

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97134513

C07K 16/24 (2006.01)

※ 申請日期： 97.9.9

※IPC 分類：

C12N 15/12 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 39/44 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

能結合胸腺基質淋巴細胞生成素之抗體及其製造方法與用途

ANTIBODY CAPABLE OF BINDING THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN AND

PRODUCING METHOD AND USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)(簽章) ID：

應用分子基因公司

AMGEN INC.

代表人：(中文/英文)(簽章)

斯圖亞特 L. 瓦特

Watt, Stuart L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州 91320-1799 千橡安基中心道 1 號

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國

U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文) ID：

1. 麥可 R. 寇梅奧/COMEAU, MICHAEL R.
2. 詹姆士 F. 史瑪瑟斯/SMOTHERS, JAMES F.
3. 尹寶琳/YOON, BO-RIN P.
4. 克里斯朵夫梅林/MEHLIN, CHRISTOPHER

國 籍：(中文/英文)

1. ~4. 美國
U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 2007/09/10 60/971,178
2. 美國 2008/08/25 61/091,676

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明之揭示提供有關結合至人類胸腺基質淋巴細胞生成素(thymic stromal lymphopoietin/TSLP)之抗原結合蛋白(包括抗體)之組成物及方法。在特別之具體例中，本發明之揭示提供完全人類、人類化及嵌合型抗-TSLP 抗體及此等抗體之衍生物。該揭示進一步提供編碼此等抗體及抗體片段及衍生物之核酸，以及製造及使用此等抗體之方法，包括治療及預防與 TSLP 有關之發炎性及纖維化疾病之方法。

六、英文發明摘要：

The present disclosure provides compositions and methods relating to antigen binding proteins which bind to human thymic stromal lymphopoietin (TSLP), including antibodies. In particular embodiments, the disclosure provides fully human, humanized and chimeric anti-TSLP antibodies and derivatives of such antibodies. The disclosure further provides nucleic acids encoding such antibodies and antibody fragments and derivatives, and methods of making and using such antibodies includi

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明所屬領域是關於抗原結合蛋白之組成物，其包括能結合人類胸腺基質淋巴細胞生成素之抗體，以及有關之方法。

【先前技術】

過敏性疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及食物過敏之盛行在近幾年似乎有增加，尤其在已開發國家，受影響的人口百分比增加 (Kay, N Engl. J. Med. 344:30-37(2001))。胸腺基質淋巴細胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin/TSLP) 是上皮細胞衍生之細胞激素，其係對促發炎刺激 (pro-inflammatory stimuli) 反應所產生。已發現 TSLP 具有促進過敏性發炎反應，主要透過其在樹突細胞 (dendritic cell) 及肥大細胞 (mast cell) 的活性 (Soumelis et al., Nat Immun 3(7): 673-680 (2002), Allakhverdi et al., J. Exp. Med. 204(2):253-258 (2007))。已經發表人類 TSLP 表現將增加與疾病嚴重性有關聯之氣喘性氣道 (Ying et al., J. Immunol. 174: 8183-8190 (2005))。此外，TSLP 蛋白質量在氣喘病患及罹患過敏性失調之其他病患的濃縮肺泡沖洗 (BAL) 液中可偵測到。亦已發現異位性皮膚炎 (AD) 病患的損害皮膚之 TSLP 蛋白質及 mRNA 含量增加。因此，TSLP 拮抗劑應可用於治療發炎性疾病。

此外，亦已發現 TSLP 會促進纖維化，如發表於美國申請序號 11/344,379。纖維化疾病於組織修復過程中產生，如果纖維化相持續未被檢查停止，將造成廣泛組織改組及形成

永久性疤痕組織 (Wynn, Nature Rev. Immunol. 4, 583 (2004))。已經評估在美國有達 45% 的死亡可歸因於纖維增生疾病，其能影響很多組織及器官系統 (Wynn, 同上, 在 595 (2004))。

目前，使用抗炎治療來治療纖維化疾病，因為纖維化常見於諸多持續性發炎疾病，例如原發性肺纖維化、進行性腎病及肝硬化。但調節纖維化所涉及之機制似乎與發炎所涉及者有區別，且抗發炎治療並非總是有效於降低或預防纖維化 (Wynn, 同上)。因此，仍有需要發展降低及預防纖維化之治療。

因此，應可預期 TSLP 的拮抗劑可用於治療這些發炎性及纖維化疾病。本文揭示提供此等治療及治療之方法。

【發明內容】

發明概述

在一態樣中，本發明揭示提供一種經單離之抗原結合蛋白，含有 a. 一輕鏈 CDR3 序列選自：i. 一輕鏈 CDR3 序列，其與選自由 A1 至 A27 之輕鏈 CDR3 序列所組群組之 CDR3 序列差異不超過總計 2 個胺基酸添加、取代及/或刪除，ii. QQAX₈SFPLT (SEQ ID NO: 251)；以及 b. 一重鏈 CDR3 序列選自：i. 一重鏈 CDR3 序列，其與選自由 A1 至 A27 之重鏈 CDR3 序列所組群組之 CDR3 序列差異不超過總計 3 個胺基酸添加、取代及/或刪除，ii. GGGIX₁₂VADYYX₁₃YGMDV (SEQ ID NO: 255)，iii. DX₂₁GX₂₂SGWPLFX₂₃Y (SEQ ID NO: 259)，其中 X₈ 為 N 殘基或 D 殘基，X₁₂ 為 P 殘基或 A 殘基，X₁₃ 為 Y 殘基或 F 殘基，X₂₁ 為 G 殘基或 R 殘基，X₂₂ 為 S 殘基

或 T 殘基， X_{23} 為 A 殘基或 D 殘基，以及其中該抗原結合蛋白專一結合至 TSLP。

在另一態樣中，本發明揭示之經單離之抗原結合蛋白進一步含有至少下述之一：a.一輕鏈 CDR1 序列選自：i.一輕鏈 CDR1 序列，其與 A1-A27 之輕鏈 CDR1 序列差異不超過 3 個胺基酸添加、取代及/或刪除，ii. RSSQSLX₁YSDGX₂TYLN(SEQ ID NO: 246)，iii. RASQX₄X₅SSWLA(SEQ ID NO: 249)；b.一輕鏈 CDR2 序列選自：i.一輕鏈 CDR2 序列，其與 A1-A27 之 CDR2 序列差異不超過 2 個胺基酸添加、取代及/或刪除，ii. KVSX₃(SEQ ID NO: 247 之殘基 1-4)，iii. X₆X₇SSLQS(SEQ ID NO: 250)，或 iv. QDX₉KRPS(SEQ ID NO: 252)；以及 c.一重鏈 CDR1 序列選自：i.一重鏈 CDR1 序列，其與 A1-A27 之 CDR1 序列差異不超過 2 個胺基酸添加、取代及/或刪除，ii. X₁₀YGMH(SEQ ID NO: 253)，以及 iii. X₁₅X₁₆YMX₁₇(SEQ ID NO: 257)；以及 d.一重鏈 CDR2 序列選自：i.一重鏈 CDR2 序列，其與 A1-A27 之 CDR2 序列差異不超過 3 個胺基酸添加、取代及/或刪除，ii. VIWX₁₁DGSNKYYADSVKG(SEQ ID NO: 254)，iii. VISYDGSX₁₄KYYADSVKG(SEQ ID NO: 256)，以及 iv. WINPNSGGTNX₁₈X₁₉X₂₀KFQG(SEQ ID NO: 258)，其中 X₁ 為 V 殘基或 I 殘基，X₂ 為 N 殘基或 D 殘基，X₃ 為 Y 殘基或 N 殘基，X₄ 為 G 殘基或 S 殘基，X₅ 為 L 殘基或 I 殘基，X₆ 為 N 殘基或 T 殘基，X₇ 為 T 殘基或 A 殘基，X₉ 為 K 殘基或 N 殘基，X₁₀ 為 S 殘基或 N 殘基，X₁₁ 為 Y 殘基或 F 殘基，

X_{14} 為 Y 殘基或 N 殘基， X_{15} 為 D 殘基或 G 殘基， X_{16} 為 Y 殘基或 D 殘基， X_{17} 為 Y 殘基或 H 殘基， X_{18} 為 Y 殘基或 H 殘基， X_{19} 為 V 殘基或 A 殘基， X_{20} 為 Q 殘基或 R 殘基，以及其中該抗原結合蛋白專一結合至 TSLP。

在本發明揭示之另一態樣中，申請專利範圍第 1 項之經單離之抗原結合蛋白含有任一：a.一輕鏈可變功能部位 (variable domain)，含有：i.一選自 A1-A27 之輕鏈 CDR1 序列，ii.一選自 A1-A27 之輕鏈 CDR2 序列，iii.一選自 A1-A27 之輕鏈 CDR3 序列；或 b.一重鏈可變功能部位，含有：i.一選自 A1-A27 之重鏈 CDR1 序列，ii.一選自 A1-A27 之重鏈 CDR2 序列，以及 iii.一選自 A1-A27 之重鏈 CDR3 序列；或 c.(a)之輕鏈可變功能部位以及 (b)之重鏈可變功能部位。

在另一態樣中，經單離之抗原結合蛋白含有任一：a.一輕鏈可變功能部位序列，選自：i.胺基酸，具有序列至少 80%相同於選自 L1-L27 之輕鏈可變功能部位序列，ii.一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸序列至少 80%相同於編碼 L1-L27 之輕鏈可變功能部位序列之多核苷酸序列，iii.一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸，其於中度嚴格條件 (moderately stringent conditions) 下雜化至由 L1-L27 之輕鏈可變功能部位序列組成之多核苷酸的互補體；b.一重鏈可變功能部位序列，選自：i.一胺基酸序列，其至少 80%相同於 H1-H27 之一重鏈可變功能部位序列，ii.一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸序列，其至少 80%相同於編碼 H1-H27 之一重鏈可變功能部位序列之多核苷酸序列，iii.一胺基酸序列

是編碼自一多核苷酸，其於中度嚴格條件下雜化至由 H1-H27 之一重鏈可變功能部位序列組成之多核苷酸的互補體；或 c.(a)之輕鏈可變功能部位以及(b)之重鏈可變功能部位，其中該抗原結合蛋白專一結合至 TSLP。

在另一態樣中，本發明揭示之經單離之抗原結合蛋白含有任一：a.一選自 L1-L27 輕鏈之可變功能部位序列；b.一選自 H1-H27 之重鏈可變功能部位序列；或 c. (a)之輕鏈可變功能部位以及(b)之重鏈可變功能部位，其中抗原結合蛋白專一結合至 TSLP。

在另一態樣中，經單離之結合蛋白含有選自 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13.1H13、L13.2H13、L14.1H14、L14.2H14、L15.1H15、L15.2H15、L16.1H16、L16.2H16、L17H17、L18.1H18、L18.2H18、L19.1H19、L19.2H19、L20.1H20、L20.2H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、以及 L27H27 之一輕鏈可變功能部位序列以及一重鏈可變功能部位序列。

在另一態樣中，經單離之抗原結合蛋白含有一結合蛋白，其以實質相同如選自 A2、A3、A4 及 A5 之參考抗體的 Kd 結合至 TSLP。在另一態樣中，經單離之抗原結合蛋白含有一結合蛋白，根據初代細胞(primary cell)OPG 分析，其以相同如選自 A2、A3、A4 或 A5 之參考抗體的 IC50 抑制 TSLP 活性。

又在另一態樣中，經單離之抗原結合蛋白與參考抗體交

又競爭結合 TSLP。在另一態樣中，經單離之抗原結合蛋白與參考抗體，例如 A2、A4、A5、A6、A7、A10、A21、A23 或 A26 結合相同的抗原決定基(epitope)。

在一態樣，經單離之抗原結合蛋白是選自人類抗體，人類化抗體，嵌合型抗體(chimeric antibody)，單株抗體，多株抗體，重組抗體，結合抗原之抗體片段，單鏈抗體，雙鏈抗體(diabody)，三鏈抗體(triabody)，四鏈抗體(tetrabody)，Fab 片段，F(a')_x 片段，功能部位抗體，IgD 抗體，IgE 抗體，IgM 抗體，IgG1 抗體，IgG2 抗體，IgG3 抗體，IgG4 抗體，以及具有至少一突變於樞紐區(hinge region)以緩和形成內部-H 鏈二硫鍵傾向之 IgG4 抗體。

也提供一種經單離之核酸分子，含有編碼輕鏈可變功能部位、重鏈可變功能部位、或二者之多核苷酸序列。在一具體例中，多核苷酸含有一輕鏈可變序列 L1-L27 及/或一重鏈可變序列 H1-H27，或二者。

也提供者為含有本發明所揭示多核苷酸之載體。在一具體例中，載體是表現載體。也提供者為含有載體之宿主細胞。也提供者為能產生本發明之抗原結合蛋白的融合瘤。也提供者為一種製造抗原結合蛋白之方法，包括在使宿主細胞表現抗原結合蛋白之條件下培養宿主細胞。

也提供者為一種含有本發明之抗原結合蛋白之醫藥組成物。在一具體例中，醫藥組成物含有人類抗體。也提供者為一種於有此治療需要之患者治療與 TSLP 有關的發炎性疾病之方法，包括對患者投與治療有效量之組成物。在一具體

例中，發炎性疾病是過敏性氣喘、過敏性鼻及鼻竇炎、過敏性結膜炎或異位性皮膚炎。也提供者為一種於有此治療需要之患者治療與 TSLP 有關的纖維化疾病，包括對患者投與治療有效量之組成物。在一具體例中，纖維化疾病是硬皮症 (scleroderma)、間質性肺病、原發性肺纖維化疾病、慢性 B 或 C 型肝炎產生之纖維化、放射線誘發之纖維化、以及傷口癒合產生之纖維化。

【實施方式】

本發明之詳細說明

本發明是關於抗原結合劑，包括專一結合至細胞激素：人類胸腺基質淋巴細胞生成素 (TSLP) 之抗原結合蛋白，包括抑制 TSLP 結合及傳訊息之抗原結合蛋白，例如拮抗性 TSLP 抗體，抗體片段以及抗體衍生物。抗原結合劑可用於抑制或阻斷 TSLP 結合至其受體 (receptor)，以及用於治療發炎性疾病，纖維化疾病以及其他有關之疾病。

本發明進一步提供有關結合至 TSLP 之抗原結合蛋白的組成物、套組及方法。也提供者為核酸分子及其衍生物與片段，含有編碼結合至 TSLP 的全部或部分多胜肽之多核苷酸序列，例如編碼全部或部分抗-TSLP 抗體、抗體片段或抗體衍生物的核酸。本發明進一步提供含有此等核酸之載體及質體，以及含有此等核酸及/或載體與質體之細胞或細胞株。所提供之方法包括例如製造、確認或單離結合至人類 TSLP 之抗原結合蛋白 (例如抗-TSLP 抗體) 之方法，決定一抗原結合蛋白是否結合至 TSLP 之方法，製造組成物 (例如含有

結合至 TSLP 之抗原結合蛋白之醫藥組成物)之方法，以及對患者投與一結合至 TSLP 之抗原結合蛋白之方法(例如治療由 TSLP 仲介之疾病以及活體內(*in vivo*)或活體外(*in vitro*)調整與 TSLP 傳訊息有關聯之生物活性之方法)。

TSLP

胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)是指一種四個 α -螺旋束第 I 型細胞激素，其為 IL-2 家族的成員之一、但最緊密地與 IL-7 有關聯。細胞激素是對某些刺激反應所分泌之低分子量的調節性蛋白質，其作用於目標細胞成員的受體上。細胞激素調節各種細胞反應。細胞激素通常被敘述於參考文獻例如 Cytokines, A. Mire-Sluis and R. Thorne, ed., Academic Press, New York (1998)。

TSLP 最初是選殖自老鼠胸腺基質細胞株(Sims et al J. Exp. Med 192 (5), 671-680 (2000))，並發現能支持早期 B 及 T 細胞發育。人類 TSLP 是後來被選殖並發現具有胺基酸序列 43% 相同於老鼠同系物(homolog)(Quentmeier et al. Leukemia 15, 1286-1292 (2001)，以及美國專利第 6,555,520 號，其併入文中作為參考)。人類 TSLP 的多核苷酸及胺基酸序列分別描述於 SEQ ID NO: 1 及 2。已發現 TSLP 以低親和力結合至來自造血素(hematopoietin)受體家族，稱為 TSLP 受體(TSLPR)的受體鏈，其敘述於美國專利申請第 09/895,945 號(公開號 2002/0068323)(SEQ ID NO: 3 及 4)。編碼人類 TSLPR 之多核苷酸序列描述於本申請案之 SEQ ID NO: 3，以及胺基酸序列描述於本申請案之 SEQ ID NO: 4。TSLPR 的可溶性功能

部位約在 SEQ ID NO: 4 的胺基酸 25 至 231。TSLP 以高親和力結合至 TSLPR 與介白素 7 受體 α (IL-7R α) 之異種二聚體複合物 (Park et al., J. Exp. Med 192:5 (2000), 美國專利申請第 09/895,945 號, 美國公開號 2002/0068323)。IL-7 受體 α 之序列示於美國專利第 5,264,416 號的第 2 圖, 其併入文中作為參考。IL-7 受體 α 可溶性功能部位的序列是美國專利第 5,264,416 號第 2 圖之胺基酸 1 至 219。

文種使用之用語“TSLP 多胜肽”是指可作為免疫原之各種形式之 TSLP。這些包括表現於修飾形式之 TSLP, 其中已透過胺基酸序列修飾移除弗林切割位置 (furin cleavage site), 如 PCT 專利申請案公開號 WO 03/032898 所述。經修飾 TSLP 保留活性, 但全長序列更易表現於哺乳動物細胞, 例如 CHO 細胞。TSLP 多胜肽之實例包括 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 373 及 SEQ ID NO: 375。

此外, 舉例而言, 長尾獼猴 (cynomolgus) TSLP 已被確認並示於下列實施例 1 及提出於 SEQ ID NO: 380。

TSLP 是產生於人類上皮細胞, 包括皮膚、支氣管、氣管及呼吸道上皮細胞, 角質細胞 (keratinocyte), 基質及肥大細胞, 平滑肌細胞, 以及肺與皮膚纖維母細胞 (dermal fibroblasts), 經由定量 mRNA 分析測定 (Soumelis et al, Nature Immunol. 3 (7) 673-680 (2002))。老鼠及人類 TSLP 二者皆涉及促進過敏性發炎作用。

表 1

蛋白質名稱	物種	同義字	基因庫 (或專利申請案)	登錄號碼
TSLP	人類 (Homo sapiens)	胸腺基質淋巴細胞生成素蛋白	GenBank/ 美國專利第 6555520 號之 SEQ ID NO: 2	AAK67490/
經修飾 TSLP	人類	胸腺基質淋巴細胞生成素	WO 03/032898 之 SEQ ID NOS: 10, 12, 14, 16, 17, 18 of	
TSLP	小鼠 (Mus musculus)	胸腺基質衍生之淋巴 細胞生成素 (Thymic stroma derived lymphopoietin; Thymic stromal derived lymphopoietin)	GenBank	AAF81677
TSLPR	人類	細胞激素受體-like 2 (CRL2) ; IL-XR ; 胸 腺基質淋巴細胞生成 素蛋白受體	US 2002/0068323 之 SEQ ID NO: 5	
TSLPR	小鼠	類細胞激素受體-因子 2 ; 第 I 型細胞激素受 體 δ 1 ; 類細胞激素受 體-分子 2(CRLM-2) ; 胸腺基質淋巴細胞生 成素蛋白受體	GenBank, SWISSPROT	Q8CII9
IL-7R	人類	介白素-7 受體	GenBank/ 美國專利第 5264416 號	NM_002185

TSLP 活性

TSLP 活性包括表現人類 TSLPR 之 BAF 細胞 (BAF/HTR) 的增殖，如敘述於 PCT 專利申請案公開號 WO 03/032898。BAF/HTR 生物分析利用老鼠先 B 淋巴細胞 (pro B lymphocyte) 細胞株，其已經人類 TSLP 受體轉染。BAF/HTR 細胞生長是依賴 huTSLP，並對添加於測試樣本的活性 huTSLP 反應而增殖。培育期間後，經由添加 Alamar Blue 染劑 I 或氘化胸腺核苷 (tritiated thymidine) 測量細胞增殖。增殖亦可使用市售套組測量，例如 CYQUANT 細胞增殖分析

套組 (Invitrogen)。

對於 huTSLP 活性的另外分析法包括，例如分析測量經由 TSLP 誘發人類骨髓的 T 細胞生長，如美國專利第 6,555,520 號所述。額外的 TSLP 活性是有能力活化 STAT5，參考如 Levin et al., J. Immunol. 162:677-683(1999)及 PCT 專利申請 WO 03/032898 所述。

額外的分析法包括自初代人類單核球及樹突細胞以 TSLP 誘發 CCL17/TARC 產生，如美國專利申請案公開號 2006/0039910(序號 11/205,909)所述。

可用於測量 TSLP 活性之以細胞為基礎的分析法說明於下列實施例。這些包括上述之 BAF 細胞增殖分析法，以及以下所述測量 TSLP 誘發初代人類樹突細胞之骨保護素 (osteoprotegerin; OPG)產生之初代細胞分析，以及也說明於下之長尾獼猴 (cynomolgus)的週邊血液單核細胞分析法。

TSLP 活性進一步包括活體內活性。這些可於小鼠模式中測量，舉例而言，例如敘述於 Zhou et al., Nat Immunol 6(10), 1047-1053 (2005)以及 Yoo et al., J Exp Med. 202 (4), 541-549 (2005)。舉例而言，在 Ova-氣喘模式中顯示抗-小鼠 TSLP 抗體會減少 BALF 細胞量 (cellularity)及 IL-5 及 IL-13 的 BALF 程度 (Zhou et al)。

定義

使用標準一字母或三字母縮寫表示多核苷酸及多胜肽序列。除非其他指示，每一多胜肽序列具有胺基末端在左以及羧基末端在右；每一單股核酸序列，以及每一雙股核酸序

列的上方股具有 5'末端在左以及 a 3'末端在右。一特殊的多胜肽或多核苷酸序列也能以其如何異於一參考序列來說明敘述。

特定的輕鏈及重鏈可變功能部位表示為：L1(“輕鏈可變功能部位 1”)、H1(“重鏈可變功能部位 1”)等等。含有輕鏈及重鏈的抗體是組合輕鏈的名稱及重鏈可變功能部位的名稱來表示。舉例而言，“L4H7”是表示含有 L4 輕鏈可變功能部位及 H7 重鏈可變功能部位的抗體。

除非其他定義，文中有關本發明所用之科學及技術用語之意義將為所屬技術領域具有一般知識者通常可瞭解者。再者，除非上下文中需要，單數用語將包括複數以及複數用語將包括單數。通常文中所述與細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質及核酸化學與雜化作用(hybridization)有關聯之命名及技術為所屬技術領域熟知且常用者。除非其他指示，本發明之方法及技術通常根據所屬技術領域熟知的慣用方法，以及敘述於本說明書從頭到尾所引用及討論的各種一般的及更專一的參考資料來實施。例如參閱 Sambrook *et al.* Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)以及 Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), 以及 Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), 其併入本文參考。酵素反應及純化技術是根據製造商的說明書實施，就如平常完成於技藝或如文中所述一樣。所用與技術有關之術語以及文中所述分析化學、

合成有機化學、及藥學和醫藥化學之實驗室常規及技術為所屬技術領域熟知且常用者。標準技術能用於化學合成，化學分析，醫藥製備，配方，及傳送，以及病患的治療。

除非其他指示，將理解以下用語具有下列意義：用語“經單離之分子”(其中該分子例如是一多胜肽，多核苷酸或抗體)是一分子憑藉其起源(origin)或根源(source)的衍生而為：(1)與附有其天然狀態之天然相關的成分無牽連，(2)實質上不含來自相同物種之其他分子，(3)經由不同物種的細胞表現，或(4)不出現於自然。因此，化學合成或在不同於其自然產生之細胞的細胞株統中合成之分子，將是“經單離”自其天然相關的成分。分子亦可使用技藝熟知的純化技術單離成為實質上無天然相關的成分。分子純度或同質性可以許多技藝熟知的方法分析。舉例而言，多胜肽樣品的純度可使用技藝熟知的技術使用聚丙烯醯胺凝膠電泳分析並染色凝膠以看見多胜肽。為此目的，使用 HPLC 或技藝熟知用於純化的其他方法可得到較高解析度。

用語“TSLP 抑制劑”及“TSLP 拮抗劑”可交互使用。每一分子為可察覺地抑制 TSLP 傳訊息。由 TSLP 抑制劑引起之抑制不需完全，只要使用分析法可偵測即可。舉例而言，以細胞為基礎之分析法敘述於下實施例 4，舉例說明可用於測定 TSLP 傳訊息抑制作用。

用語“胜肽”、“多胜肽”及“蛋白質”各指含有兩個或兩個以上胺基酸殘基以胜肽鍵彼此連結之分子。這些用語包含例如天然及人造蛋白質，蛋白質片段及蛋白質序列的多胜肽類

似物(例如突變蛋白,變異體,以及接合蛋白(fusion protein)),以及轉譯後或其他共價或非共價、經修飾蛋白質。胜肽、多胜肽或蛋白質可為單體或多體。

文中使用之用語“多胜肽片段”是指相較於對應之全長蛋白質,具有胺基末端及/或羧基末端刪除之多胜肽。片段例如能為至少5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、50、70、80、90、100、150或200個胺基酸長度。片段也能為例如至多1,000、750、500、250、200、175、150、125、100、90、80、70、60、50、40、30、20、15、14、13、12、11、或10個胺基酸長度。片段能進一步在其一或兩末端含有一個或一個以上額外的胺基酸,例如來自不同天然存在之蛋白質(例如Fc或白胺酸拉鍊結構(leucine zipper)功能部位)或人造胺基酸序列(例如人造連接體序列(artificial linker sequence)或標籤蛋白)之胺基酸序列。

本發明之多胜肽包括已於任何方式及為任何理由經修飾之多胜肽,例如為使其:(1)降低對蛋白水解的感受性,(2)降低對氧化的感受性,(3)改變對形成之蛋白質複合體的結合親和力,(4)改變結合親和力,以及(4)給予或修飾其他物理化學或功能性特性。類似物包括多胜肽的突變蛋白。舉例而言,單一或多胺基酸取代(例如,保留性胺基酸取代)可製作於天然存在之序列(例如,在形成分子間接觸之功能部位外側之部分多胜肽)。“保留性胺基酸取代”是沒有實質改變親代序列的結構特徵(例如,置換的胺基酸應不易毀壞存在於親代序列的螺旋,或瓦解親代序列特徵或其功能性所需之

其他種二級結構)。技藝辯認多胜肽二級及三級結構之實例敘述於 *Proteins, Structures and Molecular Principles*(Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); *Introduction to Protein Structure* (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991)); 以及 Thornton *et al.* *Nature* 354:105 (1991), 這些皆併入本文參考。

多胜肽之“變異體”含有胺基酸序列中一個或一個以上胺基酸殘基是插入、刪除自及/或取代進入相對於另一多胜肽序列的胺基酸序列。本發明之變異體包括接合蛋白質。文中所述之抗體變異體也包括加工處理所產生者。此等變異體包括具有一、二、三、四、五、六、七、八、九、十個或以上額外胺基酸於輕鏈或重鏈的 N-末端者，例如由於效能差的訊息序列切割。此等變異體也包括從輕鏈或重鏈的 N-或 C-末端遺失一個或以上胺基酸者。

多胜肽之“衍生物”是已經過化學修飾，例如經由接合到另一化學部分(moiety)如聚乙二醇、白蛋白(例如人類血清白蛋白)、磷酸化及糖化之多胜肽(例如抗體)。除非其他指示，用語“抗體”除含有兩全長重鏈及兩全長輕鏈之抗體以外，包括其衍生物、變異體、片段及突變蛋白，其實例敘述於下。

根據本發明揭示之“抗原結合蛋白”是一種蛋白質，能結合至抗原，以及可有一支架(scaffold)或骨架(framework)部分能使結合抗原之部分採取促進該抗原結合蛋白結合至抗原之構形。在一具體例中，本發明之抗原結合蛋白含有至少一個 CDR。抗原結合蛋白的實例包括抗體、抗體片段(例如，抗體之結合抗原部分)、抗體衍生物及抗體類似物。該抗原

結合蛋白能含有，例如另一蛋白質支架或具有移植之 CDRs 或 CDR 衍生物之人造支架。此等支架包括但不限為衍生自抗體之支架(例如含有突變導入以穩定該抗原結合蛋白三維結構)以及完全合成之支架(例如含有一生物可容性聚合物)。例如參閱 Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1: 121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20: 639-654。此外，能使用胜肽抗體擬態物(“PAMs”)，以及依據抗體擬態物利用纖維網蛋白成分作為支架之支架。

抗原結合蛋白能具有，例如天然存在之免疫球蛋白的結構。“免疫球蛋白”是四聚體分子。天然存在之免疫球蛋白中，每一四聚體由相同兩對多肽鏈所組成，每對具有一“輕”鏈(約 25 kDa)及一“重”鏈(約 50-70 kDa)。每一鏈的胺基末端部分包括一個主要負責抗原辨認之約 100 至 110 個或以上胺基酸的可變區域(variable region)。每一鏈之羧基末端部分定義為主要負責效應功能之恆定區域(constant region)。人類輕鏈分類為 κ 及 λ 輕鏈。重鏈分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 、或 ϵ ，並分別定義為抗體之同型物 IgM、IgD、IgG、IgA 及 IgE。輕鏈及重鏈中，可變及恆定區域是經由約 12 個或以上之胺基酸的“J”區域連結，以及重鏈也包括約 10 個或以上之胺基酸之“D”區域。概括而言參閱 *Fundamental Immunology* Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))(不限目前其完全併入參考)。每一輕鏈/重鏈對之可變區域形成抗體結合位置，以至一完整的免疫球蛋白具有兩個結合位置。

天然存在之免疫球蛋白鏈之可變區域展現以三個高可

變區域(也稱為互補決定區域或 CDR)連結之相當保留的骨架區域(FR)相同的一般構造。從 N-末端至 C-末端，輕鏈及重鏈二者皆含有功能部位 FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3 及 FR4。胺基酸對每一功能部位之分配是依據 Kabat 等人之定義，於 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991。完整的抗體包括多株抗體，單株抗體，嵌合型抗體，人類化或具有全長重鏈及輕鏈之完全人類抗體。

除非其他具體指定，“抗體”是指一完整的免疫球蛋白或其抗原結合部分可與完整抗體競爭專一結合。抗原結合部分可由重組 DNA 技術或酵素或化學切割完整抗體來製造。抗原結合部分包括，特別是 Fab，Fab'，F(ab')₂，Fv，功能部位抗體(dAbs)，以及互補決定區域(CDR)片段，單鏈抗體(scFv)，雙鏈抗體(diabodies)，三鏈抗體(triabodies)，四鏈抗體(tetrabodies)以及多胜肽，其至少含有足以賦予專一抗原結合至多胜肽之一部分免疫球蛋白。

Fab 片段是具有 V_L，V_H，C_L 及 C_{H1} 功能部位之單價片段；F(ab')₂ 片段是具有兩 Fab 片段在樞紐區以二硫橋連接之二價片段；Fd 片段具有 V_H 及 C_{H1} 功能部位；Fv 片段具有抗體單臂之 V_L 及 V_H 功能部位；以及 dAb 片段具有 V_H 功能部位，V_L 功能部位，或 V_H 或 V_L 功能部位之抗原結合片段(美國專利第 6,846,634，6,696,245 號，美國專利申請案公開號 05/0202512，04/0202995，04/0038291，04/0009507，03/0039958，Ward et al., Nature 341:544-546, 1989)。

單鏈抗體(scFv)是抗體中 V_L 及 V_H 區域透過連接體(linker)(例如, 胺基酸殘基之合成序列)連結以形成連續蛋白質鏈, 其中連接體是長度足夠使蛋白質鏈在其本身摺疊返回並形成單價抗原結合位置(例如參閱 Bird et al., 1988, *Science* 242:423-26 以及 Huston et al., 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-83)。雙鏈抗體(diabodies)是含有兩多胜肽鏈之二價抗體, 其中每一多胜肽鏈含有連接體連結之 V_H 及 V_L 功能部位, 由於連接體太短以致兩功能部位之間無法在相同鏈上配對, 如此使每一功能部位與另一多肽胜鏈上互補的功能部位配對(例如參閱 Holliger et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48 以及 Poljak et al., 1994, *Structure* 2:1121-23)。如果雙鏈抗體(diabody)的兩多胜肽鏈是一樣的, 則其配對產生之雙鏈抗體(diabody)將具有兩個相同抗原結合位置。具有不同序列之多胜肽鏈能用於製造具有兩不同抗原結合位置之雙鏈抗體(diabody)。同樣地, 三鏈抗體(tribodies)及四鏈抗體(tetrabodies)分別為含有三個及四個多胜肽鏈之抗體, 且分別形成三個及四個抗原結合位置, 其能為相同或不同。

所提供抗體之互補決定區域(CDR)及骨架區域(FR)可使用前述 Kabat 等人於 *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991 所述之系統鑑定。一個或一個以上 CDR 可共價或非共價併入分子中以製造一抗原結合蛋白。抗原結合蛋白可併入 CDR(s)作為較大多胜肽鏈的一部分, 可共價連接 CDR(s)到另一多胜肽鏈, 或可非共價併入 CDR(s)。CDRs 容

許該抗原結合蛋白專一結合感興趣的特殊抗原。

抗原結合蛋白可具有一個或一個以上結合位置。若有一個以上結合位置，則結合位置可彼此一樣或可不同。舉例而言，天然存在之人類免疫球蛋白典型具有兩個一樣的結合位置，然而“雙專一性(bispecific)”或“雙功能(bifunctional)”抗體具有兩個不同的結合位置。

用語“人類抗體”包括具有一個或一個以上衍生自人類免疫球蛋白序列之可變及恆定區域之全部抗體。在一具體例中，全部的可變及恆定功能部位(constant domain)是衍生自人類免疫球蛋白序列(完全人類抗體)。這些抗體可以各種方法製備，其實例敘述如下，包括透過以感興趣的抗原免疫小鼠，該小鼠經基因修飾以表現衍生自編碼人類重鏈及/或輕鏈基因之抗體。

人類化抗體具有序列以一個或一個以上胺基酸取代、刪除及/或添加而不同於衍生自非人類物種之抗體的序列，以至當將其投與人類患者時，相較於非人類物種抗體，該人類化抗體較不可能引起免疫反應及/或引起較不嚴重的免疫反應。在一具體例中，非人類物種抗體之重鏈及/或輕鏈骨架及恆定功能部位中某些胺基酸經突變以產生人類化抗體。在另一具體例中，來自人類抗體的恆定功能部位是接合到非人類物種的可變功能部位。在另一具體例中，非人類抗體之一個或一個以上 CDR 序列中一個或一個以上胺基酸殘基是經改變，當將其投與人類患者時以降低可能的非人類抗體免疫原性，其中經改變胺基酸殘基並非抗體免疫專一結合至其抗

原之關鍵者，或對該胺基酸序列所做的改變是保留性改變，以至人類化抗體結合至抗原沒有比非人類抗體結合至該抗原顯著惡化。如何製作人類化抗體之實例可見於美國專利第 6,054,297，5,886,152 及 5,877,293 號。

用語“嵌合型抗體”是指含有一個或一個以上區域來自一抗體以及一個或一個以上區域來自一個或一個以上其他抗體之抗體。在一具體例中，一個或一個以上 CDR 是衍生自人類抗-TSLP 抗體。在另一具體例中，全部 CDR 是衍生自人類抗-TSLP 抗體。在另一具體例中，來自一個以上人類抗-TSLP 抗體之 CDR 是混合及相配於嵌合型抗體。例如，嵌合型抗體可含有來自第一人類抗-TSLP 抗體輕鏈之 CDR1，來自第二人類抗-TSLP 抗體輕鏈之 CDR2 及 CDR3，以及來自第三抗-TSLP 抗體重鏈之 CDR。再者，骨架區域可衍生自相同抗-TSLP 抗體、一種或一種以上不同抗體（例如人類抗體）、或人類化抗體。在嵌合型抗體之一實例中，重鏈及/或輕鏈之一部分是一樣於、同源於(homologous)、或衍生自來自特殊物種之抗體或屬於特殊物種之抗體類型或亞型，而剩餘鏈是一樣於、同源於、或衍生自來自另一物種之抗體或屬於另一抗體類型或亞型。所包括亦為展現所欲生物活性之此等抗體的片段(亦即能專一結合)。

抗體之片段或類似物能經由所屬領域具有通常知識者依照本說明書之教示及使用技藝熟知之技術輕易製備。片段或類似物之較佳胺基-及羧基-末端出現在靠近功能性功能部位的邊界。結構性及功能性功能部位能經由比對核苷酸及

/或胺基酸序列數據與公用或私有之序列資料庫來鑑定之。電腦化之比對方法能用於鑑定出現在其他蛋白質已知結構及/或功能之序列模體(motif)或預料之蛋白質構形功能部位。摺疊為已知三維結構之蛋白質序列的鑑定方法是已知的。參閱，例如 Bowie et al., 1991, Science 253:164。

“CDR 移植之抗體”是一抗體含有一個或一個以上衍生自特殊物種或同型物抗體之 CDR 以及相同或不同物種或同型物之另一抗體的骨架。

“多專一性抗體”是一抗體可辨認一個或一個以上的抗原上之一個以上的抗原決定基(epitope)。此型抗體之亞型是一“雙專一性抗體”，可辨認相同或不同抗原上之兩不同的抗原決定基。

包括抗體之抗原結合蛋白“專一結合”至一抗原(例如 TSLP)，是指其以所測定為 10^{-7} M 或更少 Kd 值(或如下所述對應於 Kb)之高結合親和力結合至該抗原者。

“抗原結合功能部位”、“抗原結合區域”或“抗原結合位置”是抗原結合蛋白的一部分，含有與抗原交互作用及提供該抗原結合蛋白專一性與對抗原之親和力的胺基酸殘基(或其他部分)。對於專一結合至其抗原之抗體，此將包括至少其 CDR 功能部位之一的至少一部分。

兩多核苷酸或兩多胜肽序列之“相同性百分比”是使用 GAP 電腦程式(GCG Wisconsin Package, version 10.3 (Accelrys, San Diego, CA)之一部分)，使用其預設參數經由比對序列來決定。

用語“多核苷酸”、“寡核苷酸”及“核酸”在全文可交互使用且包括 DNA 分子(例如 cDNA 或基因體 DNA)，RNA 分子(例如 mRNA)，使用核苷酸類似物(例如，胜肽核酸及非天然存在之核苷酸類似物)所產生之 DNA 或 RNA 的類似物，及其雜化物(hybrids)。核酸分子能為單股或雙股。在一具體例中，本發明之核酸分子含有編碼本發明抗體或其片段、衍生物、突變蛋白或變異體之連續的開放譯讀架(open reading frame)。

如果兩單股多核苷酸的序列在平行反方向能對齊(aligned)以至一多核苷酸中每一核苷酸在其互補核苷酸位於另一多核苷酸之對面，無間隔導入且在任一序列的 5'或 3'末端無未配對核苷酸，則兩單股多核苷酸是彼此“互補”。若兩多核苷酸在中度嚴格條件下(moderately stringent conditions)能雜化到另一者，則一多核苷酸是“互補”於另一多核苷酸。因此，一多核苷酸能互補於非其互補體之另一多核苷酸。

“載體”是一核酸能用於將其連接的另一核酸導入細胞。載體之一類型是“質體”，其是指一線型或環型雙股 DNA 分子，額外的核酸節段能連接(ligate)於其中。載體的另一類型是病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒(replication defective retroviruses)，腺病毒以及腺相關病毒(adeno-associated viruses))，其中額外的 DNA 節段能導入病毒基因體中。某些載體能於其所導入之宿主細胞中自主的複製(例如，含有細菌的複製起點之細菌載體以及附加型哺乳

動物細胞載體(episomal mammalian vectors))。其他載體(例如非附加型哺乳動物細胞載體)隨導入宿主細胞時整合到宿主細胞的基因體，並藉此隨宿主基因體複製。“表現載體”是載體的一種，能指揮所選多核苷酸的表現。

核苷酸序列是“可操作地連接(operably linked)”到一調節序列，若該調節序列影響該核苷酸序列的表現(例如表現的程度、時點或位置)。“調節序列”是一核酸能影響對其可操作地連接之核酸的表現(例如表現的程度、時點或位置)。調節序列，例如能直接在所調節之核酸發揮其作用，或透過一個或一個以上其他分子的作用(例如，結合至調節序列及/或核酸之多胜肽)。調節序列之實例包括啓動子(promoter)，增強子(enhancer)及其他表現控制要素(例如，聚腺苷酸化作用訊息)。進一步之調節序列實例敘述於例如 Goeddel, 1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, CA and Baron *et al.*, 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605 - 06。

“宿主細胞”是能用於表現核酸(例如本發明之核酸)之細胞。宿主細胞能為原核細胞，例如大腸桿菌(*E. coli*)，或能為真核細胞，例如單細胞真核細胞(例如酵母菌或其他真菌)，植物細胞(例如菸草或蕃茄植物細胞)，動物細胞(例如人類細胞，猴子細胞，倉鼠細胞，大鼠細胞，小鼠細胞或昆蟲細胞)或融合瘤。宿主細胞的實例包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株或其衍生物(包括 CHO 品系 DXB-11，其缺乏 DHFR(參閱 Urlaub *et al.*, 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216-20))，生長於無血清培養基之 CHO 細胞株(參閱 Rasmussen *et al.*, 1998,

Cytotechnology 28:31), CS-9 細胞, DXB-11 CHO 細胞的衍生物, 以及 AM-1/D 細胞(敘述於美國專利第 6,210,924 號)。其他 CHO 細胞株包括 CHO-K1(ATCC#CCL-61), EM9(ATCC#CRL-1861), 以及 UV20(ATCC#CRL-1862)。其他宿主細胞的實例包括猴腎細胞 COS-7 細胞株(ATCC CRL 1651)(參閱 Gluzman et al., 1981, Cell 23:175), L 細胞, C127 細胞, 3T3 細胞(ATCC CCL 163), HeLa 細胞, BHK(ATCC CRL 10)細胞株, 衍生自非洲綠猴腎細胞株 CV1(ATCC CCL 70)之 CV1/EBNA 細胞株(參閱 McMahan et al., 1991, EMBO J. 10:2821), 人類胚胎腎細胞例如 293, 293 EBNA 或 MSR 293, 人類表皮 A431 細胞, 人類 Colo205 細胞, 其他轉形之靈長類細胞株, 正常二倍體細胞, 衍生自原始組織活體外培養之細胞株, 原始移植體(primary explants), HL-60, U937, HaK 或 Jurkat 細胞。典型的宿主細胞是經培養細胞, 能經編碼多胜肽之核酸轉形或轉染, 然後該核酸能表現於宿主細胞。“重組宿主細胞”一詞能用於表示一宿主細胞已經由將表現之核酸轉形或轉染。宿主細胞也能是含有核酸之細胞, 該核酸不以所欲程度表現, 除非調節序列導入宿主細胞以至其變得可操作地連接該核酸。須知用語宿主細胞不僅指特定對象細胞, 也指如此細胞之後代或可能的後代。因某些修飾由於例如突變或環境影響可出現於後繼世代, 如此後代實際上可能不相同於親代細胞, 但仍包括在本文使用之用語範圍內。

抗原結合蛋白

在一態樣中, 本發明所揭示者提供抗原結合蛋白, 例如

結合至人類 TSLP 之抗體、抗體片段、抗體衍生物、抗體突變蛋白以及抗體變異體。根據本發明揭示之抗原結合蛋白，包括結合至人類 TSLP 之抗原結合蛋白，並藉此降低 TSLP 活性。例如抗原結合蛋白可干擾 TSLP 結合至其受體，並因此降低 TSLP 活性。

在一具體例中，本發明提供一種抗原結合蛋白，含有一個或一個以上 CDR 序列及不超過 5、4、3、2、1 或 0 胺基酸殘基不同於第 1A-1F 圖或第 2A-2F 圖所示 CDR 序列。

在另一具體例中，至少一抗原結合蛋白 CDR3 序列是來自第 1A-1F 圖或第 2A-2F 圖之序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白的輕鏈 CDR3 序列是來自 A1 至 A27 之一輕鏈序列，以及抗原結合蛋白重鏈 CDR3 序列是來自 A1 至 A27 之一重鏈 CDR3 序列。

在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有 1、2、3、4、或 5 個 CDR 序列各自獨立以 5、4、3、2、1 或 0 個單一胺基酸添加、取代及/或刪除而不同於 A1-A27 之 CDR 序列。示範性抗原結合蛋白 A1-A27 的輕鏈 CDR 及示範性抗原結合蛋白 A1-A27 的重鏈 CDR 序列分別示於第 1A-1F 圖或第 2A-2F 圖。所示亦為編碼該 CDR 之胺基酸序列的多核苷酸序列。此外，CDR 序列的共有序列 (consensus sequences) 提供如下。

CDR 共有序列

可變輕鏈 CDRs
組 1a

LC CDR1 共有

							X ₁					X ₂				
A16.1	R	S	S	Q	S	L	V	Y	S	D	G	N	T	Y	L	N
A18.1							V					N				
A13.1							V					D				
A19.1							V					D				
A20.1							V					D				
A14.1							V					N				
A15.1							I					N				

R S S Q S L X₁ Y S D G X₂ T Y L N (SEQ ID NO : 246)

X₁ 為 V (纈胺酸)殘基或 I (異白胺酸)殘基，
X₂ 為 N (天冬醯胺酸)殘基或 D (天冬)胺酸殘基；

LC CDR2 共有

				X ₃			
A16.1	K	V	S	Y	W	D	S
A18.1				Y			
A13.1				N			
A19.1				N			
A20.1				N			
A14.1				N			
A15.1				N			

K V S X₃ W D S (SEQ ID NO: 247)

X₃ 為 Y (酪胺酸)殘基或 N (天冬醯胺酸)殘基；

LC CDR3 共有

A16.1	M	Q	G	T	H	W	P	P	A
A18.1									
A13.1									
A19.1									
A20.1									
A14.1									
A15.1									

M Q G T H W P P A (SEQ ID NO: 248)

組 Ib

LC CDR1 共有

					X ₄	X ₅					
A13.2	R	A	S	Q	G	L	S	S	W	L	A
A14.2					G	L					
A19.2					G	L					
A20.2					G	L					
A16.2					S	L					

A18.2 S L
A15.2 G I

RASQX₄X₅SSWLA (SEQ ID NO: 249)
X₄ 為 G (甘 胺 酸)殘 基 或 S (絲 胺 酸)殘 基 ；
X₅ 為 L (白 胺 酸)殘 基 或 I (異 白 胺 酸)殘 基 ；

LC CDR2 共有

	X ₆	X ₇					
A13.2	N	T	S	S	L	Q	S
A14.2	N	T					
A19.2	N	T					
A20.2	N	T					
A16.2	N	A					
A18.2	N	A					
A15.2	T	T					

X₆X₇SSLQS (SEQ ID NO: 250)
X₆ 為 N (天 冬 醯 胺 酸)殘 基 或 T (酰 胺 酸)殘 基 ；
X₇ 為 T(酰 胺 酸)殘 基 或 A (丙 胺 酸)殘 基 ；

LC CDR3 共有

				X ₈					
A13.2	Q	Q	A	N	S	F	P	L	T
A14.2				N					
A19.2				N					
A20.2				N					
A16.2				N					
A18.2				N					
A15.2				D					

QQAX₈SFPLT (SEQ ID NO: 251)
X₈ 為 N (天 冬 醯 胺 酸)殘 基 或 D (天 冬 胺 酸)殘 基 ；

組 2
LC CDR1 共有

A6	S	G	D	K	L	G	D	K	Y	A	C
A8											

SGDKLGDKYAC (SEQ ID NO: 15)

LC CDR2 共有

A6	Q	D	X	K	R	P	S
A8			N				

QDX₉KRPS (SEQ ID NO: 252)
X₉ 為 K (離胺酸)殘基或 N (天冬醯胺酸)殘基；

LC CDR3 共有
A6 Q A W D S S T V V
A8

QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)

組 3
LC CDR1 共有
A3 T G S S S N I G A G F D V H
A4

TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)

LC CDR2 共有
A3 D N N N R P S
A4

DNNNRPS (SEQ ID NO: 57)

LC CDR3 共有
A3 Q S Y D S N L S G S I V V
A4

QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102)

可變重鏈 CDRS

組 1
HC CDR1 共有
 X₁₀
A13 S Y G M H
A14 S
A19 S
A20 S
A16 N
A18 N
A15 N

X₁₀YGMH (SEQ ID NO: 253)

X₁₀ 為 S (絲胺酸)或 N (天冬醯胺酸)殘基；

HC CDR2 共有

				X ₁₁													
A13	V	I	W	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
A14				Y													
A19				Y													
A20				Y													
A16				Y													
A18				Y													
A15				F													

VIWX₁₁DGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 254)

X₁₁ 為 Y (酪胺酸)殘基或 F (苯丙胺酸)殘基。

HC CDR3 共有

					X ₁₂							X ₁₃					
A13	G	G	G	I	P	V	A	D	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V	
A14					P							Y					
A19					P							Y					
A20					P							Y					
A16					A							Y					
A18					A							Y					
A15					A							F					

GGGIX₁₂VADYYX₁₃YGMDV (SEQ ID NO: 255)

X₁₂ 為 P (脯胺酸)殘基或 A (丙胺酸)殘基；

X₁₃ 為 Y (酪胺酸)殘基或 F (苯丙胺酸)殘基。

組 2

HC CDR1 共有

A6	S	Y	G	I	H
A8					

SYGIH (SEQ ID NO: 147)

HC CDR2 共有

								X ₁₄									
A6	V	I	S	Y	D	G	S	Y	K	Y	Y	A	D	S	V	K	G
A8								N									

VISYDGSX₁₄KYYADSVKG (SEQ ID NO: 256)

X₁₄ 為 Y (酪胺酸)或 N (天冬醯胺酸)殘基。

HC CDR3 共有

A6 G D S W N D R L N Y Y F Y D M D V
A8

GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)

組 3

HC CDR1 共有

	X ₁₅	X ₁₆		X ₁₇	
A3	D	Y	Y	M	Y
A4	G	D			H

X₁₅X₁₆YMX₁₇ (SEQ ID NO: 257)

X₁₅ 為 D (天冬胺酸)或 G (甘胺酸)殘基 ;
X₁₆ 為 Y (酪胺酸)或 D (天冬胺酸)殘基 ;
X₁₇ 為 Y (酪胺酸)或 H (組胺酸)殘基 。

HC CDR2 共有

									X ₁₈	X ₁₉	X ₂₀						
A3	W	I	N	P	N	S	G	G	T	N	Y	V	Q	K	F	Q	G
A4											H	A	R				

WINPNSGGTNX₁₈X₁₉X₂₀KFQG (SEQ ID NO: 258)

X₁₈ 為 Y (酪胺酸)或 H (組胺酸)殘基 ;
X₁₉ 為 V (纈胺酸)或 A (丙胺酸)殘基 ;
X₂₀ 為 Q (麩醯胺酸)或 R (精胺酸)殘基 。

HC CDR3 共有

		X ₂₁		X ₂₂							X ₂₃	
A3	D	G	G	S	S	G	W	P	L	F	A	Y
A4		R		T							D	

(SEQ ID NO: 259)

X₂₁ 為 G (甘胺酸)或 R (精胺酸)殘基 ;
X₂₂ 為 S (絲胺酸)或 T (酥胺酸)殘基 ;
X₂₃ 為 A (丙胺酸)或 D (天冬胺酸)殘基 。

以下表 2 分別提供編碼可變重鏈功能部位(H#)及可變輕鏈功能部位(L#)之核酸(DNA)序列，以及示範性 TSLP 抗原結合蛋白 A1-A27 可變重鏈及可變輕鏈功能部位之胺基酸序列。各可變功能部位的 CDR1、2 及 3 是連續從每一序列

的開始到結束。骨架 (Fr) 區域劃底線。各可變功能部位之骨架 1、2、3 及 4 是連續從每一序列的開始到結束 (例如在每一序列中序列的第一底線部分是 Fr1，第二是 Fr2，第三是 Fr3 以及最後是 Fr4)。

表 2

H1 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTATATTACTGTGCGAGTCTAGTGGGAGCTACCAACTACTACGGTATGGACGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

(SEQ ID NO: 260)

H1 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVROAPGKGLEWVAVIWYDG
SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCASLVGATNYYGMDVW
GQGTTVTVSS

(SEQ ID NO: 261)

L1 DNA

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCA
GGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCA
GAAGCCAGGACAGGCCCTGTACTTGTCTCTCTGGTAAAACTACCGGCCCTCA
GGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCAT
CACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTACTGTAACTCCCGGGACAGA
AGTGGTAACCATCTGGTGTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

(SEQ ID NO: 262)

L1 蛋白質

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVISGKNYRPSGIPD
RFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDRSGNHLVFGGGTKLTVL

(SEQ ID NO: 263)

H2 DNA

GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGTCGTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTTTACCATGCACTGGGTC
CGTCAAGCTCCGGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCTCTTATTAGTTGGGATGGTGG
TAGCACATACTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACA
GCAAAAACTCCCTGTATATGCAAATGAACAGTCTGAGAACTGAGGACAGCGCCTT

GTATTACTGTGCAAGAGGTCCTTACTACTACTTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCA
AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 264)

H2 蛋白質

EVQLVESGGV VVQPGGSLRLSCAASGFTFDDFTMHVVRQAPGKGLEWVSLISWDGG
STYYADSVKGRFTISRDN SKNSLYMQMNSLRTE DSALYYCARGPYYYFYGM DVWGQ
GTTVT VSS (SEQ ID NO: 265)

L2 DNA

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCA
GGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAACCTATTATGCAAGCTGGTACCAGCA
GAAGCCAGGACAGGCCCTTATACTTGTCATCTCTGATAAAAACAACCGGCCCTCAG
GGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCATC
ACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTA ACTCCCGGGACAGCA
GTGATAACCATCTAGTGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 266)

L2 蛋白質

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRTYYASWYQOKPGQAPILVISDKNNRPSGIPD
RFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSDNHLVVFGGG TKLTVL
(SEQ ID NO: 267)

H3 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG
AAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTATATGTACTGGGT
GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCCTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAGT
GGTGGCACAACTATGTACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACA
CGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGATGAGATCCGACGACACGGC
CGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCCTCTTTGCCTACT
GGGGCCTGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 268)

H3 蛋白質

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYMYWVRQAPGQGPEWMGWINPN
SGGTNYVQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRMRSDDTAVYYCARDGGSSGWPLFAY
WLGTLTVSS (SEQ ID NO: 269)

L3 DNA

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTTTGATGTACACTGG
TACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCCAA ACTCCTCATCTATGATAACAACAATCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC
TGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTAT
GACAGCAACCTGAGTGGTTCGATTGTGGTTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACC

GTCCTA (SEQ ID NO: 270)

L3 蛋白質

QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPS
GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSNLSGSIVVFEGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 271)

H4 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG
AAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACATCTTCACCGGCGACTATATGCACTGGGT
GCGACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTGGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAG
TGGTGGCACAACCATGCACGGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGA
CACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACG
GCCGTGTATTACTGTGTGAGAGATAGGGGTACCAGTGGCTGGCCACTCTTTGACTA
TTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 272)

H4 蛋白質

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFTGDYMHVVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNHARKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCVRDRGTSGWPLFDYW
GQGTTLTVSS (SEQ ID NO: 273)

L4 DNA

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTTTGATGTGCACTGG
TACCAGCTGCTTCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTTTGATAACAACAATCG
CCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC
TGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTAT
GACAGCAACCTGAGTGGTTCGATTGTGGTATTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACC
GTCCTA (SEQ ID NO: 274)

L4 蛋白質

QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQLLPGTAPKLLIFDNNRPSG
VPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSNLSGSIVVFEGGGTKLTVL (SEQ
ID NO: 275)

H5 DNA

CAGATGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGAACCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCACCAGAGACA
ATTCCAAGAACACTCTGAATCTGAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC
TGTGTATTACTGTGCGAGAGCCCCCTCAGTGGGAGCTAGTTCATGAAGCTTTTGATAT
CTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 360)

H5 蛋白質

QMQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTERTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG
SNKHYSVKGRTITRDNSKNTLNLMNSLRAEDTAVYYCARAPQWELVHEAFDI
WGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 361)

L5 DNA

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCA
GGATTACCTGTGGGGGAAACAACCTTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAGCA
GAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCCTCAT
GGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATC
AGCAGGGGGCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTA
GTAGTGATCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ ID NO:
362)

L5 蛋白質

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNLGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSWI
PERFSGSNSGNTATLTISRGEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 363)

H6 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAATTTTCAGTAGCTATGGCATTCACTGGGTC
CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAA
GTTATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAT
TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTG
TGTATTACTGTGCGAGAGGGGACTCCTGGAACGACAGATTAACTACTACTTCTAC
GATATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 276)

H6 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSY
KYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLMNSLRAEDTAVYYCARGDSWNDRLNYYFYD
MDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 277)

L6 DNA

TCCTATGAGCTGACTCAGGCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCA
GCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAG
AAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAAGAAGCGGCCCTCAG
GGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATC
AGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCA
GCACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 278)

L6 蛋白質

SYELTQAPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGQSPVLVIYQDKKRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 279)

H7 DNA

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTG
TCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAG
CTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTGGGTTCATCCATTAC
AGTGGGACCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTTCGACTTACCCTATCAGTAGA
CACGTCTAAGAGCCAGTTCTCCCTGAAGCTGAAGTCTGTGACTGCCGCGGACACG
GCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAAGTTGGCAGCTCGTCGGGTAAGTGGTTCGACC
CCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 280)

H7 蛋白質

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGFIHYSGT
TYYNPSLKSRLTSLVDTSKSQFSLKLSVTAADTAVYYCAREVGSSSGNWFDPWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 281)

L7 DNA

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCA
GCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAG
AAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGGTGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAG
GGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGGAACACAGCCACTTTGACCATC
AGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCA
CCACTGCGATATTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
 (SEQ ID NO: 282)

L7 蛋白質

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQOKPGQSPVVVIYQDNKRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSTTAIFGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 283)

H8 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATTCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGACTCCTGGAACGACAGATTAACTACTACTTCTA
CGATATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 284)

H8 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGIHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN
KYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDSWNDRLNYYFYD
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 285)

L8 DNA

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCA
GCAACACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTGCTGGTATCAGCAG
AAGCCAGGCCAGTCCCCTGTACTGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGG
GATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTTTGACCATCA
GCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAG
CACTGTGGTATTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 286)

L8 蛋白質

SYELTOPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDNKRPSGIPE
RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 287)

H9 DNA

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATATACCTTCAATAGCTATGGCATGCACTGGGTC
CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAA
GTAATACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACATTT
CCAAGAACAACCTCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGT
GTATTACTGTGCGAGAGAGGTTCCGGGCGTATAGCAGTGGCTGGTACGCCGCCTTTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 288)

H9 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYTFNSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG
SNTYYADSVKGRFTISRDISKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVRAYSSGWYAAFD
YWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 289)

L9 DNA

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCA
GGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAATCTTTTATGCAAACCTGGTACCAGCA
GAAGCCAGGACAGGCCCTGTAGTTGTCTTCTATGGTAAAAACAACCGGCCCTCA
GGGATCCCAGACCGATTCTCTGGCTCCAGCTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCAT
CACTGCGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTATTGTAACCTCCCGGGACAGC
AGTGGTAACCATGTGGTATTTTCGGCGGAGGGACCACGCTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 290)

L9 蛋白質

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRIFYANWYQOKPGQAPVVVFYGKNNRPSGIP
DRFSGSSSGNTASLTITAAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFEGGGTTLTVL
 (SEQ ID NO: 291)

H10 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAACGTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAGTAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC
GTGTATTACTGTGCGAGAGTAAGAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCGCCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 292)

H10 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCATSGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VIWYDGS
SKYYADSVKGRFTISRDN
SKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCAR
VRSGSYYEQYYYGM
DVWGQGT
TVAVSS (SEQ ID NO: 293)

L10 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGCCGGGCAAATCAGTACATTAGCACCTATTTAAATTGGTATCAGCA
GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATTTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTG
GGGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATTTGAGACAGATTTCACTCTCACCATC
AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCTCAGCAGAGCTACACTAC
CCCGATCACCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
 (SEQ ID NO: 294)

L10 蛋白質

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQYISTYLNWYQOKPGKAPKVLIIYAASSLQSGV
PSRFS
SGSFETDFTLT
ISSLPEDFATYYCQ
QSYTTPITFGQ
TRLEIK
 (SEQ ID NO: 295)

H11 DNA

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTATAGCATGAACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTTCATACATTAGTGGTCGTACT
AGTAGCGTATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TGCCAAGA
ACTCACTGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAAGTGGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTCTG
GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 296)

H11 蛋白質

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISGRTSS
VYYADSVKGRFTISRDNALNSLYLHMNSLRDEDTAVYYCARS
QGTITVTVSS (SEQ ID NO: 297)

L11 DNA

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG
CCCCCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAGCTCCAACAATAAGAA
CTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACT
GGACATCCACCCGGGAAGGCGGGGTCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGG
GACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATT
ACTGTCAGCAGTATTTTACTACTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGG
AGATCAAA (SEQ ID NO: 298)

L11 蛋白質

DIVMTQSPDSLAVSLGERAPINCKSSQSVLNSSNNKNYLA
WYQQKPGQPPKLLIYWTS
TREGGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYFTTPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 299)

H12 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGCAGCCACTGCTATAGATTACTACTCCTACGGT
ATGGACGTCTGGGGCCTAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 300)

H12 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VIWYDG
SNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGAATAIDYYYSYGM
DVWGLGTTVTVSS (SEQ ID NO: 301)

L12 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGTAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
GGAAACCAGGAAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATACTGCATCCAGTTTGCAAAGT
GGGGTCCCATCACGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCAT
CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTCTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTGACAGTT
TCCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
(SEQ ID NO: 302)

L12 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQRKPGKAPKFLIYTASSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCQQADSFPPLTFGGGKVEIK
 (SEQ ID NO: 303)

H13 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 304)

H13 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADY
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 305)

L13.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACT
TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT
TCTAACTGGGACTCTGGGGTCCCATACAGATTCAGCGGCAGTGGGTTCAGGCACTG
ATTTACACTGCAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGC
ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT
AAA (SEQ ID NO: 306)

L13.1 蛋白質

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS
WDSGVPYRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK (SEQ
 ID NO: 307)

L13.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGAAAG
TGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTAGTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGT
TTCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
 (SEQ ID NO: 308)

L13.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFSLTISSLOPEDFASYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
 (SEQ ID NO: 309)

H14 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 304)

H14 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVA
SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADY
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 305)

L14.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAAACACCTACT
TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT
TCTAACTGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCATTGGGTCAGGCACTG
ACTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTACTACTG
CATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGAT
TAAA (SEQ ID NO: 310)

L14.1 蛋白質

DVVMQTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS
WDSGVPDRFSGIGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK
 (SEQ ID NO: 311)

L14.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAG
TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGT
TTCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
 (SEQ ID NO: 312)

L14.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGLSSWLAWYQOKPGKAPKLLMYNTSSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFSLTISSLOPEDFASYCQQANSFPLTFGGGKVEIK
 (SEQ ID NO: 309)

H15 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAAGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCCCCCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAATGGGTGGCAGTTATATGGTTTGATGGA
AGTAATAAATACTATGCGGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TCCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTTCTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 313)

H15 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFPFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVA
VIWFDG
SNKYYADSVKGRFTISRDNPKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYFYG
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 314)

L15.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAGTGATGGAAACACTTACTT
GAATTGGTTTCAACAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTTT
CTAACTGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTGA
TTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCA
TGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA
AA (SEQ ID NO: 315)

L15.1 蛋白質

DVVMQTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS
N
WDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK (SEQ
 ID NO: 316)

L15.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATTACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGACCTATACTACATCCAGTTTGCAAAG
TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCTACTTACTTTTGTCAACAGGCTGACAGT
TTCCCTCTCACTTTTCGGCGGGGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 317)

L15.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKVLTYTTSSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFLTITSSLOPEDFATYFCQQADSFPLTFGGGKVEIK
 (SEQ ID NO: 318)

H16 DNA

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 319)

H16 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDG
SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYYYG
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 320)

L16.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACT
TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT
TCTTACTGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAAGCACTG
ATTTCACTGAAAATCAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC
ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT
AAA (SEQ ID NO: 321)

L16.1 蛋白質

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS
YWD SGVPDRFSGSGSSTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK
 (SEQ ID NO: 322)

L16.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACTCCTGCTCCATAATGCATCCAGTTTGCAAAG
TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTCTACTCTACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGTAAATTACTATTGTCAACAGGCTAACAGT
TTCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAGGGTGGAGATCAAA
 (SEQ ID NO: 323)

L16.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQSLSSWLAWYQQKPGKAPKLLLHNASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLOPEDFVNYYCQQANSFPLTFGGGTRVEIK
 (SEQ ID NO: 324)

H17 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTA
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTAAGTAGTTATGGCATGCTCTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTTTATGGTTTGATGGA
AGTTATAAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGATAGTACAACTATGGCCCACTTTGACTACTGGGGCCA
GGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 325)

H17 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMLWVRQAPGKGLEWVAVLWFDG
SYKNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSTTMAHFDYWGO
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 326)

L17 DNA

CAGACTGTGGTGACCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCCTGGAGGGACAGTCA
CACTCACTTGTGGCTTGA ACTCTGGCTCAGTCTCTACTAGTTACTTCCCCAGCTGGT
ACCAGCAGACCCCAGGCCAGGCTCCACGCACGCTCATCTACAGCACAAACAGTCG
CTCTTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTTGGGAACAAAGCTGCCC
TCACCATCACGGGGGGCCAGGCAGATGATGAATCTGATTATTACTGTGTGCTGTATA
TGGGTAGAGGCATTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (SEQ
 ID NO: 327)

L17 蛋白質

QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCGLNSGSVSTSYFPSWYQQTPGQAPRTLIYSTNSRSSG
VPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDES DYCVLYMGRGIWVFEGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 328)

H18 DNA

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 319)

H18 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG
SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGGGIAVADYYYYG
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 320)

L18.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACT
TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT
TCTTACTGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTG
ATTTACACTGAAAATCAGTAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGC
ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATC
AAA (SEQ ID NO: 329)

L18.1 蛋白質

DVVM TQSPLSLPVT LGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQORPGQSPRRLIYKVS
YWD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK
 (SEQ ID NO: 330)

L18.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGCTCTATAATGCATCCAGTTTGCAAAGT
GGGGCCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCAT
CAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGTAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTT
TCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAGGGTGGAGATCAAA
 (SEQ ID NO: 331)

L18.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQSLSSWLAWYQQKPGKAPKLLLYNASSLQSG
APSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVITYYCQQANSFPLTFGGGTRVEIK
 (SEQ ID NO: 332)

H19 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
 (SEQ ID NO: 304)

H19 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG
SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYG
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 305)

L19.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACT
TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT
TCTAACTGGGACTCTGGGGTCCCATAACAGATTCAGCGGCAGTGGGTTCAGGCACTG
ATTTACACTGCAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTACTACTGC
ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT
AAA (SEQ ID NO: 306)

L19.1 蛋白質

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSN
WDSGVPYRFSSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK (SEQ
ID NO: 307)

L19.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAG
TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGT
TTCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
(SEQ ID NO: 308)

L19.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSG
VPSRFSSGSGTDFSLTISSLPEDFASYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 309)

H20 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 304)

H20 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG
SNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGGIPVADYYYYG
MDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 305)

L20.1 DNA

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGC
CTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAGTGATGGAGACACCTACT
TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGGTT
TCTAACTGGGACTCTGGGGTCCCATACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTG
ATTTACACTGCAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATTACTACTGC
ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATT
AAA (SEQ ID NO: 306)

L20.1 蛋白質

DVVMQTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGDTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVS
WDSGVPYRFSGSGSGTDFTLQISRVEAEDVGIYYCMQGTHWPPAFGQGRLEIK (SEQ
ID NO: 307)

L20.2 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCCCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
CACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC
AGAAACCAGGGAAAGCCCCCAAGCTCCTGATGTATAACACATCCAGTTTGCAAAG
TGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAGTCTCACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAAGTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGT
TTCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
(SEQ ID NO: 333)

L20.2 蛋白質

DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGLSSWLAWYQQKPGKAPKLLMYNTSSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFSLTISSLQPEDFASYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 309)

H21 DNA

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTC
CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCAATTAGTGGTAGTGGTG
GAAGTACACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC
GTATATTACTGTGCGAAAGATCTCAACTGGGGAGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGG
GACAATGGTACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 334)

H21 蛋白質

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
THYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLNWGAFDIWGQGT
MTVTVSS (SEQ ID NO: 335)

L21 DNA

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCA
CCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATTGGGGCGGGTTATGTTGTACATTGG
TACCAGCAGCTTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGACCAATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCC
TGGCCATCACTGGACTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAAAGCATGG
GATAACAGCCTGAATGCTCAAGGGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC
CTA (SEQ ID NO: 336)

L21 蛋白質

QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYVVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPS
GVPDQFSGSKSGTSASLAITGLQSEDEADYYCKAWDNSLNAQGVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 337)

H22 DNA

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGCACAGCCGGGGGGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGGCTCTGGATTCTCCTTTAGAGGCTATGTCATGACTTGGGTC
CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGAATTAGTGGTAGTGGTG
GTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTGTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC
CGTATATTACTGTGCGAAAGGAGACAGCTCGAACTACTACTCCGGTATGGACGTCT
GGGGCCAAGGGACCACGGTCATCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 338)

H22 蛋白質

EVQLLESGGGLAQPGGSLRLSCAGSGFSFRGYVMTWVRQAPGKGLEWVSGISGSGG
STYYADSVKGRFTISRDN SKNTLCLQMNSLRAEDTAVYYCAKGDSSNYYSGMDVWG
QGTTVIVSS (SEQ ID NO: 339)

L22 DNA

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG
CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACTCAACAATAAGAAC
TACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTG
GGCTTCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTGAGTGGCAGCGGGTCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAATTTATTA
CTGTCAGCAATTTTATGGTCCTCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAA (SEQ ID NO: 340)

L22 蛋白質

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLA
WYQQKPGQPPKLLIYWAS

TRESGVPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAIYYCQQFYGPPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 341)

H23 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTG
AAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGT
GCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTAACAAT
GGTGGCACAACTATGGACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGAC
ACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGG
CCGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAAGTGAACGACGATGCTTTTGATATCTGGGGC
CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 342)

H23 蛋白質

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPN
NGGTNYGQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGNWNDDAFDIWG
QGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 343)

L23 DNA

TCCTATGAGCTGACTCAGTCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCA
GCATCACCTGTTCTGGTGATAAATTGGGGGATAAATTTGCTTTCTGGTATCAGCAGA
AGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCTGGTCATCTATCAAGATAGCAAGCGGCCCTCAGG
GATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCA
GCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAG
CGCCGGGGGGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 344)

L23 蛋白質

SYELTQSPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKFAFWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPE
RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSAGGVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 345)

H24 DNA

CAGGTGCAACTGGAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGA
AGTAATAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAATGGGGTTTACTATGGTTCGGGGAGCCCTCTACTACGGT
ATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 346)

H24 蛋白質

QVQLEESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDG

SNKYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYCARMGFTMVRGALYYG
MDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 347)

L24 DNA

TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCCTTGGGACAGACAGTCA
GGATCACATGCCAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATCATGCAAGCTGGTACCAGCA
GAAGCCAGGACAGGCCCTGTACTTGTCATCTATGGTGAAAACAACCGGCCCTCA
GGGATCCCAGACCGATTCTCTGACTCCAGTTCAGGAAACACAGCTTCCTTGACCAT
CACTGGGGCTCAGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTATTGTAATTATCGGGACAACA
GTGGTAACCATCTGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 348)

L24 蛋白質

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYHASWYQOKPGQAPVLVIYGENNRPSGIP
DRFSDSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNYRDN SGNHLVFEGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 349)

H25 DNA

GAGGTGCAGCTGTTGGAATCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTC
CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTCGTAGTGGA
GTACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAAT
TCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG
TATATTACTGTGTGGAACCGAGATATTTGACTGGTTATTAGGCGACTGGGGCCAGG
GAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 350)

H25 蛋白質

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISRSGST
TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLRAEDTAVYYC VEPYFDWLLGDWGQGT
LTVTVSS (SEQ ID NO: 351)

L25 DNA

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGG
CCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAACTCCAACAATAAGAAC
TACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTG
GGCTTCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGGTCTGGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAGGATGTGGCAATTTATTA
CTGTCAGCAATTTTATGGTCCTCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAA
ATCAAA (SEQ ID NO: 340)

L25 蛋白質

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYNSNNKNYLAWYQOKPGQPPKLLIYWAS
TRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAIYYCQFYG PPLTFGGGTKVEIK (SEQ

ID NO: 341)

H26 DNA

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTG
AGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGT
CCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTAAATGGTATGAAGGA
AGTAATAAATACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAATGAACAGTCTGAGAGGCGAGGATACGGCT
GTGTATTACTGTGCGAGAGGCGCCACGACTACGGTGACTTCTACTACGGTATGGA
CGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 352)

H26 蛋白質

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVKWYEG
SNKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARGAHDYGDFYYGM
DVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 353)

L26 DNA

TCCTATGAACTGACTCAGCCAGCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGATAGCCAG
CATCACCTGCTCTGGAGATAATTTGGGGGATAAATATATTTGCTGGTATCAGCAGAA
GCCAGGCCAGTCCCCTGTGCGGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCTCAGGG
ATCCCTGAGCGTTTCTCTGGCTCCAATTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAG
CGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGCAGC
ACTGTGGTATTTCTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
(SEQ ID NO: 354)

L26 蛋白質

SYELTPASVSVSPGQIASITCSGDN LGDKYICWYQQKPGQSPVRVIYQDNKRPSGIPE
RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTVVFGGGTKLTVL
(SEQ ID NO: 355)

H27 DNA

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGA
GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTC
CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTATAGTGGCG
GTAGCACATACTACGCAGGCTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA
TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC
GTATATTACTGTGCGAAAGATCGGGAGGGAGCGACTTGGTACTACGGTATGGACGT
CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 356)

H27 蛋白質

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISYSGGS
TYYAGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDREGATWYYGMDVW
QGQTTVTVSS (SEQ ID NO: 357)

L27 DNA

TCCTATGAACTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCCA
GCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGAAAGCTATGCTTGCTGGTATCAGCAG
AAGCCAGGCCAGTCCCCTGTACTGGTCATCTATCAAGATTACAAGCGGCCCTCAGG
GATCCCTGAGCGCTTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCA
GCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGGGACAGAAG
TACTGTACTATTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
 (SEQ ID NO: 358)

L27 蛋白質

SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGESYACWYQQKPGQSPVLVIYQDYKRPSGIPE
RFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDRSTVLFGGGTKLTVL
 (SEQ ID NO: 359)

本發明抗原結合蛋白之特別具體例含有一個或一個以上胺基酸序列相同於一個或一個以上 CDR 的胺基酸序列，以及可進一步含有一個或一個以上上述舉例說明之 FR。在一具體例中，抗原結合蛋白含有一上述舉例說明之輕鏈 CDR1 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白含有一上述舉例說明之輕鏈 CDR2 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白含有一上述舉例說明之輕鏈 CDR3 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白含有一上述舉例說明之重鏈 CDR1 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白含有一上述舉例說明之重鏈 CDR2 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白含有一上述舉例說明之重鏈 CDR3 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之輕鏈 FR1 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之輕鏈 FR2 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之輕鏈 FR3 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之輕鏈 FR4 序列。在另一具體例

中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之重鏈 FR1 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之重鏈 FR2 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之重鏈 FR3 序列。在另一具體例中，抗原結合蛋白進一步含有一上述舉例說明之重鏈 FR4 序列。

在一具體例中，本發明揭示提供一種抗原結合蛋白，含有一輕鏈可變功能部位所含有之胺基酸序列只有 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 個殘基不同於選自由 L1 至 L27 所組群組之輕鏈可變功能部位的序列，其中各個此等序列差異獨立為一個胺基酸殘基的刪除、插入或取代。在另一具體例中，輕鏈可變功能部位含有胺基酸序列為至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 相同於選自由 L1-L27 所組群組之輕鏈可變功能部位的序列。在另一具體例中，輕鏈可變功能部位含有一胺基酸序列是編碼自一核苷酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 相同於一核苷酸序列，其編碼選自由 L1-L27 所組群組之輕鏈可變功能部位。在另一具體例中，輕鏈可變功能部位含有一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸，其於中度嚴格條件下雜化至編碼選自由 L1-L27 所組群組之輕鏈可變功能部位之多核苷酸的互補體。在另一具體例中，輕鏈可變功能部位含有一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸，其於高度嚴格條件下雜化至 L1-L27 之輕鏈多核苷酸的互補體。

在另一具體例中，本發明提供一種抗原結合蛋白，含有

一重鏈可變功能部位所含有之胺基酸序列只有 15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1 或 0 個殘基不同於選自由 H1 至 H27 所組群組之重鏈可變功能部位的序列，其中各個此等序列差異獨立為一個胺基酸殘基的刪除、插入或取代。在另一具體例中，重鏈可變功能部位含有胺基酸序列為至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 相同於選自由 H1-H27 所組群組之重鏈可變功能部位的序列。在另一具體例中，重鏈可變功能部位含有一胺基酸序列是編碼自一核苷酸序列至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97% 或 99% 相同於一核苷酸序列，其編碼選自由 H1-H27 所組群組之重鏈可變功能部位。在另一具體例中，重鏈可變功能部位含有一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸，其於中度嚴格條件下雜化至編碼選自由 H1-H27 所組群組之重鏈可變功能部位之多核苷酸的互補體。在另一具體例中，重鏈可變功能部位含有一胺基酸序列是編碼自一多核苷酸，其於高度嚴格條件下雜化至 H1-H27 之重鏈多核苷酸的互補體。

在一些具體例中，以上表 2 所提供之兩輕鏈與單一重鏈結合，確認為例如 L-12.1、L-12.2 等。這些改變的輕鏈各與單一重鏈配對。在這些具體例中，輕鏈及重鏈組合可如下所述分析，並可篩選可提供較大 TSLP 中和活性之輕鏈及重鏈組合。

額外的具體例包括含有 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13H13、L14H14、L15H15、L16H16、L17H17、L18H18、

L19H19、L20H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26 及 L27H27 組合之抗原結合蛋白。

本發明之抗原結合蛋白(例如抗體，抗體片段及抗體衍生物)可進一步含有技藝已知的任何恆定區域。輕鏈恆定區域能為，例如 κ -或 λ -型輕鏈恆定區域，例如，人類 κ -或 λ -型輕鏈恆定區域。重鏈恆定區域能為，例如 α -、 δ -、 ϵ -、 γ -或 μ -型重鏈恆定區域，例如人類 α -、 δ -、 ϵ -、 γ -或 μ -型重鏈恆定區域。在一具體例中，該輕鏈或重鏈恆定區域是天然存在之恆定區域的片段，衍生物，變異體，或突變蛋白。

在一具體例中，抗原結合蛋白含有 IgG，例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。

從感興趣抗體衍生不同亞型或同型物抗體的技術是已知的，亦即，亞型交換(subclass switching)。因此例如 IgG 抗體可衍生自 IgM 抗體，反之亦然。此等技術使新抗體的製備具有所給抗體(親代抗體)之抗原結合特性，但也展現與抗體同型物或不同於親代抗體之亞型有關之生物特性。可運用重組 DNA 技術。編碼特殊抗體多胜肽之經選殖 DNA 可用於此等程序中，例如，編碼所欲同型物抗體恆定功能部位之 DNA。亦參閱 Lantto *et al.*, 2002, Methods Mol. Biol. 178:303-16。

在一具體例中，本發明之抗原結合蛋白含有 IgG1 重鏈恆定功能部位或 IgG1 重鏈功能部位之片段。在一具體例中，本發明之抗原結合蛋白進一步含有恆定輕鏈 κ -或 λ 功能部位或此等之片段。輕鏈恆定區域及編碼他們的多核苷酸提供於下表 3。在另一具體例中，本發明之抗原結合蛋白進一

步含有一重鏈恆定功能部位或其片段，例如示於以下表 3 之 IgG2 重鏈恆定區域。

編碼恆定重鏈及恆定輕鏈功能部位之核酸 (DNA)，以及重鏈及輕鏈功能部位之胺基酸序列提供於下。λ 可變功能部位能接合至 λ 恆定功能部位，以及 κ 可變功能部位接合至 κ 恆定功能部位。

表 3

IgG2 重鏈恆定功能部位 DNA (SEQ ID NO: 364)

gctagcaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcggcc
ctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctggtgaactcaggcgctctgaccagcg
gcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgcctcca
gcaacttcggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaaacaccaaggtggacaagacag
ttgagcgcaaattgtgtgtcgagtgtccaccgtgtccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttctcttcc
ccccaaaaccaagacacctcatgatctcccggaccttgaggtcacgtgcgtgggtgggtgacgtgagcca
cgaagaccccgagggtccagttcaactgggtacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaagacaaagccacg
ggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtgggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactgggtgaacggc
aaggagtacaagtgaagggtctccaacaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaaacaaa
gggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgtcccccattccgggaggagatgaccaagaaccaggtcag
cctgacctgcctgggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccgga
gaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctgg
acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacac
gcagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga

IgG2 重鏈恆定功能部位蛋白質 (SEQ ID NO: 365)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCC
VECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQQDWLNGKEYKCKVSN
KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK*

κ 輕 鏈 恆 定 功 能 部 位 DNA (SEQ ID NO: 366)

cgtacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgt
gtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtgggaaggtggataacgccctccaatcgggta
actcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg
agcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtc
acaaagagcttcaacaggggagagtgtag

κ 輕 鏈 恆 定 功 能 部 位 蛋 白 質 (SEQ ID NO: 367)

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC*

λ 輕 鏈 恆 定 功 能 部 位 DNA (SEQ ID NO: 368)

ggccaaccgaaagcggcgccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggcca
cactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagcccggt
caaggcgggagtgaggaccaccacacctccaaacaaagcaacaacaagtagcgggccagcagctatctga

gcctgacgcctgagcagtgggaagtccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtg
gagaagacagtggcccctacagaatgttcataag

λ 輕鏈恆定功能部位蛋白質 (SEQ ID NO: 369)

GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAG
VETTTPSKQSNKYYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPT
ECS*

本發明之抗原結合蛋白包括那些含有例如具有所欲同型物 (例如 IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE 及 IgD) 及其 Fab 或 F(ab')₂ 片段之可變功能部位組合 L1H1、L2H2、L3H3、L4H4、L5H5、L6H6、L7H7、L8H8、L9H9、L10H10、L11H11、L12H12、L13.1H13、L13.2H13、L14.1H14、L14.2H14、L15.1H15、L15.2H15、L16.1H16、L16.2H16、L17H17、L18.1H18、L18.2H18、L19.1H19、L19.2H19、L20.1H20、L20.2H20、L21H21、L22H22、L23H23、L24H24、L25H25、L26H26、以及 L27H27。再者，若 IgG4 為所欲，其亦可視需要導入點突變於樞紐區，如 Bloom *et al.*, 1997, Protein Science 6:407 所述，併入本文參考) 以減輕能導致 IgG4 抗體異源性之內部-H 鏈二硫鍵形成的傾向。

抗體及抗體片段

文中使用之用語“抗體”是指一完整的抗體，或其抗原結合片段，如本文定義段落所述。抗體可包括一完整抗體分子 (包括多株、單株、嵌合型、人類化或具有全長重鏈及/或

輕鏈之人類形式)，或包括其抗原結合片段。抗體片段包括 $F(ab')_2$ 、Fab、Fab'、Fv、Fc 及 Fd 片段，且能被併入單一功能部位抗體、單價抗體、單鏈抗體、大型抗體(maxibodies)、微型抗體(minibodies)、胞內抗體(intrabodies)、雙鏈抗體(diabodies)、三鏈抗體(triabodies)、四鏈抗體(tetrabodies)、v-NAR 及 bis-scFv(例如參閱 Hollinger and Hudson, 2005, Nature Biotechnology, 23, 9, 1126-1136)。抗體多胜肽也揭示於美國專利第 6,703,199 號，包括纖維網蛋白(fibronectin)多胜肽單鏈抗體。其他抗體多胜肽也揭示於美國專利公開號 2005/0238646，其為單鏈多胜肽。單價抗體片段揭示於美國專利公開號 20050227324。

衍生自抗體的抗原片段可獲自，例如經由抗體的蛋白水解，例如依據慣用方法之整個抗體的胃蛋白酶或木瓜蛋白酶分解。經由實施例，以胃蛋白酶經由酵素切割抗體能產生抗體片段而提供稱為 $F(ab')_2$ 之 5S 片段。使用硫基還原劑進一步切割此片段能產生 3.5S Fab'單價片段。可選擇地，能使用二硫連接之切割所產生硫氫基(sulfhydryl group)用之阻斷基來進行切割反應。另外，使用木瓜蛋白酶之酵素切割直接產生兩單價 Fab 片段及一 Fc 片段。這些方法例如說明於 Goldenberg 之美國專利第 4,331,647 號，Nisonoff et al., Arch. Biochem. Biophys. 89:230, 1960; Porter, Biochem. J. 73:119, 1959; Edelman et al., in Methods in Enzymology 1:422 (Academic Press 1967)，以及 Andrews, S.M. and Titus, J.A. in Current Protocols in Immunology (Coligan J.E., et al., eds), John Wiley & Sons, New York (2003), pages 2.8.1-2.8.10 and

2.10A.1-2.10A.5。切割抗體之其他方法，例如分開重鏈以形成單價輕鏈片段(Fd)，亦可使用片段的進一步切割或其他酵素、化學或基因技術，只要該片段結合至能被完整抗體辯認之抗原。

抗體片段亦可為任何合成或基因工程蛋白質。舉例而言，抗體片段包括由輕鏈可變區域構成之經單離片段；由重鏈及輕鏈可變區域構成之“Fv”片段；重組單鏈多胜肽分子，其中輕鏈及重鏈可變區域由胜肽連接體連結(scFv 蛋白質)。

抗體片段的另一形式是一胜肽，含有一個或一個以上抗體之互補決定區域(CDRs)。CDR(也稱為“最小識別單元”或“高可變區域”)可經由構築編碼感興趣 CDR 之多核苷酸來獲得。此等多核苷酸之製備，例如經由使用聚合酶鏈鎖反應合成可變區域，使用產抗體細胞之 mRNA 為模板(參閱，例如 Larrick et al., *Methods: A Companion to Methods in Enzymology* 2:106, 1991; Courtenay-Luck, “Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies,” in *Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application*, Ritter et al. (eds.), page 166 (Cambridge University Press 1995); 以及 Ward et al., “Genetic Manipulation and Expression of Antibodies,” in *Monoclonal Antibodies: Principles and Applications*, Birch et al., (eds.), page 137 (Wiley-Liss, Inc. 1995))。

如此在一具體例中，結合劑含有至少一個如文中所述之 CDR。結合劑可含有至少二、三、四、五或六個如文中所述之 CDR。結合劑進一步含有至少一文中所述抗體之可變區域功能部位。可變區域功能部位可為任何大小或胺基酸組成

物，且通常含有至少一個 CDR 序列負責結合至 TSLP，例如文中特別說明之重鏈 CDR1、CDR2、CDR3 及 / 或輕鏈 CDR，且其鄰接至或同一讀架 (in frame) 於一個或一個以上骨架序列。在一般條件下，可變 (V) 區域功能部位可為免疫球蛋白重鏈 (V_H) 及 / 或輕鏈 (V_L) 可變功能部位的任何適當排列。因此舉例而言，V 區域功能部位可為單體以及為 V_H 或 V_L 功能部位，其能如下所述以親和力至少等於 $1 \times 10^{-7} M$ 或更少獨立結合人類。此外，V 區域功能部位可為二聚體以及包含 V_H-V_H 、 V_H-V_L 或 V_L-V_L 二聚體。V 區域二聚體含有可非共價結合之至少一 V_H 以及至少一 V_L 鏈 (以下稱為 F_v)。視需要鏈亦可直接共價偶合，例如透過兩可變功能部位間之二硫鍵或透過連接體 (例如胜肽連接體) 形成單鏈 $F_v(scFV)$ 。

可變區域功能部位可為任何天然存在之可變功能部位或其改造版。經由改造版意指已利用重組 DNA 改造技術創造之一可變區域功能部位。此等改造例如包括從一專一抗體可變區域經由插入、刪除或改變於或至專一抗體的胺基酸序列所創造者。特別實例包括經改造可變區域功能部位，含有至少一個 CDR 及可選擇有來自第一抗體之一個或一個以上骨架胺基酸以及來自第二抗體的剩餘可變區域功能部位。

可變區域功能部位可在 C-末端胺基酸共價附著到至少一其他抗體功能部位或其片段。如此舉例而言，存在於可變區域功能部位的 V_H 功能部位可連接至免疫球蛋白 $CH1$ 功能部位或其片段。同樣地， V_L 功能部位可連接至 C_k 功能部位或其片段。於此方式中，舉例而言抗體可為 Fab 片段，其中

抗原結合功能部位含有關聯的 V_H 及 V_L 功能部位在他們的 C-末端分別共價連接至 $CH1$ 及 C_K 功能部位。 $CH1$ 功能部位可以另外的胺基酸延伸，例如提供一如 Fab' 片段所發現之樞紐區或樞紐區功能部位的一部分，或提供另外的功能部位如抗體 $CH2$ 及 $CH3$ 功能部位。

抗原結合蛋白之衍生物

示於以上第 1A-1F 圖、第 2A-2F 圖以及表 2 之核苷酸序列可經改變，例如經由隨機突變法或指定位置之突變法（例如指定寡核苷酸專一位置之突變法）來製造含有一個或一個以上特定核苷酸取代、刪除或插入之經改變多核苷酸（其係相較於未經突變之多核苷酸）。製造此等改變之技術實例敘述於 Walder et al., 1986, Gene 42:133; Bauer et al. 1985, Gene 37:73; Craik, BioTechniques, January 1985, 12-19; Smith et al., 1981, Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press，以及美國專利第 4,518,584 號及第 4,737,462 號。這些及其他方法能用於製造例如 TSLP 抗原結合蛋白的衍生物，其具有所欲性質，例如相較於非衍生性抗原結合蛋白係增加對 TSLP 之親和力、活動性或專一性，增加活體內或活體外的活性或穩定，或降低活體內副作用。

包括本發明範圍內抗體之抗-TSLP 抗原結合蛋白之其他衍生物，包括抗-TSLP 抗體或其片段與其他蛋白質或多胜肽之共價或聚集共軛物，例如經由表現含有異質多胜肽接合至抗-TSLP 抗體多胜肽 N-末端或 C-末端之重組的接合蛋白。舉例而言，共軛之胜肽可為異質訊息（或前導 (leader)）多胜肽，例如酵母菌 α -因子前導 (α -factor leader)，或胜肽

例如抗原決定基標籤。含抗原結合蛋白之接合蛋白質能含有添加以促進抗原結合蛋白純化或鑑定之胜肽(例如聚-組胺酸)。抗原結合蛋白也能連接到如敘述於 Hopp *et al.*, *Bio/Technology* 6:1204, 1988, 以及美國專利第 5,011,912 號之 FLAG 胜肽。FLAG 胜肽具高度抗原性且提供經專一單株抗體(mAb)可逆地結合之抗原決定基, 能快速分析及易於純化所表現之重組蛋白質。可用於製備接合蛋白質(其中 FLAG 胜肽接合到所給多胜肽)之試劑可獲自市售商品(Sigma, St. Louis, MO)。

含一個或一個以上抗原結合蛋白之寡聚物可運用於作為 TSLP 拮抗劑。寡聚物可為共價連接或非共價連接之二聚體、三聚體、或更高的寡聚物之形式。含有兩個或兩個以上抗原結合蛋白之寡聚物的一實例被預期以同質二聚體使用。其他寡聚物包括異質二聚體、同質三聚體、異質三聚體、同質四聚體, 異質四聚體等等。

一具體例是針對寡聚物, 其含有透過接合到抗原結合蛋白之胜肽部分間共價或非共價交互作用連結之多抗原結合蛋白。此等胜肽可為胜肽連接體(spacers)或具有促進寡聚物化作用之胜肽。白胺酸拉鍊結構及衍生自抗體的某些多胜肽是在能促進附著於抗原結合蛋白的寡聚物化作用之胜肽中, 詳細如下所述。

在特殊具體例中, 寡聚物含有二到四個能結合至 TSLP 之抗原結合蛋白。該寡聚物之抗原結合蛋白可為上述之任何形式, 例如變異體或片段。

在一具體例中，寡聚物是使用衍生自免疫球蛋白之多胜肽製備。含有某些異質多胜肽接合到抗體衍生之多胜肽各種部分(包括 Fc 功能部位)之接合蛋白的製備，已敘述於例如 Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; and Hollenbaugh et al., 1992 “Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins”, in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1 - 10.19.11。

本發明之一具體例是針對經由接合抗-TSLP 抗體至抗體 Fc 區域所產生之含有兩接合蛋白之二聚體。該二聚體之製造能經由例如插入一編碼該接合蛋白質之基因接合體至適當的表現載體，在以重組表現載體轉形之宿主細胞中表現該基因接合體，並使所表現之接合蛋白質裝配更像抗體分子，於是 Fc 部分間形成鏈間二硫鍵以產生二聚體。

文中使用之用語“Fc 多胜肽”包括衍生自抗體 Fc 區域之多胜肽之天然及突變蛋白質形式。也包括含有促進二聚體化之樞紐區之此等多肽的截頭形式(truncated forms)。含有 Fc 部分(以及從其形成之寡聚物)之接合蛋白質提供以親和力色層分析經蛋白質 A 或蛋白質 G 管柱易於純化之優點。

敘述於 PCT 申請號 WO 93/10151(藉此併入參考)之一適當的 Fc 多胜肽，是單鏈多胜肽從人類 IgG1 抗體 Fc 區域之 N-末端樞紐區延伸至天然 C-末端。另一可用 Fc 多胜肽是 Fc 突變蛋白質，敘述於美國專利第 5,457,035 號及 Baum et al., 1994, EMBO J. 13:3992-4001。此突變蛋白質之胺基酸序列相同於 WO 公開號 93/10151 所示之天然 Fc 序列，除胺基酸 19 已從 Leu 改為 Ala，胺基酸 20 已從 Leu 改為 Glu，以及胺基酸 22 已

從 Gly 改爲 Ala 除外。突變蛋白質對 Fc 受體展現降低的親和力。

在其他具體例中，抗-TSLP 抗體之重鏈及/或輕鏈的可變部分可替換抗體重鏈及/或輕鏈的可變部分。

此外，寡聚物是含有多抗原結合蛋白及含或不含胜肽連接體(spacer peptides)之接合蛋白質。適宜之胜肽連接體爲美國專利第 4,751,180 及 4,935,233 號所述者

寡聚物抗原結合蛋白之另一製備方法包括使用白胺酸拉鍊結構。白胺酸拉鍊結構功能部位是促進該結構所存在之蛋白質寡聚物化之胜肽。白胺酸拉鍊結構原始於數種 DNA-結合蛋白質中被識別(Landschulz et al., 1988, Science 240:1759)，並自此於各種不同的蛋白質中被發現。已知的白胺酸拉鍊結構爲天然存在之二聚體化或三聚體化之胜肽及其衍生物。適合用於製造可溶寡聚物蛋白質之白胺酸拉鍊結構功能部位的實例敘述於 PCT 申請號 WO 94/10308，以及衍生自肺表面張力蛋白質 D(SPD)之白胺酸拉鍊敘述於 Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191。使用經修飾白胺酸拉鍊結構，使接合至它的異質蛋白質能穩定三聚體化者，敘述於 Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78。在一方法中，將含有抗-TSLP 抗體片段或接合到白胺酸拉鍊結構胜肽之衍生物的重組接合蛋白質表現於適當宿主細胞中，且從培養的上清液回收可溶性寡聚物抗-TSLP 抗體片段或其形成之衍生物。

如文中所述，抗體含有至少一 CDR。舉例而言，一個或一個以上 CDR 可併入已知的抗體骨架區域(IgG1, IgG2 等

等)，或共軛至適宜的運載體(vehicle)以增強其半衰期。適宜的運載體包括但不限於Fc、聚乙二醇(PEG)、白蛋白、運鐵蛋白(transferrin)等等。這些及其他適宜的運載體為技藝已知。此等經共軛CDR胜肽可為單體、二聚體、四聚體或其他形式。在一具體例中，一個或一個以上水溶性聚合物結合在結合劑的一個或一個以上專一位置，例如結合在胺基終端。

在某些較佳具體例中，抗體含有一種或一種以上水可溶性聚合物附著體，包括但不限於聚乙二醇、聚氧乙烯醇或聚丙二醇。例如參閱美國專利號4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192及4,179,337。在某些具體例中，衍生物結合劑含有一種或一種以上單甲氧基-聚乙二醇、葡聚糖、纖維素或其他碳水化合物-系聚合物、聚-(N-乙烯吡咯酮)-聚乙二醇、聚丙二醇同質聚合物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇類(例如甘油)及聚乙烯醇類以及此等聚合物之混合物。在某些具體例中，一種或一種以上水可溶性聚合物是隨機附著於一個或一個以上側鏈。在某些具體例中，PEG能作用以改善一結合劑如抗體的治療能力。特定此等方法討論於美國專利第6,133,426號，其於任何目的併入本文參考。

應知本發明之抗體可具有至少一個胺基酸取代、刪除或添加，但該抗體仍保留結合專一性。因此，對抗體結構之修飾包含於本發明範圍內。這些可包括保守或非保守胺基酸取代，但未破壞抗體的人類TSLP結合能力。保守胺基酸取代

可包含非天然存在的胺基酸殘基，其通常經由化學胜肽合成併入而非經由生物系統合成併入。這些包括擬肽(peptidomimetics)及胺基酸部分的其他反向或顛倒形式。保守胺基酸代亦可包括以標準殘基取代天然胺基酸殘基，以至於在該胺基酸殘基位置對極性或電荷具有些微或無作用。非保守取代可包括將一種類的胺基酸和胺基酸擬物(mimetics)成員交換為具不同物理性質(例如大小，極性，疏水性，電荷)之另一種類的成員。此等經取代殘基可導入同源於非人類抗體之人類抗體的區域，或導入該分子的非同源區域。

再者，熟悉該項技藝者可製造含有單一胺基酸取代在每一所欲胺基酸殘基之測試變異體。然後使用熟悉該項技藝者已知的活性分析法篩選這些變異體。此等變異體能用於收集有關之適宜變異體的資訊。舉例而言，若發現改變一特定胺基酸殘基會造成破壞、不欲地降低或不適當的活性，則避免具此改變的變異體。換言之，依據此等例行實驗所收集之資訊，熟悉該項技藝者能輕易決定胺基酸位置，其應避免單獨的或組合其他突變之進一步取代。

熟悉該項技藝者能使用熟知技術決定本文中所述之適宜的多胜肽變異體。在某些具體例中，熟悉該項技藝者經由對準不認為對活性具重要性之區域，可確認能改變但未破壞活性之分子的適宜範圍。在某些具體例中，熟悉該項技藝者也能確認類似多胜肽間是保守的分子殘基及一部分。在某些具體例中，連可能對生物活性或結構是重要之區域可進行保守胺基酸取代而未破壞生物活性或對多胜肽結構無不利影

響。

此外，熟悉該項技藝者能檢閱結構-功能研究，確認類似多胜肽中對活性或結構是重要的殘基。鑑於如此比較，能預料蛋白質中胺基酸殘基的重要性，而該胺基酸殘基對應於類似蛋白質中對活性或結構是重要的胺基酸殘基。熟悉該項技藝者可選擇化學性類似之胺基酸取代此等經預料之重要胺基酸殘基。

熟悉該項技藝者也能在類似多胜肽中分析有關其結構之 3-次元結構及胺基酸序列。考慮此等資訊，熟悉該項技藝者可預料有關其 3 次元結構之抗體胺基酸殘基的對齊。在某些具體例中，熟悉該項技藝者可選擇對預料將位於蛋白質表面的胺基酸殘基不製造基本的改變，因為此等殘基可能涉及與其他分子的重要相互作用。

已有一些科學刊物致力於二級結構的預測。參閱 Moulton J., Curr. Op. in Biotech., 7(4):422-427 (1996), Chou et al., Biochemistry, 13(2):222-245 (1974); Chou et al., Biochemistry, 113(2):211-222 (1974); Chou et al., Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 47:45-148 (1978); Chou et al., Ann. Rev. Biochem., 47:251-276 以及 Chou et al., Biophys. J., 26:367-384 (1979)。再者，目前可使用電腦程式協助預測二級結構。預測二級結構之一是基於同質性模擬(homology modeling)。舉例而言，具有序列相同性大於 30%或相似度大於 40%之兩多胜肽或蛋白質常具有類似結構拓撲學。近日之蛋白質結構資料庫(PDB)的成長已使二級結構的可預測性提高，包括多胜肽或蛋白質結構中摺疊的可能數量。參閱 Holm et al., Nucl. Acid. Res., 27(1):244-247 (1999)。已提出 (Brenner et al., Curr. Op. Struct.

Biol., 7(3):369-376 (1997)) 所給多胜肽或蛋白質中存有有限的摺疊數量，且一旦結構的關鍵數量已被解決，則結構預測將戲劇性地變得更準確。

預測二級結構之額外方法包括“線程 (threading)” (Jones, D., Curr. Opin. Struct. Biol., 7(3):377-87 (1997); Sippl et al., Structure, 4(1):15-19 (1996))， “ 概 廓 分 析 (profile analysis)” (Bowie et al., Science, 253:164-170 (1991); Gribskov et al., Meth. Enzym., 183:146-159 (1990); Gribskov et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 84(13):4355-4358 (1987)) 以及 “ 進 化 連 接 (evolutionary linkage)” (參閱 Holm， 同上 (1999) 以及 Brenner， 同上 (1997))。

熟悉該項技藝者應知某些蛋白質，例如抗體可經歷各種轉譯後修飾。這些修飾的類型及程度常視用於表現蛋白質之宿主細胞株及培養條件而異。此等修飾可包括糖化作用、甲硫胺酸氧化作用、二酮哌啶形成、天冬胺酸異構化及天冬醯胺酸去醯胺基作用的變化。常見的修飾為因羧基胜肽水解酶作用而失去羧基末端的鹼性殘基 (例如離胺酸或精胺酸) (如 Harris, R.J. Journal of Chromatography 705:129-134, 1995 所述)。

在某些具體例中，抗體的變異體包括糖化作用變異體，其中相較於親代多胜肽的胺基酸序列，糖化位置數及/或類型已經改變。在某些具體例中，變異體含有比天然蛋白質更多或更少的 N-連接之糖化作用位置數。另外，消除此序列的取代作用可移除存在之 N-連接之碳水化合物鏈。也提供重新排列之 N-連接之碳水化合物鏈，其中一個或一個以上 N-連接之糖化作用位置 (通常為那些天然存在者) 被消除並

產生一個或一個以上新的 N-連接之位置。額外較佳之抗體變異體包括半胱胺酸變異體，其中親代胺基酸序列中一個或一個以上半胱胺酸殘基被刪除或被取代以另一胺基酸(例如絲胺酸)。半胱胺酸變異體可用於當抗體必須再摺疊為生物活性構形時，例如單離不溶性包含體(inclusion bodies)之後。半胱胺酸變異體通常具有比天然蛋白質更少的半胱胺酸殘基，且典型具有偶數以使來自未配對半胱胺酸之相互作用最小化。

所欲之胺基酸取代(不論保守或非保守)可由熟悉該項技藝者在需此取代時決定。在某些具體例中，胺基酸取代能用於鑑定文中所述對人類 TSLP 之抗體的重要殘基，或增加或減少這些抗體對人類 TSLP 的親和力。

根據某些具體例，較佳的胺基酸取代為那些可：(1)降低對蛋白水解的感受性，(2)降低對氧化的感受性，(3)改變對形成之蛋白質複合體的結合親和力，(4)改變結合親和力，及/或(4)在此等多胜肽上給予或修飾其他物理化學或功能性特性。根據某些具體例，單一或多胺基酸取代(在特定具體例中，保守胺基酸取代)可製作於天然存在之序列(在特定具體例中，位在形成分子間接觸之功能部位外側之部分多胜肽)。在某些具體例中，保守胺基酸取代通常不會實質改變親代序列的結構特徵(例如置換胺基酸應不會毀壞親代序列存在之螺旋結構，或瓦解親代序列特徵之其他類型二級結構)。技藝辯認的多胜肽二級及三級結構之實例敘述於 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York

(1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991));以及 Thornton et al. Nature 354:105 (1991), 其各併入本文參考。

在某些具體例中，本發明之抗體可與聚合物、脂質或其他部分化學性鍵結。

此外，抗原結合蛋白可含有至少一文中所述 CDR 併入一生物可相容骨架結構。在一實施例中，生物可相容骨架結構含有一多胜肽或其部分足以形成構形穩定的結構支持、或骨架、或支架，其能展現一個或一個以上的胺基酸序列可結合至一位於局部表面區域之抗原(例如 CDR、可變區域等等)。此等結構可為天然存在之多胜肽或多胜肽“摺疊”(一結構模體)，或可具有一個或一個以上修飾，例如相對於天然存在之多胜肽或摺疊之胺基酸的添加、刪除或取代。這些支架能衍生自任何物種(或一種以上物種，例如人類，其他哺乳動物，其他脊椎動物，無脊椎動物，植物，細菌或病毒)的多胜肽。

典型的生物相容性骨架結構是依據除免疫球蛋白功能部位以外的蛋白質支架或骨架。例如，可使用那些依據纖維網蛋白，錨蛋白(ankyrin)，脂質傳載蛋白(lipocalin)，新卡立司達丁(neocarzinostatin)，細胞色素 b，CP1 鋅指(CP1 zinc finger)，PST1，捲曲螺旋(coiled coil)，LACI-D1，Z 功能部位以及澱粉酶抑肽(tendamistat)功能部位(例如參閱 Nygren and Uhlen, 1997, Current Opinion in Structural Biology, 7, 463-469)。

此外，在另一具體例中，熟習該項技藝者應辨認抗原結

合蛋白可包括一個或一個以上具有至少一胺基酸取代之重鏈 CDR1、CDR2、CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3，但該抗體保留非經取代之 CDR 的結合專一性。抗體的非 CDR 部分可為非蛋白質分子，其中結合劑交叉阻斷文中揭示之抗體結合到人類 TSLP 及/或抑制 TSLP 活性。抗體的非 CDR 部分可為非蛋白質分子，其中該抗體以至少一抗體 A1-A27 顯現在競爭結合分析中對人類 TSLP 蛋白質展現類似的結合模式，及/或中和 TSLP 的活性。抗體的非 CDR 部分可由胺基酸組成，其中該抗體是重組結合蛋白質或合成胜肽，以及該重組結合蛋白質於活體外或活體內交叉阻斷文中揭示之抗體結合到人類 TSLP 及/或中和 TSLP 活性。抗體之非 CDR 部分可由胺基酸組成，其中該抗體是一重組抗體，且該重組抗體以至少一抗體 A1-A27 顯現在競爭結合分析中展現對人類 TSLP 多胜肽類似的結合模式，及/或中和 TSLP 活性。

製造抗原結合蛋白，特別是抗體之方法

抗原結合蛋白，例如含有一個或一個以上如文中所述重鏈 CDR1、CDR2、CDR3 及/或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 抗體，可由含有編碼這些序列之 DNA 的宿主細胞表現來獲得。編碼每一 CDR 序列之 DNA 可基於該 CDR 的胺基酸序列來測定，並使用適當寡核苷酸合成技術、指定位置之突變法及聚合酶鏈鎖反應(PCR)技術與任何所欲抗體可變區域骨架及恆定區域 DNA 序列一起合成。編碼可變區域骨架及恆定區域之 DNA，對熟習該項技藝者而言可廣泛地獲自基因序列資料庫如 GenBank®。

額外的具體例包括嵌合型抗體，例如非人類(例如老鼠)單株抗體之人類化形式。此等人類化抗體可由已知技術製備，並將抗體投與到人類時給予降低免疫原性之優點。在一具體例中，人類化單株抗體含有老鼠抗體的可變功能部位(或其抗原結合位置的全部或部分)以及衍生自人類抗體之恆定功能部位。另外，人類化抗體片段可含有老鼠單株抗體之抗原結合位置以及衍生自人類抗體之可變功能部位片段(缺乏抗原結合位置)。製造嵌合型之程序及進一步加工之單株抗體包括那些敘述於 Riechmann et al., 1988, *Nature* 332:323, Liu et al., 1987, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 84:3439, Larrick et al., 1989, *Bio/Technology* 7:934, 以及 Winter et al., 1993, *TIPS* 14:139。在一具體例中，嵌合型抗體是 CDR 移植之抗體。人類化抗體之技術敘述於，例如美國專利第 5,869,619、5,225,539、5,821,337、5,859,205、6,881,557 號，Padlan et al., 1995, *FASEB J.* 9:133-39, 以及 Tamura et al., 2000, *J. Immunol.* 164:1432-41。製造人類化抗體之額外技術例如那些敘述於 Zhang, W., et al., *Molecular Immunology*. 42(12):1445-1451, 2005; Hwang W. et al., *Methods*. 36(1):35-42, 2005; Dall'Acqua WF, et al., *Methods* 36(1):43-60, 2005; 以及 Clark, M., *Immunology Today*. 21(8):397-402, 2000)。

已經研發於非人類動物中產生人類或部分人類抗體之程序。例如，已製備出小鼠中一個或一個以上內生性免疫球蛋白基因轉殖已經由各種方法去活性。人類免疫球蛋白基因已被導入小鼠置換該去活性之小鼠基因。動物製造之抗體合併由導入動物之人類基因物質所編碼的人類免疫球蛋白多肽鏈。在一具體例中，非人類動物，例如基因轉殖小鼠是經 TSLP 蛋白質免疫，例如以至於在該動物產生指定對抗各

種 TSLP 多胜肽之抗體。適當免疫原之實例提供於以下實施例。

製造技術及使用基因轉殖動物製造人類或部分人類抗體之實例敘述於美國專利第 5,814,318、5,569,825 及 5,545,806 號，Davis et al., 2003, Production of human antibodies from transgenic mice in Lo, ed。抗體工程：Methods and Protocols, Humana Press, NJ:191-200, Kellermann et al., 2002, Curr Opin Biotechnol. 13:593-97, Russel et al., 2000, Infect Immun. 68:1820-26, Gallo et al., 2000, Eur J Immun. 30:534-40, Davis et al., 1999, Cancer Metastasis Rev. 18:421-25, Green, 1999, J Immunol Methods. 231:11-23, Jakobovits, 1998, Advanced Drug Delivery Reviews 31:33-42, Green et al., 1998, J Exp Med. 188:483-95, Jakobovits A, 1998, Exp. Opin. Invest. Drugs. 7:607-14, Tsuda et al., 1997, Genomics. 42:413-21, Mendez et al., 1997, Nat Genet. 15:146-56, Jakobovits, 1994, Curr Biol. 4:761-63, Arbones et al., 1994, Immunity. 1:247-60, Green et al., 1994, Nat Genet. 7:13-21, Jakobovits et al., 1993, Nature. 362:255-58, Jakobovits et al., 1993, Proc Natl Acad Sci U S A. 90:2551-55. Chen, J., M. Trounstine, F. W. Alt, F. Young, C. Kurahara, J. Loring, D. Huszar. "Immunoglobulin gene rearrangement in B-cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus." International Immunology 5 (1993): 647-656, Choi et al., 1993, Nature Genetics 4: 117-23, Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14: 845-51, Harding et al., 1995, Annals of the New York Academy of Sciences, Lonberg et al., 1994, Nature 368: 856-59, Lonberg, 1994, Transgenic Approaches to Human Monoclonal Antibodies in Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101, Lonberg et al., 1995, Internal Review of Immunology 13: 65-93, Neuberger, 1996, Nature Biotechnology 14: 826, Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287-95, Taylor et al., 1994, International Immunology 6: 579-91, Tomizuka et al., 1997, Nature Genetics 16: 133-43, Tomizuka et al., 2000, Proceedings of the National Academy of

Sciences USA 97: 722-27, Tuaillon et al., 1993, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90: 3720-24,以及 Tuaillon et al., 1994, Journal of Immunology 152: 2912-20。

在另一態樣中，本發明提供結合至人類 TSLP 之單株抗體。單株抗體可使用技藝已知的任何技術製造，例如免疫行程安排完全後，使收取自基因轉殖動物的脾臟細胞永生不死。能使用技藝已知的任何技術使脾臟細胞永生不死，例如經由使他們與骨髓瘤細胞融合以製造融合瘤。用於製造融合瘤融合步驟之骨髓瘤細胞較佳為非抗體製造性、具有高融合效率且缺乏使他們無法生長於某些選擇性培養基而只支持所欲的融合細胞(融合瘤)生長的酵素。用於小鼠融合的適當細胞株實例包括 Sp-20，P3-X63/Ag8，P3-X63-Ag8.653，NS1/1.Ag 41，Sp210-Ag14，FO，NSO/U，MPC-11，MPC11-X45-GTG 1.7 及 S194/5XX0 Bul；用於大鼠融合的適當細胞株實例包括 R210.RCY3，Y3-Ag 1.2.3，IR983F 及 4B210。可用於細胞融合的其他細胞株為 U-266，GM1500-GRG2，LICR-LON-HMy2 及 UC729-6。

在一具體例中，融合瘤細胞株之製造是以 TSLP 免疫原免疫動物(例如具有人類免疫球蛋白序列之基因轉殖動物)；從被免疫動物收取脾臟細胞；融合收取之脾臟細胞至骨髓瘤細胞株，藉此產生融合瘤細胞；從融合瘤細胞確定融合瘤細胞株並確認產生結合 TSLP 多胜肽之抗體的融合瘤細胞株。此等融合瘤細胞株及由他們產生之 TSLP 單株抗體包含於本發明中。

融合瘤細胞株分泌之單株抗體能使用技藝已知的任何

技術純化。可進一步篩選融合瘤或 mAbs 以確認具特殊性質之 mAbs，例如阻斷 TSLP 活性如從初代人類樹突細胞製造骨保護素(OPG)。此等分析法的實例提供於以下實施例中。

抗體結合位置中心中互補決定區域(CDR)的分子演化也已經用於單離具增加親和力之抗體，例如敘述如 Schier et al., 1996, J. Mol. Biol. 263:551。因此，此等技術可用於製備對人類 TSLP 之抗體。

直接對抗人類 TSLP 之抗原結合蛋白能使用於分析法中，例如在活體外或活體內偵測 TSLP 的存在。

雖然人類、部分人類或人類化抗體應適於任何應用，特別是那些涉及投與抗體到人類患者，但其他種類的抗原結合蛋白應也適於某些應用。本發明之非人類抗體，例如能衍生自任何製造抗體的動物，例如小鼠，大鼠，兔子，山羊，驢，或非人類靈長類(例如猴子(例如獼猴(cynomologus)或恆河猴(rhesus monkey))或大猩猩(例如黑猩猩(chimpanzee)))。本發明之非人類抗體能用於，例如在活體外及細胞培養系之應用，或任何其他應用，其中對本發明抗體之免疫反應不發生、是微小的、能預防的、是無影響的、或為所欲的。在一具體例中，本發明之非人類抗體是對非人類患者投與。在另一具體例中，非人類抗體在非人類患者不會引起免疫反應。在另一具體例中，非人類抗體是來自與非人類患者相同物種，例如本發明之小鼠抗體是對小鼠投與。來自特殊物種抗體之製造，例如能經由以所欲免疫原免疫該物種之動物；或使用產生該物種抗體用之人造系統(例如，產生特殊物種抗

體用之細菌或噬菌體展現為基礎之系統)；或從一物種轉換抗體為來自另一物種的抗體，其係例如以來自其他物種的恆定區域取代該抗體的恆定區域，或經由取代抗體的一個或一個以上胺基酸殘基以至更接近來自其他物種抗體的序列。在一具體例中，該抗體是嵌合型抗體，含有衍生自來自兩種或兩種以上不同物種抗體之胺基酸序列。

抗原結合蛋白可由數種常見技術之任一種製備。例如使用技藝已知的任何技術，他們可純化自天然表現他們的細胞(例如，能從產生他們的融合瘤純化抗體)，或製造於重組表現系統。例如參閱 *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet et al. (eds.), Plenum Press, New York (1980); 以及 *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988)。

技藝已知的任何表現系統能用於製造本發明之重組多胜肽。一般言之，宿主細胞是經含有編碼所欲多胜肽之 DNA 的重組表現載體轉形。宿主細胞中可利用者為原核細胞，酵母菌或更高等的真核細胞。原核細胞包括格蘭氏陰性或格蘭氏陽性微生物，例如大腸桿菌 (*E. coli*) 或桿菌 (*Bacilli*)。更高等的真核細胞包括昆蟲細胞及哺乳動物來源建立之細胞株。適當哺乳動物宿主細胞株之實例包括猴腎細胞 COS-7 株 (ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23:175)，L 細胞，293 細胞，C127 細胞，3T3 細胞 (ATCC CCL 163)，中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，HeLa 細胞，BHK (ATCC CRL 10) 細胞株，以及衍生自非洲綠猴腎細胞株 CVI 之 CVI/EBNA 細胞系 (ATCC

CCL 70)，敘述如 McMahan *et al.*，1991，EMBO J. 10：2821。用於細菌，真菌，酵母菌及哺乳動物細胞宿主之合適的選殖及表現載體敘述於 Pouwels *et al.*(Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York, 1985)。

經轉形細胞能於促進多胜肽表現之條件下培養，並以慣用蛋白質純化程序回收多胜肽。此等純化程序之一說明於下實施例中。本文中考慮使用之多胜肽包括實質均一的重組哺乳動物抗-TSLP 抗體多胜肽，其實質不含污染之內生性物質。

可為所欲特性經由數種已知技術製備及篩選抗原結合蛋白。某些技術涉及單離編碼感興趣抗原結合蛋白(例如 TSLP 抗體)之多胜肽鏈(或其部分)的核酸，並透過重組 DNA 技術操作該核酸。舉例而言，核酸可被接合到另一感興趣的核酸，或經改變(例如，經由突變作用或其他慣用技術)以添加、刪除或取代一個或一個以上胺基酸殘基。

單鏈抗體可透過胺基酸橋(短胜肽連接體)經由連接重鏈及輕鏈可變功能部位(Fv 區域)片段而形成，導致單一多胜肽鏈。此等單鏈 Fvs(scFvs)已於編碼兩可變功能部位多胜肽(V_L 及 V_H)之 DNA 間經由接合編碼胜肽連接體之 DNA 來製造。所得多胜肽能自行摺疊回去以形成抗原結合單體，或他們能形成多聚物(例如，二聚體，三聚體，或四聚體)，視兩可變功能部位間之可彎曲連接體的長度而異(Kortt *et al.*, 1997, Prot. Eng. 10:423; Kortt *et al.*, 2001, Biomol. Eng. 18:95-108)。經由組合不同之含 V_L 及 V_H 的多胜肽，有一者能形成結合不同抗原決定基之多聚物型 scFvs(Kriangkum *et al.*, 2001, Biomol. Eng. 18:31-40)。製造單鏈抗體

已研發之技術包括那些敘述於美國專利第 4,946,778 號；Bird, 1988, Science 242:423; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879; Ward et al., 1989, Nature 334:544, de Graaf et al., 2002, Methods Mol Biol. 178:379-87。衍生自文中所提供抗體(包括但不限為含有可變功能部位組合 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26 及 L27H27 之 scFvs)之單鏈抗體包含於本發明。

一旦合成，編碼本發明抗體或其片段之 DNA 可根據核酸切除、連接(ligation)、轉形及轉染用各種任何已知程序，使用任何已知表現載體來增殖及表現。因此，在某些具體例中抗體片段的表現較佳可於原核宿主，例如大腸桿菌(*Escherichia coli*)(例如參閱 Pluckthun et al., 1989 Methods Enzymol. 178:497-515)。在其他某些具體例中，抗體或其片段的表現較佳可於真核宿主細胞，包括酵母菌(例如，*Saccharomyces cerevisiae*，*Schizosaccharomyces pombe*，以及 *Pichia pastoris*)，動物細胞(包括哺乳動物細胞)或植物細胞。適宜之動物細胞實例包括但不限為骨髓瘤細胞(例如小鼠 NSO 系)，COS，CHO，或融合瘤細胞。植物細胞的實例包括菸草，玉米，大豆及稻米細胞。一個或一個以上含有編碼抗體可變及/或恆定區域之 DNA 之可複製表現載體，可製備並用於轉形適當的細胞株，例如，非製造型骨髓瘤細胞株，例如小鼠 NSO 株或細菌例如大腸桿菌(*E. coli*)，其中將出現抗體的製

造。為得到有效的轉錄及轉譯，每一載體的 DNA 序列應包括適當的調節序列，特別是啟動子及前導序列操作性連接到可變功能部位序列。於此方面，製造抗體之特別方法為一般熟知且例行使用者。例如基礎分子生物學程序，敘述於 Maniatis et al.(Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989; see also Maniatis et al, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, (2001))。DNA 定序能如 Sanger et al.(PNAS 74:5463, (1977))及 Amersham International plc 定序手冊所述進行，以及指定位置突變能根據技藝已知之方法進行 (Kramer et al., Nucleic Acids Res. 12:9441, (1984); Kunkel Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-92 (1985); Kunkel et al., Methods in Enzymol. 154:367-82 (1987); the Anglian Biotechnology Ltd. handbook)。此外，許多刊物敘述適用於經由 DNA 操作、創造表現載體、以及轉形與適當的細胞培養來製備抗體之技術 (Mountain A and Adair, J R in Biotechnology and Genetic Engineering Reviews (ed. Tombs, M P, 10, Chapter 1, 1992, Intercept, Andover, UK); “Current Protocols in Molecular Biology”, 1999, F.M. Ausubel (ed.), Wiley Interscience, New York)。

此處希望改善根據本發明含有一個或一個以上上述 CDR 之抗體的親和力，其能經由數種親和力成熟方法達成，包括維持 CDR (Yang et al., J. Mol. Biol., 254, 392-403, 1995)、鏈改組 (chain shuffling) (Marks et al., Bio/Technology, 10, 779-783, 1992)、使用大腸桿菌 (*E. coli.*) 突變株 (Low et al., J. Mol. Biol., 250, 350-368, 1996)、DNA 改組 (DNA shuffling) (Patten et al., Curr. Opin. Biotechnol., 8, 724-733, 1997)、噬菌體展現 (Thompson et al., J. Mol. Biol., 256, 7-88, 1996) 以及 PCR (Cramer, et al., Nature, 391, 288-291, 1998)。親和力成熟之全部此等方法討論於 Vaughan et

al.(Nature Biotechnology, 16, 535-539, 1998)。

根據本發明之其他抗體可經由文中所述及技藝已知的慣用免疫及細胞融合步驟獲得。本發明之單株抗體可使用各種已知技術產生。一般而言，結合至專一抗原之單株抗體可由熟習該項技藝者已知的方法獲得(例如參閱 Kohler et al., Nature 256:495, 1975; Coligan et al. (eds.), Current Protocols in Immunology, 1:2.5.12.6.7 (John Wiley & Sons 1991); 美國專利第 RE 32,011, 4,902,614, 4,543,439 及 4,411,993 號; Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Plenum Press, Kennett, McKearn, and Bechtol (eds.) (1980); and Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1988); Picksley et al., "Production of monoclonal antibodies against proteins expressed in E. coli," in DNA Cloning 2: Expression Systems, 2nd Edition, Glover et al. (eds.), page 93 (Oxford University Press 1995))。使用任何適當的標準技術，例如蛋白水解作用，或可經由蛋白水解作用(例如使用木瓜蛋白酶或胃蛋白酶)隨後緩慢還原二硫鍵並烷基化可從其衍生出抗體片段。另外，此等片段亦可由文所述之重組基因工程技術產生。

單株抗體之獲得能根據技藝已知及文中所述方法，經由注射含有 SEQ ID NO:2 之人類 TSLP 或其他 TSLP 多胜肽序列之免疫原於動物，例如大鼠，倉鼠，兔子，或較佳小鼠，例如包括基因轉殖或剔除如技藝已知。專一抗體製造的存在可在初次注射後及/或追加注射後監控，其係經由取得血清樣本並使用技藝已知及文中所述數種免疫偵測方法之任何一種偵測結合人類 TSLP 或其片段之抗體的存在。從製造所

欲抗體之動物移除淋巴樣細胞(最常為脾臟或淋巴結的細胞)以得到 B-淋巴細胞。然後 B 淋巴細胞與經藥敏化的骨髓瘤細胞融合搭檔融合，較佳為與被免疫動物同源以及可有其他所欲性質(例如，不能表現內生性 Ig 基因產物，例如 P3X63-Ag 8.653(ATCC No. CRL 1580)；NSO，SP20)以製造融合瘤，其為不死的真核細胞株。

淋巴樣(例如脾臟)細胞及骨髓瘤細胞可以膜融合促進劑(例如聚乙二醇或非離子性清潔劑)結合數分鐘，然後以低密度置於支持融合瘤細胞生長但不支持未融合之骨髓瘤細胞生長之選擇性培養基。較佳的選擇性培養基為 HAT(次黃嘌呤，胺基蝶呤，胸腺核苷)。足夠時間後，通常約一至兩週可觀察細胞群落。單離單一群落，以及使用各種技藝已知及文中所述的免疫分析任一種經由細胞製造之抗體可測試對人類 TSLP 的結合活性。選殖融合瘤(例如經由有限稀釋選殖或經由軟瓊脂溶菌斑單離)並選擇及培養產生專一於人類 TSLP 之抗體的陽性選殖株。來自融合瘤培養之單株抗體可從融合瘤培養上清液單離。

製造老鼠單株抗體的另一方法是注射融合瘤細胞到同源小鼠的腹膜腔(例如經處理之小鼠(例如已接觸異十九烷))以促進含單株抗體之腹水的形成。單株抗體能經單離並經由各種已建立的技術純化。此等單離技術包括含蛋白質-A Sepharose、尺寸排除色層分析法及離子交換色層分析之親和力色層分析(例如參閱 Coligan at pages 2.7.1-2.7.12 and pages 2.9.1-2.9.3; Baines et al., "Purification of Immunoglobulin G (IgG)," in Methods in

Molecular Biology, Vol. 10, pages 79-104 (The Humana Press, Inc. 1992))。使用依據抗體特殊性質選擇之適當配體(例如重鏈或輕鏈同型物，結合專一性等等)，經由親和力色層分析可純化單株抗體。固定於固體撐體上之適合的配體實例，包括蛋白質 A，蛋白質 G，抗恆定區域(輕鏈或重鏈)抗體，抗遺傳性型抗體，及 TSLP，或其片段或變異體。

本發明之抗體亦可為完全人類單株抗體。完全人類單株抗體可由許多以上先前所述的技術製造。此等方法進一步包括但不限為，人類週邊血液細胞(例如含有 B 淋巴細胞)之 Epstein Barr 病毒(EBV)轉形，人類 B-細胞的活體外免疫，融合帶有插入人類免疫球蛋白基因之已免疫的基因轉殖小鼠脾臟細胞，單離自人類免疫球蛋白 V 區域噬菌體資料庫，或技藝已知及依據本文揭示之其他程序。例如，完全人類單株抗體可獲自己經過加工能製造對抗原性挑釁有反應之專一人類抗體的基因轉殖小鼠。從基因轉殖小鼠獲得完全人類抗體之方法敘述於例如 Green et al., Nature Genet. 7:13, 1994; Lonberg et al., Nature 368:856, 1994; Taylor et al., Int. Immun. 6:579, 1994;美國專利第 5,877,397 號; Bruggemann et al., 1997 Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-58; Jakobovits et al., 1995 Ann. N. Y. Acad. Sci. 764:525-35。在此技術中，將人類重鏈及輕鏈所在成分導入衍生自含有內生性重鏈及輕鏈所在標的性瓦解之胚胎幹細胞系的小鼠品系中(也參閱 Bruggemann et al., Curr. Opin. Biotechnol. 8:455-58 (1997))。例如，人類免疫球蛋白轉殖基因可為迷你基因構築，或移位在酵母菌人造染色體上，其經歷 B-細胞-專一 DNA 重新排列及小鼠淋巴樣組織過度突變。完全人類單株抗

體可獲自免疫基因轉殖小鼠，然後由其製造專一於人類 TSLP 之人類抗體。根據文中所述方法，經免疫基因轉殖小鼠的淋巴樣細胞能用於製造分泌人類抗體之融合瘤。含有完全人類抗體之多株血清亦可獲自已免疫動物的血液。

製備本發明人類抗體之另一示範方法，包括經由 EBV 轉形不死的人類週邊血液細胞。例如參閱美國專利第 4,464,456 號。此等製造專一結合人類 TSLP 之單株抗體之不死的 B 細胞系(或淋巴母細胞系)，能經由文中提供之免疫偵測方法鑑定，例如 ELISA，然後經由標準選殖技術單離。製造抗-TSLP 抗體之淋巴母細胞株的穩定性，可根據技藝已知之方法經由融合已轉形之細胞株與老鼠骨髓瘤細胞來改善以製造小鼠-人類混種細胞株(例如參閱 Glasky et al., Hybridoma 8:377-89(1989))。又製造人類單株抗體之另一方法是活體外免疫作用，其包括以人類 TSLP 最初接觸(priming)人類脾臟 B-細胞，隨後融合已接觸 B-細胞與異質混種融合搭檔。例如參閱 Boerner et al., 1991 J. Immunol. 147:86-95。

在某些具體例中，根據技藝已知及文中所述分子生物學技術選擇產生抗-人類 TSLP 抗體之 B-細胞，並從 B-細胞選殖輕鏈及重鏈可變區域(WO 92/02551；美國專利第 5,627,052 號；Babcook et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-48(1996))。來自已免疫動物之 B-細胞，可單離自脾臟、淋巴結或週邊血液樣本經由選擇產生專一結合至 TSLP 之抗體的細胞。B-細胞亦可單離自人類，例如來自週邊血液樣本。製造具所欲專一性抗體之單一 B-細胞的偵測方法是技藝已知，例如經由溶菌

斑形成，螢光活化細胞分類，活體外刺激隨後偵測專一抗體等等。製造專一抗體之 B-細胞的篩選方法包括，例如製備 B-細胞之單一細胞懸浮液於含有人類 TSLP 之軟瓊脂中。B-細胞製造之專一抗體結合至抗原結果形成複合物，其可以螢光沉澱物觀看到。根據技藝已知及文中所述方法於 B-細胞製造所欲抗體之後篩選，經由單離及增幅 DNA 或 mRNA 可選殖專一抗體基因。

獲得本發明抗體之額外方法是經由噬菌體展現。例如參閱 Winter et al., 1994 Annu. Rev. Immunol. 12:433-55; Burton et al., 1994 Adv. Immunol. 57:191-280。人類或老鼠免疫球蛋白可變區域基因組合的資料庫可於製作於噬菌體載體，其能被篩選以選擇專一結合至 TSLP 或變異體或其片段之 Ig 片段 (Fab, Fv, sFv, 或其多聚體)。例如參閱美國專利第 5,223,409 號；Huse et al., 1989 Science 246:1275-81; Sastry et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5728-32 (1989); Alting-Mees et al., Strategies in Molecular Biology 3:1-9 (1990); Kang et al., 1991 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:4363-66; Hoogenboom et al., 1992 J. Molec. Biol. 227:381-388; Schlebusch et al., 1997 Hybridoma 16:47-52，及其中引用之參考資料。例如，含有編碼 Ig 可變區域片段之複數多核苷酸序列的資料庫可被插入到絲狀細菌噬菌體的基因體，例如 M13 或其變異體，於同一讀架具編碼噬菌體外殼蛋白質之序列。接合蛋白質可為外殼蛋白質與輕鏈可變區域功能部位及/或與重鏈可變區域功能部位之融合物。根據某些具體例，免疫球蛋白 Fab 片段亦可展現於噬菌體顆粒上 (例如參閱美國專利第 5,698,426 號)。

重鏈及輕鏈免疫球蛋白 cDNA 表現資料庫亦可製備於 λ

噬菌體，例如使用 λ ImmunoZapTM(H)及 λ ImmunoZapTM(L)載體 (Stratagene, La Jolla, California)。簡言之，mRNA 是單離自 B-細胞族群，並用於產生重鏈及輕鏈免疫球蛋白 cDNA 表現資料庫於 λ ImmunoZap(H)及 λ ImmunoZap(L)載體。這些載體可被單獨篩選或共表現以形成 Fab 片段或抗體 (參閱如上 Huse et al.; 亦參閱如上 Sastry et al.)。陽性溶菌斑可隨後轉換為能從大腸桿菌 (*E. coli*) 高度表現單株抗體片段之非分解性質體。

在一具體例中，在一融合瘤中，表現感興趣單株抗體基因之可變區域是使用核苷酸引子增幅。這些引子可由所屬領域具有通常知識者合成，或可購自市售商品。(例如參閱 Stratagene (La Jolla, California)，其販賣小鼠及人類可變區域用引子，尤其包括 V_{Ha} ， V_{Hb} ， V_{Hc} ， V_{Hd} ， C_{H1} ， V_L 及 C_L 區域用引子)。這些引子可用於增幅重鏈或輕鏈可變區域，然後可分別插入到載體例如 ImmunoZAPTMH 或 ImmunoZAPTML (Stratagene)。然後這些載體可導入表現用大腸桿菌 (*E. coli*)、酵母菌或哺乳動物系之系統。使用這些方法可製造大量之含有 V_H 及 V_L 功能部位接合之單鏈蛋白質 (參閱 Bird et al., Science 242:423-426, 1988)。

一旦使用任何上述免疫作用及其他技術獲得製造如本發明抗體之細胞，則根據文中所述標準程序可從其經由單離及增幅 DNA 或 mRNA 以選殖專一抗體基因。可定序從其製造之抗體，且確認之 CDR 及編碼該 CDR 之 DNA 可如前述操作以產生根據本發明之其他抗體。

本發明之抗原結合蛋白較佳於文中所述以細胞為基礎之分析中及/或文中所述活體內分析中調整 TSLP 活性，及/或交叉阻斷本案所述之一抗體的結合，及/或以本案所述之一抗體交叉阻斷結合 TSLP。特別可使用為與文中所述示範性抗體交叉競爭之抗原結合蛋白，亦即交叉阻斷本申請案中所述之一示範性抗體的結合，以及以一示範性抗體交叉阻斷結合 TSLP。因此此等結合劑能使用文中所述分析法確認。

在某些具體例中，抗體是經由首次確認抗體產生，該抗體結合至 TSLP、及/或於文中所述以細胞為基礎之分析法中中和、及/或交叉阻斷本案所述抗體、及/或以本案所述之一抗體交叉阻斷結合 TSLP。然後使用這些抗體的 CDR 區域插入適當生物相容性骨架以產生抗原結合蛋白。結合劑之非 CDR 部分可由胺基酸組成，或可為非蛋白質分子。文中所述分析法能識別結合劑特徵。本發明之結合劑較佳為文中定義之抗體。

本發明之抗原結合蛋白包括那些結合至如文中所述示範性抗體之相同抗原決定基者。如實施例 9 所討論，抗原決定基可為結構性或功能性。結構性抗原決定基可被想像為靶(target)的區塊(patch)，其經由抗體覆蓋。功能性抗原決定基是結構性抗原決定基的亞型，且含有那些直接提供交互作用(例如氫鍵，離子交互作用)親和力的殘基。測定抗體的抗原決定基之一方法是在靶分子中使用掃描突變並測量該突變對結合之影響。給予抗體結合區域的三維結構，抗原決定基中的突變能減少或增加抗體對經突變靶的結合親和力。

抗原結合蛋白可由他們的抗原決定基定義。如表 6 所見，雖然抗體全部可結合至 TSLP，他們受 TSLP 中特定殘基突變而有不同影響，此表示他們各自的抗原決定基不完全重疊。較佳的抗原結合蛋白包括那些共有文中所述參考抗體之至少一部分結構性抗原決定基。

舉例而言，較佳之抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A2 者。此以當 TSLP 具有突變 K67E、K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 K21E、T25R、S28R、S64R 或 K73E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。雖然抗原結合蛋白及 A2 可同樣因某些突變、但非其他者而受到影響，然而對於 TSLP 某些殘基突變之影響，當抗原結合蛋白及 A2 間存有更多相同性時，則抗原結合蛋白及參考抗體更共有一結構性抗原決定基。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A4 者。此以當 TSLP 具有突變 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 K10E、A14R、K21E、D22R、K73E、K75E 或 A76R 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A5 者。此以當 TSLP 具有突變 K12E、D22R、S40R、R122E、N124E、R125E 或 K129E 時，相較於對野生

型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A6 者。此以當 TSLP 具有突變 S40R、S42R、H46R、R122E 或 K129E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A7 者。此以當 TSLP 具有突變 K101E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 D2R、T4R、D7R、S42R、H46R、T49R、E50R、Q112R、R122E、R125E 或 K129E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A10 者。此以當 TSLP 具有突變 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 N5R、S17R、T18R、K21E、D22R、T25R、T33R、H46R、A63R、S64R、A66R、E68R、K73E、K75E、A76R、A92R、T93R、Q94R 或 A95R 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A21 者。此以當 TSLP 具有突變 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 K21E、K21R、D22R、T25R、T33R、S64R、K73E、K75E、

E111R 或 S114R 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A23 者。此以當 TSLP 具有突變 K67E、K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 E9R、K10E、K12E、A13R、S17R、S20R、K21E、K21R、K73E、K75E、N124E 或 R125E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

另一較佳抗原結合蛋白是共有至少一部分相同的結構性抗原決定基如 A26 者。此以當 TSLP 具有突變 K97E、K98E、R100E、K101E 或 K103E 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力增加而經證實。此亦以當 TSLP 具有突變 A14R、K21E、D22R、A63R、S64R、K67E、K73E、A76R、A92R 或 A95R 時，相較於對野生型 TSLP，其結合親和力減少而經證實。

抗體之間影響結合的突變經比較後提出，TSLP 有某些殘基傾向是抗體結合 TSLP 及阻斷 TSLP 活性之能力的一部分。此等殘基包括 K21、D22、K73 及 K129。因此，較佳抗原結合蛋白包括那些對野生型 TSLP 比對含有突變 K21E 之 TSLP 具有較高親和力者、那些對野生型 TSLP 比對含有突變 D21R 之 TSLP 具有較高親和力者、那些對野生型 TSLP 比對含有突變 K73E 之 TSLP 具有較高親和力者、那些對野生型 TSLP 比對含有突變 K129E 之 TSLP 具有較高親和力者。

再者，許多文中所述示範性抗原結合蛋白共有的特性是當位置 97-103 之胺基酸鹼性區塊(patch)被改變為酸性胺基酸時，對 TSLP 親和力增加。

核酸

在一態樣中，本發明提供經單離之核酸分子。該核酸含有例如編碼全部或部分抗原結合蛋白(例如本發明抗體之一或兩鏈，或其片段、衍生物、突變蛋白或變異體)之多核苷酸，足以用於作為雜化探針之多核苷酸，用於確認、分析、突變或增幅編碼多胜肽之多核苷酸之 PCR 引子或定序引子，抑制多核苷酸表現之抗有意義核酸，以及前述的互補序列。該核酸能為任何長度。他們能為例如 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450、500、750、1,000、1,500、3,000、5,000 或以上之核苷酸長度，及/或能含有一個或一個以上額外序列，例如調節序列，及/或為較大核酸的部分，例如載體。該核酸能為單股或雙股，以及能含有 RNA 及/或 DNA 核苷酸，及其人造變異體(例如胜肽核酸)。

編碼抗體多胜肽(例如，重鏈或輕鏈，僅可變功能部位，或全長)之核酸可單離自已被 TSLP 抗原免疫的小鼠 B-細胞。該核酸可經由慣用程序例如聚合酶鏈鎖反應(PCR)單離。

編碼重鏈可變區域及輕鏈可變區域之核酸序列示於上。由於遺傳密碼的退化性，所屬技術領域中具有通常知識者應知文中揭示之每一多胜肽序列是由極大數量的其他核酸序列所編碼。本發明提供編碼本發明每一抗原結合蛋白之

每一退化的核苷酸序列。

本發明進一步提供在特定雜化條件下雜化到其他核酸(例如含有任何 A1-A27 核苷酸序列之核酸)之核酸。雜化核酸的方法為技藝熟知。例如參閱 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y.(1989), 6.3.1-6.3.6。如文中定義，中度嚴格 (moderately stringent) 雜化條件是使用含 5X 氯化鈉 / 檸檬酸鈉 (SSC)、0.5% SDS、1.0 mM EDTA (pH 8.0) 之預洗液，約 50% 甲醯胺、6X SSC 之雜化緩衝液，以及 55°C (或其他類似雜化液，例如含有約 50% 甲醯胺、具 42°C 的雜化溫度) 的雜化溫度，以及 60°C 於 0.5X SSC、0.1% SDS 之清洗條件。嚴格雜化條件是於 6X SSC 在 45°C 雜化，隨後在 68°C 於 0.1X SSC、0.2% SDS 清洗一次或一次以上。再者，熟習該項技藝者能操作雜化及 / 或清洗條件以增加或減少雜化的嚴格度，以至於含有核苷酸序列彼此至少 65、70、75、80、85、90、95、98 或 99% 相同的核酸 (包括介於其間的所有值) 通常仍雜化到彼此。影響雜化條件選擇的基本參數及設計適宜條件的指南提出於，例如 Sambrook, Fritsch, and Maniatis (1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., chapters 9 and 11; and *Current Protocols in Molecular Biology*, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4)，且能輕易由所屬領域具有通常知識者依據例如，DNA 的長度及 / 或鹼基組成物來決定。

經由突變作用能將變化導入核酸，藉此導致其編碼的多胜肽 (例如抗原結合蛋白) 的胺基酸序列改變。使用技藝已知技術能將突變導入。在一具體例中，一個或一個以上特定胺

基酸殘基是使用，例如指定位置之突變法來改變。在另一具體例中，一個或一個以上隨機選擇之殘基是使用，例如隨機突變法來改變。然而其經製作，對於所欲性質之突變多胜肽能被表現及篩選。

突變能導入核酸中而無需顯著改變其編碼之多胜肽的生物活性。例如，能製造核苷酸取代造成胺基酸取代在非必需胺基酸殘基。在一具體例中，文中提供於 A1-A27 之核苷酸序列或其所欲片段、變異體或衍生物，經突變以至於其編碼的胺基酸序列含有一個或一個以上胺基酸殘基的刪除或取代，此即使文中所示 A1-A27 中有兩個或兩個以上序列差異的殘基。在另一具體例中，突變作用插入一胺基酸鄰接於一或一以上胺基酸殘基，該胺基酸殘基使文中所示 A1-A27 中有兩個或兩個以上序列差異的殘基。另外，一個或一個以上突變能導入核酸以選擇性改變其編碼之多胜肽的生物活性(例如，TSLP 的結合)。例如，突變能定量或定性改變生物活性。定量改變的實例包括增加、降低或消除活性。定性改變的實例包括改變抗原結合蛋白的抗原專一性。

在另一態樣中，本發明提供核酸分子，其適用於作為偵測本發明核酸序列用之引子或雜化探針。本發明之核酸分子能僅含有編碼全長多胜肽之一部分的核酸序列，例如，能用於作為探針或引子之片段或編碼本發明多胜肽活性部分(例如，TSLP 結合部分)之片段。

根據本發明核酸序列的探針能用於偵測核酸或類似核酸，例如編碼本發明多胜肽之轉錄體。該探針能含有一標記

基，例如放射性同位素、螢光化合物、酵素或酵素輔因子。此等探針能用於鑑定表現該多胜肽之細胞。

在另一態樣中，本發明提供載體，含有編碼本發明多胜肽或其一部分之核酸。載體之實例包括但不限為質體，病毒載體，非附加型哺乳動物載體 (non-episomal mammalian vector) 及表現載體，例如重組表現載體。

本發明之重組表現載體能含有本發明之核酸以適於宿主細胞中表現核酸之形式。重組表現載體包括一個或一個以上基於宿主細胞可用於表現而選擇之調節序列，其為可操作地連接到欲表現之核酸序列。調節序列包括在許多種類宿主細胞 (例如，SV40 早期基因增強子，勞斯肉瘤病毒 (Rous sarcoma virus) 啟動子以及巨細胞病毒啟動子) 中主導核苷酸序列之組成型表現 (constitutive expression) 者，只於某些宿主細胞主導核苷酸序列表現者 (例如，組織專一調節序列，參閱 Voss et al., 1986, Trends Biochem. Sci. 11:287, Maniatis et al., 1987, Science 236:1237，彼等以全文併入本文參考)，以及對特別處理或條件反應主導核苷酸序列之誘發表現者 (例如，哺乳動物細胞之金屬硫蛋白 (metallothionin) 啟動子以及原核及真核系統中之四環黴素反應性及/或鏈黴素反應性啟動子) (參閱同前)。熟習該項技藝者應知表現載體的設計能依此等因子決定作為欲轉形之宿主細胞、所欲蛋白質表現程度的選擇等等。本發明之表現載體能導入宿主細胞藉此製造蛋白質或胜肽，包括由文中所述核酸編碼之接合蛋白或胜肽。

在另一態樣中，本發明提供已導入本發明重組表現載體

之宿主細胞。宿主細胞能為任何原核細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*))或真核細胞(例如，酵母菌，昆蟲，或哺乳動物細胞(例如，CHO 細胞))。載體 DNA 能經由慣用轉形或轉染技術導入原核或真核細胞。對於哺乳動物細胞的穩定轉染，已知隨所用的表現載體及轉染技術，只有小部分的細胞可整合外來 DNA 到其基因體中。為確認及選擇這些整合體，通常與感興趣基因一起導入編碼可篩選記號之基因(例如，抗生素之抗性)至宿主細胞。較佳的可篩選記號包括那些對藥物具抗性者，例如 G418，效高黴素(hygromycin)及甲氨蝶呤(methotrexate)。在其他方法中，以導入的核酸穩定轉染之細胞能經由藥物篩選來確認(例如，已併入可篩選記號基因之細胞將存活，而其他細胞死亡)。

適應症

TSLP 涉及促進各種發炎性疾病，特別是過敏發炎性疾病。文中使用之用詞“過敏性發炎作用”是指與免疫球蛋白 E (IgE)有關之免疫反應的表現。(Manual of Allergy and Immunology, Chapter 2, Alvin M. Sanico, Bruce S. Bochner, and Sarbjit S. Saini, Adelman et al, ed., Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia, PA, (2002))。文中使用之過敏性發炎作用的一般特徵為第二型輔助性 T 細胞(T_H2 細胞)滲入受影響組織(Kay, 同上)。除發炎性皮膚症狀如異位性皮膚炎，過敏性發炎作用包括肺發炎性疾病，例如過敏性鼻及鼻竇炎、氣喘、過敏性結膜炎 (Manual of Allergy and Immunology, 同上)。文中使用之用詞“與 TSLP 有關之過敏性發炎作用”是指過敏性發炎作用症狀，其中 TSLP 被向上調節或已證明於其他

方面涉入。

過敏性氣喘是一種呼吸道的慢性發炎性疾病，其特徵為呼吸道嗜伊紅性白血球過多症、血清 IgE 含量高及肥大細胞活化，其促成呼吸道過度反應、上皮損害及黏液過度分泌 (Wills-Karp, M, Ann. Rev. Immunol. 17:255-281 (1999), Manual of Allergy and Immunology, 同上)。研究已證實不同程度的慢性發炎出現在所有氣喘的呼吸道，甚至無症狀期間。於易受影響之個體，此發炎引起氣喘再發的情形、呼吸急促、胸悶及咳嗽。(Manual of Allergy and Immunology, 同上)。

異位性皮膚炎是一種慢性搔癢發炎性皮膚疾病，其特徵為皮膚損害、以血清總 IgE 提高為特色、嗜伊紅性白血球過多症以及增加組織胺自嗜鹼性白血球及肥大細胞釋放。罹患異位性皮膚炎的人呈現誇張的 T_H2 反應，以及開始異位性皮膚炎損害被認為是由早期皮膚滲透 T_H2 淋巴細胞、釋放高量 IL-4、IL-5 及 IL-13 所仲介 (Leung, J. Allergy Clin Immunol 105:860-76 (2000))。TSLP 與其他發炎性細胞激素間的關係敘述於美國專利申請案 11/205,904，公開號 2006/0039910，其併入文中作為參考。

已報導在氣喘性呼吸道中經由原位雜化偵測到人類 TSLP 的表現增加，與疾病嚴重度有關聯性 (Ying et al., J. Immunology 174:8183-8190 (2005))。相較於對照組，氣喘病人肺樣本之 TSLP mRNA 含量分析顯示 TSLP 的表現增加。此外，TSLP 蛋白質量在氣喘病患、肺臟移植病患及囊腫纖維症病患的濃縮肺泡沖洗 (BAL) 液中可偵測到。最近已發現對微生物及創傷以及

發炎反應而釋出 TSLP 並活化肥大細胞 (Allakhverdi et al., J Exp. Med 20492: 253-258 (2007))。

已顯示人類 TSLP 蛋白質與具中度/嚴重氣喘及 COPD 患者之支氣管黏膜及 BAL 液之疾病有關聯。(Ying et al., J Immunol 181(4):2790-8 (2008))。

在基因轉殖小鼠肺臟過度表現 TSLP 造成類似氣喘之呼吸道發炎 (Zhou et al., Nat. Immunol 10:1047-1053 (2005))。此外，已報導缺乏 TSLPR 的小鼠於 OVA-氣喘模式無法產生氣喘，證明在呼吸道發炎模式中 TSLP 是產生氣喘所必需 (Zhou et al, 同上, Carpino et al., Mol. Cell Biol. 24:2584-2592 (2004))。

除氣喘之外，在異位性皮膚炎 (AD) 病患的損害皮膚中及發炎的扁桃腺上皮細胞發現 TSLP 蛋白質及 mRNA 含量增加 (Soumelis et al., Nature Immunol: 3 (7): 673-680 (2002))。在基因轉殖小鼠的皮膚過度表現 TSLP 造成類似 AD 之表現型 (Yoo et al., J Exp Med 202:541-549 (2005))。

因此，TSLP 拮抗劑，特別是本發明之 TSLP 抗原結合蛋白及抗體可用於作為過敏性發炎 (尤其是氣喘及異位性皮膚炎) 的治療性處理。

此外，TSLP 拮抗劑，特別是本發明揭示之 TSLP 抗原結合蛋白及抗體也可用於治療纖維化疾病。已證明 TSLP 涉及促進纖維化疾病，如發表於美國申請序號 11/344,379。已發現 TSLP 在於動物誘發纖維母細胞積聚及膠原蛋白沉澱。對老鼠注射 TSLP，例如皮內注射到小鼠導致小鼠的皮下層 (subcutis) 纖維化，其特徵為纖維母細胞增殖及膠原蛋白沉

澱。拮抗 TSLP 活性應產生預防或減少纖維母細胞增殖及膠原蛋白沉澱於組織中。

文中使用之用詞“纖維增生疾病”或“纖維化疾病或症狀”是指在一個或一個以上組織中具有纖維化之狀況。文中使用之用詞“纖維化(fibrosis)”是指形成纖維組織作為修復或反應過程，而非作為器官或組織的正常構成分。纖維化的特徵為纖維母細胞積聚及膠原蛋白沉澱超過任何特別組織中的正常沉澱。文中使用之用詞“纖維化”與“纖維母細胞積聚及膠原蛋白沉澱”同義地使用。纖維母細胞是結締組織細胞，其分散於結締組織遍及全身。纖維母細胞分泌含有第 I 型及 / 或第 III 型膠原蛋白之非堅硬性細胞外基質。對組織的受傷反應，附近的纖維母細胞遷移到傷口內，增殖並產生大量膠原蛋白性細胞外基質。膠原蛋白是一種富含甘胺酸及脯胺酸之纖維蛋白，是細胞外基質及結締組織、軟骨及骨頭的主要成分。膠原蛋白分子是三股螺旋結構，稱為 α -鏈，其彼此循環纏繞成像繩狀的螺旋。膠原蛋白以數種形式或種類存在，其中為最常見的第 I 型發現於皮膚、腱及骨頭；以及第 III 型發現於皮膚、血管及內臟器官。

纖維化疾病包括但不限於全身性及局部性硬皮症，蟹足腫與肥厚疤，動脈硬化症，血管再狹窄，肺發炎及纖維化，原發性肺纖維化疾病，肝硬化，慢性 B 或 C 型肝炎感染造成之纖維化，腎臟疾病，疤組織產生之心臟疾病，以及眼疾病例如黃斑部退化(macular degeneration)、視網膜及玻璃體病變。額外的纖維化疾病包括化療藥產生之纖維化，放射線誘

發之纖維化以及受傷與燒傷。

硬皮症是一種纖維化疾病，其特徵為由於皮膚及其他器官中纖維母細胞過度生產新的膠原蛋白而使皮膚變厚及硬化。硬皮症可以局部或全身性疾病出現。全身性硬皮症會影響許多器官。全身性硬化症的特徵為形成透明及厚的膠原蛋白性纖維組織，與皮膚變後及附著於組織下面，尤其是手及臉。此疾病之特徵亦有因食道喪失蠕動及黏膜下纖維化造成的吞嚥困難，肺纖維化造成的呼吸困難，心肌纖維化，以及腎血管變化。(Stedman's Medical Dictionary, 26th Edition, Williams & Wilkins, 1995)。肺纖維化影響 30 至 70% 的硬皮症病患，通常造成限制性肺疾 (Atamas et al. Cytokine and Growth Factor Rev 14: 537-550 (2003))。原發性肺纖維化疾病是一種慢性、進展性且通常致命的肺疾，被認為是慢性發炎進行的結果 (Kelly et al., Curr Pharma Design 9: 39-49 (2003))。

因此，TSLP 拮抗劑，特別是本發明揭示之 TSLP 抗原結合蛋白及抗體也可用於纖維化疾病的治療性處理，包括但不限於硬皮症，間質性肺病，原發性肺纖維化疾病，慢性 B 或 C 型肝炎產生的纖維化，放射線誘發之纖維化以及傷口癒合產生的纖維化。

雖然以上的適應症較優先，其他疾病、症狀或狀況可經由對患者投與抗原結合劑來治療或預防。此等疾病、症狀或狀況包括但不限於發炎，自體免疫疾病，軟骨發炎，纖維化疾病及 / 或骨頭剝蝕，關節炎，類風濕性關節炎，幼年型關節炎，幼年型類風濕性關節炎，寡關節型幼年型類風濕性關

節炎，多關節型幼年型類風濕性關節炎，全身性發作幼年型類風濕性關節炎，幼年型僵直性脊椎炎，幼年型腸道性關節炎，幼年型反應性關節炎，幼年型萊特氏症候群(juvenile Reter's Syndrome)，SEA 症候群(血清反應陰性，腸病變，關節病變症候群)，幼年型皮膚炎，幼年型牛皮癬性關節炎，幼年型硬皮症，幼年型全身紅斑性狼瘡，幼年型血管炎，寡關節型幼年型類風濕性關節炎，多關節型幼年型類風濕性關節炎，全身性發作幼年型類風濕性關節炎，僵直性脊椎炎，腸道性關節炎，反應性關節炎，萊特氏症候群(Reter's Syndrome)，SEA 症候群(血清反應陰性，腸病變，關節病變症候群)，皮膚炎，牛皮癬性關節炎，硬皮症，全身紅斑性狼瘡，血管炎，脊髓炎，多發性脊髓炎，皮膚性脊髓炎，骨關節炎，結節性多動脈炎，韋格納肉芽腫(Wegener's granulomatosis)，動脈炎，風濕性多發性肌痛症，類肉瘤病，硬皮症，硬化症，原發性膽硬化症，硬化膽管炎，薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)，牛皮癬，斑塊型牛皮癬，點狀牛皮癬，倒轉型牛皮癬，膿包型牛皮癬，紅皮病型牛皮癬，皮膚炎，異位性皮膚炎、動脈硬化症，狼瘡，史迪爾氏症候群(Still's disease)，全身紅斑性狼瘡(SLE)，重症肌無力，發炎性腸道疾病(IBD)，克隆氏疾病(Crohn's disease)，潰瘍性大腸炎，乳糜瀉(celiac disease)，多發性硬化症(MS)，氣喘，COPD，吉-巴氏症候群(Guillain-Barre disease)，第 I 型糖尿病，葛瑞夫茲氏病(Graves'disease)，愛迪生氏症(Addison's disease)，雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)，

自體免疫性肝炎，GVHD 等等。在專一性具體例中，提供含有治療有效量 TSLP 抗原結合蛋白之醫藥組成物。

用語“治療”包括減輕或預防至少一症狀或其他方面的失調，或降低疾病嚴重性等等。抗原結合蛋白不需達到完全的治癒或根絕每一症狀或疾病的表現以構成可行之治療劑。如有關領域所認定，使用作為治療劑之藥物可降低所給疾病狀態之嚴重度，但不需徹底破壞疾病的每一表現則視為有用之治療劑。同樣的，預防性投與之治療不需完全有效預防開始的症狀以構成可行的預防劑。純粹降低疾病的影響（例如，經由降低症狀量或嚴重度，或經由增加另一治療的有效性，或經由產生另一有利效果），或降低疾病發生或使患者惡化的可能性就足夠。本發明之一具體例是針對一方法，包括對病患投與一定量之抗原結合蛋白一段時間足以誘發持續的改善超過反映特定疾病嚴重度之指標基線。

醫藥組成物

在某些具體例中，本發明提供醫藥組成物含有治療有效量之一種或複數種本發明之抗原結合蛋白一起與醫藥可接受稀釋劑、載劑(carrier)、助溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。此外，本發明提供投與此等醫藥組成物以治療病人之方法。用語“病人”包括人類及動物患者。

含有一種或一種以上抗原結合蛋白之醫藥組成物可用於降低 TSLP 活性。含有一種或一種以上抗原結合蛋白之醫藥組成物可用於治療與 TSLP 活性有關之結果、症狀及/或病變。含有一種或一種以上抗原結合蛋白之醫藥組成物可用於

抑制 TSLP 對 TSLPR 結合及 / 或傳訊息之方法中，包括提供本發明之抗原結合蛋白給 TSLP。

在某些具體例中，可接受的調配物材料較佳為其所用劑量及濃度對接受者是無毒性。在某些具體例中，醫藥組成物可含有調配物材料用於修飾、維持或保存例如 pH、滲透性、黏性、清澈度、顏色、等滲壓性、氣味、無菌、安定性、溶解或釋放率、組成物之吸附或穿透性。於此具體例中，適合的調配物材料包括但不限為胺基酸(例如甘胺酸，麩醯胺酸，天冬醯胺酸，精胺酸或離胺酸)；抗微生物劑；抗氧化劑(例如抗壞血酸，亞硫酸鈉或亞硫酸氫鈉)；緩衝液(例如硼酸鹽，碳酸氫鹽，Tris-HCl，檸檬酸鹽，磷酸鹽或其他有機酸)；增體劑(例如甘露醇或甘胺酸)；螯合劑(例如乙二胺四醋酸(EDTA))；複合劑(例如咖啡因，聚乙烯吡咯酮， β -環糊精或羥基丙基- β -環糊精)；填充物；單醣；雙醣；及其他碳水化合物(例如葡萄糖，甘露糖或糊精)；蛋白質(例如血清白蛋白，明膠或免疫球蛋白)；著色劑，調味劑及稀釋劑；乳化劑；親水性聚合物(例如聚乙烯吡咯酮)；低分子量多胜肽；形成鹽之反離子(例如鈉)；防腐劑(例如氯化銨，苯甲酸，水楊酸，硫柳汞(thimerosal)，苯乙醇，對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)，對羥基苯甲酸丙酯(propylparaben)，氯己定(chlorhexidine)，山梨酸或過氧化氫)；溶劑(例如甘油，丙二醇或聚乙二醇)；糖醇類(例如甘露醇或山梨糖醇)；懸浮劑；界面活性劑或潤濕劑(wetting agent)(例如普朗尼克類(pluronic)，PEG，山梨醇酐酯，聚山梨醇酯類例如聚山梨

醇酯 20，聚山梨醇酯，醇酯 (triton)，胺基丁三醇，卵磷脂，膽固醇，太羅朋 (tyloxapal)；安定性增強劑 (例如蔗糖或山梨糖醇)；滲漲度增強劑 (tonicity enhancing agent) (例如鹼金屬鹵化物，較佳為氯化鈉或氯化鉀，甘露醇 山梨糖醇)；運輸用運載體 (vehicle)；稀釋劑；賦形劑及 / 或醫藥佐劑。參閱 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company。

在某些具體例中，最佳醫藥組成物將由熟習該項技藝者依據例如所欲投與的路徑、運輸的格式以及所欲劑量決定。參閱例如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，同上。在某些具體例中，此等組成物可影響所揭示之本發明抗原結合蛋白的物理狀態、安定性、活體內釋放率及活體內清除率。在某些具體例中，醫藥組成物中主要的運載體 (vehicle) 或載劑本質上可為水溶液或非水溶液。例如適宜的運載體 (vehicle) 或載劑可為注射用水，生理食鹽水溶液或人造腦脊髓液，可補充非經腸投與用組成物常見之其他物質。中性緩衝之生理食鹽水或混與血清白蛋白之生理食鹽水是進一步之示範性運載體 (vehicle)。在專一具體例中，醫藥組成物含有約 pH 7.0-8.5 之 Tris 緩衝液，或約 pH 4.0-5.5 之醋酸鹽緩衝液，以及可進一步包括山梨糖醇或為此之適當取代。在某些具體例中，TSLP 抗原結合蛋白組成物可經由混合所選具有所欲純度之組成物與選擇之調配劑製備為凍乾塊或水溶液形式用於保存 (REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES，同上)。又在某些具體例中，TSLP 抗原結合蛋白產物可使用適合的賦形劑

例如蔗糖調配為凍乾物。

本發明之醫藥組成物能選擇用於非經腸運輸。另外，組成物可選擇用於吸入劑或透過消化道運輸，例如口服。調配物成分較佳以投與位置可接受的濃度存在。在某些具體例中，緩衝液用於維持組成物在生理的 pH 或在稍低 pH，典型在 pH 約 5 至約 8 範圍內。包括約 5.1，約 5.2，約 5.3，約 5.4，約 5.5，約 5.6，約 5.7，約 5.8，約 5.9，約 6.0，約 6.1，約 6.2，約 6.3，約 6.4，約 6.5，約 6.6，約 6.7，約 6.8，約 6.9，約 7.0，約 7.1，約 7.2，約 7.3，約 7.4，約 7.5，約 7.6，約 7.7，約 7.8，約 7.9 及約 8.0。

當考慮非經腸投與時，用於本發明之治療性組成物可以含有所欲 TSLP 抗原結合蛋白於醫藥可接受運載體 (vehicle) 之無熱原、非經腸可接受水溶液之形式提供。特別適用於非經腸注射之運載體 (vehicle) 是無菌蒸餾水，其中 TSLP 抗原結合蛋白調配為無菌、等滲透溶液、經適當保存。在特定具體例中，製備物能包含調配物具有所欲分子與試劑，例如可提供控制或持續釋放產物、能透過積存注射之注射微小球、生物可浸蝕顆粒、聚合性化合物 (例如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠或微脂粒。在某些具體例中，亦可使用玻尿酸，在循環期間具有促進持續的效果。在某些具體例中，可植入之藥物運輸裝置可用於導入所欲抗原結合蛋白。

本發明之醫藥組成物可調配為吸入劑。在這些具體例中，TSLP 抗原結合蛋白被有利地調配為乾燥、可吸入粉末。在專一具體例中，TSLP 抗原結合蛋白吸入劑溶液亦可與推

進物調配用於氣霧劑運輸。在某些具體例中，溶液可經噴霧狀化。肺部投與及其調配方法進一步敘述於國際專利申請號 PCTUS94/001875，其併入本文參考且敘述經化學修飾蛋白質之肺運輸。

也考慮能口服投與之調配物。以此方式投與之 TSLP 抗原結合蛋白能與或不與習慣用於化合固體劑型(例如錠劑及膠囊)之載劑調配。在某些具體例中，膠囊可設計以釋放調配物的活性部分在胃腸道之位置為當生物利用率是最大化且前全身性分解是最小化時。額外試劑能包括以促進 TSLP 抗原結合蛋白的吸收。亦可使用稀釋劑、調味劑、低熔點蠟、植物油、潤滑劑、懸浮劑、錠劑崩散劑及結合劑。

本發明之醫藥組成物之提供較佳為含有有效量之一種或複數種 TSLP 抗原結合蛋白與適於製造錠劑之無毒賦形劑於混合物中。經由溶解錠劑於無菌水或另一適當的運載體(vehicle)，可將溶液製備為單位劑型。

適合的賦形劑包括但不限為惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉或碳酸氫鹽、乳糖、或磷酸鈣；或結合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；或潤滑劑例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。

額外醫藥組成物對熟習該項技藝者是明顯的，包括調配物含有 TSLP 抗原結合蛋白於持續型-或控制型-運輸調配物。調配多種其他持續型-或控制型-運輸工具例如微脂粒載劑、生物可浸蝕微顆粒或多孔珠及積存注射之技術，亦知於熟習該項技藝者。例如參閱國際專利申請號 PCT/US93/00829，其併入本文參考且敘述運輸醫藥組成物用

多孔聚合性微顆粒之控制釋放。

持續釋放製備物可包括成形物品形式例如膜或微膠囊之半滲透型聚合物基質。持續釋放基質可包括聚酯類，水膠類(hydrogels)，聚乳酸酯(例如敘述於美國專利第 3,773,919 號及歐洲專利申請案公開號 EP 058481，其皆併入本文參考)，L-麩胺酸及 γ 乙基-L-麩胺酸之共聚物(Sidman et al, 1983, Biopolymers 2:547-556)，聚(2-羥基乙基-甲丙烯酸)(Langer et al, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 and Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105)，乙烯-醋酸乙烯(Langer et al., 1981，同上)或聚-D(-)-3-羥基丁酸(歐洲專利申請案公開號 EP 133,988)。

持續釋放組成物亦可包括微脂粒，能以數種技藝已知方法之任一種製備。例如參閱 Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.82.3688-3692; 歐洲專利申請公開號 EP 036,676; EP 088,046 及 EP 143,949，併入本文參考。

用於活體內投與之醫藥組成物典型以無菌製備物提供。無菌作用能透過無菌濾膜經由過濾達成。當組成物是凍乾時，使用此方法之無菌作用可在凍乾及復原之前或之後進行。非經腸投與用組成物能以凍乾形式或溶液貯存。非經腸組成物通常置於具有無菌出口的容器中，例如靜脈溶液袋或具有以皮下注射針可穿刺塞子之小瓶。

本發明之態樣包括自我緩衝之 TSLP 抗原結合蛋白調配物，能使用作為醫藥組成物，如國際專利申請號 WO 0613818 1A2(PCT/US2006/022599)所述，其完整併入本文參考。一具體例提供含有 TSLP 抗原結合蛋白之自我緩衝之 TSLP 抗原

結合蛋白調配物，其中總鹽濃度少於 150 mM。

欲使用含 TSLP 抗原結合蛋白之醫藥組成物的治療有效量將隨，例如治療背景及目標而異。熟習該項技藝者應知治療用適當劑量水平，在某種程度上將依據運送的分子、所用 TSLP 抗原結合蛋白之適應症、投與路徑及病患大小(體重，體表面或器官大小)及/或健康狀況(年齡及健康概況)而異。

在某些具體例中，臨床醫生可定量劑量及修改投與路徑以得到最佳治療效果。典型劑量可為從約 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最高約 30 mg/kg 或以上之範圍，視以上提及之因子而異。在專一具體例中，劑量可為從 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最高約 30 mg/kg 之範圍，可從 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 高達約 30 mg/kg ，或從 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 高達約 5 mg/kg 。

給藥頻率將視特殊 TSLP 抗原結合蛋白於所用調配物之藥物動力學參數而異。通常臨床醫生投與組成物直到劑量達到所欲效果。因此組成物可以單劑或兩劑或以上(其可以或不可以含有相同量之所欲分子)投與一段時間，或透過植入裝置或導管持續灌注。適宜劑量之進一步精細變化由熟習該項技藝者例行進行，且由他們例行的工作範圍內進行。

適當劑量之確定可利用適當劑量-反應數據。在某些具體例中，本發明之抗原結合蛋白能投與病人經一延長期間。本發明抗原結合蛋白之慢性投與可將常與抗原結合蛋白(其為非完全人類，例如在非人類動物中產生抗人類抗原之抗體，例如在非人類物種製造之非完全人類抗體或非人類抗體)有關的不利免疫或過敏反應最小化。

醫藥組成物之投與路徑是依據已知方法，例如口服，透過靜脈內、腹膜內、腦內(實質內)、腦室內、肌肉內、眼內、動脈內、門靜脈內或病灶內路徑注射；經由持續釋放系統或經由植入裝置。在某些具體例中，組成物可經由快速注射(bolus injection)或連續式輸注或經由植入裝置投與。

組成物也可透過已吸附於其上或填裝入所欲分子之植入膜、藥棉或另一適當材料來局部投與。在某些具體例中，使用植入裝置，該裝置可植入任何適合的組織或器官，以及所欲分子的運輸可透過擴散、定時釋放藥丸或持續投與。

組合治療

在進一步具體例中，抗原結合蛋白是與其他可用於治療使病患痛苦的疾病狀況之試劑組合投與。此等試劑之實例包括蛋白質性及非蛋白質藥劑。當多樣治療劑是共投與時，於是可如有關領域認知調整劑量。“共投與”及組合治療不限於同時投與，但也包括治療療程是在治療過程中對病患至少投與一次抗原結合蛋白及包括投與至少一其他治療劑。

本發明已經說明，提供下列實施例舉例說明且不受限制。

實施例 1: 抗原之製備

使用數種形式之重組 TSLP 作為免疫原。人類 TSLP 被表現於大腸桿菌 (*E. coli*) 及哺乳動物細胞中。大腸桿菌產生之人類 TSLP 是未經標籤之全長蛋白質。TSLP 蛋白質是產生於 COS PKB 細胞，該細胞經由刪除對應於胺基酸 128-132(RKRKV，SEQ ID NO: 371)之核苷酸 382-396

(AGAAAAAGGAAAGTC, SEQ ID NO: 370)而使一弗林切割位置被刪除。此蛋白質含有一C末端聚HIS-Flag標籤(核苷酸序列=

ATGTTCCCTTTTGCCTTACTATATGTTCTGTCAGTTTCTTTCAGGAAAATC
TTCATCTTACAACCTTGTAAGGGCTGGTGTTAACTTACGACTTCACTAACTG
TGACTTTGAGAAGATTAAAGCAGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACC
TGATTACATATATGAGTGGGACCAAAAGTACCGAGTTCAACAACACCGTC
TCTTGTAAGCAATCGGCCACATTGCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTT
CAATCCCACCGCCGGCTGCGCGTCGCTCGCCAAAGAAATGTTTCGCCATG
AAAATAAGGCTGCCTTAGCTATCTGGTGCCCAGGCTATTCGGAAACTCA
GATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGACAACCAATAAATGTCTG
GAACAAGTGTCAACAATTACAAGGATTGTGGCGTCGCTTCAATCGACCTTT
ACTGAAACAACAGCATCACCATCACCATCACGACTACAAAGACGATGAC
GACAAA (SEQ ID NO: 372);

蛋白質序列=

MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLTVDFTNCDFEKIKAAAYLSTISKDLITY
MSGTKSTEFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEMFAMKTKAA
LAIWCPGYSETQINATQAMKKRTTNKCLEQVSQQLQGLWRRFNRPLLKQQH
HHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO: 373).

在另一計畫中,全長TSLP C末端聚HIS-Flag標籤蛋白質是產生於COS PKB細胞(核苷酸序列=

ATGTTCCCTTTTGCCTTACTATATGTTCTGTCAGTTTCTTTCAGGAAAATC
TTCATCTTACAACCTTGTAAGGGCTGGTGTTAACTTACGACTTCACTAACTG
TGACTTTGAGAAGATTAAAGCAGCCTATCTCAGTACTATTTCTAAAGACC

TGATTACATATATGAGTGGGACCAAAAGTACCGAGTTCAACAACACCGTC
TCTTGTAGCAATCGGCCACATTGCCTTACTGAAATCCAGAGCCTAACCTT
CAATCCCACCGCCGGCTGCGCGTCGCTCGCCAAAGAAATGTTGCGCATG
AAAATAAGGCTGCCTTAGCTATCTGGTGCCCAGGCTATTCGGAAACTCA
GATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGAGAAAAAGGAAAGTCAC
AACCAATAAATGTCTGGAACAAGTGTGACAAATTACAAGGATTGTGGCGT
CGCTTCAATCGACCTTTACTGAAACAACAGCATCACCATCACCATCACGA
CTACAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 374);

蛋白質序列 =

MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLTIDFTNCDFEKIKAAAYLSTISKDLITY
MSGTKSTEFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTAGCASLAKEMFAMKTKAA
LAIWCPGYSETQINATQAMKKRRKRKVTNNKCLEQVSQQLQGLWRRFNRPL
LKQQHHHHHHHDYKDDDDK (SEQ ID NO: 375。需注意胺基酸序
列 1-28 (MFPFALLYVLSVSFRKIFILQLVGLVLT, SEQ ID NO: 376)
是一訊息胜肽，其係切割自該二蛋白質的成熟產物。

此外，在 COS PKB 細胞選殖長尾獼猴
(*cynomolgus*) TSLP 以及同樣地次選殖/表現具有弗林切割位
置 (對應於胺基酸 120-124(RKRKV, SEQ ID NO: 371) 之核苷酸
358 - 372(AGAAAAAGGAAAGTC, SEQ ID NO: 370)) 已刪除 (DNA
=ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCAGGTT
CCACCGGTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTCAGAAGATTGAAGCAGACTAT
CTCCGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACTAAAAGTACC
GACTTCAACAACACCGTCTCCTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTACTGAAAT
CCAGAGCCTAACCTTCAATCCCACCCCCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAGGAA

ATGTTCGCCAGGAAAATAAGGCTACCCTCGCTCTCTGGTGCCCAGGCTATTC
GGAAACTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGACAACCAATAAA
TGTCTGGAACAAGTGTCACAATTACTAGGATTGTGGCGTCGCTTCATTCGAAC
TTTACTGAAACAACAGCACCACCACCACCACCATGACTATAAAGACGATGAC
GACAAAT (SEQ ID NO: 377) ; 蛋 白 質 =
METDTLLLWVLLLWVPGSTGYDFTNCDKFQKIEADYLRITISKDLITYMSGTKSTD
FNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSETQ
INATQAMKKRTTNKCLEQVSQLLGLWRRFIRTLKQQHHHHHHHDYKDDDDK(S
EQ ID NO: 378) 或 全 長 / 天 然 產 物 (核 苷 酸 序 列 =
ATGGAGACAGACACACTCCTGCTATGGGTACTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTC
CACCGGTTACGACTTCACTAACTGTGACTTTCAGAAGATTGAAGCAGACTATC
TCCGTACTATTTCTAAAGACCTGATTACATATATGAGTGGGACTAAAAGTACCG
ACTTCAACAACACCGTCTCCTGTAGCAATCGGCCACACTGCCTTACTGAAATC
CAGAGCCTAACCTTCAATCCCACCCCCCGCTGCGCGTCGCTCGCCAAGGAAA
TGTTTCGCCAGGAAAATAAGGCTACCCTCGCTCTCTGGTGCCCAGGCTATTCG
GAAACTCAGATAAATGCTACTCAGGCAATGAAGAAGAGGAGAAAAAGGAAA
GTCACAACCAATAAATGTCTGGAACAAGTGTCACAATTACTAGGATTGTGGC
GTCGCTTCATTCGAACTTTACTGAAACAACAGCACCACCACCACCACCATGA
CTATAAAGACGATGACGACAAA (SEQ ID NO: 379) ; 蛋 白 質
=METDTLLLWVLLLWVPGSTGYDFTNCDKFQKIEADYLRITISKDLITYMSGTKST
DFNNTVSCSNRPHCLTEIQSLTFNPTPRCASLAKEMFARKTKATLALWCPGYSET
QINATQAMKKRRKRKVTTNKCLEQVSQLLGLWRRFIRTLKQQHHHHHHHDYK
DDDDK (SEQ ID NO: 380)接 合 至 相 同 C 末 端 聚 HIS-Flag。 需 注 意
胺 基 酸 序 列 1-20(METDTLLLWVLLLWVPGSTG, SEQ ID NO:

381)是一訊息胜肽，其係切割自該二長尾獼猴(*cynomolgus*)蛋白質的成熟產物。

實施例 2:小鼠抗-人類 TSLP 抗體

使用 hTSLP-Fc 免疫 Balb/c 小鼠 (Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine)。免疫數回之後，從脾臟釋放淋巴細胞並以 50% PEG/DMSO (Sigma)經由化學融合而與小鼠骨髓細胞瘤細胞 NS1(ATCC)融合。將融合之細胞以 2×10^4 細胞/井的密度於 200ul 補充 10% FBS、5% Origen Cloning Factor (BioVeris™)、1x 青黴素 - 鏈黴素 - 麩醯胺酸、丙酮酸鈉 (Invitrogen) 之 DMEM HAT(0.1mM 次黃嘌呤、0.16mM 胸腺核苷、4mM 胺基喋呤，Sigma)培養基播種於 96-井平板。融合 7 天後以補充 10% FBS、5% Origen Cloning Factor (BioVeris™)、1x 青黴素 - 鏈黴素 - 麩醯胺酸、丙酮酸鈉 (Invitrogen) 之 DMEM HT(0.1mM 次黃嘌呤、0.16mM 胸腺核苷)培養基置換培養基。培養基更換後兩天及首次篩選之前收集條件培養基。

實施例 3：完全人類抗體的產生

使用 XenoMouse®技術依據例如美國 2005/0118643、美國專利號：6114598、6162963、7049426、7064244、Green et al., Nature Genetics 7:13-21 (1994)、Medez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997)、Green and Jakobovitis J. Ex. Med. 188:483-495 (1998)(全皆併入本文中作為參考)所述方法步驟及以下所述產生專一於 TSLP 之完全人類單株抗體。

進行兩實驗操作。在實驗操作 1 中，利用 XenoMouse®之 IgG2 及 IgG4 世代。50%的小鼠接受大腸桿菌 (*E. coli*)製造

之人類 TSLP 以及 50%接受哺乳動物製造之人類 TSLP(如上所述)。經由 ELISA(敘述於下)監測血清力價以及使用下列方法步驟融合具有最佳力價的小鼠來產生融合瘤。

犧牲選擇的小鼠，獲取排出的淋巴結並匯集每一世代。使淋巴細胞富含 B 細胞，該 B 細胞與骨髓細胞瘤細胞融合產生融合瘤。然後將已融合之融合瘤細胞株置於融合瘤培養基中並在 37°C 培養 10-14 天。經由下述 ELISA 篩選融合瘤上清液之 IgG 抗體結合至 TSLP。

開始第二個實驗操作，其中以哺乳動物產生之人類 TSLP 免疫兩世代 IgG2 XenoMouse®，以及以長尾獼猴 (cynomolgus) TSLP 追加一世代。免疫數回之後，如上所述融合來自淋巴結的淋巴細胞及培養。培養後，如下述對於結合至 TSLP 經由 ELISA 篩選融合瘤上清液。

基於如下開始之分析法選擇來自兩實驗操作之多株上清液以進一步次選殖。確認含有 TSLP 活性之有效抑制劑之抗體的融合瘤，並進一步測定與長尾獼猴 TSLP 的交叉反應性。截果示於下列實施例 5。基於如下所述初步 DC 分析法中的表現選擇有希望的融合瘤上清液。那些融合瘤經單一細胞選殖並為進一步測試擴張。然後如下所述純化抗體。

使用 Mab Select(GE Healthcare)樹脂從融合瘤的條件培養基純化抗體。將 100ul 平衡於 PBS 之 Mab Select 樹脂的 1:2 混漿液添加到 7 及 10 ml 間的條件培養基(CM)。將試管置於旋轉器在 4-8°C 隔夜。以 1,000 X g 離心試管 5 分鐘並輕輕倒出未結合之分層(fraction)。以 5ml 的 PBS 清洗樹脂，

然後如上離心並輕輕倒出。然後將樹脂轉移到 SPIN-X、0.45um、2ml 試管。以 0.5ml 的 PBS 額外清洗樹脂兩次並離心。以 0.2ml 的 0.1M 乙酸經由在室溫偶爾混合培育 10 分鐘來溶析 Mab。離心試管，並添加 30ul 的 1M Tris 緩衝液 pH 8.0 至溶析液。純化之 Mab 保存在 4-8℃。

實施例 4：抗體分析

A. 偵測抗-TSLP 抗體百分比之 ELISA

經由以重組產生之 2ug/ml 的 wtHuTSLP 或 pHisFlag 以 50 ul/井於 1x PBS/0.05%疊氮化物塗覆 Costar 3368 培養基結合 96 井平板來進行 ELISA，並在 4℃ 培育隔夜。清洗平板並以 250 ul 的 1X PBS/1%牛奶(分析用稀釋液)封阻，並在室溫培育至少 30 分鐘。

添加約 50 ul/井融合瘤上清液、正對照組小鼠抗體 M385 或負對照組，並在室溫培育 2 小時。清洗平板，並使用 400 ng/ml 之二級抗體、山羊抗-人類 IgG Fc HPR(Pierce)或山羊抗-小鼠 IgG HPR(Jackson Labs)於分析稀釋液中。並在室溫培育平板 1 小時，清洗，並讀取 450 nm 的 OD。

B. 使用下列功能性分析法之一進行抗-TSLP 融合瘤上清液的篩選

1. 以含 8 個胺基酸連接體 (SGGAPMLS, SEQ ID NO: 382) 於受體與人類 Fc 間之可溶性 huIL-7Ra-huTSLPR-Fc 蛋白質塗覆 96 井平板，並在 4℃ 培育隔夜。

2. 清洗平板，並以 PBS + 1% BSA + 5%蔗糖在室溫封阻 1 小時。

3.以生物素化之 huTSLPHFdel(HF 代表聚 His Flag，其中 TSLP 之弗林切割位置已刪除)(del)培育平板。然後在室溫培育平板(+/-)融合瘤上清液或作為正對照組之小鼠抗-人類 TSLP (M385) 2 小時。

4.SA-HRP 偵測 (卵白素 - 山葵過氧化酶 (streptavidin-horseradish peroxidase))。SA 強力地結合至生物素化 huTSLPHFdel 的生物素部分，以及 HRP 經由過氧化氫催化色原 TMB 的氧化(其轉為藍色)。

B.細胞系分析法

1)以融合瘤上清液或純化之抗體對 TSLP-誘發增殖表現人類 TSLPR-IL7R 複合體之穩定 BAF 細胞株的抑制作用，是依據下列方法步驟來測定。

1.清洗於生長培養基 RPMI 1640 + 10% FBS + 1% L-麩胺酸 + 0.1% Pen/Strep + 0.1% 2-ME 之 BAF: Hu TSLPR 穩定細胞株以移除使用於之維持培養基之 TSLP，維持培養基相同於生長培養基但添加 10 ng/mL 的 huTSLPHFwt。

2.HuTSLPwt pHF(+/-) 或 長尾獼猴 (cynomolgus) TSLPwt pHF(+/-)與融合瘤上清液/純化抗體/或小鼠抗-人類 TSLP(M385)於井中在室溫培育 30 分鐘。

3.添加 5×10^4 BAF 細胞/井並培育 3 天。

4.將細胞脈衝以氘化胸腺核苷 (tritiated thymidine)(1 μ Ci/井)隔夜。BAF 細胞的細胞增殖或其抑制是經由氘化胸腺核苷 (tritiated thymidine)併入細胞的量 (CPM)來評估。

2)初代細胞分析。經由融合瘤或純化的抗體抑制初代人

類樹突細胞(DC)之 TSLP 誘發骨保護素(OPG)(敘述於美國專利第 6,284,728 號)的產生，是依據下列方法步驟來測定。

1.使用 CD1c(BDCA-1) DC 單離套組(Miltenyi Biotec)從正常機構內捐贈者白血球分離包使富含週邊血液 CD11c+骨髓 DCs。

2.將 huTSLPwtpHF(+/-)或長尾獼猴(cynomolgus) TSLPwtpHF 與上清液或純化的抗體或小鼠抗-人類 TSLP 在室溫培育 30 分鐘。

3.添加 1×10^5 細胞/井並培育 48 小時。收取上清液並以 ELISA 分析人類 OPG 的產生，以及測定由融合瘤上清液或純化的抗體對 OPG 產生的抑制作用。使用 R&D systems DuoSet®研發套組進行 OPG ELISA。抗-TSLP 抗體以劑量依存性方式抑制 OPG 自細胞產生。

3) 長尾獼猴(cynomolgus)週邊血液單核細胞分析法。經由融合瘤上清液或純化的抗體對 CynoTSLP 誘發 CCL22/MDC 產生的抑制作用是依據下列方法步驟測定。

1.獲自長尾獼猴(SNBL)週邊血液之週邊血液單核細胞(PBMC)是經由覆蓋 1:1 之血液:PBS 混合物於同淋巴(isolymph)而獲得。

2.在室溫培育長尾獼猴 TSLPwtpHF(+/-)上清液/純化的抗體或可溶性 huIL-7Ra-huTSLPR-Fc 30 分鐘。

3.添加 4×10^5 細胞/井並培育 5 天。收取上清液並經由 ELISA 分析長尾獼猴 CCL22/MDC 的產生。

實施例 5:K_D 測定

本專利申請案所述之表面電漿共振實驗是在 25°C、使用裝配 CM4 感應晶片之 Biacore 3000 儀 (Biacore AB, Uppsala, Sweden) 來進行。使用標準含 HBS-EP 之胺偶合化學作為進行緩衝液將抗-Fc γ 專一捕捉抗體在晶片上共價固定於兩流式細胞。簡言之，以 0.1 M NHS 及 0.4 M EDC 之 1:1(v/v) 混合物活化每一流式細胞。將 AffiniPure 山羊抗-人類 IgG、Fc γ 片段專一抗體 (Jackson ImmunoResearch Inc. West Grove, PA) 以 30 ug/ml 於 10mM 乙酸鈉、pH 5.0 之 3,000 RU 目標程度固定在兩流式細胞。以 1 M 乙醇胺注射液將殘留反應表面去活性。然後將進行緩衝液轉換為 HBS-EP + 0.1 mg/ml BSA 用於所有剩餘步驟。

測試下列抗體。A5 IgG2 是經純化的選殖抗體，A2 IgG1 及 IgG2 是重組經純化的抗體，以及 A3 IgG4 與 A4 IgG4 是選殖的上清液。將抗體稀釋於適宜的進行緩衝液中，以至於以 10 μ l/分鐘注射 2 分鐘至測試之流式細胞，導致約 110-175 之抗體反應單位捕捉在測試之流式細胞表面。沒有抗體被捕捉在對照組流式細胞表面。然後以不同濃度的人類、長尾獼猴或老鼠 TSLP 與緩衝液空白流經該兩流式細胞。人類及長尾獼猴 TSLP 的濃度範圍是從 0.44-100 nM，而老鼠 TSLP 的濃度範圍是 8.2-6000 nM。使用 50 μ l/分鐘之流速，以及 2 分鐘結合相，隨後 10-30 分鐘解離相。每一循環後以 30 秒注射 10 mM 甘胺酸、pH 1.5 來再生表面。然後新的抗體被捕捉在測試之流式細胞用於準備下一循環。

數據是經由減去對照組表面反應以移除大部分的折射

指數變化之雙重參考，然後減去平均之緩衝液空白反應以移除來自實驗流式細胞之系統性人造物。以局部 R_{max} 於 BIA 估算軟體 v 4.1.(Biacore International AB, Uppsala, Sweden) 將 TSLP 數據處理及全面性適於 1:1 相互作用模式。測定結合 (k_a)及解離 (k_d)速率常數並用於計算解離平衡常數 (K_D)。解離速率常數及解離平衡常數概述於實施例 6 的表格。

實施例 6：抗體之活體外活性

使用上述 k_d 及 K_D 用之 Biacore 分析法特性分析下列抗體。使用初代樹突細胞分析法決定 $IC_{50}(pM)$ 。A5 之數據是以經純化的選殖抗體產生，A2 之數據是以重組經純化的抗體產生，以及 A3 及 A4 之數據是使用選殖上清液產生。TSLP 的所有形式皆產生自哺乳動物細胞。

抗體	TSLP	kd (1/x)停止速率	KD (pM)	IC50 (pM)
A5 IgG2	Hu TSLP	7.36×10^{-5}	29.2	100-220
	Cyno TSLP	8.64×10^{-5}	51.2	680-970
	Mu TSLP	8.81×10^{-4}	377,000	Nd
A2 IgG1	Hu TSLP	3.49×10^{-4}	203	600-1700
	Cyno TSLP	1.04×10^{-4}	46.8	250-860
	Mu TSLP	--	--	--
A2 IgG2	Hu TSLP	2.85×10^{-4}	157	6-24
	Cyno TSLP	9.42×10^{-5}	37.6	Nd
	Mu TSLP	no binding	no binding	n/a
A3 IgG4	Hu TSLP	2.7×10^{-4}	170	6-24
	Cyno TSLP	Nd	nd	Nd
	Mu TSLP	Nd	nd	Nd
A4 IgG4	Hu TSLP	3.30×10^{-4}	340	30-59
	Cyno TSLP	Nd	nd	Nd
	Mu TSLP	Nd	nd	Nd

實施例 7：抗體的重組表現及純化

穩定細胞株表現抗體的發展

合成對應於輕鏈或重鏈可變功能部位有意義或反意義股之一級序列的重疊寡核苷酸。使用此寡核苷酸群集於標準

PCR。使用第一反應的產物作為第二 PCR 增幅的模板。將增幅的可變重鏈及可變輕鏈片段次選殖到中間載體並定序以確認產物無錯誤。將可變重鏈片段選殖到含有訊息胜肽及人類 IgG2 恆定區域之短暫表現載體。將可變輕鏈片段選殖到含有訊息胜肽及人類 λ 恆定區域之短暫表現載體。將完整的重鏈基因轉移到載體 pDC324。將完整的輕鏈基因轉移到表現載體 pDC323。

用於轉染抗-TSLP 表現質體之 CS-9 宿主細胞是衍生自 DXB-11 細胞透過適應無血清培養基之 CHO 細胞株 (Rasmussen et al, Cytotechnology 28:31-42, 1998)。抗-TSLP 細胞株是使用標準電穿孔作用或脂轉染法 (lipofection) 步驟，以表現質體 pDC323-抗-TSLP- λ 及 pDC324-抗-TSLP-IgG2 轉染 CS-9 宿主細胞所產生。以表現質體轉染宿主細胞株後，將細胞置於選擇用培養基生長 2-3 週使能選擇質體並回收細胞。在某些實例中，培養基補充以 3% 透析之胎牛血清 (ds 或 dFBS)。若使用血清，選擇期間過後從培養基移除血清將細胞生長於選擇性培養基直到他們達到 >85% 生存力。然後將此經轉染細胞庫培養於培養用培養基。

細胞株選殖

依據下列步驟製作選擇性選殖株之細胞存庫 (cell bank)。選殖步驟要確保所產生之選殖族群及細胞存庫於商用製造時能有再現的表現。於有限稀釋下將抗體-表現細胞之增幅庫播種於 96-井平板，並評估候選選殖株於小規模研究之生長及生產力表現。

實施例 8: 抗體交叉競爭

界定抗原決定基之常用方法是透過競爭實驗。彼此競爭之抗體可被認為結合在靶的相同位置。此實施例說明測定競爭結合至 TSLP 之方法，以及該方法應用於數種文中所述抗體之結果。

分類實驗 (binning experiments) 可以數種方式進行，且所用方法會影響分析結果。這些方法共有的是 TSLP 通常經由一參考抗體結合以及經由另一被探測到。假設參考抗體防止探測抗體的結合，則這些抗體被認為有相同分類 (bin)。抗體的使用順序是重要的。假設使用抗體 A 作為參考抗體並阻斷抗體 B 的結合，則反之並非總是正確的：使用抗體 B 作為參考抗體不必然會阻斷抗體 A。這其中存有許多因子：抗體的結合能造成靶的構形改變而防止第二抗體的結合，或抗原決定基重疊但彼此未完全阻擋，此可能使第二抗體仍有足夠高親和力與靶交互作用而結合。具有較高親和力之抗體可具有較大能力以不尋常方式猛烈阻斷抗體。通常，若在兩順序觀察到競爭，則此抗體被認為分類是一起的，以及若兩抗體皆能彼此阻斷，則可能其抗原決定基重疊更完整。

至於此實施例，使用經修飾敘述於 Jia, et al. 之多樣分類法 (Multiplexed Binning method) (J. Immunological Methods, 288 (2004) 91-98)。由於 TSLP 中存在弗林切割位置能造成 TSLP 蛋白質製備物的異質性，因此使用具有弗林切割位置中精胺酸已突變為丙胺酸之 TSLP。參閱 U.S. 7,288,633。卵白素-塗覆之 Luminex 珠 (Luminex, #L100-L1XX-01，其中 XX 指出

珠代碼)之每一代碼珠，在室溫黑暗中培育於 100ul 之 6pg/珠生物素化單價小鼠-抗-人類 IgG 捕捉抗體 (BD Pharmingen, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, product #555785) 1 小時，然後以 PBSA、磷酸鹽緩衝之食鹽水 (PBS) 加 1% 牛血清白蛋白 (BSA) 清洗 3 次。將每一代碼珠分開與 100 ul 的 1:10 稀釋抗-TSLP 抗體 (塗覆抗體) 培育 1 小時，然後清洗。匯集珠，然後分配至 96-井過濾平板 (Millipore, #MSBVN1250)。添加 100ul 之 2ug/ml 親代 TSLP 至井的一半以及緩衝液至其他一半，培育 1 小時，然後清洗。添加 100 ul 的 1:10 稀釋抗-TSLP 抗體 (偵測 Ab) 至含 TSLP 之一井以及無 TSLP 之一井，培育 1 小時，然後清洗。無關的人類-IgG (Jackson, #009-000-003) 以及無抗體之條件 (空白) 作為負對照組。添加 20ul 共軛 PE 之單價小鼠-抗-人類 IgG (BD Pharmingen, #555787) 至每一井並培育 1 小時，然後清洗。將珠再懸浮於 75 ul PBSA 並收集至少 100 項/代碼珠在 BioPlex 儀 (BioRad)。

無 TSLP 之抗體對的平均螢光強度 (MFI)，是從含 TSLP 之對應反應的 MFI 訊息減掉。對於被視為同時結合之抗體對且因此在不同分類，則反應值已符合兩標準：1) 該值比塗覆抗體自行配對、無關的或空白者 (無論哪個最高) 大 2 倍，以及 2) 該值必須大於存在偵測抗體與無關的或空白經塗覆珠之訊號。

抗體表現為探針相對於他們表現為阻斷者間存有不一致，此事實使抗體間的競爭分析複雜化。然而若只考慮那些

抗體分類是清楚者時(亦即當使用作為參考時，每一抗體將阻斷其他者)，可得到最少 8 個分類示於下表 4。

表 4

分類 1	2	3	4	5	6	7	8
A5	A6	A27	A24	A10	A4	A2	A23
A17	A7	A11	A12	A26	A23	A21	A6
A6	A11	A24	A10	A4		A23	
			A26				

需注意在多個分類中發現某些抗體，例如 A23 及 A6。有可能決定其它分類關係，且這些分類包含或排除抗體是傾向排除。

分析結果決定哪一其他抗體與參考抗體交叉競爭結合。關於“交叉競爭結合”意指當使用參考抗體作為阻斷抗體時能阻斷其他抗體的結合，當使用作為探測時反之亦然。換言之，若參考抗體能阻斷其他抗體、但其他抗體不能阻斷參考抗體，則不認為該抗體交叉競爭。交叉競爭抗體之列表提供於表 5。

表 5

參考抗體	示範性交叉競爭抗體
A2	A21, A23
A4	A10, A23, A26
A5	A6, A8, A11, A17
A6	A5, A7, A8, A11, A17, A23
A7	A6, A8, A11, A17
A8	A5, A6, A7, A17, A23
A10	A4, A12, A24, A26
A11	A5, A6, A7, A17, A24, A27
A12	A10, A24, A26
A17	A5, A6, A7, A8, A11
A21	A2, A23, A27
A23	A2, A4, A6, A8, A21
A24	A10, A11, A12, A26, A27
A26	A4, A10, A12, A24
A27	A11, A21, A24

實施例 9: 抗原決定基之定圖譜 (Mapping)

雖然抗原決定基常被認為是線形序列，但更常見的情形是抗體是辨認由不連續胺基酸構成之靶的一面。這些胺基酸可能遠遠分開在線形序列上，但透過靶的摺疊而使其靠近在一起，以及辨認此等抗原決定基之抗體已知為構形敏感性或只是構形性抗體。此類結合可透過使用變性西方點墨法 (Western blot) 來定義，其中在凝膠進行之前在清潔劑及還原劑存在下加熱靶來展開靶。然後以抗體探查來自此凝膠的轉漬體 (blot)，此處理後能辨認靶的抗體或許可辨認線形抗原決定基。雖然結合線形序列之抗體的抗原決定可透過節合至胜肽 (例如 PepSpot) 來定義，構形性抗體將不被預期以高親和力結合標準胜肽。

將還原、加熱變性之經純化親代 TSLP 蛋白質載入 10% Bis-Tris Nupage 凝膠於 MES SDS 進行緩衝液。將蛋白質轉移到 PVDF 膜，以 5% 無脂奶粉 (NFDM) 於 PBS+0.05% Tween (PBST) 封阻，並與 TSLP 抗體在室溫培育 1 小時。於 PBST 清洗轉漬體 3 次，然後與山羊抗-huIgG 二級抗體在室溫培育 1 小時。在次清洗轉漬體並與抗-山羊 IgG:Alexa 680 培育。於 PBST 清洗 3 次後，在 LiCor 上掃描轉漬體以看到帶 (bands)。

使用此方法特行分析抗體 A2、A4、A5、A6、A7、A10、A21、A23 及 A26。在西方點墨上以一強帶證明抗體 A2、A4 及 A5 結合至線形抗原決定基。由於在西方點墨上無或極微弱的帶，所有其他抗體為構形性抗體。

抗原決定基可進一步被定義為結構性或功能性。功能性

抗原決定基通常為結構性抗原決定基的次組，且由直接提供交互作用親和力的那些殘基所組成(例如氫鍵、離子交互作用)。結構性抗原決定基可被視為靶(target)的區塊(patch)，其經由抗體覆蓋。

使用掃描突變法(scanning mutagenesis)進一步確定經抗體結合之抗原決定基。丙胺酸掃描突變法常被用於確定功能性抗原決定基；丙胺酸的取代(甲基側鏈)本質上是野生型胺基酸側鏈的刪除且相當微妙。與蛋白質骨幹之交互作用，例如對醯胺連接之氫結合，以丙胺酸掃描時可能不會顯現出。取而代之為使用精胺酸及麩胺酸掃描突變法。選擇此二側鏈係因他們的大立體團塊與電荷，使得突變發生在結構性抗原決定基以對抗體結合具有較大影響。通常使用精胺酸，但當野生型殘基是精胺酸或離胺酸時除外，且在這些情形中殘基被突變為麩胺酸以調換電荷。在一些情形中，野生型殘基被突變為精胺酸及麩胺酸二者。

選擇遍布在 TSLP 的 95 個胺基酸突變為精胺酸或麩胺酸。由於疏水性殘基通常見於蛋白質摺疊核心的內部，該選擇傾向於帶電荷或極性胺基酸以降低突變極可能造成的錯誤摺疊蛋白質。由於沒有結晶結構，實質上隨機及遍布 TSLP 選擇這些殘基。如實施例 8 所述，使用含有弗林切割位置突變之 TSLP。

使用 BIOPLEX™ 結合分析測量抗-TSLP 抗體對突變 TSLP 之結合。生物素化五-His Ab(Qiagen, Lot#: 130163339) 結合至卵白素-塗覆珠之 100 個代碼珠(Luminex，

#L100-L1XX-01, XX 指出珠代碼)。使用這些補捉 His-標籤的蛋白質。100 個珠代碼使全部 85 個突變、3 個親代對照組(無關蛋白質)及 12 個空白多樣化。比較結合至突變蛋白質之抗體與結合至親代之抗體。

100ul 的 1:5 稀釋突變 TSLP 及親代於上清液及 1 ug/mL 經純化野生型 TSLP、1 ug/mL 無關蛋白質或無蛋白質，在室溫劇烈搖動下結合至塗覆珠。清洗珠並分小量於 96-井過濾平板(Millipore)。添加 4-倍稀釋之 100 ul 抗-TSLP 抗體到 3 份井中，在室溫培育 0.5 小時並清洗。添加 100 ul 以 1:250 稀釋之 PE-共軛之抗-人類 IgG Fc(Jackson, #109-116-170) 至每一井，培育 0.5 小時並清洗。將珠再懸浮於 75 uL 並搖動至少 3 分鐘，然後在 BIOPLEX™ 讀取。

當一殘基突變為精胺酸或麩胺酸而破壞抗體結合時，一殘基被視為部分的結構性抗原決定基(一“打擊(hit)”)。此被看作是 EC50 的變動或相較於結合至親代 TSLP 的抗體最高量訊息的減少。

使用抗體結合至親代及突變體之曲線的統計分析確認有意義的 EC50 變動。此分析考量分析之變異及曲線擬合。

比較突變體結合曲線及親代結合曲線的 EC50。確認有統計意義之差異者為打擊(hits)用於進一步考量。從此分析中排除具有“無打擊(nofit)”或“壞打擊(badfit)”旗狀物之曲線。

在 EC50 估算值之比較中考慮兩種變異，來自曲線擬合之變異及珠-珠之變異。親代及突變體被連接至不同珠，因

此他們的差異與珠-珠的差異混淆。曲線擬合之變異是由 EC50 估算值對數的標準誤差估算。使用實驗中連接至每一珠之親代對照組來實驗決定珠-珠之變異。使用親代結合曲線中 EC50 估算值的珠變異估算珠-珠的變異。

使用 Student's t-test 進行兩 EC50(以對數進位)之比較。計算 t-統計作為 δ (EC50 估算值間的誤差絕對值)及 δ 的標準偏差間的比值。經由非線性回歸中突變體及親代曲線之 EC50 變異估算值，以及估算自分開實驗的兩倍珠-珠變異之三成分的總和估算 δ 的變異。至於兩倍的珠-珠變異是因為突變體及親代珠皆具有相同變異。

使用 Satterthwaite(1946)之近似值計算 δ 之標準偏差的自由程度。以每一比較之 Student's t 分布為基礎導出各別 p-值及信賴區間(95%及 99%)。在多親代對照組情形，一保守方法是挑選最類似突變體之親代對照組，亦即挑選具最大 p-值者。

同時進行大量測試時，重數(multiplicity)調整對控制偽陽性是重要的。此分析可進行兩種形式的重數調整：族誤差(FWE)控制及偽發現率(FDR)控制。FEW 方法控制一個或一個以上打擊不是真實的可能性；FDR 方法控制所選打擊之間偽陽性的預期比例。前者方法較保守且比後者方法較無效力。得於此分析，有許多方法可用於達到者兩方法，選用 Hochberg(1988) 之方法於 FEW 分析以及 Benjamini-Hochberg(1995)之 FDR 方法於 FDR 分析。為了每一抗體或整個分析計算兩方法經調整之 p-值。

具有 EC50 顯著異於親代之突變，亦即對於每一抗體具有 FWE 經調整 p-值小於 0.01，或最高量訊息小於親代的 50% 者被視為部分的結構性抗原決定基(表 6)。對於全部抗體之 EC50 縮短或最高量訊息減少是顯著的突變被視為錯誤摺疊。這些突變是 Y15R、T55R、T74R 及 A77R。

表 6：BIOPLEX 中影響抗體結合及為部分的結構性抗原決定基之突變一覽表

抗體	線形	結合親和力增加	結合親和力減少
A2	是	K67E, K97E, K98E, R100E, K101E, K103E	K21E, T25R, S28R, S64R, K73E
A4	是	K97E, K98E, R100E, K101E, K103E	K10E, A14R, K21E, D22R, K73E, K75E, A76R
A5	是		K12E, D22R, S40R, R122E, N124E, R125E, K129E
A6	非		S40R, S42R, H46R, R122E, K129E
A7	非	K101E	D2R, T4R, D7R, S42R, H46R, T49R, E50R, Q112R, R122E, R125E, K129E
A10	非	K97E, K98E, R100E, K101E, K103E	N5R, S17R, T18R, K21E, D22R, T25R, T33R, H46R, A63R, S64R, A66R, E68R, K73E, K75E, A76R, A92R, T93R, Q94R, A95R
A21	非	K97E, K98E, R100E, K101E, K103E	K21E, K21R, D22R, T25R, T33R, S64R, K73E, K75E, E111R, S114R
A23	非	K67E, K97E, K98E, R100E, K101E, K103E	E9R, K10E, K12E, A13R, S17R, S20R, K21E, K21R, K73E, K75E, N124E, R125E
A26	非	K97E, K98E, R100E, K101E, K103E	A14R, K21E, D22R, A63R, S64R, K67E, K73E, A76R, A92R, A95R

有數個破壞多抗體結合的突變，特別是 K73E、K21E 及 D22R。提供突變作用證明分類產生的數據並進一步於抗原決定基空間縮小範圍。TSLP 的突變顯現影響分類在一起的抗體群。

實施例 10：毒性

結合人類 TSLP 的抗體也與其他物種的 TSLP 交叉反應

而考慮這些物種的毒性測試。在此實施例中，對長尾獼猴 (*cynomolgus*) 投與可與長尾獼猴 TSLP 交叉反應的抗體。然後對猴子觀察毒性作用。

長尾獼猴 (*cynomolgus*) 的單劑安全性藥理研究顯示單劑 300 mg/kg 靜脈內抗體投與沒有心血管、呼吸、體溫或神經行為的影響。

對長尾獼猴 (5/性別/組) 每週皮下給予 30、100 或 300 mg/kg 劑量一次達 4 週。任何劑量皆未觀察到不利的毒性。該抗體沒有影響臨床觀察、體重、眼科學、ECGs、臨床病理學或解剖病理學。

在一分開研究中，4 隻雄性經遙控測試的長尾獼猴給予靜脈內單劑的運載體 (第 1 天) 及 300 mg/kg 抗體 (第 3 天)。經過 4 天觀察期，沒有觀察到心血管、呼吸、體溫或神經功能有影響。

進一步測試抗體，如 FDA 指南建議 “Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use” (FDA Center for Biologics Evaluation and Research, 1997 年 2 月 28 日) 來決定與正常人類及長尾獼猴組織的交叉反應性。正常組織在 1 或 50 ug/mL 未觀察到染色。

以上結果指示該抗體在人體中理應不會產生毒性作用。

【圖式簡單說明】

第 1A 圖至第 1F 圖：此圖提供 A1-A27 之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 區域的胺基酸序列。進一步提供者為編碼各 CDR 之示範性核苷酸序列。

第 2A 圖至第 2F 圖：此圖提供 A1-A27 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 區域的胺基酸序列。進一步提供者為編碼各 CDR 之示範性核苷酸序列。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

序列表

<110> 麥可 R. 寇梅奧(COMEAU, MICHAEL R.)
詹姆士 F. 史瑪瑟斯 (SMOTHERS, JAMES F.)
尹寶琳 (YOON, BO-RIN P.)
克里斯朵夫梅林 (MEHLIN, CHRISTOPHER)

<120>能結合胸腺基質淋巴細胞生成素之抗原結合蛋白

<130> A-1276-US-PSP2

<140> 97134513
<141> 2008-09-09

<150> 60/971,178
<151> 2007-09-10

<160> 382

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1
<211> 743
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<220>
<221> CDS
<222> (200)..(676)

<400> 1
gcagccagaa agctctggag catcagggag actccaactt aaggcaacag catgggtgaa 60
taagggtctt ctgtggactg gcaatgagag gcaaaacctg gtgcttgagc actggcccct 120
aaggcaggcc ttacagatct cttacactcg tgggtgggaag agtttagtgt gaaactgggg 180
tggaattggg tgtccacgt atg ttc cct ttt gcc tta cta tat gtt ctg tca 232
Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser
1 5 10
gtt tct ttc agg aaa atc ttc atc tta caa ctt gta ggg ctg gtg tta 280
Val Ser Phe Arg Lys Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu
15 20 25
act tac gac ttc act aac tgt gac ttt gag aag att aaa gca gcc tat 328
Thr Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr
30 35 40
ctc agt act att tct aaa gac ctg att aca tat atg agt ggg acc aaa 376
Leu Ser Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys
45 50 55
agt acc gag ttc aac aac acc gtc tct tgt agc aat cgg cca cat tgc 424

Ser	Thr	Glu	Phe	Asn	Asn	Thr	Val	Ser	Cys	Ser	Asn	Arg	Pro	His	Cys	
60					65				70						75	
ctt	act	gaa	atc	cag	agc	cta	acc	ttc	aat	ccc	acc	gcc	ggc	tgc	gcg	472
Leu	Thr	Glu	Ile	Gln	Ser	Leu	Thr	Phe	Asn	Pro	Thr	Ala	Gly	Cys	Ala	
				80					85					90		
tcg	ctc	gcc	aaa	gaa	atg	ttc	gcc	atg	aaa	act	aag	gct	gcc	tta	gct	520
Ser	Leu	Ala	Lys	Glu	Met	Phe	Ala	Met	Lys	Thr	Lys	Ala	Ala	Leu	Ala	
			95					100					105			
atc	tgg	tgc	cca	ggc	tat	tcg	gaa	act	cag	ata	aat	gct	act	cag	gca	568
Ile	Trp	Cys	Pro	Gly	Tyr	Ser	Glu	Thr	Gln	Ile	Asn	Ala	Thr	Gln	Ala	
		110					115					120				
atg	aag	aag	agg	aga	aaa	agg	aaa	gtc	aca	acc	aat	aaa	tgt	ctg	gaa	616
Met	Lys	Lys	Arg	Arg	Lys	Arg	Lys	Val	Thr	Thr	Asn	Lys	Cys	Leu	Glu	
		125				130					135					
caa	gtg	tca	caa	tta	caa	gga	ttg	tgg	cgt	cgc	ttc	aat	cga	cct	tta	664
Gln	Val	Ser	Gln	Leu	Gln	Gly	Leu	Trp	Arg	Arg	Phe	Asn	Arg	Pro	Leu	
140					145				150						155	
ctg	aaa	caa	cag	taa	acc	atct	ttatt	atggt	catatt	tcac	agcc	caaa	aat			716
Leu	Lys	Gln	Gln													
aaat	catc	ctt	tatta	agtaa	aaaaaa											743
<210> 2																
<211> 159																
<212> PRT																
<213> 人類(Homo sapiens)																
<400> 2																
Met	Phe	Pro	Phe	Ala	Leu	Leu	Tyr	Val	Leu	Ser	Val	Ser	Phe	Arg	Lys	
1				5					10					15		
Ile	Phe	Ile	Leu	Gln	Leu	Val	Gly	Leu	Val	Leu	Thr	Tyr	Asp	Phe	Thr	
			20					25					30			
Asn	Cys	Asp	Phe	Glu	Lys	Ile	Lys	Ala	Ala	Tyr	Leu	Ser	Thr	Ile	Ser	
		35					40					45				
Lys	Asp	Leu	Ile	Thr	Tyr	Met	Ser	Gly	Thr	Lys	Ser	Thr	Glu	Phe	Asn	
	50					55					60					
Asn	Thr	Val	Ser	Cys	Ser	Asn	Arg	Pro	His	Cys	Leu	Thr	Glu	Ile	Gln	
65					70					75					80	
Ser	Leu	Thr	Phe	Asn	Pro	Thr	Ala	Gly	Cys	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	Glu	

—

•



atg gtt tat tac ctg aaa ccc agt tcc ccg aag cac gtg aga ttt tcg	384
Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser	
115 120 125	
tgg cat cag gat gca gtg acg gtg acg tgt tct gac ctg tcc tac ggg	432
Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly	
130 135 140	
gat ctc ctc tat gag gtt cag tac cgg agc ccc ttc gac acc gag tgg	480
Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp	
145 150 155 160	
cag tcc aaa cag gaa aat acc tgc aac gtc acc ata gaa ggc ttg gat	528
Gln Ser Lys Gln Glu Asn Thr Cys Asn Val Thr Ile Glu Gly Leu Asp	
165 170 175	
gcc gag aag tgt tac tct ttc tgg gtc agg gtg aag gct atg gag gat	576
Ala Glu Lys Cys Tyr Ser Phe Trp Val Arg Val Lys Ala Met Glu Asp	
180 185 190	
gta tat ggg cca gac aca tac cca agc gac tgg tca gag gtg aca tgc	624
Val Tyr Gly Pro Asp Thr Tyr Pro Ser Asp Trp Ser Glu Val Thr Cys	
195 200 205	
tgg cag aga ggc gag att cgg gat gcc tgt gca gag aca cca acg cct	672
Trp Gln Arg Gly Glu Ile Arg Asp Ala Cys Ala Glu Thr Pro Thr Pro	
210 215 220	
ccc aaa cca aag ctg tcc aaa ttt att tta att tcc agc ctg gcc atc	720
Pro Lys Pro Lys Leu Ser Lys Phe Ile Leu Ile Ser Ser Leu Ala Ile	
225 230 235 240	
ctt ctg atg gtg tct ctc ctc ctt ctg tct tta tgg aaa tta tgg aga	768
Leu Leu Met Val Ser Leu Leu Leu Leu Ser Leu Trp Lys Leu Trp Arg	
245 250 255	
gtg aag aag ttt ctc att ccc agc gtg cca gac ccg aaa tcc atc ttc	816
Val Lys Lys Phe Leu Ile Pro Ser Val Pro Asp Pro Lys Ser Ile Phe	
260 265 270	
ccc ggg ctc ttt gag ata cac caa ggg aac ttc cag gag tgg atc aca	864
Pro Gly Leu Phe Glu Ile His Gln Gly Asn Phe Gln Glu Trp Ile Thr	
275 280 285	
gac acc cag aac gtg gcc cac ctc cac aag atg gca ggt gca gag caa	912
Asp Thr Gln Asn Val Ala His Leu His Lys Met Ala Gly Ala Glu Gln	
290 295 300	
gaa agt ggc ccc gag gag ccc ctg gta gtc cag ttg gcc aag act gaa	960
Glu Ser Gly Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Gln Leu Ala Lys Thr Glu	
305 310 315 320	
gcc gag tct ccc agg atg ctg gac cca cag acc gag gag aaa gag gcc	1008
Ala Glu Ser Pro Arg Met Leu Asp Pro Gln Thr Glu Glu Lys Glu Ala	
325 330 335	
tct ggg gga tcc ctc cag ctt ccc cac cag ccc ctc caa ggc ggt gat	1056

Ser Gly Gly Ser Leu Gln Leu Pro His Gln Pro Leu Gln Gly Gly Asp
340 345 350
gtg gtc aca atc ggg ggc ttc acc ttt gtg atg aat gac cgc tcc tac 1104
Val Val Thr Ile Gly Gly Phe Thr Phe Val Met Asn Asp Arg Ser Tyr
355 360 365
gtg gcg ttg tga 1116
Val Ala Leu
370

<210> 4
<211> 371
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 4
Met Gly Arg Leu Val Leu Leu Trp Gly Ala Ala Val Phe Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Trp Met Ala Leu Gly Gln Gly Gly Ala Ala Glu Gly Val Gln Ile
20 25 30
Gln Ile Ile Tyr Phe Asn Leu Glu Thr Val Gln Val Thr Trp Asn Ala
35 40 45
Ser Lys Tyr Ser Arg Thr Asn Leu Thr Phe His Tyr Arg Phe Asn Gly
50 55 60
Asp Glu Ala Tyr Asp Gln Cys Thr Asn Tyr Leu Leu Gln Glu Gly His
65 70 75 80
Thr Ser Gly Cys Leu Leu Asp Ala Glu Gln Arg Asp Asp Ile Leu Tyr
85 90 95
Phe Ser Ile Arg Asn Gly Thr His Pro Val Phe Thr Ala Ser Arg Trp
100 105 110
Met Val Tyr Tyr Leu Lys Pro Ser Ser Pro Lys His Val Arg Phe Ser
115 120 125
Trp His Gln Asp Ala Val Thr Val Thr Cys Ser Asp Leu Ser Tyr Gly
130 135 140
Asp Leu Leu Tyr Glu Val Gln Tyr Arg Ser Pro Phe Asp Thr Glu Trp
145 150 155 160

Gln	Ser	Lys	Gln	Glu	Asn	Thr	Cys	Asn	Val	Thr	Ile	Glu	Gly	Leu	Asp
			165						170					175	
Ala	Glu	Lys	Cys	Tyr	Ser	Phe	Trp	Val	Arg	Val	Lys	Ala	Met	Glu	Asp
			180					185					190		
Val	Tyr	Gly	Pro	Asp	Thr	Tyr	Pro	Ser	Asp	Trp	Ser	Glu	Val	Thr	Cys
		195					200					205			
Trp	Gln	Arg	Gly	Glu	Ile	Arg	Asp	Ala	Cys	Ala	Glu	Thr	Pro	Thr	Pro
	210					215					220				
Pro	Lys	Pro	Lys	Leu	Ser	Lys	Phe	Ile	Leu	Ile	Ser	Ser	Leu	Ala	Ile
225					230					235					240
Leu	Leu	Met	Val	Ser	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Trp	Lys	Leu	Trp	Arg
				245					250					255	
Val	Lys	Lys	Phe	Leu	Ile	Pro	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Lys	Ser	Ile	Phe
			260					265					270		
Pro	Gly	Leu	Phe	Glu	Ile	His	Gln	Gly	Asn	Phe	Gln	Glu	Trp	Ile	Thr
		275					280					285			
Asp	Thr	Gln	Asn	Val	Ala	His	Leu	His	Lys	Met	Ala	Gly	Ala	Glu	Gln
	290					295					300				
Glu	Ser	Gly	Pro	Glu	Glu	Pro	Leu	Val	Val	Gln	Leu	Ala	Lys	Thr	Glu
305					310					315					320
Ala	Glu	Ser	Pro	Arg	Met	Leu	Asp	Pro	Gln	Thr	Glu	Glu	Lys	Glu	Ala
				325					330					335	
Ser	Gly	Gly	Ser	Leu	Gln	Leu	Pro	His	Gln	Pro	Leu	Gln	Gly	Gly	Asp
			340					345					350		
Val	Val	Thr	Ile	Gly	Gly	Phe	Thr	Phe	Val	Met	Asn	Asp	Arg	Ser	Tyr
		355					360					365			
Val	Ala	Leu													
		370													

<210> 5
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 5
caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agc 33

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 6
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 7
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 7
caaggagaca gcctcagaac ctattatgca agc 33

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 8
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 42
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 9
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tttgatgtac ac 42

<210> 10
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 10
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp Val His
1 5 10

<210> 11
<211> 42
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 11
actgggagca gctccaacat cggggcaggt tttgatgtgc ac 42

.
<210> 12
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

`
<400> 12
gggggaaaca accttggaag taaaagtgtg cac 33

●
<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 13
Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 14
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 14
tctggagata aattggggga taaatatgct tgc 33

●
<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 15
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 16
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 16
caaggagaca gcctcagaat cttttatgca aac 33

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 17
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Phe Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 18
cgggcaaatc agtacattag cacctattta aat 33

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 19
Arg Ala Asn Gln Tyr Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 20
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 20
aagtccagcc agagtgtttt aaacagctcc aacaataaga actacttagc t 51

<210> 21
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 21
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 22
<211> 33
<212> DNA

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 22
cgggcgagtc aggggtattag tagctgggta gcc 33

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 23
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 24
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 24
aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgat ggagacacct acttgaat 48

<210> 25
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 25
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 26
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 26
cgggcgagtc aggggtcttag cagctgggta gcc 33

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 27
Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 48

<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 28
aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgat ggaaacacct acttgaat 48

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 29
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 30
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 30
aggtctagtc aaagcctcat atacagtgat ggaaacacctt acttgaat 48

<210> 31
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 31
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 32
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 32
aggtctagtc aaagcctcgt atacagtgat ggaaacacct acttgaat 48

<210> 33
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 33
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 34

<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 34
cgggcgagtc agagtccttag cagctgggta gcc 33

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 35
Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 36
<211> 42
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 36
ggcttgaact ctggctcagt ctctactagt tacttcccca gc 42

<210> 37
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 37
Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Phe Pro Ser
1 5 10

<210> 38
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 38
aggtctagtc aaagcctcgt ctacagtgat ggagacacct acttgaat 48

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 39
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 40
<211> 42
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 40
actgggagca gctccaacat tggggcgggt tatgttgta c 42

<210> 41
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 41
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Val Val His
1 5 10

<210> 42
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 42
aagtccagcc agagtgtttt atacaactcc aacaataaga actacttagc t 51

<210> 43
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 43
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 44
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 44
tctggtgata aattggggga taaatttgct ttc 33

<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 45
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Phe Ala Phe
1 5 10

<210> 46
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 46
caaggagaca gcctcagaag ctatcatgca agc 33

<210> 47
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 47
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr His Ala Ser
1 5 10

<210> 48
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 48
tctggagata atttggggga taaatatatt tgc 33

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 49
Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Ile Cys
1 5 10

<210> 50
<211> 33
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 50
tctggagata aattggggga aagctatgct tgc 33

<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 51
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Ser Tyr Ala Cys
1 5 10

<210> 52
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 52
ggtaaaaact accggccctc a 21

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 53
Gly Lys Asn Tyr Arg Pro Ser
1 5

<210> 54
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 54
gataaaaaca accggccctc a 21

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 55
Asp Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 56
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 56
gataacaaca atcggccctc a 21

<210> 57
<211> 7
<212> PRT

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 57
Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 58
gataacaaca atcgcccctc a 21

<210> 59
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 59
gatgatagcg accggccctc a 21

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 60
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 61
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 61
caagataaga agcggccctc a 21

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 62
Gln Asp Lys Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 63
<211> 21

<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 63
caagataaca agcggccctc a

21

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 64
Gln Lys Asn Lys Pro Arg Pro Ser
1 5

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 65
Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 66
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 66
ggtaaaaaca accggccctc a

21

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 67
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 68
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 68
gctgcatcca gtttgcaaag t

21

<210> 69

<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 69
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 70
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 70
tggacatcca cccgggaagg c 21

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 71
Trp Thr Ser Thr Arg Glu Gly
1 5

<210> 72
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 72
actgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 73
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 73
Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 74
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 74
aaggtttcta actgggactc t 21

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 75
Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser
1 5

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 76
aacacatcca gtttgcaaag t 21

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 77
Asn Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 78
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 78
actacatcca gtttgcaaag t 21

<210> 79
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 79
Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 80
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 80
aaggtttctt actgggactc t 21

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 81
Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser
1 5

<210> 82
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 82
aatgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 83
Asn Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 84
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 84
agcacaaca gtcgctcttc t 21

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 85
Ser Thr Asn Ser Pro Ser Ser
1 5

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 86
Asn Thr Ser Ser Lys Gln Ser

1	5	
<210> 87		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 87		
ggtaacagca atcggccctc a		21
-		
<210> 88		
<211> 7		
<212> PRT		
-		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 88		
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser		
1 5		
<210> 89		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 89		
tgggcttcta cccgggaatc c		21
<210> 90		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 90		
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser		
1 5		
<210> 91		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 91		
caagatagca agcggccctc a		21
<210> 92		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 92		

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 93
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 93
ggtgaaaaca accggccctc a 21

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 94
Gly Glu Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 95
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 95
caagattaca agcggccctc a 21

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 96
Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 97
<211> 35
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 97
aactccccggg acagaagtgg taaccatctg gtgtt 35

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 98
Asn Ser Arg Asp Arg Ser Gly Asn His Leu Val
1 5 10

<210> 99
<211> 37
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 99
aactcccggg acagcagtga taaccatcta gtggtat 37

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 100
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Asp Asn His Leu Val Val
1 5 10

<210> 101
<211> 40
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 101
cagtcctatg acagcaacct gagtggttcg attgtggttt 40

<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 102
Gln Ser Tyr Asp Ser Asn Leu Ser Gly Ser Ile Val Val
1 5 10

<210> 103
<211> 40
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 103
cagtcctatg acagcaacct gagtggttcg attgtggtat 40

<210> 104
<211> 34
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 104
caggtgtggg atagtagtag tgatcatgtg gtat 34

<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 105
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 106
<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 106
caggcgtggg acagcagcac tgtggtat 28

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 107
Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val
1 5

<210> 108
<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 108
caggcgtggg acagcaccac tgcgatat 28

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 109
Gln Ala Trp Asp Ser Thr Thr Ala Ile
1 5

<210> 110
<211> 34
<212> DNA

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 110
aactcccggg acagcagtgg taaccatgtg gtat 34

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 111
Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
1 5 10

<210> 112
<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 112
cagcagagct acactacccc gatcacct 28

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 113
Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 114
<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 114
cagcagtatt ttactactcc gtggacgt 28

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 115
Gln Gln Tyr Phe Thr Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 116
<211> 28

<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 116
caacaggctg acagtttccc gctcactt

28

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 117
Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 118
<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 118
atgcaaggta cacactggcc tccggcct

28

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 119
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Ala
1 5

<210> 120
<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 120
caacaggcta acagtttccc tctcactt

28

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 121
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 122

<211> 27	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 122	
atgcaaggta cacactggcc tccggcc	27
<210> 123	
<211> 28	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 123	
caacaggctg acagtttccc tctcactt	28
<210> 124	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 124	
gtgctgtata tgggtagagg catttgggtg t	31
<210> 125	
<211> 10	
<212> PRT	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 125	
Val Leu Tyr Met Gly Arg Gly Ile Trp Val	
1 5 10	
<210> 126	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 126	
aaagcatggg ataacagcct gaatgctcaa ggggtat	37
<210> 127	
<211> 12	
<212> PRT	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 127	
Lys Ala Trp Asp Asn Ser Leu Asn Ala Gln Gly Val	
1 5 10	
<210> 128	

<211> 28
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 128
cagcaatttt atggtcctcc tctcactt28

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 129
Gln Gln Phe Tyr Gly Pro Pro Leu Thr
15

<210> 130
<211> 30
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 130
caggcgtggg acagcagcgc cgggggggta30

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 131
Gln Ala Trp Asp Ser Ser Ala Gly Gly Val
1510

<210> 132
<211> 34
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 132
aattatcggg acaacagtgg taaccatctg gtgt34

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 133
Asn Tyr Arg Asp Asn Ser Gly Asn His Leu Val
1510

<210> 134	
<211> 28	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 134	
caggcgtggg acagaagtac tgtactat	28
<210> 135	
<211> 9	
<212> PRT	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 135	
Gln Ala Trp Asp Arg Ser Thr Val Leu	
1 5	
<210> 136	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 136	
aactatggca tgcac	15
<210> 137	
<211> 5	
<212> PRT	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 137	
Asn Tyr Gly Met His	
1 5	
<210> 138	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 138	
gattttacca tgcac	15
<210> 139	
<211> 5	
<212> PRT	
<213> 人類(Homo sapiens)	
<400> 139	
Asp Phe Thr Met His	
1 5	

<210> 140
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 140
gactactata tgtac

15

<210> 141
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 141
Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 142
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 142
ggcgactata tgcac

15

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 143
Gly Asp Tyr Met His
1 5

<210> 144
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 144
acctatggca tgcac

15

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 145
Thr Tyr Gly Met His
1 5

<210> 146
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 146
agctatggca ttcac

15

<210> 147
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 147
Ser Tyr Gly Ile His
1 5

<210> 148
<211> 21
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 148
agtgggtgggtt actactggag c

21

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 149
Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 150
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 150
agctatggca tgcac

15

<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 151
Ser Tyr Gly Met His

1	5	
<210> 152		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 152		
agttatggca tgcac		15
<210> 153		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 153		
agttatagca tgaac		15
<210> 154		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 154		
Ser Tyr Ser Met Asn		
1 5		
<210> 155		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 155		
agttatggca tgctc		15
<210> 156		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 156		
Ser Tyr Gly Met Leu		
1 5		
<210> 157		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人類(Homo sapiens)		
<400> 157		

agctatgccca tgagc 15

<210> 158
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 158
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 159
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 159
ggctatgtca tgact 15

<210> 160
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 160
Gly Tyr Val Met Thr
1 5

<210> 161
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 161
ggctactata tgcac 15

<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 162
Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 163
Asp Phe Thr Met His
1 5

<210> 164
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 164
gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 165
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 166
cttattagtt gggatggtgg tagcacatac tatgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 167
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 167
Leu Ile Ser Trp Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 168
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 168
tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaaac tatgtacaga agtttcaggg c 51

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 169
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 170
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 170
tggatcaacc ctaacagtgg tggcacaaac catgcacgga agtttcaggg c 51

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 171
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn His Ala Arg Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 172
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 172
gttatatggt atgatggaag taataaacac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 173

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

Gly

<210> 174
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 174
gttatatcat atgatggaag ttataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 175
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 175
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 176
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 176
ttcatccatt acagtgggac cacctactac aaccgcgtccc tcaagagt 48

<210> 177
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 177
Phe Ile His Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 178
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 178

gttatatcat atgatggaag taataaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 179
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 180
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 180
gttatatggt atgatggaag taatacatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 181
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 182
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 182
gttatatggt atgatggaag tagtaaatac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 183
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 184
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 184
tacattagtg gtcgtactag tagcgtatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 185
Tyr Ile Ser Gly Arg Thr Ser Ser Val Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 186
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 186
gttatatggt ttgatggaag taataaatac tatgcggact ccgtgaaggg c 51

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 187
Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 188
<211> 51
<212> DNA

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 188
gttttatggt ttgatggaag ttataaaaac tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

- <400> 189
Val Leu Trp Phe Asp Gly Ser Tyr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

-
Gly

<210> 190
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 190
gcaattagtg gtagtggtgg aagtacacac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 191
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 192
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 192
ggaattagtg gtagtggtgg tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 193
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 194
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 194
tggatcaacc ctaacaatgg tggcacaaac tatggacaga agtttcaggg c 51

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 195
Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Gly Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 196
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 196
gttatatggt atgatggaag taataaatac tatgtagact ccgtgaaggg c 51

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 197
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 198
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 198
gctattagtc gtagtggtag taccacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 199
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 199
Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 200
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 200
gttaaagtggt atgaaggaag taataaatac tatggagact ccgtgaaggg c 51

<210> 201
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 201
gctattagtt atagtggcgg tagcacatac tacgcaggct ccgtgaaggg c 51

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 202
Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 203

<211> 36
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 203
ctagtgggag ctaccaacta ctacggtatg gacgtc 36

<210> 204
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 204
Leu Val Gly Ala Thr Asn Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 205
<211> 30
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 205
ccttactact acttctacgg tatggacgtc 30

<210> 206
<211> 10
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 206
Pro Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 207
<211> 36
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 207
gatgggggta gcagtggctg gcccctcttt gcctac 36

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 208
Asp Gly Gly Ser Ser Gly Trp Pro Leu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 209
<211> 36
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 209
gataggggta ccagtggctg gccactcttt gactat 36

<210> 210
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 210
Asp Arg Gly Thr Ser Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 211
<211> 39
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 211
gcccctcagt gggagctagt tcatgaagct tttgatatc 39

<210> 212
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 212
Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 213
<211> 51
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 213
ggggactcct ggaacgacag attaaactac tacttctacg atatggacgt c 51

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 214
Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 215
<211> 36
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 215
gaagttggca gctcgtcggg taactgggtc gacccc 36

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 216
Glu Val Gly Ser Ser Ser Gly Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 217
<211> 45
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 217
gaggtccggg cgtatagcag tggctgggtac gccgcctttg actac 45

<210> 218
<211> 15
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 218
Glu Val Arg Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Ala Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 219
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 219
gtaagaagtg ggagctacta cgaacagtat tactacggta tggacgtc 48

<210> 220
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 220
Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 221
<211> 36
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 221
agtgggatct actacgacta ctacggtatg gacgtc 36

<210> 222
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 222
Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 223
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 223
ggggcgacca ctgctataga ttactactac tcctacggta tggacgtc 48

<210> 224
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 224
Gly Ala Ala Thr Ala Ile Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 225
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 225
ggggggggta taccagtagc tgactactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 226
<211> 16
<212> PRT

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 226
Gly Gly Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 227
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 227
gggggggggta tagcagtggc tgactactac ttctacggta tggacgtc 48

<210> 228
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 228
Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 229
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 229
gggggggggta tagcagtggc tgactactac tactacggta tggacgtc 48

<210> 230
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 230
Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 231
<211> 30
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 231
gatagtacaa ctatggccca ctttgactac 30

<210> 232
<211> 10

<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 232
Asp Ser Thr Thr Met Ala His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 27
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 233
gatctcaact ggggagcttt tgatatc 27

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 234
Asp Leu Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 235
<211> 36
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 235
ggagacagct cgaactacta ctccggtatg gacgtc 36

<210> 236
<211> 12
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 236
Gly Asp Ser Ser Asn Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 237
<211> 30
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 237
gggaactgga acgacgatgc ttttgatatc 30

<210> 238

<211> 10
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 238
Gly Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 239
<211> 48
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 239
atgggggttta ctatggttcg gggagccctc tactacggta tggacgtc 48

<210> 240
<211> 16
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 240
Met Gly Phe Thr Met Val Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 241
<211> 30
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 241
ccgagatatt ttgactgggtt attagggcgac 30

<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 242
Arg Pro Tyr Phe Asp Trp Leu Leu Gly Asp
1 5 10

<210> 243
<211> 42
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 243
ggcgcccacg actacggtga cttctactac ggtatggacg tc 42

<210> 244
<211> 39
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 244
gatcgggagg gagcgacttg gtactacggt atggacgtc 39

<210> 245
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 245
Asp Arg Glu Gly Ala Thr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 246
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Val 或 Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn 或 Asp

<400> 246
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Xaa Tyr Ser Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 247
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Tyr 或 Asn

<400> 247
Lys Val Ser Xaa Trp Asp Ser
1 5

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<400> 248
Met Gln Gly Thr His Gln Pro Pro Ala
1 5

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Gly 或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Leu 或 Ile

<400> 249
Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 250
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Asn 或 Thr

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Thr 或 Ala

<400> 250
Xaa Xaa Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asn 或 Asp

<400> 251
Gln Gln Ala Xaa Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Lys 或 Asn

<400> 252
Gln Asp Xaa Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 253
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Ser 或 Asn

<400> 253
Xaa Tyr Gly Met His
1 5

<210> 254
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Tyr 或 Phe

<400> 254
Val Ile Trp Xaa Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 255
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Pro 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Tyr 或 Phe

<400> 255
Gly Gly Gly Ile Xaa Val Ala Asp Tyr Tyr Xaa Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 256
<211> 17
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..⁽⁸⁾

<223> Tyr 或 Asn

<400> 256

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

Gly

<210> 257

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..⁽¹⁾

<223> Asp 或 Gly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..⁽²⁾

<223> Tyr 或 Asp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..⁽⁵⁾

<223> Tyr 或 His

<400> 257

Xaa Xaa Tyr Met Xaa
1 5

<210> 258

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Tyr 或 His

<220> -
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Val 或 Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Gln 或 Arg

<400> 258
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Xaa Xaa Xaa Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 259
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人造序列之說明：合成之共有序列

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Gly 或 Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ser 或 Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Ala 或 Asp

<400> 259
Asp Xaa Gly Xaa Ser Gly Trp Pro Leu Phe Xaa Tyr
1 5 10

<210> 260
<211> 363
<212> DNA

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 260

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cgtctggatt	caccttcagt	aactatggca	tgactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatggtatg	atggaagtaa	taaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	gaacagctgag	agccgaggac	acggctgtat	attactgtgc	gagtctagt	300
ggagctacca	actactacgg	tatggacgtc	tggggccaag	ggaccacgg	caccgtctcc	360
tca						363

<210> 261
<211> 121
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 261

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
1				5					10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr	
			20					25					30			
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75				80		
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Ser	Leu	Val	Gly	Ala	Thr	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	
		100						105					110			
Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120									

<210> 262
<211> 326
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 262
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
caggccccctg tacttgtcat ctctggtaaa aactaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcgga 240
gatgaggctg actactactg taactcccgg gacagaagtg gtaaccatct ggtgttttcg 300
gcggagggac caagctgacc gtccta 326

<210> 263
<211> 108
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 263
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 264
<211> 360
<212> DNA

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 264

gaagtgcagc	tggtggagtc	tgggggagtc	gtggtacagc	ctgggggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattttacca	tgactgggt	ccgtcaagct	120
ccggggaagg	gtctggagtg	ggctctctct	attagttggg	atggtggtag	cacatactat	180
gcagactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acagcaaaaa	ctccctgtat	240
atgcaaataa	acagtctgag	aactgaggac	agcgccttgt	attactgtgc	aagaggtcct	300
tactactact	tctacggtat	ggacgtctgg	ggccaaggga	ccacggtcac	cgtctcctca	360

<210> 265
<211> 120
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 265

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Val	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5					10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Phe	
			20					25					30			
Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ser	Leu	Ile	Ser	Trp	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
	50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	
65					70				75					80		
Met	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Thr	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Arg	Gly	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	
			100					105					110			
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			115				120									

<210> 266
<211> 328

<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 266
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaacctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120
caggcccccta tacttgtcat ctctgataaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg ataaccatct agtggtattt 300
cggcggaggg accaagctga ccgtccta 328

<210> 267
<211> 109
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 267
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 268
<211> 363
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 268
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tgtactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcctgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
gtacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggatgag atccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300
ggtagcagtg gctggcccct ctttgcctac tggggcctgg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 269
<211> 121
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 269
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Val Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Met Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Gly Ser Ser Gly Trp Pro Leu Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110
Leu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 270
<211> 340
<212> DNA

<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 270
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcagggtttg atgtacactg gtaccagcag 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatgataaca acaatcggcc ctcagggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactggggtc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcaacct gagtgggttcg 300
attgtggttt ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 340

<210> 271
<211> 113
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 271
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Leu Ile Tyr Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Asn
85 90 95

Leu Ser Gly Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 272
<211> 363

<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 272
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata catcttcacc ggcgactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggctggagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaacat 180
gcacggaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgt gagagatagg 300
gggtaccagtg gctggccact ctttgactat tggggccagg gaacactggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 273
<211> 121
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 273
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn His Ala Arg Lys Phe
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Arg Gly Thr Ser Gly Trp Pro Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 274
<211> 340
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 274
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcagggttttg atgtgcactg gtaccagctg 120
cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc ttgataaca acaatcgccc ctcaggggtc 180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcaacct gagtggttcg 300
attgtggtat ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 340

<210> 275
<211> 113
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 275
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Leu Ile Phe Asp Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Asn
85 90 95

Leu Ser Gly Ser Ile Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 276
<211> 378
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 276
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cattttcagt agctatggca ttcactgggt ccgccaggct 120
- ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtta taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggac 300
tcctggaacg acagattaaa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 277
<211> 126
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 277
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 278
<211> 319
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 278
tcctatgagc tgactcaggc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtccccctg tgctgggtcat ctatcaagat aagaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 279
<211> 106
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 279
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 280
<211> 366
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 280
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggttcatcc attacagtgg gaccacctac 180
tacaaccgct ccctcaagag tgcacttacc ctatcagtag acacgtctaa gagccagttc 240
tccctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagaa 300
gttggcagct cgtcgggtaa ctggttcgac ccctggggcc agggaaacct ggtcacccgc 360
tcctca 366

<210> 281
<211> 122
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 281
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Trp Ile Gly Phe Ile His Tyr Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Phe
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Glu Val Gly Ser Ser Ser Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

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

<210> 282
<211> 319
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 282
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtccccctg tgggtggtcac ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcacca ctgcatatt tcggcggagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 283
<211> 106
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 283
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30
Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Val Val Ile Tyr
35 40 45
Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Thr Thr Ala Ile
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 284
<211> 378
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 284
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca ttcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggac 300
tcctggaacg acagattaaa ctactacttc tacgatatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 285
<211> 126
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 285
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Ser Trp Asn Asp Arg Leu Asn Tyr Tyr Phe Tyr Asp
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 286
<211> 319
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 286
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtccccctg tactgggtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actttgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 287
<211> 106
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 287
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 288
<211> 372
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 288
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggata taccttcaat agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca tttccaagaa cactctgtat 240
ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggtc 300
cgggcgtata gcagtggctg gtacgccgcc ttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 289
<211> 124
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 289
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

<210> 290
<211> 325
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 290
tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60
acatgccaaag gagacagcct cagaatcttt tatgcaaact ggtaccagca gaagccagga 120
caggccccctg tagttgtctt ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180
ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcaactgcggc tcaggcggaa 240
gatgaggctg actattattg taactcccgg gacagcagtg gtaaccatgt ggtatttcgg 300
cggaggggacc acgctgaccg tccta 325

<210> 291
<211> 108
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 291
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Phe Tyr
35 40 45

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

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

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 292
<211> 375
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 292
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtaaga 300
agtgggagct actacgaaca gtattactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcgccgtct cctca 375

<210> 293
<211> 125
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 293
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Arg Ser Gly Ser Tyr Tyr Glu Gln Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 294
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 294
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaaatac gtacattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggctct gatttatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatt tgagacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag agctacacta ccccgatcac ctttcggcca 300
agggacacga ctggagatta aa 322

<210> 295
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 295
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val 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 Phe Glu Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 296
<211> 363
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 296
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatatc attagtggtc gtactagtag cgtatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agacgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaagtggg 300
atctactacg actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 297
<211> 121
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 297
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 298
<211> 340
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 298
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccccc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta aacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtctca tttactggac atccaccg 180
gaaggcgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagta ttttactact 300
ccgtggacgt ttcggccaag ggaccaaggt ggagatcaaa 340

<210> 299
<211> 113
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 299
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Pro Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Glu Gly Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 300
<211> 375
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 300
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggca 300
gccactgcta tagattacta ctactcctac ggtatggacg tctggggcct agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 301
<211> 125
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 301
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Ala Thr Ala Ile Asp Tyr Tyr Tyr Ser Tyr Gly Met
100 105 110

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

<210> 302
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 302
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagt agctggttag cctgggtatca gcggaaacca 120
ggaaaagccc ctaagttcct gatctatact gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattctg caacttacta ttgtcaacag gctgacagtt tcccgctcac ttttcggcgg 300
agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 303
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 303
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 304
<211> 375
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 304
caggatgcagc tggatggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
ggtataccag tagctgacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 305
<211> 125
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 305
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Pro Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 306
<211> 337
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 306
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
tctgggggtcc catacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgcaaadc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggatt tactactgca tgcaaggtag aactggcct 300
ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gattaac 337

<210> 307
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 307
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 308
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 308
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggctcttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcagtctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 309
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100105

<210> 310<211> 337<212> DNA<213> 人類(Homo sapiens)<400> 310gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttggaca gccggcctcc60atctcctgca ggtctagtca aagcctcgtc tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg120tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac180tctgggggtcc cagacagatt cagcggcatt gggtcaggca ctgacttcac actgaaaatc240agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tactactgca tgcaaggtac aactggcct300ccggcctttc ggccaaggga cacgactgga gattaata337<210> 311<211> 112<212> PRT<213> 人類(Homo sapiens)<400> 311Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly15151020253035404550556065707580859095100105110Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr SerAsp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln SerPro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val ProAsp Arg Phe Ser Gly Ile Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys IleSer Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln GlyThr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

<210> 312
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 312
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtcttagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcagtctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 313
<211> 375
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 313
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt ccccttcagt aactatggca tgactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggaatg ggtggcagtt atatggtttg atggaagtaa taaatactat 180
gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
ggtatagcag tggctgacta ctacttctac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 314
<211> 125
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 314
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 315
<211> 337
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 315
gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcata tacagtgatg gaaacactta cttgaattgg 120
tttcaacaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300
ccggcctttc ggccaaggga cacgactgga gattaata 337

<210> 316
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 316
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

354045

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro
505560

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65707580

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
859095

Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100105110

<210> 317
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 317

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc60

attacttgtc gggcgagtcagggtattagc agctgggttag cctgggtatca gcagaaacca120

gggaaagccc ctaaggctcct gacctatact acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct240

gaagattttg ctacttactt ttgtcaacag gctgacagtt tccctctcac ttttcggcgg300

ggggaccaag gtggagatca aa322

<210> 318
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 318

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Thr
354045

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

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

<210> 319
<211> 375
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 319
caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggg 300
ggatatagcag tggctgacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 320
<211> 125
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 320
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

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

Ala Arg Gly Gly Gly Ile Ala Val Ala Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 321
<211> 337
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 321
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc ttactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtaagca ctgatttcac actgaaaatc 240
agtaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggcct 300
ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gattaa 337

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 322
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Ser 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 Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 323
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 323
gacatccaga tgaccacgac tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtc gagtcttagc agctggtag cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gctccataat gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg taaattacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccagg gtggagatca aa 322

<210> 324
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

His Asn 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 Val Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 325
<211> 357
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 325
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctaagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttaagt agttatggca tgctctgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ttatggtttg atggaagtta taaaaactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagt 300
acaactatgg cccactttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 326
<211> 119
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 326
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Leu Trp Phe Asp Gly Ser Tyr Lys Asn 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 Ser Thr Thr Met Ala His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 331
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 327
cagactgtgg tgaccagga gccatcggtc tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc 60
acttgtggct tgaactctgg ctcaagtctc actagttact tccccagctg gtaccagcag 120
accccaggcc aggctccacg cagctcctc tacagcacia acagtcgctc ttctggggtc 180
cctgatcgct tctctgggtc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacggggggc 240
caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtgctgtata tgggtagagg catttgggtg 300
tttcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct a 331

<210> 328
<211> 110
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 328
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Asn Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Tyr Phe Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
35 40 45

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

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65707580

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Met Gly Arg

859095

Gly Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100105110

<210> 329
<211> 337
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 329
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc ttactgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agtaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300
ccggcctttc ggccaaggga cagactgga gatcaaa 337

<210> 330
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 330
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
151015
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
202530
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
354045
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Trp Asp Ser Gly Val Pro
505560
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65707580

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

Thr His Trp Pro Pro Ala Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 331
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 331
gacatccaga tgaccacgac tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gagtcttagc agctggtag cctggatatc gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gctctataat gcatccagtt tgcaaagtgg ggcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccagg gtggagatca aa 322

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 332
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 333
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 333
gacatccaga tgacccagtc cccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- atcacttgtc gggcgagtc gggctcttagc agctggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
- gggaaagccc ccaagctcct gatgtataac acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
● aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcagtctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caagttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttttcggcgg 300
agggaccaag gtggagatca aa 322

<210> 334
<211> 354
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 334
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcc a tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagca attagtggta gtggtggaag tacacactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
● ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatctc 300
aactggggag cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 335
<211> 118
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 335
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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His 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 Leu Asn Trp Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 336
<211> 337
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 336
cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
tcctgcactg ggagcagctc caacattggg gcgggttatg ttgtacattg gtaccagcag 120
cttcaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggctc 180
cctgaccaat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactggactc 240
cagtctgagg atgaggctga ttattactgc aaagcatggg ataacagcct gaatgctcaa 300
ggggtatttc ggcggaggga ccaagctgac cgtccta 337

<210> 337
<211> 112
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 337
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ala Trp Asp Asn Ser
85 90 95

Leu Asn Ala Gln Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 338
<211> 363
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 338
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggcacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag gctctggatt ctccctttaga ggctatgtca tgacttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagga attagtggta gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtgt 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaaggagac 300
agctcgaact actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt catcgtctcc 360
tca 363

<210> 339
<211> 121
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 339
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Cys
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 Asp Ser Ser Asn Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
115 120

<210> 340
<211> 340
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 340
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaactcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttctactggc ttctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca atttattact gtcagcaatt ttatggctct 300
cctctcactt ttcggcggag ggaccaaggt ggaaatcaaa 340

<210> 341
<211> 113
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 341
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

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

Lys

<210> 342
<211> 357
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 342
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acaatgggtg cacaaactat 180
ggacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggaac 300
tggaacgacg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 343
<211> 119
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 343
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20

25

30

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

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

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

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

Ala Arg Gly Asn Trp Asn Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 344
<211> 322
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 344
tcctatgagc tgactcagtc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgttctg gtgataaatt gggggataaa tttgctttct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtcccctg tgctgggtcat ctatcaagat agcaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagcg ccgggggggt atttcggcgg 300
agggaccaag ttgaccgtcc ta 322

<210> 345
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 345
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Phe Ala
20 25 30

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

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

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

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 346
<211> 375
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 346
caggtgcaac tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatgggg 300
tttactatgg ttcggggagc cctctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 347
<211> 125
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 347
Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

202530

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Met Gly Phe Thr Met Val Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Met
100105110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115120125

<210> 348
<211> 325
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 348

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc60

acatgccaaag gagacagcct cagaagctat catgcaagct ggtaccagca gaagccagga120

caggccccctg tacttgtcat ctatggtgaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga180

ttctctgact ccagttcagg aaacacagct tccttgacca tcaactggggc tcaggcggaa240

gatgaggctg actattattg taattatcgg gacaacagtg gtaaccatct ggtgtttcgg300

cggaggggacc aagctgaccg tccta325

<210> 349
<211> 108
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 349

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

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

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

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

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

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

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 350
<211> 357
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 350
gaggtgcagc tgttggaatc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtcgta gtggtagtac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgt ggaaccgaga 300
tattttgact ggttattagg cgactggggc caggggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 351
<211> 119
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 351
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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr 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

Val Glu Pro Arg Tyr Phe Asp Trp Leu Leu Gly Asp Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 352
<211> 369
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 352
caggtgcagc tgggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatggtatg aaggaagtaa taaatactat 180
ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ttgcaaatga acagtctgag aggcgaggat acggctgtgt attactgtgc gagaggcgcc 300
cacgactacg gtgacttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 353
<211> 123
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 353
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

Ala Arg Gly Ala His Asp Tyr Gly Asp Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

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

<210> 354
<211> 319
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 354
tcctatgaac tgactcagcc agcctcagtg tccgtgtccc caggacagat agccagcatc 60
acctgctctg gagataattt gggggataaa tatatttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtcccctg tgcgggtcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcgt 180
ttctctggct ccaattctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgtggtatt tcggcggagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 355
<211> 106
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 355
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ile Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Lys Tyr Ile
20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Arg Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 356
<211> 366
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 356
gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagttata gtggcggtag cacatactac 180
gcaggctccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatcgg 300
gagggagcga cttggtacta cggtatggac gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 357
<211> 122
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 357
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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gly 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 Arg Glu Gly Ala Thr Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

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

<210> 358
<211> 319
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 358
tcctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
acctgctctg gagataaatt gggggaaagc tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
cagtccccctg tactgggtcat ctatcaagat tacaagcggc cctcagggat ccctgagcgc 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagaagta ctgtactatt tcggcggagg 300
gaccaagctg accgtccta 319

<210> 359
<211> 106
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 359
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Ser Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Tyr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 360
<211> 366
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 360
cagatgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaga acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaacactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc accagagaca attccaagaa cactctgaat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagcccct 300
cagtgggagc tagttcatga agcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 361
<211> 122
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 361
Gln Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Ala Pro Gln Trp Glu Leu Val His Glu Ala Phe Asp Ile Trp
100 105 110

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

<210> 362
<211> 325
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 362
tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacct tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcatggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggg cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgatcatgt ggtatttcgg 300
cggagggacc aagctgaccg tccta 325

<210> 363
<211> 108
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 363
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 364
<211> 981
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 364
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgctg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tcgagtgtcc accgtgtcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 420
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
aaggtctcca acaaaggcct ccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960
tccctgtctc cgggtaaata a 981

<210> 365
<211> 326
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 365
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 366
<211> 324
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 366
cgtagcgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg ttag 324

<210> 367
<211> 107
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 367
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 368
<211> 321
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 368
ggccaaccga aagcggcgcc ctcggtcact ctgttcccg cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttcata g 321

<210> 369
<211> 106
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 369
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

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

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 370
<211> 15
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 370
agaaaaagga aagtc 15

<210> 371
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 371
Arg Lys Arg Lys Val
1 5

<210> 372
<211> 504

<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 372
atgttccctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcaggaaaat cttcatctta 60
caacttgtag ggctgggtgtt aacttacgac ttcactaact gtgactttga gaagattaaa 120
gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgagtgg gaccaaaaagt 180
accgagttca acaacaccgt ctcttgtagc aatcggccac attgccttac tgaaatccag 240
agcctaacct tcaatcccac cgccgggtgc gcgtcgctcg ccaaagaaat gttcgccatg 300
aaaactaagg ctgccttagc tatctgggtgc ccaggctatt cggaaactca gataaatgct 360
actcaggcaa tgaagaagag gacaaccaat aaatgtctgg aacaagtgtc acaattacaa 420
ggattgtggc gtcgcttcaa tcgaccttta ctgaaacaac agcatcacca tcaccatcac 480
gactacaaag acgatgacga caaa 504

<210> 373
<211> 168
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 373
Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr
20 25 30

Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser
35 40 45

Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn
50 55 60

Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln
65 70 75 80

Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu
85 90 95

Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly
100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Thr
115 120 125

Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu Gln Gly Leu Trp Arg
130 135 140

Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln His His His His His His
145 150 155 160

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
165

<210> 374
<211> 519
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 374
atgttccctt ttgccttact atatgttctg tcagtttctt tcaggaaaat cttcatctta 60
caacttgtag ggctggtggt aacttacgac ttcactaact gtgactttga gaagattaaa 120
gcagcctatc tcagtactat ttctaaagac ctgattacat atatgagtgg gaccaaagt 180
accgagttca acaacaccgt ctctttagc aatcggccac attgccttac tgaaatccag 240
agcctaacct tcaatcccac cgccggctgc gcgtcgctcg ccaaagaaat gttcgccatg 300
aaaactaagg ctgccttagc tatctggtgc ccaggctatt cggaaactca gataaatgct 360
actcaggcaa tgaagaagag gagaaaaagg aaagtcacaa ccaataaatg tctggaacaa 420
gtgtcacaaat tacaaggatt gtggcgctgc ttcaatcgac ctttactgaa acaacagcat 480
caccatcacc atcacgacta caaagacgat gacgacaaa 519

<210> 375
<211> 173
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 375
Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr Tyr Asp Phe Thr
20 25 30

Asn Cys Asp Phe Glu Lys Ile Lys Ala Ala Tyr Leu Ser Thr Ile Ser
35 40 45

Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser Gly Thr Lys Ser Thr Glu Phe Asn
50 55 60

Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln
65 70 75 80

Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Ala Gly Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu
85 90 95

Met Phe Ala Met Lys Thr Lys Ala Ala Leu Ala Ile Trp Cys Pro Gly
100 105 110

Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Arg
115 120 125

Lys Arg Lys Val Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val Ser Gln Leu
130 135 140

Gln Gly Leu Trp Arg Arg Phe Asn Arg Pro Leu Leu Lys Gln Gln His
145 150 155 160

His His His His His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
165 170

<210> 376
<211> 28
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 376
Met Phe Pro Phe Ala Leu Leu Tyr Val Leu Ser Val Ser Phe Arg Lys
1 5 10 15

Ile Phe Ile Leu Gln Leu Val Gly Leu Val Leu Thr
20 25

<210> 377
<211> 481
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 377

atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccaccggt 60
tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctccg tactatttct 120
aaagacctga ttacatatat gagtgggact aaaagtaccg acttcaacaa caccgtctcc 180
tgtagcaatc ggccacactg ccttactgaa atccagagcc taaccttcaa tcccaccccc 240
cgctgcgcggt cgctcgccaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgctctc 300
tggtgcccag gctattcgga aactcagata aatgctactc aggcaatgaa gaagaggaca 360
, accaataaat gtctggaaca agtgtcacia ttactaggat tgtggcgctc cttcattcga 420
actttactga aacaacagca ccaccaccac caccatgact ataaagacga tgacgacaaa 480
.
t 481

<210> 378
<211> 160
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 378
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Gln Lys Ile Glu
20 25 30

Ala Asp Tyr Leu Arg Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser
35 40 45

Gly Thr Lys Ser Thr Asp Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg
50 55 60

Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Pro
65 70 75 80

Arg Cys Ala Ser Leu Ala Lys Glu Met Phe Ala Arg Lys Thr Lys Ala
85 90 95

Thr Leu Ala Leu Trp Cys Pro Gly Tyr Ser Glu Thr Gln Ile Asn Ala
100 105 110

Thr Gln Ala Met Lys Lys Arg Thr Thr Asn Lys Cys Leu Glu Gln Val
115 120 125

Ser Gln Leu Leu Gly Leu Trp Arg Arg Phe Ile Arg Thr Leu Leu Lys
130 135 140

Gln Gln His His His His His His Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
145 150 155 160

<210> 379
<211> 495
<212> DNA
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 379
atggagacag acacactcct gctatgggta ctgctgctct gggttccagg ttccaccggt 60
tacgacttca ctaactgtga ctttcagaag attgaagcag actatctccg tactatttct 120
aaagacctga ttacatatat gagtgggact aaaagtaccg acttcaacaa caccgtctcc 180
tgtagcaatc ggccacactg ccttactgaa atccagagcc taaccttcaa tcccaccccc 240
cgctgcgcgt cgctcgccaa ggaaatgttc gccaggaaaa ctaaggctac cctcgctctc 300
tggtgcccag gctattcgga aactcagata aatgctactc aggcaatgaa gaagaggaga 360
aaaaggaaaag tcacaaccaa taaatgtctg gaacaagtgt cacaattact aggattgtgg 420
cgtcgcttca ttcgaacttt actgaaacaa cagcaccacc accaccacca tgactataaa 480
gacgatgacg acaaaa 495

<210> 380
<211> 165
<212> PRT
<213> 人類(Homo sapiens)

<400> 380
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Tyr Asp Phe Thr Asn Cys Asp Phe Gln Lys Ile Glu
20 25 30

Ala Asp Tyr Leu Arg Thr Ile Ser Lys Asp Leu Ile Thr Tyr Met Ser
35 40 45

Gly Thr Lys Ser Thr Asp Phe Asn Asn Thr Val Ser Cys Ser Asn Arg
50 55 60

Pro His Cys Leu Thr Glu Ile Gln Ser Leu Thr Phe Asn Pro Thr Pro

1

十、申請專利範圍：

1. 一種抗體，其包含：

A.

a. 一包含下述 i~iii 之輕鏈可變功能部位：

i. 包含 SEQ ID NO: 13 的胺基酸序列之輕鏈 CDR1 序列；

ii. 包含 SEQ ID NO: 60 的胺基酸序列之輕鏈 CDR2 序列；

iii. 包含 SEQ ID NO: 105 的胺基酸序列之輕鏈 CDR3 序列；

b. 一包含下述 i~iii 之重鏈可變功能部位：

i. 包含 SEQ ID NO: 145 的胺基酸序列之重鏈 CDR1 序列；

ii. 包含 SEQ ID NO: 173 的胺基酸序列之重鏈 CDR2 序列；

iii. 包含 SEQ ID NO: 212 的胺基酸序列之重鏈 CDR3 序列；

B.

a. 一選自由以下 i~ii 所組成之群組中之輕鏈可變功能部位序列：

i. 具有至少 80% 與 SEQ ID NO: 363 相同的序列之胺基酸；

ii. 藉由至少 80% 與 SEQ ID NO: 362 相同的多核苷酸序列所編碼之胺基酸序列；以及

b. 一選自由以下 i~ii 所組成之群組中之重鏈可變功能部位序列：

i. 至少 80% 與 SEQ ID NO: 361 相同的胺基酸序列；

ii. 藉由至少 80% 與 SEQ ID NO: 360 相同的多核苷酸序列所

編碼之胺基酸序列；或

C.

一包含 SEQ ID NO: 363 的序列之輕鏈可變功能部位及一包含 SEQ ID NO: 361 的序列之重鏈可變功能部位；

其中，A.、B.或 C.之抗體專一結合如 SEQ ID NO: 2 之胺基酸 29~159 所示的胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP, thymic stromal lymphopoietin)多胜肽。

2.如申請專利範圍第 1 項之抗體，其包含：

a.一包含如 SEQ ID NO: 363 所示的胺基酸序列之輕鏈可變功能部位；

b.一包含如 SEQ ID NO: 361 所示的胺基酸序列之重鏈可變功能部位；或者

c. a.之輕鏈可變功能部位及 b.之重鏈可變功能部位。

3.如申請專利範圍第 2 項之抗體，其包含 a.之輕鏈可變功能部位及 b.之重鏈可變功能部位。

4.如申請專利範圍第 3 項之抗體，其包含

a)一輕鏈，其包含：一包含如 SEQ ID NO: 363 所示的胺基酸序列之輕鏈可變功能部位及一包含如 SEQ ID NO: 369 所示的胺基酸序列之 λ 輕鏈恆定功能部位；以及

b)一重鏈，其包含：一包含如 SEQ ID NO: 361 所示的胺基酸序列之重鏈可變功能部位及一包含如 SEQ ID NO: 365 所示的胺基酸序列之 IgG2 重鏈恆定功能部位。

5.如申請專利範圍第 1 項之抗體，其包含：

a. 如 SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 60 及 SEQ ID NO: 105

分別所示之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 胺基酸序列；以及

b. 如 SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 173 及 SEQ ID NO: 212 分別所示之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 胺基酸序列。

6. 如申請專利範圍第 1 項之抗體，其包含：

a. 一包含如 SEQ ID NO: 363 所示之胺基酸序列之輕鏈可變功能部位；以及

b. 一包含如 SEQ ID NO: 361 所示之胺基酸序列之重鏈可變功能部位。

7. 如申請專利範圍第 1 項之抗體，其中該抗體包含：

a. 一選自由以下 i~ii 所組成之群組中輕鏈可變功能部位序列：

i. 具有至少 90% 與 SEQ ID NO: 363 相同的序列之胺基酸；

ii. 藉由至少 90% 與 SEQ ID NO: 362 相同的多核苷酸序列所編碼之胺基酸序列；以及

b. 一選自由以下 i~ii 所組成之群組中之重鏈可變功能部位序列：

i. 至少 90% 與 SEQ ID NO: 361 相同的胺基酸序列；

ii. 藉由至少 90% 與 SEQ ID NO: 360 相同的多核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。

8. 如申請專利範圍第 1 項之抗體，其中該抗體包含：

a. 一選自由以下所組群組之輕鏈可變功能部位序列：

i. 具有至少 95% 與 SEQ ID NO: 363 相同的序列之胺基酸；

ii. 藉由至少 95% 與 SEQ ID NO: 362 相同的多核苷酸序列所編碼之胺基酸序列；以及

b. 一選自由以下所組群組之重鏈可變功能部位序列：

i. 至少 95% 與 SEQ ID NO: 361 相同的胺基酸序列；

ii.藉由至少 95%與 SEQ ID NO: 360 相同的多核苷酸序列所編碼之胺基酸序列。

9.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之抗體，其中

a.該抗體以與參考抗體實質上相同的 K_d 結合至 TSLP；及 / 或

b.根據初代細胞 OPG 分析，該抗體以與參考抗體實質上相同的 IC50 抑制 TSLP 活性；

其中該參考抗體包含：

a)一輕鏈，其包含：一包含如 SEQ ID NO: 363 所示的胺基酸序列之輕鏈可變功能部位及一包含如 SEQ ID NO: 369 所示的胺基酸序列之 λ 輕鏈恆定功能部位；以及

b)一重鏈，其包含：一包含如 SEQ ID NO: 361 所示的胺基酸序列之重鏈可變功能部位及一包含如 SEQ ID NO: 365 所示的胺基酸序列之 IgG2 重鏈恆定功能部位。

10.如申請專利範圍第 9 項之抗體，其中該抗原結合蛋白係選自由人類抗體、人類化抗體、嵌合型抗體、單株抗體、多株抗體、重組抗體、結合抗原之抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、四鏈抗體(tetrabody)、Fab 片段、F(fa')_x 片段、功能部位抗體、IgD 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體、IgG4 抗體、以及具有至少一突變於樞紐區以緩和形成內部-H 鏈二硫鍵傾向之 IgG4 抗體所組群組。

11.如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之抗體，其中該抗原結合蛋白係選自由人類抗體、人類化抗體、嵌合型抗體、

單株抗體、多株抗體、重組抗體、結合抗原之抗體片段、單鏈抗體、單體抗體、雙鏈抗體(diabody)、三鏈抗體(triabody)、四鏈抗體(tetrabody)、Fab 片段、F(fa')_x 片段、功能部位抗體、IgD 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、IgG1 抗體、IgG2 抗體、IgG3 抗體、IgG4 抗體、以及具有至少一突變於樞紐區以緩和形成內部-H 鏈二硫鍵傾向之 IgG4 抗體所組群組。

12. 一種醫藥組成物，其含有有效量的如申請專利範圍第 1 至 4 及 9 項中任一項之抗體，其用於治療與 TSLP 有關的疾病與 TSLP 有關的纖維化疾病。
13. 如申請專利範圍第 12 項之醫藥組成物，其包含有效量的如申請專利範圍第 4 項之抗體，其用於治療與 TSLP 有關的疾病與 TSLP 有關的纖維化疾病。
14. 一種經單離之核酸，其含有編碼如申請專利範圍第 1 至 6 及 9 項中任一項之抗體的輕鏈可變功能部位、重鏈可變功能部位、或二者之多核苷酸序列；或其中該序列為 SEQ ID NO:363、SEQ ID NO:361 或二者。
15. 如申請專利範圍第 14 項之經單離之核酸，其中該多核苷酸序列編碼如申請專利範圍第 4 項中之輕鏈或重鏈，或者如申請專利範圍第 4 項中之輕鏈及重鏈。
16. 一種重組表現載體，其含有如申請專利範圍第 14 或 15 項之核酸。
17. 一種含有如申請專利範圍第 16 項之載體之宿主細胞，其不包括在人類中之經轉型的宿主細胞。

18. 一種融合瘤，其能產生如申請專利範圍第 4 項之抗體。
19. 一種製造如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之抗體之方法，其包括在容許表現該抗體的條件下培養如申請專利範圍第 17 項之宿主細胞。
20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中該抗體係如申請專利範圍第 4 項之抗體。
21. 一種用於治療下述疾病之如申請專利範圍第 12 或 13 項之組成物，
 - a. 在需要治療的個體中與 TSLP 有關的發炎性疾病；或
 - b. 在需要治療的個體中與 TSLP 有關的纖維化疾病。
22. 如申請專利範圍第 21 項之組成物，其中該發炎性疾病是選自由過敏性氣喘、過敏性鼻及鼻竇炎、過敏性結膜炎及異位性皮膚炎所組群組。
23. 如申請專利範圍第 21 項之組成物，其中纖維化疾病是選自由硬皮症(scleroderma)、間質性肺病、原發性肺纖維化疾病、慢性 B 或 C 型肝炎產生之纖維化、放射線誘發之纖維化、以及傷口癒合產生之纖維化所組群組。
24. 一種如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之抗體之用途，其係用於製備用於治療在需要治療的個體中與 TSLP 有關的發炎性疾病或在需要治療的個體中與 TSLP 有關的纖維化疾病之醫藥品。
25. 如申請專利範圍第 24 項之用途，其中該抗體係如申請專利範圍第 4 項之抗體。
26. 如申請專利範圍第 24 或 25 項之用途，其中該發炎性疾病

是選自由過敏性氣喘、過敏性鼻及鼻竇炎、過敏性結膜炎及異位性皮膚炎所組群組。

27. 一種經單離的抗體，其與如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之抗體交叉競爭結合 TSLP。

可變輕鏈 CDR

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A1 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAAGCTATTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 5)	GGTAAAACTACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 52)	AACTCCCGGGACAGAAAGTGGTAACCATCTGGTG TT (SEQ ID NO: 97)
AA	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO: 6)	GKNYRPS (SEQ ID NO: 53)	NSRDRSGNHLV (SEQ ID NO: 98)
A2 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAACCTATTA TGCAAGC (SEQ ID NO: 7)	GATAAAAAACAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 54)	AACTCCCGGGACAGCAGTGATAACCATCTAGTG GTAT (SEQ ID NO: 99)
AA	QGDSLRTYYAS (SEQ ID NO: 8)	DKNNRPS (SEQ ID NO: 55)	NSRDSNDNHLVV (SEQ ID NO: 100)
A3 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGC AGGTTTGTGTACAC (SEQ ID NO: 9)	GATAACAACAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 56)	CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTCGATT GTGGTTT (SEQ ID NO: 101)
AA	TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)	DNNRPS (SEQ ID NO: 57)	QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102)
A4 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGC AGGTTTGTGTGCAC (SEQ ID NO: 11)	GATAACAACAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 58)	CAGTCCTATGACAGCAACCTGAGTGGTTCGATT GTGGTAT (SEQ ID NO: 103)
AA	TGSSSNIGAGFDVH (SEQ ID NO: 10)	DNNRPS (SEQ ID NO: 57)	QSYDSNLSGSIVV (SEQ ID NO: 102)
A5 NA	GGGGAAACAACCTTGGGAAGTAAA GTGTGCAC (SEQ ID NO: 12)	GATGATAGCGACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 59)	CAGGTGTGGGATAGTAGTAGTATGATCATGTGGTA T (SEQ ID NO: 104)
AA	GGNLLGSKSVH (SEQ ID NO: 13)	DDSDRPS (SEQ ID NO: 60)	QVWDSSSDHVV (SEQ ID NO: 105)

第 1 A 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A6 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 14)	CAAGATAAGAAAGCGGCCCTC A (SEQ ID NO: 61)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDKLGDKEYAC (SEQ ID NO: 15)	QDKKRPS (SEQ ID NO: 62)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A7 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 14)	CAAGATAACAAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGCGATAT (SEQ ID NO: 108)
AA	SGDKLGDKEYAC (SEQ ID NO: 15)	QKNKRPS (SEQ ID NO: 64)	QAWDSTTAI (SEQ ID NO: 109)
A8 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGATAAATA TGCTTGC (SEQ ID NO: 14)	CAAGATAACAAAGCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDKLGDKEYAC (SEQ ID NO: 15)	QDNKRPS (SEQ ID NO: 65)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A9 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAATCTTTTA TGCAAAC (SEQ ID NO: 16)	GGTAAACAAACCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 66)	AACTCCCGGACAGCAGTGGTAAACCATGTGGTA T (SEQ ID NO: 110)
AA	QGDSLRIFYAN (SEQ ID NO: 17)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 67)	NSRDSNGNHVV (SEQ ID NO: 111)
A10 NA	CGGGCAAATCAGTACATTAGCACCTA TTTAAAT (SEQ ID NO: 18)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 68)	CAGCAGAGCTACACTACCCCGATCACCT (SEQ ID NO: 112)
AA	RANQYISTYLN (SEQ ID NO: 19)	AASSLQS (SEQ ID NO: 69)	QQSYTTPIT (SEQ ID NO: 113)
A11 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTTTTAAACAG CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 20)	TGGACATCCACCCGGGAAGGC (SEQ ID NO: 70)	CAGCAGTATTTTACTACTCCGTGGACGT (SEQ ID NO: 114)
AA	KSSQSVLNSSNNKNYLA (SEQ ID NO: 21)	WTSTREG (SEQ ID NO: 71)	QQYFTTPWT (SEQ ID NO: 115)

第 1 B 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A12 NA AA	CGGGGAGTCAGGGTATTAGTAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 22) RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 23)	ACTGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 72) TASSLQS (SEQ ID NO: 73)	CAACAGGCTGACAGTTTCCCGCTCACTT (SEQ ID NO: 116) QQADSFPLT (SEQ ID NO: 117)
A13.1 NA AA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 24) RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 25)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	ATGCAAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118) MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A13.2 NA AA	CGGGGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 26) RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 27)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76) NTSSLQS (SEQ ID NO: 77)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A14.1 NA AA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 28) RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 29)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	ATGCAAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122) MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A14.2 NA AA	CGGGGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 26) RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 27)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76) NTSSLQS (SEQ ID NO: 77)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120) QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A15.1 NA AA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCATATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 30) RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 31)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74) KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	ATGCAAAGGTACACACTGGCCTCCGGCC (SEQ ID NO: 122) MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)

第 1 C 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A15.2 NA	CGGGGAGTCAGGGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 26)	ACTACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 78)	CAACAGGCTGACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 123)
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 27)	TTSSLQS (SEQ ID NO: 79)	QQADSFPLT (SEQ ID NO: 117)
A16.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 32)	AAGGTTTCTTACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 80)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 33)	KVSYWDS (SEQ ID NO: 81)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A16.2 NA	CGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 34)	AATGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 82)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQSLSSWLA (SEQ ID NO: 35)	NASSLQS (SEQ ID NO: 83)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)
A-17 NA	GGCTTGAACTCTGGCTCAGTCTCTACT AGTTACTTCCCCAGC (SEQ ID NO: 36)	AGCACAAACAGTGGCTCTTCT (SEQ ID NO: 84)	GTGCTGTATATGGGTAGAGGCATTTGGGTGT (SEQ ID NO: 124)
AA	GLNSGSVSTSYFPS (SEQ ID NO: 37)	STNSPSS (SEQ ID NO: 85)	VLYMGRGIWV (SEQ ID NO: 125)
A18.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAG TGATGGAAACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 32)	AAGGTTTCTTACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 80)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)
AA	RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO: 33)	KVSYWDS (SEQ ID NO: 81)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)
A18.2 NA	CGGGCGAGTCAGAGTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 34)	AATGCATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 82)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)
AA	RASQSLSSWLA (SEQ ID NO: 35)	NASSLQS (SEQ ID NO: 83)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)

第 1 D 圖

Ab	CDR 1		CDR 2		CDR 3	
A19.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 38)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)			
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 39)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)			
A19.2 NA	CGGGCGAGTCAGGCTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 26)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)			
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 27)	NTSSLQS (SEQ ID NO: 77)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)			
A20.1 NA	AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTCTACAG TGATGGAGACACCTACTTGAAT (SEQ ID NO: 38)	AAGGTTTCTAACTGGGACTCT (SEQ ID NO: 74)	ATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGGCCT (SEQ ID NO: 118)			
AA	RSSQSLVYSDGDTYLN (SEQ ID NO: 39)	KVSNWDS (SEQ ID NO: 75)	MQGTHWPPA (SEQ ID NO: 119)			
A20.2 NA	CGGGCGAGTCAGGCTCTTAGCAGCTG GTTAGCC (SEQ ID NO: 26)	AACACATCCAGTTTGCAAAGT (SEQ ID NO: 76)	CAACAGGCTAACAGTTTCCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 120)			
AA	RASQGLSSWLA (SEQ ID NO: 27)	NTSSKQS (SEQ ID NO: 86)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 121)			
A21 NA	ACTGGGAGCAGCTCCAACATTGGGGC GGTTATGTTGTACAT (SEQ ID NO: 40)	GGTAACAGCAATCGGCCCTCA (SEQ ID NO: 87)	AAAGCATGGGATAACAGCCTGAATGCTCAAAG GGTAT (SEQ ID NO: 126)			
AA	TGSSNIGAGYVVH (SEQ ID NO: 41)	GNSNRPS (SEQ ID NO: 88)	KAWDNLNAQGV (SEQ ID NO: 127)			
A22 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAA CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 42)	TGGGCTTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89)	CAGCAATTTTATGGTCCTCCTCTCACTT (SEQ ID NO: 128)			
AA	KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43)	WASTRES (SEQ ID NO: 90)	QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129)			

第 1 E 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A23 NA	TCTGGTGATAAAATTGGGGGATAAAATT TGCTTTC (SEQ ID NO: 44)	CAAGATAGCAAGCGGGCCCTCA (SEQ ID NO: 91)	CAGGCGTGGACACAGCAGCGCGGGGGGTA (SEQ ID NO: 130)
AA	SGDKLGDKFAF (SEQ ID NO: 45)	QDSKRPS (SEQ ID NO: 92)	QAWDSSAGGV (SEQ ID NO: 131)
A24 NA	CAAGGAGACAGCCTCAGAAGCTATCA TGCAAGC (SEQ ID NO: 46)	GGTGAAACAACCGGGCCCTCA (SEQ ID NO: 93)	AATTATCGGGACAACAGTGGTAAACCATCTGGTG T (SEQ ID NO: 132)
AA	QGDSLSRSHAS (SEQ ID NO: 47)	GENNRPS (SEQ ID NO: 94)	NYRDNSGNHLV (SEQ ID NO: 133)
A25 NA	AAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAA CTCCAACAATAAGAACTACTTAGCT (SEQ ID NO: 42)	TGGGCTTCTACCCGGGAATCC (SEQ ID NO: 89)	CAGCAATTTATGGTCCCTCCTCACTT (SEQ ID NO: 128)
AA	KSSQSVLYNSNNKNYLA (SEQ ID NO: 43)	WASTRES (SEQ ID NO: 90)	QQFYGPPLT (SEQ ID NO: 129)
A26 NA	TCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATA TATTGC (SEQ ID NO: 48)	CAAGATAACAAGCGGGCCCTCA (SEQ ID NO: 63)	CAGGCGTGGGACACAGCAGCACTGTGGTAT (SEQ ID NO: 106)
AA	SGDNLGDKYIC (SEQ ID NO: 49)	QDNKRPS (SEQ ID NO: 65)	QAWDSSTVV (SEQ ID NO: 107)
A27 NA	TCTGGAGATAAAATTGGGGGAAAAGCTA TGCTTGC (SEQ ID NO: 50)	CAAGATTACAAGCGGGCCCTCA (SEQ ID NO: 95)	CAGGCGTGGGACAGAAAGTACTGTACTAT (SEQ ID NO: 134)
AA	SGDKLGESYAC (SEQ ID NO: 51)	QDYKRPS (SEQ ID NO: 96)	QAWDRSTVL (SEQ ID NO: 135)

第 1 F 圖

可變重鏈 CDR

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A1 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	CTAGTGGGAGCTACCAACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 203)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	LVGATNYVGMDV (SEQ ID NO: 204)
A2 NA	GATTTACCATGCAC (SEQ ID NO: 138)	CTTATTAGTTGGGATGGTGGTAG CACATACTATGCAGACTCTGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 166)	CCTTACTACTACTTCTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 205)
AA	DFTMH (SEQ ID NO: 139)	LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167)	PYYFYGMDV (SEQ ID NO: 206)
A3 NA	GACTACTATATGTAC (SEQ ID NO: 140)	TGGATCAACCCTAACAGTGGTGG CACAAACTATGTACAGAAAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 168)	GATGGGGTAGCAGTGGCTGGCCCCCTCTTTGCCTAC (SEQ ID NO: 207)
AA	DYYMY (SEQ ID NO: 141)	WINPNSGGTNYVQKFQG (SEQ ID NO: 169)	DGSSGWPLFAY (SEQ ID NO: 208)
A4 NA	GGCGACTATATGCAC (SEQ ID NO: 142)	TGGATCAACCCTAACAGTGGTGG CACAAACCATGCACGGAAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 170)	GATAGGGTACCAGTGGCTGGCCACTCTTTGACTAT (SEQ ID NO: 209)
AA	GDYMH (SEQ ID NO: 143)	WINPNSGGTNHARKFQG (SEQ ID NO: 171)	DRGTSGWPLFDY (SEQ ID NO: 210)

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A5 NA	ACCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 144)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAACACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 172)	GCCCTCAGTGGGAGCTAGTTCATGAAGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 211)
AA	TYGMH (SEQ ID NO: 145)	VIWYDGSNKHVADSVKG (SEQ ID NO: 173)	APQWELVHEAFDI (SEQ ID NO: 212)
A6 NA	AGCTATGGCATTCAC (SEQ ID NO: 146)	GTTATATCATATGATGGAAGTTA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 174)	GGGACTCCTGGAAACGACAGATTAACTACTACTTCTACG ATATGGACGTC (SEQ ID NO: 213)
AA	SYGIH (SEQ ID NO: 147)	VISYDGSYKYADSVKG (SEQ ID NO: 175)	GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)
A7 NA	AGTGGTGGTACTACTG GAGC (SEQ ID NO: 148)	TTCATCCATTACAGTGGGACCAC CTACTACAACCCGTCCTCAAGA GT (SEQ ID NO: 176)	GAA GTTGGCAGCTCGTCGGGTAAGTGGTTCGACCCC (SEQ ID NO: 215)
AA	SGGYWS (SEQ ID NO: 149)	FIHYSGTTYNPSLKS (SEQ ID NO: 177)	EVGSSGNWFDP (SEQ ID NO: 216)
A8 NA	AGCTATGGCATTCAC (SEQ ID NO: 146)	GTTATATCATATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 178)	GGGACTCCTGGAAACGACAGATTAACTACTACTTCTACG ATATGGACGTC (SEQ ID NO: 213)
AA	SYGIH (SEQ ID NO: 147)	VISYDGSNKHVADSVKG (SEQ ID NO: 179)	GDSWNDRLNYYFYDMDV (SEQ ID NO: 214)
A9 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TACATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 180)	GAGGTCCGGCGGTATAGCAGTGGCTGGTACGCCGCCCTTG ACTAC (SEQ ID NO: 217)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 181)	EVRAYSSGWYAAFYD (SEQ ID NO: 218)

第 2 B 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A10 NA	AGTTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 152)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAG TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 182)	GTAAGAAGTGGGAGCTACTACGAACAGTATTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 219)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 183)	VRSGSYEQYYYGMDV (SEQ ID NO: 220)
A11 NA	AGTTATAGCATGAAC (SEQ ID NO: 153)	TACATTAGTGTGCTGCTACTAGTAG CGTATACTACGCAGACTCTGTGA AGGC (SEQ ID NO: 184)	AGTGGGATCTACTACGACTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 221)
AA	SYSMN (SEQ ID NO: 154)	YISGRTSSVYYADSVKG (SEQ ID NO: 185)	SGIYYDYYGMDV (SEQ ID NO: 222)
A12 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGCAGCCACTGCTATAGATTACTACTCTCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 223)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GAATAIDYYYSYGMDV (SEQ ID NO: 224)
A13 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226)
A14 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226)

第 2C 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A15 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTTTGATGGAAGTAA TAAATACTATGCGGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 186)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTTCTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 227)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 187)	GGIAVADYYFYGMDV (SEQ ID NO: 228)
A16 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGIAVADYYFYGMDV (SEQ ID NO: 230)
A17 NA	AGTTATGGCATGCTC (SEQ ID NO: 155)	GTTTATGGTTTGATGGAAGTTA TAAAACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 188)	GATAGTACAACTATGGCCCCACTTTGACTAC (SEQ ID NO: 231)
AA	SYGML (SEQ ID NO: 156)	VLWFDGSYKNYADSVKG (SEQ ID NO: 189)	DSTTMAHFDY (SEQ ID NO: 232)
A18 NA	AACTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 136)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATAGCAGTGGCTGACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 229)
AA	NYGMH (SEQ ID NO: 137)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGIAVADYYFYGMDV (SEQ ID NO: 230)
A19 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTGACTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWFDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYFYGMDV (SEQ ID NO: 226)

第 2 D 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A20 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 164)	GGGGGGGTATACCAGTAGCTACTACTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 225)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 165)	GGGIPVADYYYYGMDV (SEQ ID NO: 226)
A21 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCAATTAGTGGTAGTGGTGGA GTACACACTACGCAGACTCCGTG AAGGC (SEQ ID NO: 190)	GATCTCAACTGGGAGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 233)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISGSGSTHYADSVKG (SEQ ID NO: 191)	DLNWGAFDI (SEQ ID NO: 234)
A22 NA	GGCTATGTCATGACT (SEQ ID NO: 159)	GGAATTAGTGGTAGTGGTGGA GCACATACTACGCAGACTCCGTG AAGGC (SEQ ID NO: 192)	GGAGACAGCTCGAACTACTACTCCGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 235)
AA	GYVMT (SEQ ID NO: 160)	GISGSGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 193)	GDSSNYSGMDV (SEQ ID NO: 236)
A23 NA	GGCTACTATATGCAC (SEQ ID NO: 161)	TGGATCAACCCCTAACAAATGGTGG CACAAACTATGGACAGAAAGTTTC AGGGC (SEQ ID NO: 194)	GGAACTGGAACGACGATGCTTTTGATATC (SEQ ID NO: 237)
AA	GYYMH (SEQ ID NO: 162)	WINPNNGGTNYGQKFQG (SEQ ID NO: 195)	GNWNDDAFDI (SEQ ID NO: 238)
A24 NA	AGCTATGGCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTTATATGGTATGATGGAAGTAA TAAATACTATGTAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 196)	ATGGGGTTTACTATGTTTCGGGAGCCCTCTACTACGGTA TGGACGTC (SEQ ID NO: 239)
AA	SYGMH (SEQ ID NO: 151)	VIWYDGSNKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 197)	MGFTMVRGALYYGMDV (SEQ ID NO: 240)

第 2 E 圖

Ab	CDR 1	CDR 2	CDR 3
A25 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCTATTAGTCGTAGTGGTAGTAC CACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 198)	CCGAGATAATTTGACTGGTTATTAGGCGAC (SEQ ID NO: 241)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISRSGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 199)	RPYFDWLLGD (SEQ ID NO: 242)
A26 NA	AGCTATGCCATGCAC (SEQ ID NO: 150)	GTAAATGGTATGAAGGAAGTA ATAAATACTATGGAGACTCCGTG AAGGC (SEQ ID NO: 200)	GGCGCCACGACTACGGTGACTTCTACTACGGTATGGACG TC (SEQ ID NO: 243)
AA	DFTMH (SEQ ID NO: 163)	LISWDGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 167)	PYYFYGMDV (SEQ ID NO: 206)
A27 NA	AGCTATGCCATGAGC (SEQ ID NO: 157)	GCTATTAGTTATAGTGGCGGTAG CACATACTACGCAGGCTCCGTGA AGGGC (SEQ ID NO: 201)	GATCGGAGGGAGCGACTTGGTACTACGGTATGGACGTC (SEQ ID NO: 244)
AA	SYAMS (SEQ ID NO: 158)	AISYSGGSTYYAGSVKG (SEQ ID NO: 202)	DREGATWYYGMDV (SEQ ID NO: 245)

第 2 F 圖