
000

<210> 3294

<400> 3294
000

<210> 3295

<400> 3295
000

<210> 3296

<400> 3296
000

<210> 3297

<400> 3297
000

<210> 3298

<400> 3298
000

<210> 3299

<400> 3299
000

<210> 3300

<400> 3300
000

<210> 3301

<400> 3301
000

<210> 3302

<400> 3302
000

<210> 3303

<400> 3303
000

<210> 3304

<400> 3304
000

<210> 3305

<400> 3305
000

<210> 3306

<400> 3306
000

<210> 3307

<400> 3307
000

<210> 3308

<400> 3308
000

<210> 3309

<400> 3309
000

<210> 3310

<400> 3310
000

<210> 3311

<400> 3311
000

<210> 3312

<400> 3312
000

<210> 3313

<400> 3313
000

<210> 3314

<400> 3314
000

<210> 3315

<400> 3315
000

<210> 3316

<400> 3316
000

<210> 3317

<400> 3317
000

<210> 3318

<400> 3318
000

<210> 3319

<400> 3319
000

<210> 3320

<400> 3320
000

<210> 3321

<400> 3321
000

<210> 3322

<400> 3322
000

<210> 3323

<400> 3323
000

<210> 3324

<400> 3324
000

<210> 3325

<400> 3325
000

<210> 3326

<400> 3326
000

<210> 3327

<400> 3327
000

<210> 3328

<400> 3328
000

<210> 3329

<400> 3329
000

<210> 3330

<400> 3330
000

<210> 3331

<400> 3331
000

<210> 3332

<400> 3332
000

<210> 3333

<400> 3333
000

<210> 3334

<400> 3334
000

<210> 3335

<400> 3335
000

<210> 3336

<400> 3336
000

<210> 3337

<400> 3337
000

<210> 3338

<400> 3338
000

<210> 3339

<400> 3339
000

<210> 3340

<400> 3340
000

<210> 3341

<400> 3341
000

<210> 3342

<400> 3342
000

<210> 3343

<400> 3343
000

<210> 3344

<400> 3344
000

<210> 3345

<400> 3345
000

<210> 3346

<400> 3346
000

<210> 3347

<400> 3347
000

<210> 3348

<400> 3348
000

<210> 3349

<400> 3349
000

<210> 3350

<400> 3350
000

<210> 3351

<400> 3351
000

<210> 3352

<400> 3352
000

<210> 3353

<400> 3353
000

<210> 3354

<400> 3354
000

<210> 3355

<400> 3355
000

<210> 3356

<400> 3356
000

<210> 3357

<400> 3357
000

<210> 3358

<400> 3358
000

<210> 3359

<400> 3359
000

<210> 3360

<400> 3360
000

<210> 3361

<400> 3361
000

<210> 3362

<400> 3362
000

<210> 3363

<400> 3363
000

<210> 3364

<400> 3364
000

<210> 3365

<400> 3365
000

<210> 3366

<400> 3366
000

<210> 3367

<400> 3367
000

<210> 3368

<400> 3368
000

<210> 3369

<400> 3369
000

<210> 3370

<400> 3370
000

<210> 3371

<400> 3371
000

<210> 3372

<400> 3372
000

<210> 3373

<400> 3373
000

<210> 3374

<400> 3374
000

<210> 3375

<400> 3375
000

<210> 3376

<400> 3376
000

<210> 3377

<400> 3377
000

<210> 3378

<400> 3378
000

<210> 3379

<400> 3379
000

<210> 3380

<400> 3380
000

<210> 3381

<400> 3381
000

<210> 3382

<400> 3382
000

<210> 3383

<400> 3383
000

<210> 3384

<400> 3384
000

<210> 3385

<400> 3385
000

<210> 3386

<400> 3386
000

<210> 3387

<400> 3387
000

<210> 3388

<400> 3388
000

<210> 3389

<400> 3389
000

<210> 3390

<400> 3390
000

<210> 3391

<400> 3391
000

<210> 3392

<400> 3392
000

<210> 3393

<400> 3393
000

<210> 3394

<400> 3394
000

<210> 3395

<400> 3395
000

<210> 3396

<400> 3396
000

<210> 3397

<400> 3397
000

<210> 3398

<400> 3398
000

<210> 3399

<400> 3399
000

<210> 3400

<400> 3400
000

<210> 3401

<400> 3401
000

<210> 3402

<400> 3402
000

<210> 3403

<400> 3403
000

<210> 3404

<400> 3404
000

<210> 3405

<400> 3405
000

<210> 3406

<400> 3406
000

<210> 3407

<400> 3407
000

<210> 3408

<400> 3408
000

<210> 3409

<400> 3409
000

<210> 3410

<400> 3410
000

<210> 3411

<400> 3411
000

<210> 3412

<400> 3412
000

<210> 3413

<400> 3413
000

<210> 3414

<400> 3414
000

<210> 3415

<400> 3415
000

<210> 3416

<400> 3416
000

<210> 3417

<400> 3417
000

<210> 3418

<400> 3418
000

<210> 3419

<400> 3419
000

<210> 3420

<400> 3420
000

<210> 3421

<400> 3421
000

<210> 3422

<400> 3422
000

<210> 3423

<400> 3423
000

<210> 3424

<400> 3424
000

<210> 3425

<400> 3425
000

<210> 3426

<400> 3426
000

<210> 3427

<400> 3427
000

<210> 3428

<400> 3428
000

<210> 3429

<400> 3429
000

<210> 3430

<400> 3430
000

<210> 3431

<400> 3431
000

<210> 3432

<400> 3432
000

<210> 3433

<400> 3433
000

<210> 3434

<400> 3434
000

<210> 3435

<400> 3435
000

<210> 3436

<400> 3436
000

<210> 3437

<400> 3437
000

<210> 3438

<400> 3438
000

<210> 3439

<400> 3439
000

<210> 3440

<400> 3440
000

<210> 3441

<400> 3441
000

<210> 3442

<400> 3442
000

<210> 3443

<400> 3443
000

<210> 3444

<400> 3444
000

<210> 3445

<400> 3445
000

<210> 3446

<400> 3446
000

<210> 3447

<400> 3447
000

<210> 3448

<400> 3448
000

<210> 3449

<400> 3449
000

<210> 3450

<400> 3450
000

<210> 3451

<400> 3451
000

<210> 3452

<400> 3452
000

<210> 3453

<400> 3453
000

<210> 3454

<400> 3454
000

<210> 3455

<400> 3455
000

<210> 3456

<400> 3456
000

<210> 3457

<400> 3457
000

<210> 3458

<400> 3458
000

<210> 3459

<400> 3459
000

<210> 3460

<400> 3460
000

<210> 3461

<400> 3461
000

<210> 3462

<400> 3462
000

<210> 3463

<400> 3463
000

<210> 3464

<400> 3464
000

<210> 3465

<400> 3465
000

<210> 3466

<400> 3466
000

<210> 3467

<400> 3467
000

<210> 3468

<400> 3468
000

<210> 3469

<400> 3469
000

<210> 3470

<400> 3470
000

<210> 3471

<400> 3471
000

<210> 3472

<400> 3472
000

<210> 3473

<400> 3473
000

<210> 3474

<400> 3474
000

<210> 3475

<400> 3475
000

<210> 3476

<400> 3476
000

<210> 3477

<400> 3477
000

<210> 3478

<400> 3478
000

<210> 3479

<400> 3479
000

<210> 3480

<400> 3480
000

<210> 3481

<400> 3481
000

<210> 3482

<400> 3482
000

<210> 3483

<400> 3483
000

<210> 3484

<400> 3484
000

<210> 3485

<400> 3485
000

<210> 3486

<400> 3486
000

<210> 3487

<400> 3487
000

<210> 3488

<400> 3488
000

<210> 3489

<400> 3489
000

<210> 3490

<400> 3490
000

<210> 3491

<400> 3491
000

<210> 3492

<400> 3492
000

<210> 3493

<400> 3493
000

<210> 3494

<400> 3494
000

<210> 3495

<400> 3495
000

<210> 3496

<400> 3496
000

<210> 3497

<400> 3497
000

<210> 3498

<400> 3498
000

<210> 3499

<400> 3499
000

<210> 3500

<400> 3500
000

<210> 3501

<400> 3501
000

<210> 3502

<400> 3502
000

<210> 3503

<400> 3503
000

<210> 3504

<400> 3504
000

<210> 3505

<400> 3505
000

<210> 3506

<400> 3506
000

<210> 3507

<400> 3507
000

<210> 3508

<400> 3508
000

<210> 3509

<400> 3509
000

<210> 3510

<400> 3510
000

<210> 3511

<400> 3511
000

<210> 3512

<400> 3512
000

<210> 3513

<400> 3513
000

<210> 3514

<400> 3514
000

<210> 3515

<400> 3515
000

<210> 3516

<400> 3516
000

<210> 3517

<400> 3517
000

<210> 3518

<400> 3518
000

<210> 3519

<400> 3519
000

<210> 3520

<400> 3520
000

<210> 3521

<400> 3521
000

<210> 3522

<400> 3522
000

<210> 3523

<400> 3523
000

<210> 3524

<400> 3524
000

<210> 3525

<400> 3525
000

<210> 3526

<400> 3526
000

<210> 3527

<400> 3527
000

<210> 3528

<400> 3528
000

<210> 3529

<400> 3529
000

<210> 3530

<400> 3530
000

<210> 3531

<400> 3531
000

<210> 3532

<400> 3532
000

<210> 3533

<400> 3533
000

<210> 3534

<400> 3534
000

<210> 3535

<400> 3535
000

<210> 3536

<400> 3536
000

<210> 3537

<400> 3537
000

<210> 3538

<400> 3538
000

<210> 3539

<400> 3539
000

<210> 3540

<400> 3540
000

<210> 3541

<400> 3541
000

<210> 3542

<400> 3542
000

<210> 3543

<400> 3543
000

<210> 3544

<400> 3544
000

<210> 3545

<400> 3545
000

<210> 3546

<400> 3546
000

<210> 3547

<400> 3547
000

<210> 3548

<400> 3548
000

<210> 3549

<400> 3549
000

<210> 3550

<400> 3550
000

<210> 3551

<400> 3551
000

<210> 3552

<400> 3552
000

<210> 3553

<400> 3553
000

<210> 3554

<400> 3554
000

<210> 3555

<400> 3555
000

<210> 3556

<400> 3556
000

<210> 3557

<400> 3557
000

<210> 3558

<400> 3558
000

<210> 3559

<400> 3559
000

<210> 3560

<400> 3560
000

<210> 3561

<400> 3561
000

<210> 3562

<400> 3562
000

<210> 3563

<400> 3563
000

<210> 3564

<400> 3564
000

<210> 3565

<400> 3565
000

<210> 3566

<400> 3566
000

<210> 3567

<400> 3567
000

<210> 3568

<400> 3568
000

<210> 3569

<400> 3569
000

<210> 3570

<400> 3570
000

<210> 3571

<400> 3571
000

<210> 3572

<400> 3572
000

<210> 3573

<400> 3573
000

<210> 3574

<400> 3574
000

<210> 3575

<400> 3575
000

<210> 3576

<400> 3576
000

<210> 3577

<400> 3577
000

<210> 3578

<400> 3578
000

<210> 3579

<400> 3579
000

<210> 3580

<400> 3580
000

<210> 3581

<400> 3581
000

<210> 3582

<400> 3582
000

<210> 3583

<400> 3583
000

<210> 3584

<400> 3584
000

<210> 3585

<400> 3585
000

<210> 3586

<400> 3586
000

<210> 3587

<400> 3587
000

<210> 3588

<400> 3588
000

<210> 3589

<400> 3589
000

<210> 3590

<400> 3590
000

<210> 3591

<400> 3591
000

<210> 3592

<400> 3592
000

<210> 3593

<400> 3593
000

<210> 3594

<400> 3594
000

<210> 3595

<400> 3595
000

<210> 3596

<400> 3596
000

<210> 3597

<400> 3597
000

<210> 3598

<400> 3598
000

<210> 3599

<400> 3599
000

<210> 3600

<400> 3600
000

<210> 3601

<400> 3601
000

<210> 3602

<400> 3602
000

<210> 3603

<400> 3603
000

<210> 3604

<400> 3604
000

<210> 3605

<400> 3605
000

<210> 3606

<400> 3606
000

<210> 3607

<400> 3607
000

<210> 3608

<400> 3608
000

<210> 3609

<400> 3609
000

<210> 3610

<400> 3610
000

<210> 3611

<400> 3611
000

<210> 3612

<400> 3612
000

<210> 3613

<400> 3613
000

<210> 3614

<400> 3614
000

<210> 3615

<400> 3615
000

<210> 3616

<400> 3616
000

<210> 3617

<400> 3617
000

<210> 3618

<400> 3618
000

<210> 3619

<400> 3619
000

<210> 3620

<400> 3620
000

<210> 3621

<400> 3621
000

<210> 3622

<400> 3622
000

<210> 3623

<400> 3623
000

<210> 3624

<400> 3624
000

<210> 3625

<400> 3625
000

<210> 3626

<400> 3626
000

<210> 3627

<400> 3627
000

<210> 3628

<400> 3628
000

<210> 3629

<400> 3629
000

<210> 3630

<400> 3630
000

<210> 3631

<400> 3631
000

<210> 3632

<400> 3632
000

<210> 3633

<400> 3633
000

<210> 3634

<400> 3634
000

<210> 3635

<400> 3635
000

<210> 3636

<400> 3636
000

<210> 3637

<400> 3637
000

<210> 3638

<400> 3638
000

<210> 3639

<400> 3639
000

<210> 3640

<400> 3640
000

<210> 3641

<400> 3641
000

<210> 3642

<400> 3642
000

<210> 3643

<400> 3643
000

<210> 3644

<400> 3644
000

<210> 3645

<400> 3645
000

<210> 3646

<400> 3646
000

<210> 3647

<400> 3647
000

<210> 3648

<400> 3648
000

<210> 3649

<400> 3649
000

<210> 3650

<400> 3650
000

<210> 3651

<400> 3651
000

<210> 3652

<400> 3652
000

<210> 3653

<400> 3653
000

<210> 3654

<400> 3654
000

<210> 3655

<400> 3655
000

<210> 3656

<400> 3656
000

<210> 3657

<400> 3657
000

<210> 3658

<400> 3658
000

<210> 3659

<400> 3659
000

<210> 3660

<400> 3660
000

<210> 3661

<400> 3661
000

<210> 3662

<400> 3662
000

<210> 3663

<400> 3663
000

<210> 3664

<400> 3664
000

<210> 3665

<400> 3665
000

<210> 3666

<400> 3666
000

<210> 3667

<400> 3667
000

<210> 3668

<400> 3668
000

<210> 3669

<400> 3669
000

<210> 3670

<400> 3670
000

<210> 3671

<400> 3671
000

<210> 3672

<400> 3672
000

<210> 3673

<400> 3673
000

<210> 3674

<400> 3674
000

<210> 3675

<400> 3675
000

<210> 3676

<400> 3676
000

<210> 3677

<400> 3677
000

<210> 3678

<400> 3678
000

<210> 3679

<400> 3679
000

<210> 3680

<400> 3680
000

<210> 3681

<400> 3681
000

<210> 3682

<400> 3682
000

<210> 3683

<400> 3683
000

<210> 3684

<400> 3684
000

<210> 3685

<400> 3685
000

<210> 3686

<400> 3686
000

<210> 3687

<400> 3687
000

<210> 3688

<400> 3688
000

<210> 3689

<400> 3689
000

<210> 3690

<400> 3690
000

<210> 3691

<400> 3691
000

<210> 3692

<400> 3692
000

<210> 3693

<400> 3693
000

<210> 3694

<400> 3694
000

<210> 3695

<400> 3695
000

<210> 3696

<400> 3696
000

<210> 3697

<400> 3697
000

<210> 3698

<400> 3698
000

<210> 3699

<400> 3699
000

<210> 3700

<400> 3700
000

<210> 3701

<400> 3701
000

<210> 3702

<400> 3702
000

<210> 3703

<400> 3703
000

<210> 3704

<400> 3704
000

<210> 3705

<400> 3705
000

<210> 3706

<400> 3706
000

<210> 3707

<400> 3707
000

<210> 3708

<400> 3708
000

<210> 3709

<400> 3709
000

<210> 3710

<400> 3710
000

<210> 3711

<400> 3711
000

<210> 3712

<400> 3712
000

<210> 3713

<400> 3713
000

<210> 3714

<400> 3714
000

<210> 3715

<400> 3715
000

<210> 3716

<400> 3716
000

<210> 3717

<400> 3717
000

<210> 3718

<400> 3718
000

<210> 3719

<400> 3719
000

<210> 3720

<400> 3720
000

<210> 3721

<400> 3721
000

<210> 3722

<400> 3722
000

<210> 3723

<400> 3723
000

<210> 3724

<400> 3724
000

<210> 3725

<400> 3725
000

<210> 3726

<400> 3726
000

<210> 3727

<400> 3727
000

<210> 3728

<400> 3728
000

<210> 3729

<400> 3729
000

<210> 3730

<400> 3730
000

<210> 3731

<400> 3731
000

<210> 3732

<400> 3732
000

<210> 3733

<400> 3733
000

<210> 3734

<400> 3734
000

<210> 3735

<400> 3735
000

<210> 3736

<400> 3736
000

<210> 3737

<400> 3737
000

<210> 3738

<400> 3738
000

<210> 3739

<400> 3739
000

<210> 3740

<400> 3740
000

<210> 3741

<400> 3741
000

<210> 3742

<400> 3742
000

<210> 3743

<400> 3743
000

<210> 3744

<400> 3744
000

<210> 3745

<400> 3745
000

<210> 3746

<400> 3746
000

<210> 3747

<400> 3747
000

<210> 3748

<400> 3748
000

<210> 3749

<400> 3749
000

<210> 3750

<400> 3750
000

<210> 3751

<400> 3751
000

<210> 3752

<400> 3752
000

<210> 3753

<400> 3753
000

<210> 3754

<400> 3754
000

<210> 3755

<400> 3755
000

<210> 3756

<400> 3756
000

<210> 3757

<400> 3757
000

<210> 3758

<400> 3758
000

<210> 3759

<400> 3759
000

<210> 3760

<400> 3760
000

<210> 3761

<400> 3761
000

<210> 3762

<400> 3762
000

<210> 3763

<400> 3763
000

<210> 3764

<400> 3764
000

<210> 3765

<400> 3765
000

<210> 3766

<400> 3766
000

<210> 3767

<400> 3767
000

<210> 3768

<400> 3768
000

<210> 3769

<400> 3769
000

<210> 3770

<400> 3770
000

<210> 3771

<400> 3771
000

<210> 3772

<400> 3772
000

<210> 3773

<400> 3773
000

<210> 3774

<400> 3774
000

<210> 3775

<400> 3775
000

<210> 3776

<400> 3776
000

<210> 3777

<400> 3777
000

<210> 3778

<400> 3778
000

<210> 3779

<400> 3779
000

<210> 3780

<400> 3780
000

<210> 3781

<400> 3781
000

<210> 3782

<400> 3782
000

<210> 3783

<400> 3783
000

<210> 3784

<400> 3784
000

<210> 3785

<400> 3785
000

<210> 3786

<400> 3786
000

<210> 3787

<400> 3787
000

<210> 3788

<400> 3788
000

<210> 3789

<400> 3789
000

<210> 3790

<400> 3790
000

<210> 3791

<400> 3791
000

<210> 3792

<400> 3792
000

<210> 3793

<400> 3793
000

<210> 3794

<400> 3794
000

<210> 3795

<400> 3795
000

<210> 3796

<400> 3796
000

<210> 3797

<400> 3797
000

<210> 3798

<400> 3798
000

<210> 3799

<400> 3799
000

<210> 3800

<400> 3800
000

<210> 3801

<400> 3801
000

<210> 3802

<400> 3802
000

<210> 3803

<400> 3803
000

<210> 3804

<400> 3804
000

<210> 3805

<400> 3805
000

<210> 3806

<400> 3806
000

<210> 3807

<400> 3807
000

<210> 3808

<400> 3808
000

<210> 3809

<400> 3809
000

<210> 3810

<400> 3810
000

<210> 3811

<400> 3811
000

<210> 3812

<400> 3812
000

<210> 3813

<400> 3813
000

<210> 3814

<400> 3814
000

<210> 3815

<400> 3815
000

<210> 3816

<400> 3816
000

<210> 3817

<400> 3817
000

<210> 3818

<400> 3818
000

<210> 3819

<400> 3819
000

<210> 3820

<400> 3820
000

<210> 3821

<400> 3821
000

<210> 3822

<400> 3822
000

<210> 3823

<400> 3823
000

<210> 3824

<400> 3824
000

<210> 3825

<400> 3825
000

<210> 3826

<400> 3826
000

<210> 3827

<400> 3827
000

<210> 3828

<400> 3828
000

<210> 3829

<400> 3829
000

<210> 3830

<400> 3830
000

<210> 3831

<400> 3831
000

<210> 3832

<400> 3832
000

<210> 3833

<400> 3833
000

<210> 3834

<400> 3834
000

<210> 3835

<400> 3835
000

<210> 3836

<400> 3836
000

<210> 3837

<400> 3837
000

<210> 3838

<400> 3838
000

<210> 3839

<400> 3839
000

<210> 3840

<400> 3840
000

<210> 3841

<400> 3841
000

<210> 3842

<400> 3842
000

<210> 3843

<400> 3843
000

<210> 3844

<400> 3844
000

<210> 3845

<400> 3845
000

<210> 3846

<400> 3846
000

<210> 3847

<400> 3847
000

<210> 3848

<400> 3848
000

<210> 3849

<400> 3849
000

<210> 3850

<400> 3850
000

<210> 3851

<400> 3851
000

<210> 3852

<400> 3852
000

<210> 3853

<400> 3853
000

<210> 3854

<400> 3854
000

<210> 3855

<400> 3855
000

<210> 3856

<400> 3856
000

<210> 3857

<400> 3857
000

<210> 3858

<400> 3858
000

<210> 3859

<400> 3859
000

<210> 3860

<400> 3860
000

<210> 3861

<400> 3861
000

<210> 3862

<400> 3862
000

<210> 3863

<400> 3863
000

<210> 3864

<400> 3864
000

<210> 3865

<400> 3865
000

<210> 3866

<400> 3866
000

<210> 3867

<400> 3867
000

<210> 3868

<400> 3868
000

<210> 3869

<400> 3869
000

<210> 3870

<400> 3870
000

<210> 3871

<400> 3871
000

<210> 3872

<400> 3872
000

<210> 3873

<400> 3873
000

<210> 3874

<400> 3874
000

<210> 3875

<400> 3875
000

<210> 3876

<400> 3876
000

<210> 3877

<400> 3877
000

<210> 3878

<400> 3878
000

<210> 3879

<400> 3879
000

<210> 3880

<400> 3880
000

<210> 3881

<400> 3881
000

<210> 3882

<400> 3882
000

<210> 3883

<400> 3883
000

<210> 3884

<400> 3884
000

<210> 3885

<400> 3885
000

<210> 3886

<400> 3886
000

<210> 3887

<400> 3887
000

<210> 3888

<400> 3888
000

<210> 3889

<400> 3889
000

<210> 3890

<400> 3890
000

<210> 3891

<400> 3891
000

<210> 3892

<400> 3892
000

<210> 3893

<400> 3893
000

<210> 3894

<400> 3894
000

<210> 3895

<400> 3895
000

<210> 3896

<400> 3896
000

<210> 3897

<400> 3897
000

<210> 3898

<400> 3898
000

<210> 3899

<400> 3899
000

<210> 3900

<400> 3900
000

<210> 3901

<400> 3901
000

<210> 3902

<400> 3902
000

<210> 3903

<400> 3903
000

<210> 3904

<400> 3904
000

<210> 3905

<400> 3905
000

<210> 3906

<400> 3906
000

<210> 3907

<400> 3907
000

<210> 3908

<400> 3908
000

<210> 3909

<400> 3909
000

<210> 3910

<400> 3910
000

<210> 3911

<400> 3911
000

<210> 3912

<400> 3912
000

<210> 3913

<400> 3913
000

<210> 3914

<400> 3914
000

<210> 3915

<400> 3915
000

<210> 3916

<400> 3916
000

<210> 3917

<400> 3917
000

<210> 3918

<400> 3918
000

<210> 3919

<400> 3919
000

<210> 3920

<400> 3920
000

<210> 3921

<400> 3921
000

<210> 3922

<400> 3922
000

<210> 3923

<400> 3923
000

<210> 3924

<400> 3924
000

<210> 3925

<400> 3925
000

<210> 3926

<400> 3926
000

<210> 3927

<400> 3927
000

<210> 3928

<400> 3928
000

<210> 3929

<400> 3929
000

<210> 3930

<400> 3930
000

<210> 3931

<400> 3931
000

<210> 3932

<400> 3932
000

<210> 3933

<400> 3933
000

<210> 3934

<400> 3934
000

<210> 3935

<400> 3935
000

<210> 3936

<400> 3936
000

<210> 3937

<400> 3937
000

<210> 3938

<400> 3938
000

<210> 3939

<400> 3939
000

<210> 3940

<400> 3940
000

<210> 3941

<400> 3941
000

<210> 3942

<400> 3942
000

<210> 3943

<400> 3943
000

<210> 3944

<400> 3944
000

<210> 3945

<400> 3945
000

<210> 3946

<400> 3946
000

<210> 3947

<400> 3947
000

<210> 3948

<400> 3948
000

<210> 3949

<400> 3949
000

<210> 3950

<400> 3950
000

<210> 3951

<400> 3951
000

<210> 3952

<400> 3952
000

<210> 3953

<400> 3953
000

<210> 3954

<400> 3954
000

<210> 3955

<400> 3955
000

<210> 3956

<400> 3956
000

<210> 3957

<400> 3957
000

<210> 3958

<400> 3958
000

<210> 3959

<400> 3959
000

<210> 3960

<400> 3960
000

<210> 3961

<400> 3961
000

<210> 3962

<400> 3962
000

<210> 3963

<400> 3963
000

<210> 3964

<400> 3964
000

<210> 3965

<400> 3965
000

<210> 3966

<400> 3966
000

<210> 3967

<400> 3967
000

<210> 3968

<400> 3968
000

<210> 3969

<400> 3969
000

<210> 3970

<400> 3970
000

<210> 3971

<400> 3971
000

<210> 3972

<400> 3972
000

<210> 3973

<400> 3973
000

<210> 3974

<400> 3974
000

<210> 3975

<400> 3975
000

<210> 3976

<400> 3976
000

<210> 3977

<400> 3977
000

<210> 3978

<400> 3978
000

<210> 3979

<400> 3979
000

<210> 3980

<400> 3980
000

<210> 3981

<400> 3981
000

<210> 3982

<400> 3982
000

<210> 3983

<400> 3983
000

<210> 3984

<400> 3984
000

<210> 3985

<400> 3985
000

<210> 3986

<400> 3986
000

<210> 3987

<400> 3987
000

<210> 3988

<400> 3988
000

<210> 3989

<400> 3989
000

<210> 3990

<400> 3990
000

<210> 3991

<400> 3991
000

<210> 3992

<400> 3992
000

<210> 3993

<400> 3993
000

<210> 3994

<400> 3994
000

<210> 3995

<400> 3995
000

<210> 3996

<400> 3996
000

<210> 3997

<400> 3997
000

<210> 3998

<400> 3998
000

<210> 3999

<400> 3999
000

<210> 4000

<400> 4000
000

<210> 4001
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH CDR1

<400> 4001

Gly Thr Phe Ala Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 4002
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH CDR2

<400> 4002

Gly Ile Phe Pro Leu Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 4003
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH CDR3

<400> 4003

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 4004
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL CDR1

<400> 4004

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 4005
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL CDR2

<400> 4005

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 4006
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL CDR3

<400> 4006

Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 4007
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH 骨架區1

<400> 4007

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
20 25

<210> 4008
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH 骨架區2

<400> 4008

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 4009
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH 骨架區3

<400> 4009

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 4010
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH 骨架區4

<400> 4010

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 4011
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH DNA

<400> 4011
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcgca acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcttccttc tctccgtac agcaaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagacacg 300

ggacggggat acaccagaca cttctggttt gaccctggg gacagggtag attggtcacc 360

gtctcctca

369

<210> 4012
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VH 蛋白質

<400> 4012

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ala Thr Tyr

202530

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

354045

Gly Gly Ile Phe Pro Leu Ser Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Asp Thr Gly Arg Gly Tyr Thr Arg His Phe Trp Phe Asp Pro

100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 4013
<211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL 骨架區1

<400> 4013

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
20

<210> 4014
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL 骨架區2

<400> 4014

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 4015
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL 骨架區3

<400> 4015

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 4016
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL 骨架區4

<400> 4016

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 4017
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL DNA

<400> 4017
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agcgacatcc tctacacttt tggcggaggg 300

accaaggttg agatcaaa 318

<210> 4018
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列36 - VL 蛋白質

<400> 4018

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ile Leu Tyr Thr
85 90 95

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

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種經分離抗體，其包含重鏈可變區(VH)以及輕鏈可變區(VL)，其中該VH區包含SEQ ID NO: 712之胺基酸序列，且該VL區包含SEQ ID NO: 718之胺基酸序列，其中該抗體結合於人類CD112R。

【第2項】

如請求項1之經分離抗體，其中該經分離抗體係為單株抗體。

【第3項】

如請求項1或2之經分離抗體，其中該經分離抗體係為抗體片段。

【第4項】

如請求項3之經分離抗體，其中該片段係為Fab、Fab'、Fv、scFv或(Fab')₂。

【第5項】

如請求項1或2之經分離抗體，其中該經分離抗體係為全長抗體。

【第6項】

如請求項5之經分離抗體，其中該經分離抗體之Fc區包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

【第7項】

如請求項1或2之經分離抗體，其中該經分離抗體包含人源IgG1重鏈恆定區。

【第8項】

如請求項1或2之經分離抗體，其中該經分離抗體包含人源IgG4重鏈恆定區。

【第9項】

如請求項8之經分離抗體，其中該經分離抗體包含突變人源IgG4重鏈恆定區。

【第10項】

如請求項9之經分離抗體，其中該突變IgG4重鏈恆定區包含S228P以及L235E取代，根據EU編號系統而定。

【第11項】

如請求項1或2之經分離抗體，其中該經分離抗體包含人源IgG1重鏈恆定區，其中該經分離抗體：

- (i)促進NK細胞脫粒；以及/或
- (ii)促進NK細胞活性化，以及/或
- (iii)當與抗TIGIT抗體共同存在時，促進腫瘤內NK細胞活性化，以及/或
- (iv)抑制體內腫瘤生長；以及/或
- (v)於腫瘤在次攻擊時預防腫瘤移植。

【第12項】

一種人源化或全人源版本之請求項1至11中任一項之經分離抗體。

【第13項】

一種組合物，其包含如請求項1至12中任一項之經分離抗體以及藥學上可接受載體。

【第14項】

如請求項13之組合物，其進一步包含PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3、TIGIT、CD96或TIM-3之拮抗劑。

【第15項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備促進、增加與/或維持患有腫瘤之個體之抗腫瘤免疫反應之藥劑。

【第16項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備促進需要CD8 T細胞活性化之個體中CD8 T細胞活性化之藥劑。

【第17項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備促進需要CD8 T細胞干擾素伽瑪(interferon gamma)生成之個體中CD8 T細胞干擾素伽瑪生成之藥劑。

【第18項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備促進需要NK細胞活性化之個體中NK細胞活性化之藥劑。

【第19項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備促進需要增加由NK細胞介導之細胞毒性之個體中由NK細胞介導之細胞毒性之藥劑。

【第20項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備治療患有癌症之個體之癌症之藥劑。

【第21項】

如請求項20之用途，其中該癌症係為上皮癌(carcinoma)、淋巴瘤(lymphoma)、胚細胞瘤(blastoma)、肉瘤(sarcoma)或血癌(leukemia)。

【第22項】

如請求項20之用途，其中該癌症係為鱗狀細胞癌(squamous cell cancer)、小細胞肺癌(small-cell lung cancer)、腦下垂體瘤(pituitary cancer)、食道癌(esophageal cancer)、星狀細胞瘤(astrocytoma)、軟組織肉瘤(soft tissue sarcoma)、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)(包括非鱗狀非小細胞肺癌(squamous cell non-small cell lung cancer))、肺腺癌(adenocarcinoma of the lung)、鱗狀肺臟上皮癌(squamous carcinoma of the lung)、腹膜癌(cancer of the peritoneum)、肝細胞癌(hepatocellular cancer)、腸胃道癌(gastrointestinal cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、膠質母細胞瘤(glioblastoma)、子宮頸癌(cervical cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、肝癌(liver cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、肝腫瘤(hepatoma)、乳癌(breast cancer)、結腸癌(colon cancer)、大腸直腸癌(colorectal cancer)、子宮內膜癌(endometrial)或子宮癌(uterine carcinoma)、唾液腺癌(salivary gland carcinoma)、腎臟癌(kidney cancer)、腎細胞癌(renal cell carcinoma)、肝癌(liver cancer)、攝護腺癌(prostate cancer)、外陰癌(vulvar cancer)、甲狀腺癌(thyroid cancer)、肝細胞癌(hepatic carcinoma)、腦癌(brain cancer)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、睪丸癌(testis cancer)、膽管癌(cholangiocarcinoma)、膽囊癌(gallbladder carcinoma)、胃癌(gastric cancer)、黑色素瘤(melanoma)或各種頭頸癌(包括頭頸部鱗狀細胞癌)。

【第23項】

一種如請求項1至12中任一項之經分離抗體或如請求項13或14之組合物之用途，其係用於製備促進個體中CD226與CD112交互作用之藥劑。

【第24項】

如請求項15至23之用途，其中該藥劑係用於與至少一種第二療法併用。

【第25項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係為放射療法或手術。

【第26項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係化學療法、調理劑(opsonizing agent)或調節性T細胞消耗劑(regulatory T cell depleting agent)。

【第27項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係一PD-1、PD-L1、CTLA-4、Lag-3或TIM-3之拮抗劑。

【第28項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係TIGIT或CD96之拮抗劑。

【第29項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係PVRL1、PVRL2、PVRL3、PVRL4或CD155之拮抗劑。

【第30項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係CD47之拮抗劑。

【第31項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係CD39之拮抗劑。

【第32項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係IL-27之拮抗劑。

【第33項】

如請求項24之用途，其中該第二療法係STING之促效劑。

【第34項】

如請求項27至32中任一項之用途，其中該拮抗劑為抗體。

【第35項】

一種核酸，其編碼如請求項1至12中任一項之經分離抗體。

【第36項】

一種宿主細胞，其包含如請求項35之核酸。

【第37項】

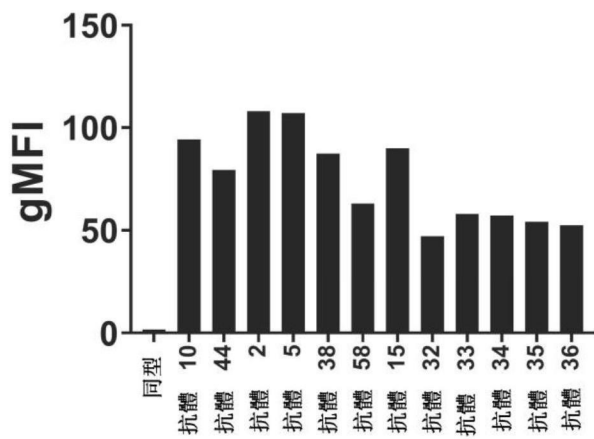
一種生成如請求項1至12中任一項之經分離抗體之方法，其包含於表現該經分離抗體之條件下培養如請求項36之宿主細胞。

【第38項】

如請求項37之方法，其進一步包含純化該經分離抗體。

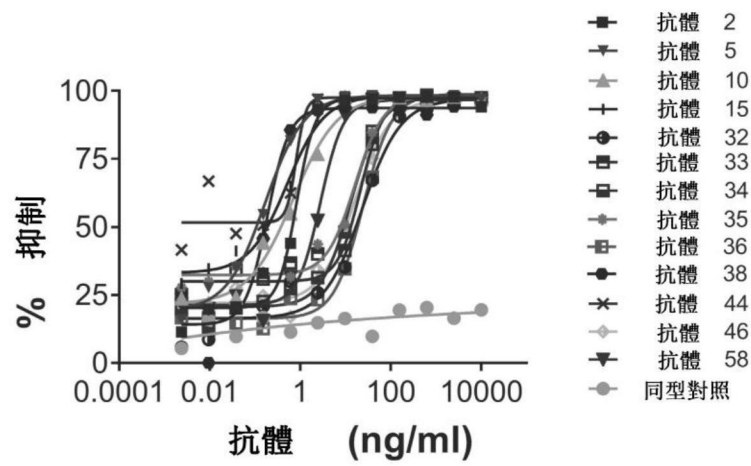
【發明圖式】

抗CD112R抗體結合於CD112R

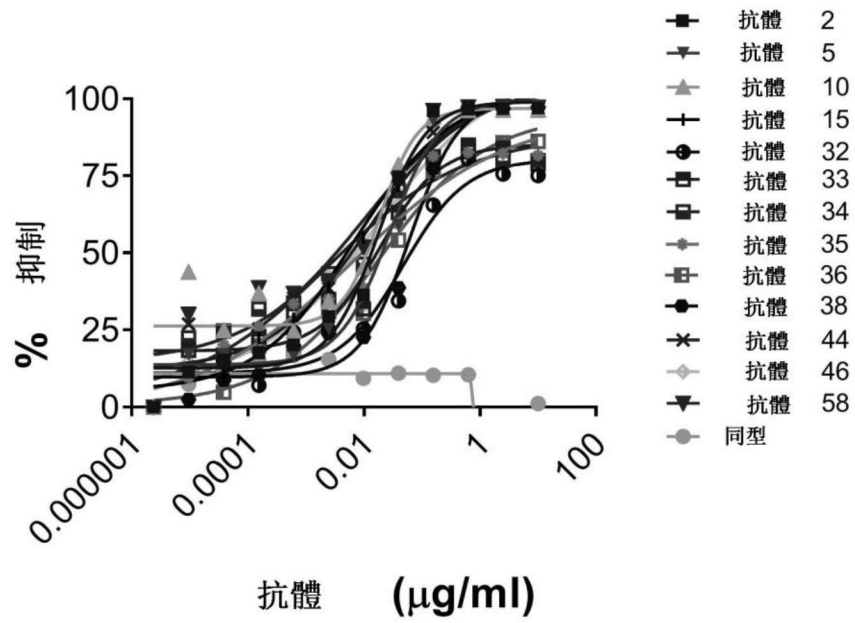


【圖1】

抗CD112R抗體阻斷CD112對於表現CD112R之細胞之結合

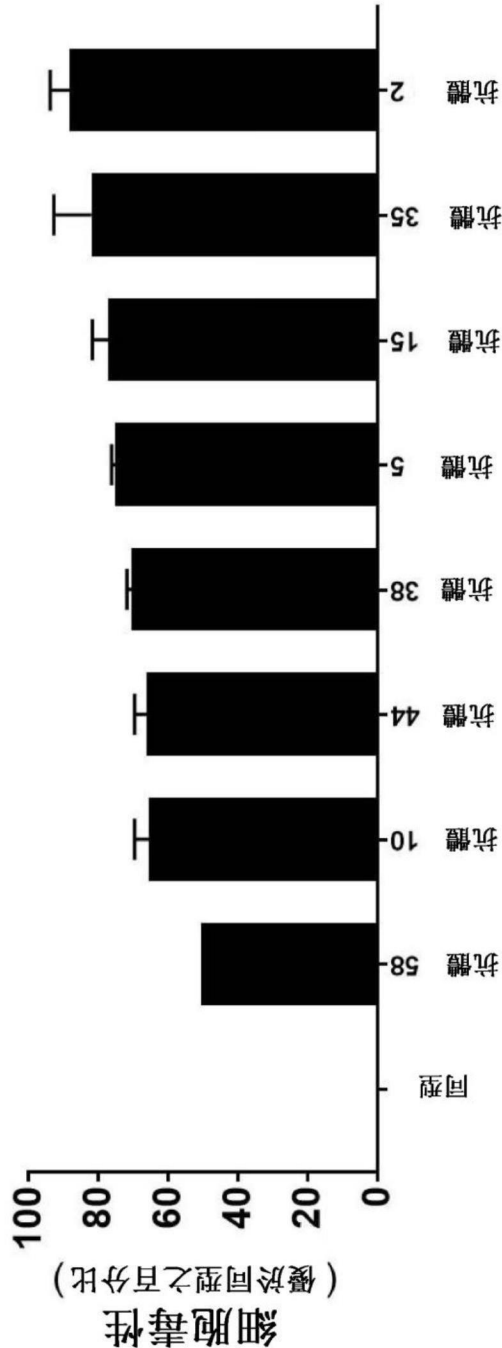


【圖2A】



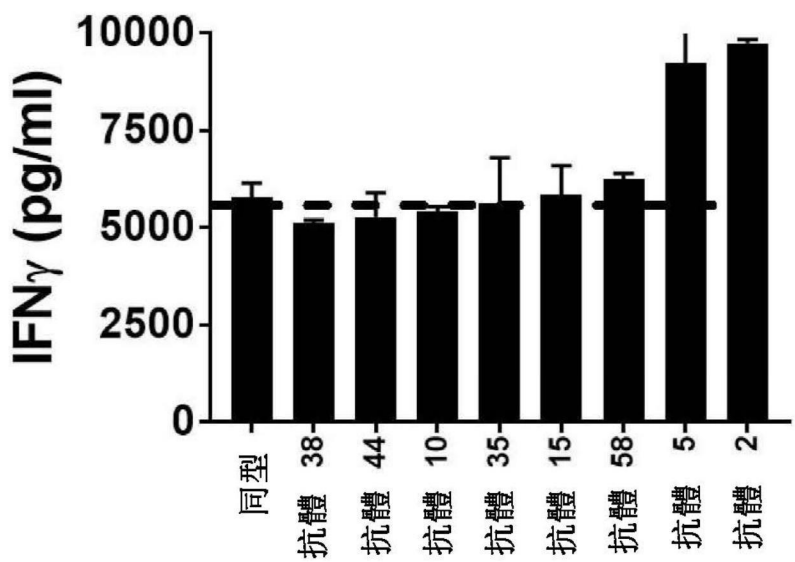
【圖2B】

抗CD112R抗體促進NK細胞介導之殺傷



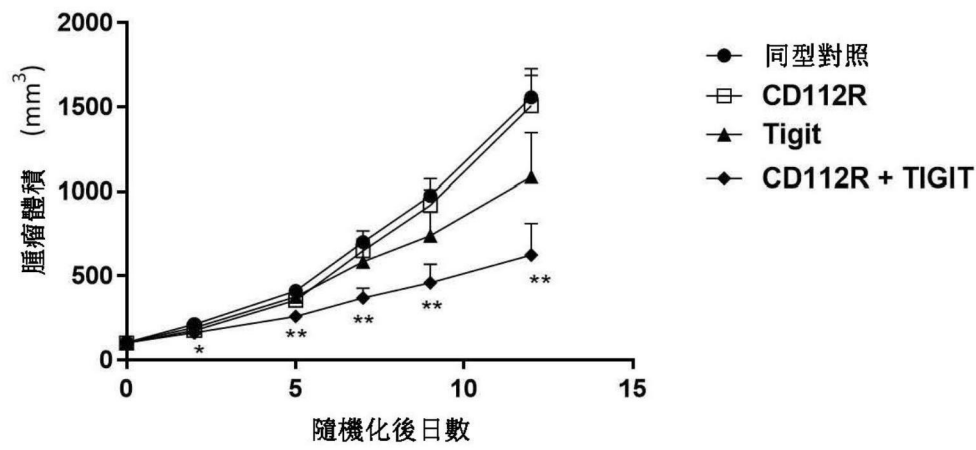
【圖3】

抗CD112R抗體促進CD8+ T細胞之抗原驅動
活性化，如經IFN γ 分泌所測量



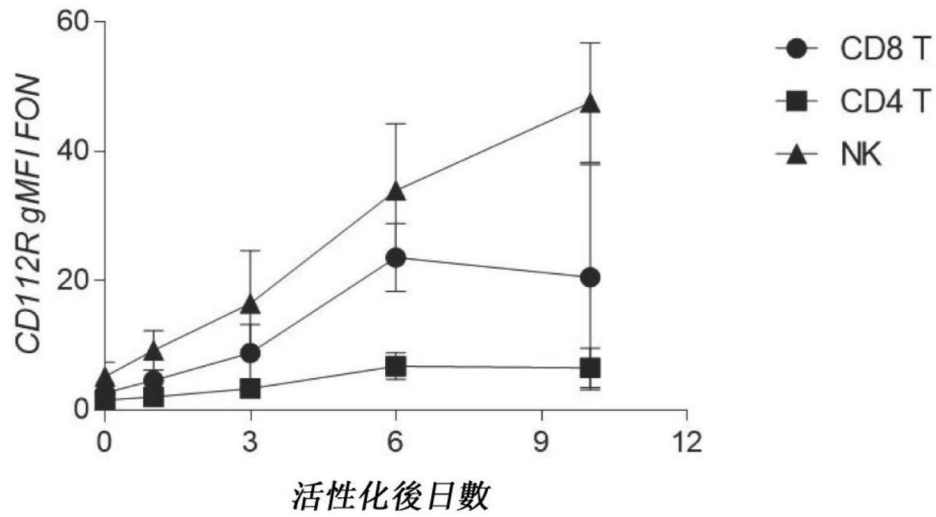
【圖4】

CD112R及Tigit組合阻斷之體內效力

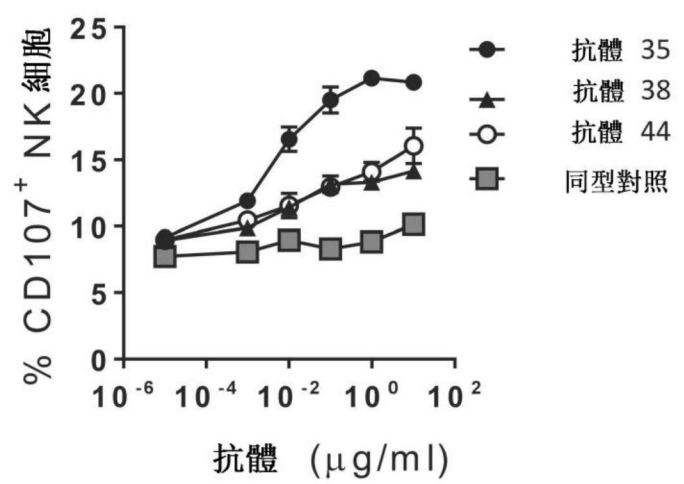


【圖5】

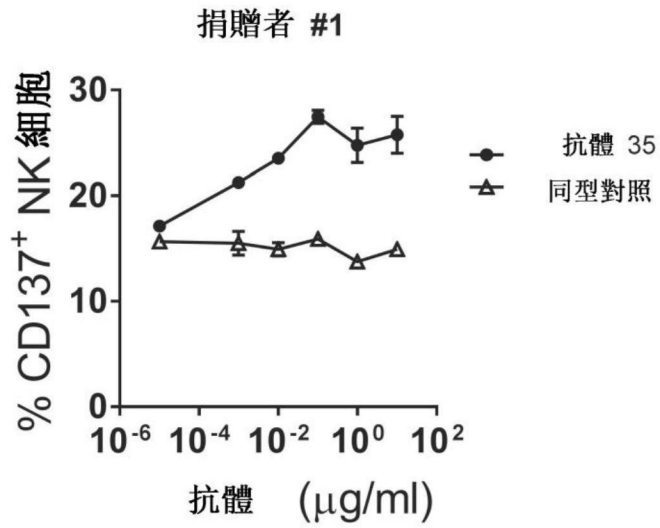
抗CD3活性化後於PBMCs中增加之CD112R表現



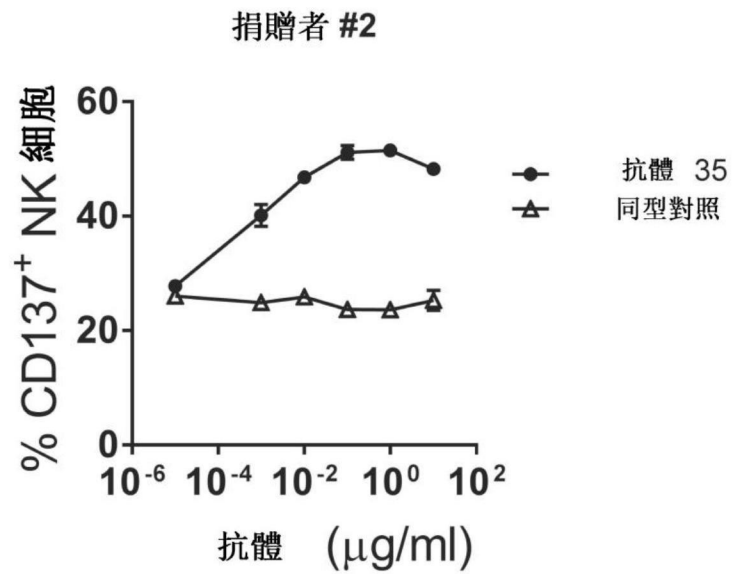
【圖6】



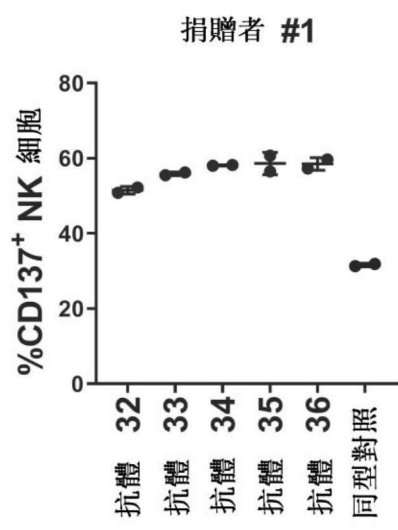
【圖7】



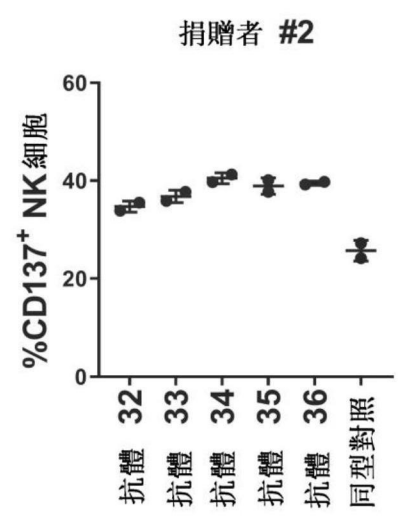
【圖8A】



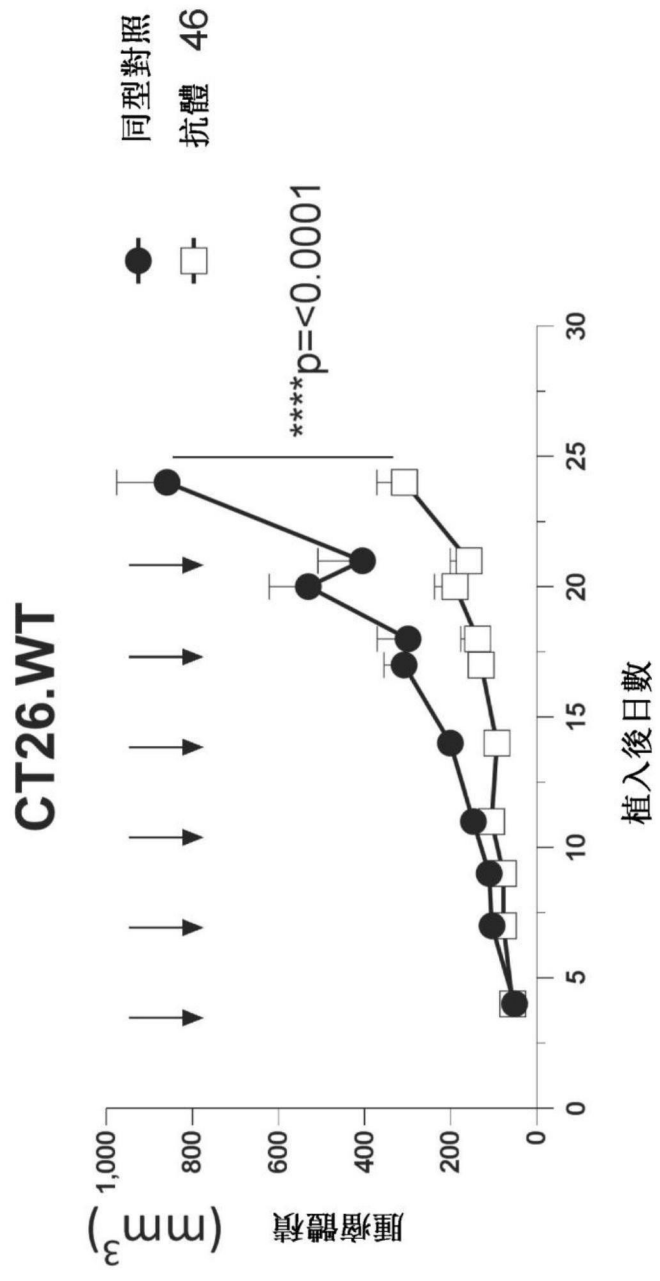
【圖8B】



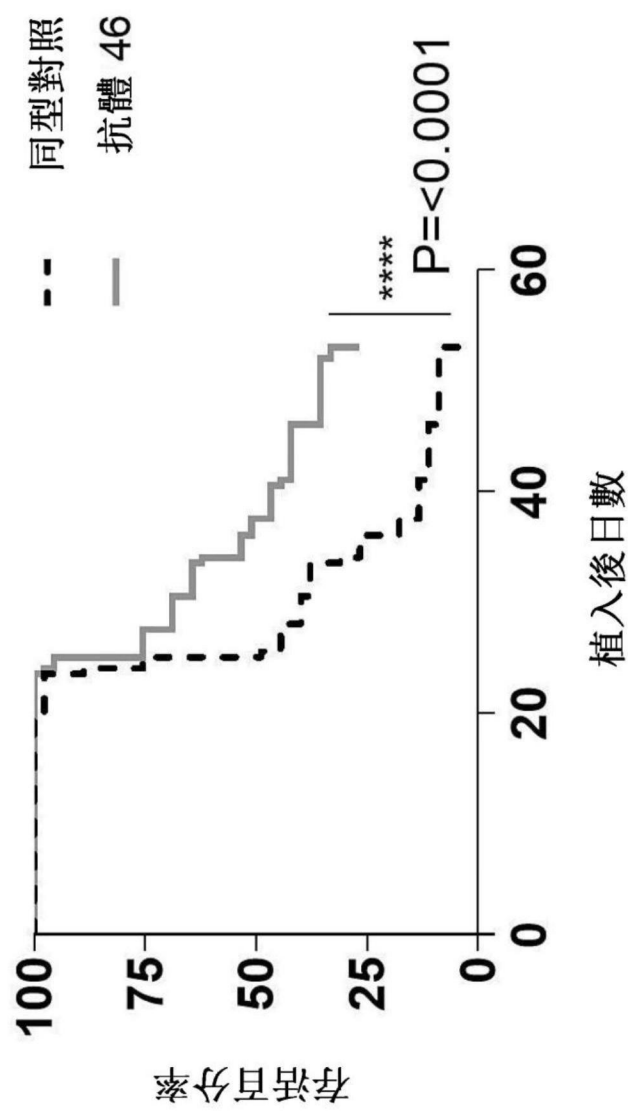
【圖8C】



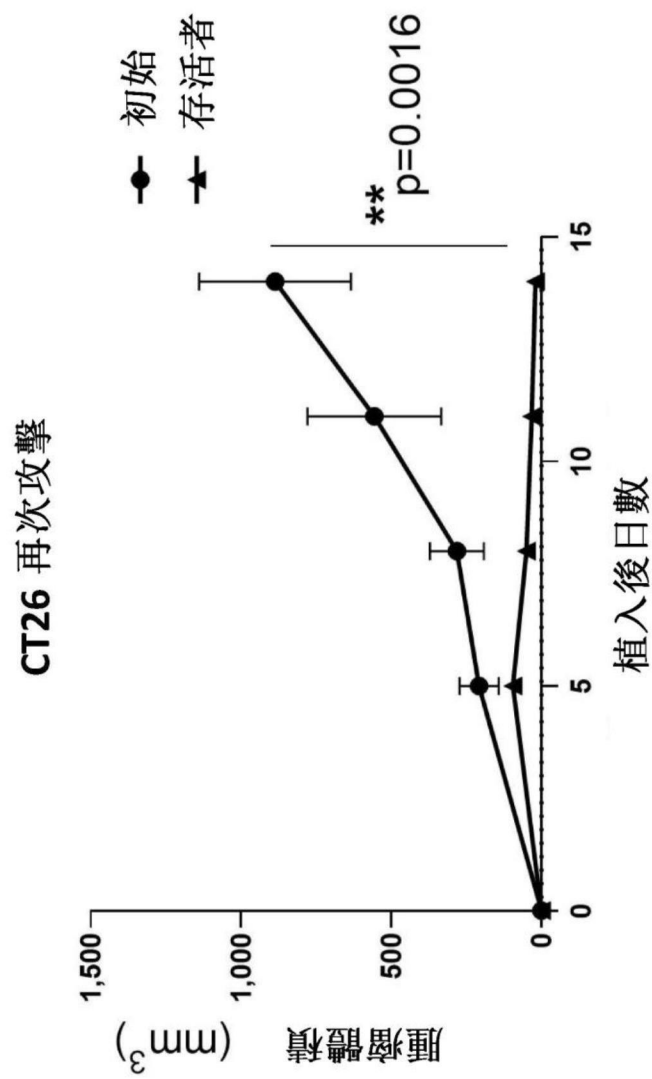
【圖8D】



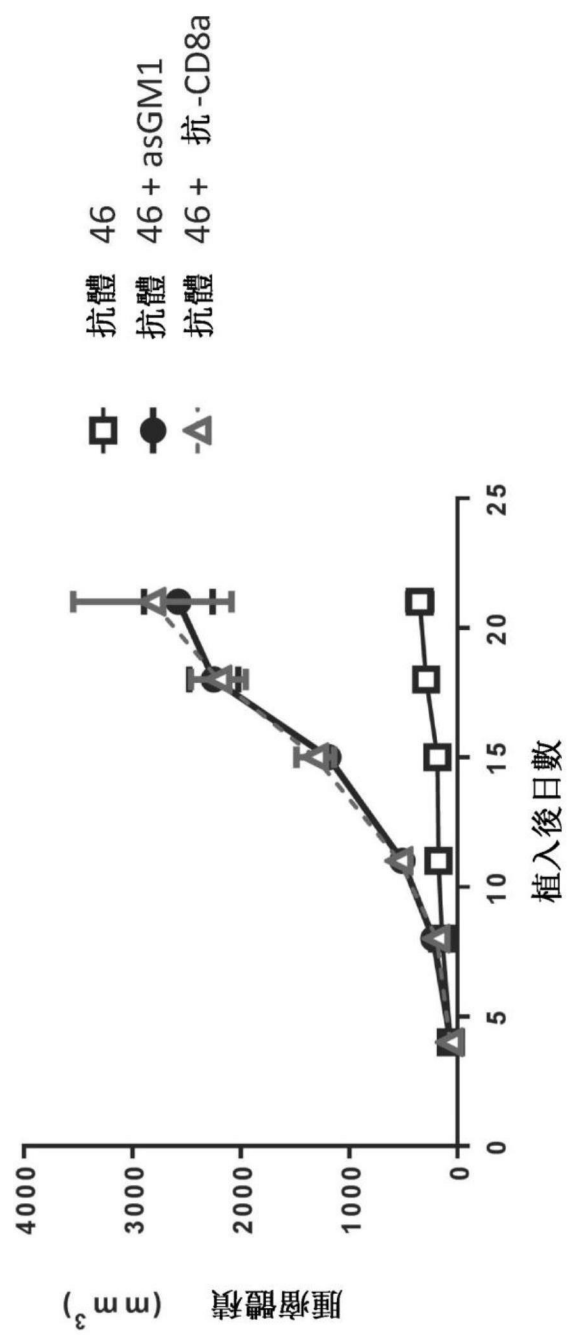
【圖9】



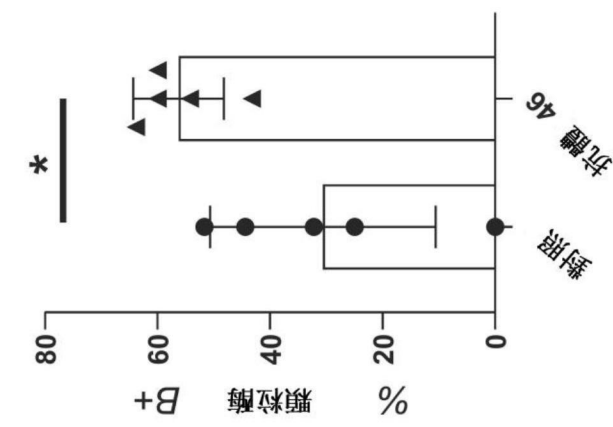
【圖10A】



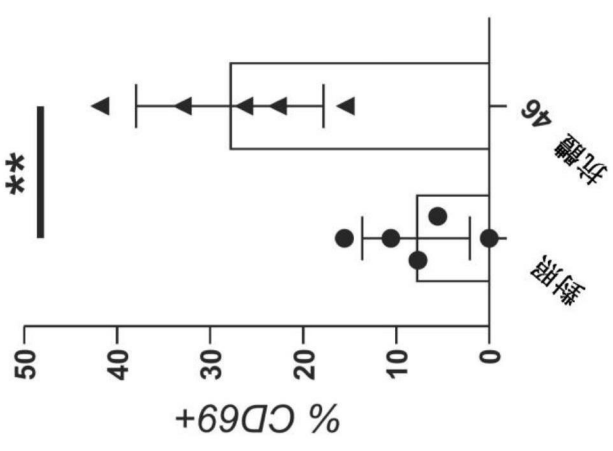
【圖10B】



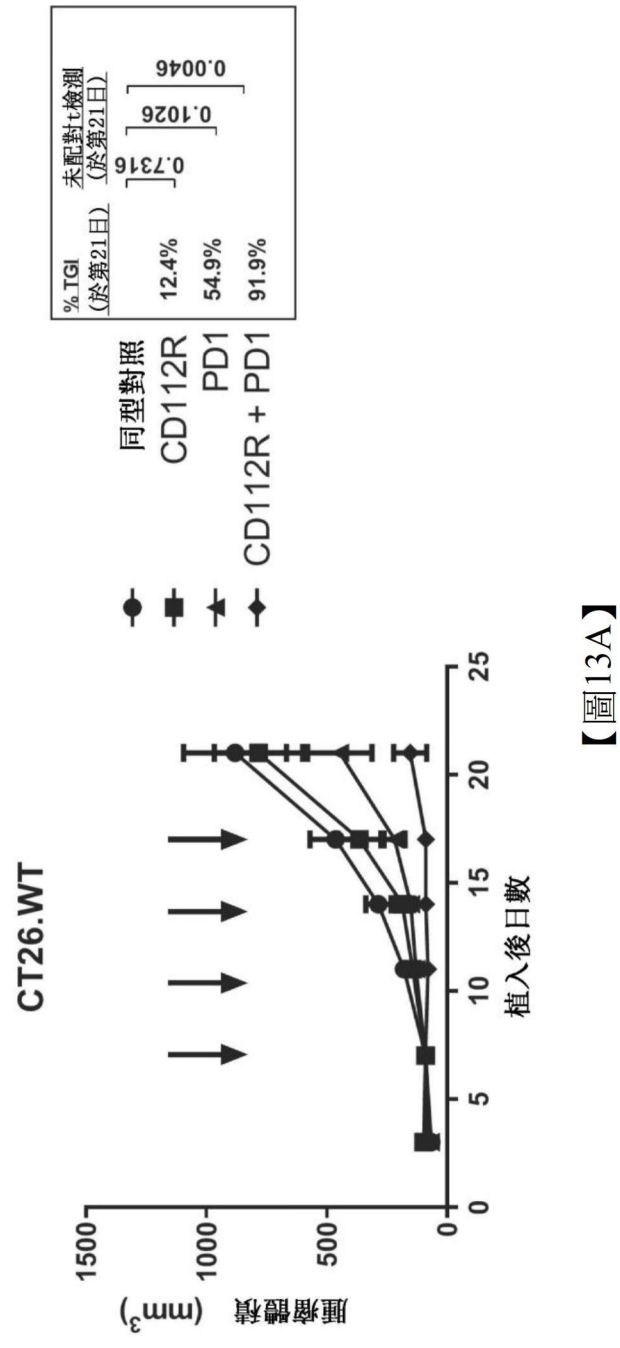
【圖11】



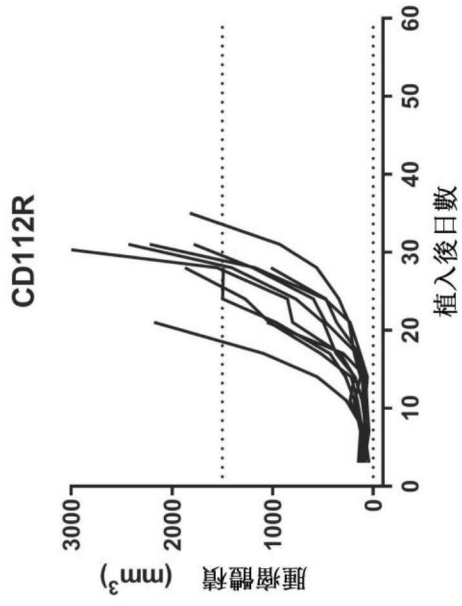
【圖12B】



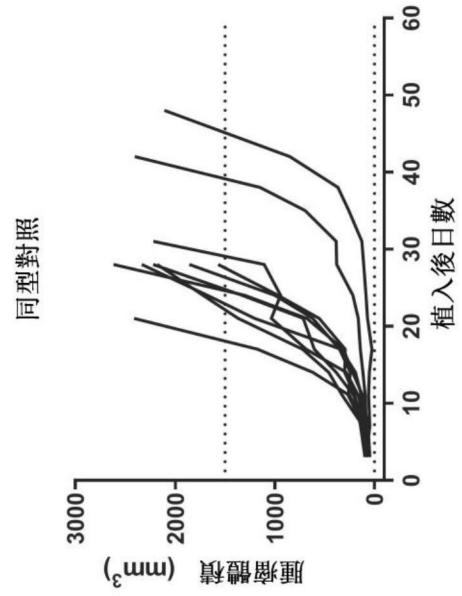
【圖12A】



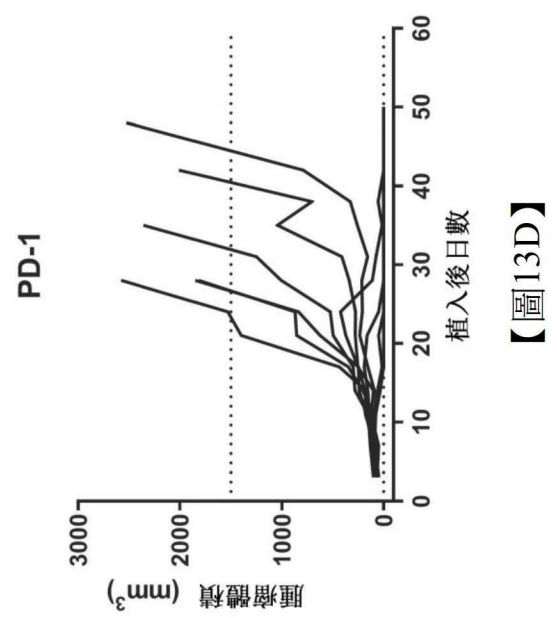
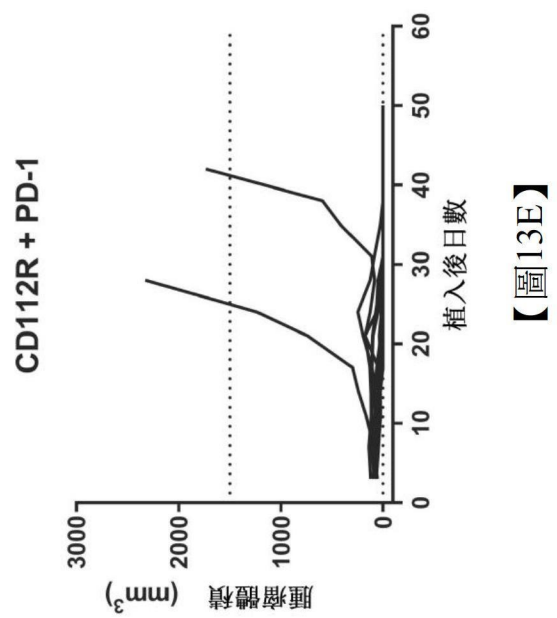
【圖13A】



【圖13C】



【圖13B】



組別	無腫瘤存活者 (總數10人中)
同型對照	0
CD112R	0
PD-1	4
CD112R + PD-1	8

【圖13F】

36H1	GTFATY AIS	9	77.78%
44H1	GTFDNYYIS	9	66.67%
33H1	GTFGNY AIS	9	77.78%
47H1	GTFSNY AIS	9	88.89%
35H1	GTFSSA AIS	9	88.89%
34H1	GTFSSA AIS	9	88.89%
32H1	GTFSSY AIS	9	100%
38H1	FTFSGH LMS	9	44.44%
10H1	FTFDDY AVH	9	44.44%
2H1	FTFSEY TMN	9	44.44%
5H1	FTFSDY AMI	9	55.56%
58H1	FTFGDY AMS	9	55.56%
46H1	FTFGDY AMS	9	55.56%
15H1	FTFGDV AMS	9	44.44%

【圖14A】

35H2	--NIIPIVGIAN YAQKFQG	17	82.35%
33H2	--GIIPIPGIAN YAQKFQG	17	88.24%
36H2	--GIFPLSGTANYA QKFQG	17	88.24%
34H2	--GIFPISGHANYA QKFQG	17	88.24%
32H2	--GIIPISGTANYA QKFQG	17	100%
44H2	--GIFPIFGTANYA QKFQG	17	88.24%
47H2	--GIIPIFGTANYA QKFQG	17	94.12%
58H2	FIGSKFYGGETEY TASVKG	19	23.53%
15H2	YIGSKAYGGETEY TASVKG	19	23.53%
46H2	FIGSKAYGGTTEY TASVKG	19	29.41%
10H2	--GISWSSGLIGYADSVKG	17	41.18%
2H2	--AIVGSGDSTYYADSVKG	17	23.53%
5H2	--AISGGGESTYYADSVKG	17	23.53%
38H2	--AISGSAGETYYADSVKG	17	29.41%

【圖14B】

15H3	-ARAGHSYG---SIASNWFDP	17	31.25%
35H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
32H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
33H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
34H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
36H3	--ARDTGRG---YTRHFWFDP	16	100%
38H3	--ARDAYYDDWSGWADWYFDL	19	31.25%
44H3	AREVGHY-----SGSPYYMDV	16	7.14%
10H3	AKG--PPT----YQDYFDL--	13	18.18%
2H3	--AKDYSSG---DWIDYGMDV	16	25%
5H3	--AKDYSSG---DWIDYGMDV	16	25%
58H3	ARG-----P---RRYTYGMDV	13	9.09%
46H3	ARG-----P---RRYTYGMDV	13	9.09%
47H3	ARGRGALAL---VGPYYGMDV	18	12.50%

【圖14C】

10L1	RASQSVS-----RYLA	11	72.73%
38L1	RASQSVS-----RYLA	11	72.73%
44L1	RASQSIN-----SWLA	11	72.73%
2L1	QASQDIS-----NYLN	11	72.73%
5L1	QASQDIS-----NYLN	11	72.73%
58L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
15L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
35L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
46L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
32L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
33L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
34L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
36L1	RASQSIG-----SYLN	11	100%
47L1	RSSQSLHLSNGYNYLD	16	54.55%

【圖14D】

47L2	LGSHRAS	7	28.57%
2L2	DASNLAT	7	42.86%
5L2	DASNLAT	7	42.86%
10L2	DASNRAT	7	28.57%
38L2	DASNRAT	7	28.57%
44L2	DASSLES	7	71.43%
58L2	AASSLQS	7	100%
35L2	AASSLQS	7	100%
46L2	AASSLQS	7	100%
32L2	AASSLQS	7	100%
33L2	AASSLQS	7	100%
34L2	AASSLQS	7	100%
36L2	AASSLQS	7	100%
15L2	GASSLQS	7	85.71%

【圖14E】

47L3	-MQALRAPT-	8	0%
15L3	-QQGFYTPWT	9	14.29%
44L3	QQVGPYL--T	8	28.57%
58L3	QQSSTPL--T	8	42.86%
46L3	QQSSTPL--T	8	42.86%
35L3	QQSDILYT--	8	100%
32L3	QQSDILYT--	8	100%
33L3	QQSDILYT--	8	100%
34L3	QQSDILYT--	8	100%
36L3	QQSDILYT--	8	100%
10L3	QQVSFFPPIT	10	25%
2L3	QQFDLLPPT-	9	50%
5L3	QQFDLLPPT-	9	50%
38L3	QQVSLLPPT-	9	37.5%

【圖14F】

FR1		
36VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 100%
33VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 100%
35VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 100%
32VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 100%
34VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 100%
44VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 100%
47VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV	SCKASG 96.15%
58VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL	SCTASG 53.85%
46VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL	SCTASG 53.85%
15VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL	SCTASG 53.85%
10VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRL	SCTASG 53.85%
38VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL	SCTASG 50%
2VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRL	SCTASG 57.69%
5VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRL	SCTASG 50%

【圖15A】

FR2		
36VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
33VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
35VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
32VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
34VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
44VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
47VH	WVRQAPGQGLEWMG	100%
58VH	WFRQAPGKGLEWVG	78.57%
46VH	WFRQAPGKGLEWVG	78.57%
15VH	WFRQAPGKGLEWVG	78.57%
10VH	WV-----WVS	60%
38VH	WVRQAPGKGLEWVS	78.57%
2VH	WVRQAPGKGLEWVS	78.57%
5VH	WVRQAPGKGLEWVS	78.57%

【圖15B】

FR3		
36VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
33VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
35VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
32VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
34VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
44VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
47VH	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	100%
58VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED	60%
46VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED	60%
15VH	RFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED	60%
10VH	RETISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	53.33%
38VH	RETISRDNKNTLYLQMNSLRAED	60%
2VH	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	60%
5VH	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	60%

【圖15C】

FR4		
36VH	WGQGTTLVTVSS	100%
33VH	WGQGTTLVTVSS	100%
35VH	WGQGTTLVTVSS	100%
32VH	WGQGTTLVTVSS	100%
34VH	WGQGTTLVTVSS	100%
44VH	WGKGTTTVTVSS	81.82%
47VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
58VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
46VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
15VH	WGQGTTLVTVSS	100%
10VH	WGRGTLVTVSS	90.91%
38VH	WGRGTLVTVSS	90.91%
2VH	WGQGTTVTVSS	90.91%
5VH	WGQGTTVTVSS	90.91%

【圖15D】

FR1		
47VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	52.17%
10VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	52.17%
38VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	52.17%
2VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
5VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
44VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITC	95.65%
15VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
58VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
46VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
35VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
32VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
33VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
34VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%
36VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITC	100%

【圖15E】

FR2		
47VL	WYLQKPGQSPQLLIY	76.33%
10VL	WYQQKPGQAPRLLIY	86.67%
38VL	WYQQKPGQAPRLLIY	86.67%
2VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
5VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
44VL	WYQQKPGKAPKLLIS	93.33%
15VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
58VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
46VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
35VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
32VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
33VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
34VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%
36VL	WYQQKPGKAPKLLIY	100%

【圖15F】

<u>FR3</u>		
47VL	GVPDREFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	71.88%
10VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC	87.5%
38VL	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYC	87.5%
2VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	93.75%
5VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYC	93.75%
44VL	GVPSRFGSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYC	93.75%
15VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
58VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
46VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
35VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
32VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
33VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
34VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%
36VL	GVPSRFGSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	100%

【圖15G】

<u>FR4</u>		
47VL	FGGGTKVEIK	100%
10VL	FGGGTKVEIK	100%
38VL	FGGGTKVEIK	100%
2VL	FGGGTKVEIK	100%
5VL	FGGGTKVEIK	100%
44VL	FGGGTKVEIK	100%
15VL	FGGGTKVEIK	100%
58VL	FGGGTKVEIK	100%
46VL	FGGGTKVEIK	100%
35VL	FGGGTKVEIK	100%
32VL	FGGGTKVEIK	100%
33VL	FGGGTKVEIK	100%
34VL	FGGGTKVEIK	100%
36VL	FGGGTKVEIK	100%

【圖15H】

可變區序列

36VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFATYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PLSGTA
33VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGNYAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PIPGIA
35VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAI SWVRQAPGQGLEWMGNII--PIVGIA
32VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PISGTA
34VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAAI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PISGHA
44VH QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFDNYI SWVRQAPGQGLEWMGGIF--PIFGTA
47VH EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYAI SWVRQAPGQGLEWMGGII--PIFGTA
58VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKFYGGET
46VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKAYGGTT
15VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDVAMSWFRQAPGKGLEWVGFIGSKAYGGTT
10VH EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAVHWVRQAPGKGLEWVSGIS--WSSGLI
38VH EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGHLMSWVRQAPGKGLEWVSAIS--GSAGET
2VH EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSEYTMNWVRQAPGKGLEWVSAIV--GSGDST
5VH EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMIWVRQAPGKGLEWVSAIS--GGGEST

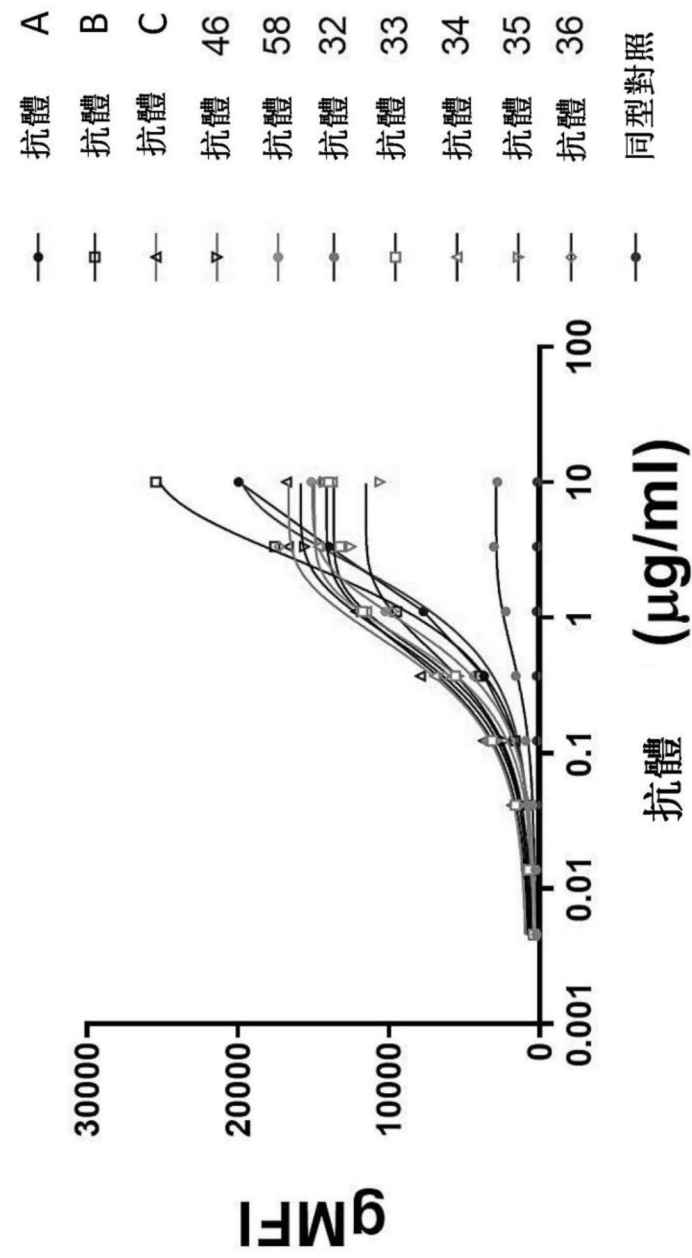
36VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
33VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
35VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
32VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
34VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDTGRG--YT-RHFWFDPWGQ
44VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREVGHY--SG-SPYYMDVWVGK
47VH NYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGRGALALVG-PYYGMDVWVGQ
58VH EYTASVKGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED TAVYYCARGPRRY--TY----GMDVWVGQ
46VH EYTASVKGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED TAVYYCARGPRRY--TY----GMDVWVGQ
15VH EYTASVKGRFTISRDGSKSIAYLQMNSLKTED TAVYYCARAGHSY--GSIASNWFDPWGQ
10VH GYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGPPT-----YQDYFDLWGR
38VH YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARDAYYDDWSGWADWYFDLWGR
2VH YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDYSSGD---WIDYGMDVWVGQ
5VH YYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDYSSGD---WIDYGMDVWVGQ

36VH	GTLVTVSS	123	96.75%
33VH	GTLVTVSS	123	96.75%
35VH	GTLVTVSS	123	96.75%
32VH	GTLVTVSS	123	100%
34VH	GTLVTVSS	123	97.56%
44VH	GTTVTVSS	123	84.55%
47VH	GTTVTVSS	125	86.99%
58VH	GTTVTVSS	122	55.00%
46VH	GTTVTVSS	122	55.83%
15VH	GTLVTVSS	126	55.28%
10VH	GTLVTVSS	120	54.17%
38VH	GTLVTVSS	126	53.66%
2VH	GTTVTVSS	123	54.55%
5VH	GTTVTVSS	123	53.72%

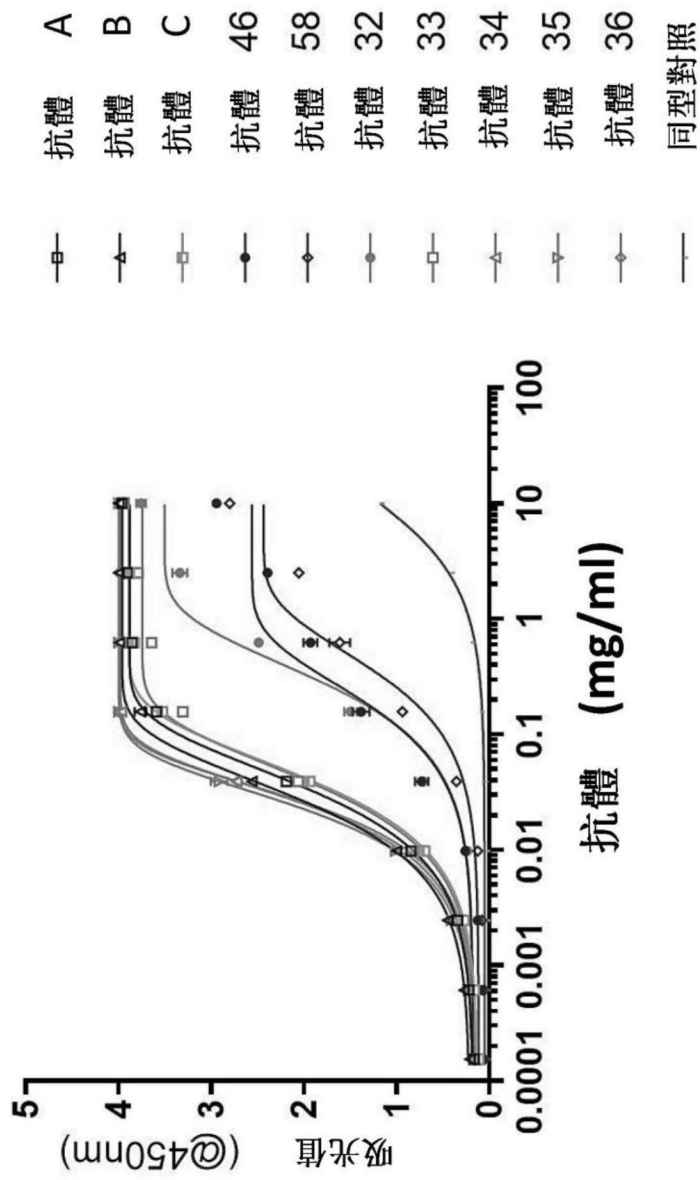
【圖16A】

47VL	DIVMTQSPSLSPVTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRA		
10VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV-----SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA		
38VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV-----SRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRA		
2VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCQASQDI-----SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLA		
5VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCQASQDI-----SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLA		
44VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTTTCRASQSI-----NSWLAWYQQKPGKAPKLLISDASSLE		
15VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQ		
58VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
46VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
35VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
32VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
33VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
34VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
36VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSI-----SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQ		
47VL	SGVPRFSGSGSGTDFTLTKISRVEADVGVYCMQA--LRAPTFGGGTKVEIK	111	62.26%
10VL	TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQVSEFFPITFGGGTKVEIK	108	71.7%
38VL	TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQVSLPP-TFGGGTKVEIK	107	72.38%
2VL	TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQF-DLLPPTFGGGTKVEIK	107	86.79%
5VL	TGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDATYYCQQF-DLLPPTFGGGTKVEIK	107	86.79%
44VL	SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQV--GPYLTFGGGTKVEIK	106	86.79%
15VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQG-FYTPWTFGGGTKVEIK	107	94.34%
58VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--STPLTFGGGTKVEIK	106	96.23%
46VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--STPLTFGGGTKVEIK	106	96.23%
35VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
32VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
33VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
34VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%
36VL	SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQS--DILYTFGGGTKVEIK	106	100%

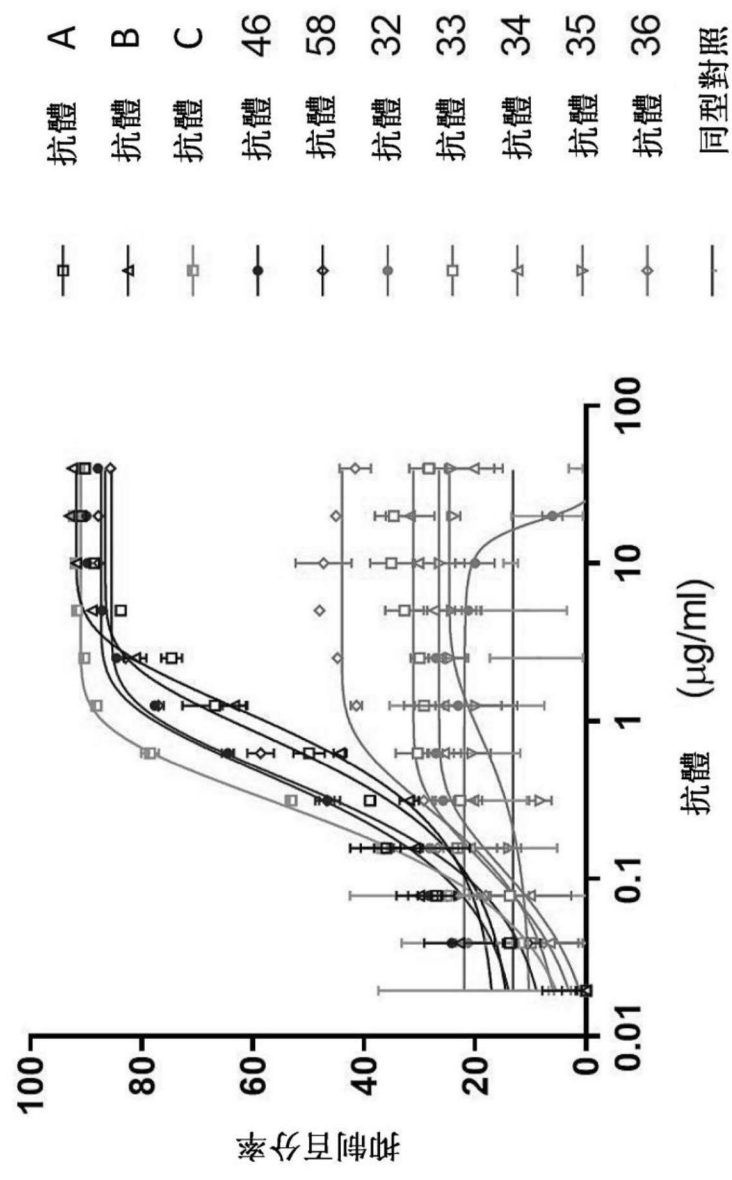
【圖16B】



【圖17】



【圖18】



【圖19】