



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113795262 A

(43) 申请公布日 2021. 12. 14

(21) 申请号 202080027518.8

(22) 申请日 2020.03.30

(30) 优先权数据

62/830,598 2019.04.08 US

62/861,377 2019.06.14 US

62/896,790 2019.09.06 US

62/928,615 2019.10.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/025643 2020.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/210067 EN 2020.10.15

(71) 申请人 东莞凡恩世生物医药有限公司

地址 523808 广东省东莞市松山湖园区新城路9号6栋108室

(72) 发明人 王明晗 邹晖 贾海群

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 徐迅 崔佳佳

(51) Int.Cl.

A61K 35/17 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

权利要求书9页 说明书51页

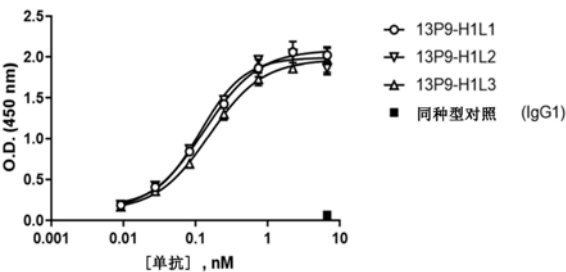
序列表128页 附图17页

(54) 发明名称

人源化抗DLL3嵌合抗原受体及其用途

(57) 摘要

描述了DLL3特异性嵌合抗原受体(CAR)、DLL3CAR编码载体、包含DLL3CAR的重组宿主细胞(CAR-T或CAR-NK)以及使用CAR-T或CAR-NK治疗DLL3表达相关疾病的方法。



1. 一种包含编码嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸序列的分离多核苷酸, 其特征在于, 所述的 CAR 包括:

- (1) 包含至少一个特异性结合 DLL3 的抗原结合域的胞外域;
- (2) 铰链区;
- (3) 跨膜区; 和
- (4) 胞内信号域。

2. 如权利要求 1 所述的分离多核苷酸, 其特征在于, 所述的抗原结合域包括重链互补决定区 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区 1 (LCDR1)、LCDR2 和 LCDR3, 其多肽序列为:

- (1) 分别为 SEQ ID NO: 25、26、27、61、62 和 63;
- (2) 分别为 SEQ ID NO: 28、29、30、64、65 和 66;
- (3) 分别为 SEQ ID NO: 31、32、33、67、68 和 69;
- (4) 分别为 SEQ ID NO: 34、35、36、70、71 和 72;
- (5) 分别为 SEQ ID NO: 37、38、39、73、74 和 75;
- (6) 分别为 SEQ ID NO: 40、41、42、76、77 和 78;
- (7) 分别为 SEQ ID NO: 43、44、45、79、80 和 81;
- (8) 分别为 SEQ ID NO: 46、47、48、82、83 和 84;
- (9) 分别为 SEQ ID NO: 49、50、51、85、86 和 87;
- (10) 分别为 SEQ ID NO: 52、53、54、88、89 和 90;
- (11) 分别为 SEQ ID NO: 55、56、57、91、92 和 93; 或
- (12) 分别为 SEQ ID NO: 58、59、60、94、95 和 96;

其中, 所述抗原结合域特异性结合 DLL3, 优选人 DLL3。

3. 如权利要求 1 所述的分离多核苷酸, 其特征在于, 所述的抗原结合域包括重链互补决定区 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区 1 (LCDR1)、LCDR2 和 LCDR3, 其多肽序列为:

- (1) 分别为 SEQ ID NO: 97、98、99、133、134 和 135;
- (2) 分别为 SEQ ID NO: 100、101、102、136、137 和 138;
- (3) 分别为 SEQ ID NO: 103、104、105、139、140 和 141;
- (4) 分别为 SEQ ID NO: 106、107、108、142、143 和 144;
- (5) 分别为 SEQ ID NO: 109、110、111、145、146 和 147;
- (6) 分别为 SEQ ID NO: 112、113、114、148、149 和 150;
- (7) 分别为 SEQ ID NO: 115、116、117、151、152 和 153;
- (8) 分别为 SEQ ID NO: 118、119、120、154、155 和 156;
- (9) 分别为 SEQ ID NO: 121、122、123、157、158 和 159;
- (10) 分别为 SEQ ID NO: 124、125、126、160、161 和 162;
- (11) 分别为 SEQ ID NO: 127、128、129、163、164 和 165; 或
- (12) 分别为 SEQ ID NO: 130、131、132、166、167 和 168;

其中, 所述抗原结合域特异性结合 DLL3, 优选人 DLL3。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的分离多核苷酸, 其特征在于, 所述的抗原结合域包含重链可变区, 其中所述重链可变区的多肽序列与 SEQ ID NO.: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21 或 23 有至少 95% 相同; 或包含轻链可变区, 其中所述轻链可变区的多肽序列与 SEQ ID NO.: :

2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22或24有至少95%相同。

5.如权利要求1-4任一项所述的分离多核苷酸,其特征在于,所述的抗原结合域包括:

(1)具有SEQ ID NO:1多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2多肽序列的轻链可变区;

(2)具有SEQ ID NO:3多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4多肽序列的轻链可变区;

(3)具有SEQ ID NO:5多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6多肽序列的轻链可变区;

(4)具有SEQ ID NO:7多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8多肽序列的轻链可变区;

(5)具有SEQ ID NO:9多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10多肽序列的轻链可变区;

(6)具有SEQ ID NO:11多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12多肽序列的轻链可变区;

(7)具有SEQ ID NO:13多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14多肽序列的轻链可变区;

(8)具有SEQ ID NO:15多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16多肽序列的轻链可变区;

(9)具有SEQ ID NO:17多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:18多肽序列的轻链可变区;

(10)具有SEQ ID NO:19多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:20多肽序列的轻链可变区;

(11)具有SEQ ID NO:21多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:22多肽序列的轻链可变区;或

(12)具有SEQ ID NO:23多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:24多肽序列的轻链可变区。

6.如权利要求1-4任一项所述的分离多核苷酸,其特征在于,所述的抗原结合域是人源化的,包含重链可变区,其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种有至少95%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种有至少95%相同。

7.如权利要求6所述的分离多核苷酸,其特征在于,所述的抗原结合域是人源化的,包括:

(1)具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的轻链可变区;

(2)具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区;

(3)具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

(4)具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链

可变区；

(5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

(6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

(7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

(8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

(9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

(10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

(11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

(12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

(13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；

(14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

(15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

(29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

(30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

(31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

(32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

(33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

(34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

(35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

(36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

(37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

(38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

(39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

(40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

(41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

(42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

(43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻

链可变区；

(44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

(45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

(46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

(47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

8. 如权利要求1-7任一项所述的分离多核苷酸，其特征在于，所述的抗原结合域是特异性结合DLL3，优选人DLL3的单链可变片段(scFv)。

9. 如权利要求8所述的分离多核苷酸，其特征在于，所述的单链可变片段(scFv)是人源化的。

10. 如权利要求8或9所述的分离多核苷酸，其特征在于，所述的单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:241-247或265-286中任一种有至少95%相同的多肽序列。

11. 如权利要求1-10任一项所述的分离多核苷酸，其特征在于，所述的嵌合抗原受体(CAR)包含一个或多个抗原结合域。

12. 如权利要求1-11任一项所述的分离多核苷酸，其特征在于，所述的胞内信号域包含一个或多个共刺激结构域以及一个或多个激活结构域。

13. 一种嵌合抗原受体(CAR)，所述的嵌合抗原受体由如权利要求1-12任一项所述的分离多核苷酸编码。

14. 一种载体，所述的载体包含如权利要求1-12任一项所述的分离多核苷酸。

15. 一种宿主细胞，所述的宿主细胞包含如权利要求14所述的载体。

16. 如权利要求15所述的宿主细胞，其特征在于，所述宿主细胞是T细胞，优选人T细胞。

17. 如权利要求15所述的宿主细胞，其特征在于，所述宿主细胞是NK细胞，优选人NK细胞。

18. 一种制备表达嵌合抗原受体(CAR)的宿主细胞的方法，所述方法包括用如权利要求14所述的载体转导T细胞。

19. 一种生产嵌合抗原受体(CAR)-T细胞的方法，所述方法包括在生产所述CAR-T细胞的条件下培养T细胞，其中所述T细胞包含分离多核苷酸，所述分离多核苷酸包含编码如权利要求1-12任一项所述嵌合抗原受体(CAR)的核酸，并回收所述CAR-T细胞。

20. 一种制备表达嵌合抗原受体(CAR)的宿主细胞的方法，所述方法包括用如权利要求14所述的载体转导NK细胞。

21. 一种生产嵌合抗原受体(CAR)-NK细胞的方法，其特征在于，所述方法包括在生产所述CAR-NK细胞的条件下培养NK细胞，其中所述NK细胞包含分离多核苷酸，所述分离多核苷酸包含编码如权利要求1-12任一项所述嵌合抗原受体(CAR)的核酸，并回收所述CAR-NK细胞。

22. 一种生成包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞的方法，所述方法包括将细胞与包含编码如权利要求1-12任一项所述嵌合抗原受体(CAR)的核酸的分离多核苷酸接触，其中所述分

离多核苷酸为体外转录的RNA或合成RNA。

23. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括给予该受试者如权利要求15-17任一项所述的宿主细胞。

24. 如权利要求23所述的方法,其特征在于,所述癌症选自:肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

25. 如权利要求23或24所述的方法,其特征在于,所述方法还包括给予需要的受试者能增加表达CAR的细胞效力的药物。

26. 如权利要求23或24所述的方法,其特征在于,所述方法还包括给予需要的受试者能改善与施用表达CAR分子的细胞相关的一种或多种副作用的药物。

27. 如权利要求23或24所述的方法,其特征在于,所述方法还包括给予需要的受试者治疗DLL3相关疾病的药物。

28. 一种人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,其特征在于,所述的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种序列有至少95%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种序列有至少95%相同。

29. 如权利要求28所述的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,其特征在于,所述的抗体或抗原结合片段包括:

(1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的轻链可变区;

(2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区;

(3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

(4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区;

(5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区;

(6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区;

(7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区;

(8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

(9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

(10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻

链可变区；

(11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

(12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

(13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；

(14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

(15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

(24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

(26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

(28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

(29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

(30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

(31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

(32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

(33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

(34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

(35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

(36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

(37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

(38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

(39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

(40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

(41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

(42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

(43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

(44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

(45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

(46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

(47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

30. 如权利要求28或29所述的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段，其特征在于，所述单克隆抗体或其抗原结合片段能够诱导效应物介导的肿瘤细胞裂解，介导偶联药物的募集，和/或与另一种具有癌症杀伤作用的单克隆抗体或其抗原结合片段形成双特异

性抗体。

31. 一种分离核酸, 所述分离核酸编码如权利要求28-30任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段。

32. 一种载体, 所述载体包含如权利要求31所述的分离核酸。

33. 一种宿主细胞, 所述宿主细胞包含如权利要求32所述的载体。

34. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包含如权利要求28-30任一项所述的分离单克隆抗体或其抗原结合片段以及药学上可接受的载体。

35. 一种在需要的受试者中靶向癌细胞表面DLL3的方法, 所述方法包括向需要的受试者给予包含如权利要求28-30任一项所述的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

36. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法, 所述方法包括给予该受试者如权利要求34所述的药物组合物。

37. 如权利要求36所述的方法, 其特征在于, 所述癌症选自: 肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤, 以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

38. 一种生产如权利要求28-30任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法, 所述方法包括在生产单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下, 培养含有编码该单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞, 并从细胞或培养物中回收该抗体或其抗原结合片段。

39. 一种生产包含如权利要求28-30任一项所述的单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法, 所述方法包括混合所述单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体以获得所述药物组合物。

人源化抗DLL3嵌合抗原受体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年10月31日提交的美国临时申请号62/928,615;2019年9月6日提交的美国临时申请号62/896,790;2019年6月14日提交的美国临时申请号62/861,377;以及2019年4月8日提交的美国临时申请号62/830,598的优先权。各公开内容均通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及抗DLL3嵌合抗原受体(CAR)、编码CAR的核酸和表达载体、工程化表达CAR的T细胞(CAR-T)和工程化表达CAR的NK细胞(CAR-NK)。还提供了CAR制备方法、CAR-T/CAR-NK制备方法以及使用CAR-T/CAR-NK治疗与DLL3表达相关疾病(包括癌症)的方法。

[0004] 电子提交的序列表的引用

[0005] 该申请包含序列表,该序列表是通过EFS-Web以ASCII格式的序列表电子提交,文件名为“065799.20W01序列表”,创建日期为2020年3月12日,大小为215kb。通过EFS-Web提交的序列表是说明书的一部分,并通过引用整体并入本文。

[0006] 发明背景

[0007] 抗癌药物的标准治疗提供了显著获益。最近,免疫肿瘤药物如抗PD-1单抗、抗PD-L1单抗和抗CD3双特异性T细胞衔接器的出现,推动了利用和激活患者免疫系统对抗各种类型癌症的概念。然而,反应不佳、疗效不足和/或安全性问题仍有待解决。CAR-T(嵌合抗原受体-T)细胞疗法涉及对患者自身的免疫细胞(如T细胞)进行基因工程改造,并将其重新定向到癌细胞上合适的细胞表面抗原(Mayor等人,Immunotherapy 2016;8:491-494)。该方法已被证明在化疗难治性B细胞恶性肿瘤和其他癌症的患者中取得了成功(Pettitt等人,Mol Ther.2018;26:342-353)。可对T细胞进行改造,使其对一种或多种癌细胞表面靶标/抗原具有特异性,以识别并杀死癌细胞。该过程包括用DNA或其他编码嵌合抗原受体(CAR)的遗传物质转导T细胞,该嵌合抗原受体包括胞外抗原特异性结合域,例如单克隆抗体的一个或多个单链可变片段(scFv)、铰链和跨膜区,以及胞内信号域(包括一个或多个共刺激结构域和一个或多个激活结构域)(Kochenderfer等人,Nat Rev Clin Oncol.2013;10:267-276)。表达CAR的免疫细胞,如T细胞和NK细胞,可用于治疗各种疾病,包括粘液瘤和实体瘤。成功的CAR-T细胞疗法可特异性识别和破坏靶细胞,并维持长期存活和增殖的能力。

[0008] 典型Notch配体 δ 样3(DLL3),也称为 δ 样3或 δ 样蛋白3,是早期发育期间体节划分所必需的(Dunwoodie等人,Development 2002;129:1795-806)。与哺乳动物中均反式激活Notch受体信号的Notch家族配体DLL1、DLL4、JAG1和JAG2不同(Ntziachristos等人,Cancer Cell 2014;25(3):318-34),DLL3主要定位于高尔基体,不能激活Notch信号(Chapman等人,Hum Mol Genet 2011;20(5):905-16和Gefferes等人,J Cell Biol 2007;178(3):465-76)。在正常发育过程中,DLL3通过与Notch和DLL1相互作用,抑制顺式和反式作用的Notch通路激活(Chapman等人,Hum Mol Genet 2011;20(5):905-16)。DLL3在成人正常组织(脑除外)中通常不存在或以极低水平存在,但在肺癌、睾丸癌、胶质瘤和黑色素瘤样本中过表达

(Uhlen等人, Science 2017;357 (6352):eaan2507)。此外,在小细胞肺癌(SCLC)和大细胞神经内分泌癌(LCNEC)肿瘤细胞表面可检测到DLL3(Saunders等人, Sci Transl Med 2015;7 (302):302ra136和Sharma等人, cancer Res.2017;77 (14):3931-41),使其成为单克隆抗体治疗癌症的潜在靶点。因此,DLL3是CAR-T细胞疗法治疗和治愈DLL3阳性癌症的理想靶标。

[0009] 发明简述

[0010] 在整体方面,本发明涉及诱导T细胞介导癌症杀伤的嵌合抗原受体(CAR)构建体,其中CAR构建体包括至少一个特异性结合DLL3的抗原结合域、铰链区、跨膜区和胞内信号域。

[0011] 提供了包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列组成的分离多核苷酸。CAR可包括(a)包含至少一个特异性结合DLL3的抗原结合域的胞外域;(b)铰链区;(c)跨膜区;和(d)胞内信号域。

[0012] 在某些实施方式中,所述的抗原结合域包括重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3,其多肽序列为:

[0013] (1)分别为SEQ ID NO:25、26、27、61、62和63;

[0014] (2)分别为SEQ ID NO:28、29、30、64、65和66;

[0015] (3)分别为SEQ ID NO:31、32、33、67、68和69;

[0016] (4)分别为SEQ ID NO:34、35、36、70、71和72;

[0017] (5)分别为SEQ ID NO:37、38、39、73、74和75;

[0018] (6)分别为SEQ ID NO:40、41、42、76、77和78;

[0019] (7)分别为SEQ ID NO:43、44、45、79、80和81;

[0020] (8)分别为SEQ ID NO:46、47、48、82、83和84;

[0021] (9)分别为SEQ ID NO:49、50、51、85、86和87;

[0022] (10)分别为SEQ ID NO:52、53、54、88、89和90;

[0023] (11)分别为SEQ ID NO:55、56、57、91、92和93;或

[0024] (12)分别为SEQ ID NO:58、59、60、94、95和96;

[0025] 其中,所述抗原结合域特异性结合DLL3,优选人DLL3。

[0026] 在某些实施方式中,所述的抗原结合域包括重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3,其多肽序列为:

[0027] (1)分别为SEQ ID NO:97、98、99、133、134和135;

[0028] (2)分别为SEQ ID NO:100、101、102、136、137和138;

[0029] (3)分别为SEQ ID NO:103、104、105、139、140和141;

[0030] (4)分别为SEQ ID NO:106、107、108、142、143和144;

[0031] (5)分别为SEQ ID NO:109、110、111、145、146和147;

[0032] (6)分别为SEQ ID NO:112、113、114、148、149和150;

[0033] (7)分别为SEQ ID NO:115、116、117、151、152和153;

[0034] (8)分别为SEQ ID NO:118、119、120、154、155和156;

[0035] (9)分别为SEQ ID NO:121、122、123、157、158和159;

[0036] (10)分别为SEQ ID NO:124、125、126、160、161和162;

[0037] (11)分别为SEQ ID NO:127、128、129、163、164和165;或

[0038] (12) 分别为SEQ ID NO:130、131、132、166、167和168;

[0039] 其中,所述抗原结合域特异性结合DLL3,优选人DLL3。

[0040] 在某些实施方式中,所述的抗原结合域包含重链可变区,其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO.:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21或23有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO.:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22或24有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同。

[0041] 在某些实施方式中,所述的抗原结合域包括:

[0042] (1) 具有SEQ ID NO:1多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2多肽序列的轻链可变区;

[0043] (2) 具有SEQ ID NO:3多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4多肽序列的轻链可变区;

[0044] (3) 具有SEQ ID NO:5多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6多肽序列的轻链可变区;

[0045] (4) 具有SEQ ID NO:7多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8多肽序列的轻链可变区;

[0046] (5) 具有SEQ ID NO:9多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10多肽序列的轻链可变区;

[0047] (6) 具有SEQ ID NO:11多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12多肽序列的轻链可变区;

[0048] (7) 具有SEQ ID NO:13多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14多肽序列的轻链可变区;

[0049] (8) 具有SEQ ID NO:15多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16多肽序列的轻链可变区;

[0050] (9) 具有SEQ ID NO:17多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:18多肽序列的轻链可变区;

[0051] (10) 具有SEQ ID NO:19多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:20多肽序列的轻链可变区;

[0052] (11) 具有SEQ ID NO:21多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:22多肽序列的轻链可变区;或

[0053] (12) 具有SEQ ID NO:23多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:24多肽序列的轻链可变区。

[0054] 在某些实施方式中,所述的抗原结合域是人源化的,包含重链可变区,其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同。

[0055] 在某些实施方式中,所述的抗原结合域是人源化的,包括:

[0056] (1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的

轻链可变区；

[0057] (2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区；

[0058] (3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

[0059] (4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0060] (5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0061] (6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0062] (7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0063] (8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0064] (9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0065] (10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0066] (11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0067] (12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0068] (13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；

[0069] (14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0070] (15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0071] (16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0072] (17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0073] (18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0074] (19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0075] (20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

- [0076] (21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0077] (22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0078] (23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0079] (24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0080] (25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0081] (26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0082] (27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0083] (28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0084] (29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0085] (30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0086] (31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0087] (32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0088] (33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0089] (34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0090] (35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0091] (36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0092] (37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；
- [0093] (38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；
- [0094] (39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；
- [0095] (40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列

的轻链可变区；

[0096] (41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0097] (42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0098] (43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0099] (44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

[0100] (45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

[0101] (46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

[0102] (47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

[0103] 在某些实施方式中，所述的抗原结合域是特异性结合DLL3，优选人DLL3的单链可变片段(scFv)。

[0104] 在某些实施方式中，所述的抗原结合域是特异性结合DLL3，优选人DLL3的人源化单链可变片段(scFv)。

[0105] 在某些实施方式中，所述的单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:241-247或265-286中任一种有至少95相同%的多肽序列。

[0106] 在某些实施方式中，所述的嵌合抗原受体(CAR)包含一个或多个抗原结合域。

[0107] 在某些实施方式中，所述的胞内信号域包含一个或多个共刺激结构域以及一个或多个激活结构域。

[0108] 还提供了由本发明的分离多核苷酸编码的嵌合抗原受体(CAR)。

[0109] 还提供了包含分离多核苷酸的载体，所述分离多核苷酸包含编码本发明CAR的核酸。

[0110] 还提供了包含本发明的载体的宿主细胞。

[0111] 在某些实施方式中，所述宿主细胞是T细胞，优选人T细胞。在某些实施方式中，所述宿主细胞是NK细胞，优选人NK细胞。例如，T细胞或NK细胞可被工程化表达本发明的CAR以治疗诸如癌症之类的疾病。

[0112] 还提供了制备表达本发明的嵌合抗原受体(CAR)的宿主细胞的方法。所述方法包括用包含编码本发明CAR的分离核酸的载体转导T细胞或NK细胞。

[0113] 还提供了生产本发明的CAR-T细胞或CAR-NK细胞的方法。所述方法包括在生产CAR-T细胞或CAR-NK细胞的条件下，培养包含分离多核苷酸的T细胞或NK细胞，其中所述分离多核苷酸包含编码本发明的嵌合抗原受体(CAR)的核酸，并回收所述CAR-T细胞或CAR-NK细胞。

[0114] 还提供了生产包含本发明嵌合抗原受体(CAR)的RNA工程细胞群的方法。所述方法包括将细胞与包含编码本发明嵌合抗原受体(CAR)的核酸的分离多核苷酸接触，其中所述

分离多核苷酸为体外转录的RNA或合成RNA。

[0115] 还提供了在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括给予受试者本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞。所述癌症可以是任何液体瘤或实体瘤,例如,所述癌症可选自(但不限于):肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。还提供了在有需要的受试者中治疗癌症的方法,包括给予受试者本发明的药物组合物。

[0116] 在某些实施方式中,在有需要的受试者中治疗癌症的方法还包括给予需要的受试者能增加表达CAR分子的细胞效力的药物。

[0117] 在某些实施方式中,在有需要的受试者中治疗癌症的方法还包括给予需要的受试者能改善与施用表达CAR分子的细胞相关的一种或多种副作用的药物。

[0118] 在某些实施方式中,在有需要的受试者中治疗癌症的方法还包括给予需要的受试者治疗DLL3相关疾病的药物。

[0119] 还提供了人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,所述的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种有至少95%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种有至少95%相同。

[0120] 在某些实施方式中,所述的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段包括:

[0121] (1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的轻链可变区;

[0122] (2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区;

[0123] (3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

[0124] (4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区;

[0125] (5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区;

[0126] (6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区;

[0127] (7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区;

[0128] (8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

[0129] (9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

[0130] (10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列

的轻链可变区；

[0131] (11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0132] (12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0133] (13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；

[0134] (14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0135] (15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0136] (16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0137] (17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0138] (18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0139] (19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0140] (20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0141] (21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0142] (22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0143] (23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0144] (24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0145] (25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0146] (26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0147] (27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0148] (28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

[0149] (29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

- [0150] (30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0151] (31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0152] (32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0153] (33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0154] (34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0155] (35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0156] (36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0157] (37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；
- [0158] (38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；
- [0159] (39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；
- [0160] (40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；
- [0161] (41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；
- [0162] (42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；
- [0163] (43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；
- [0164] (44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；
- [0165] (45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；
- [0166] (46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或
- [0167] (47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。
- [0168] 在某些实施方式中,所述的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段能够诱导效应物介导的肿瘤细胞裂解,介导偶联药物的募集,和/或与另一种具有癌症杀伤作用的单克隆抗体或其抗原结合片段形成双特异性抗体。

[0169] 还提供了编码本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的分离核酸。

[0170] 还提供了包含编码本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的分离核酸的载体。

[0171] 还提供了包含载体的宿主细胞,其中所述的载体包含编码本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的分离核酸。

[0172] 还提供了包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段以及药学上可接受的载体的药物组合物。

[0173] 还提供了在需要的受试者中靶向癌细胞表面DLL3的方法,包括向需要的受试者给予包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

[0174] 还提供了在有需要的受试者中治疗癌症的方法,包括给予受试者包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。所述癌症可以是任何液体瘤或实体瘤,例如,所述癌症可选自(但不限于):肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

[0175] 还提供了生产本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,包括在生产单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下,培养含有编码该单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞,并从细胞或培养物中回收该抗体或其抗原结合片段。

[0176] 还提供了生产包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,包括混合单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体以获得药物组合物。

[0177] 附图简述

[0178] 当结合附图阅读时,将更好地理解上述概要以及后文本申请优选实施例的详细描述。然而,应当理解,本申请不限于附图中所示的精确实施例。

[0179] 图1A-1Q显示了人源化单抗在ELISA试验中与固定化的重组人DLL3的结合。

[0180] 图2A-2I显示了单链可变片段(scFv)在ELISA试验中与固定化的重组人DLL3蛋白的结合。

[0181] 图3A-3F显示了scFv与稳定表达人DLL3的HEK293-huDLL3细胞的结合。实验通过FACS分析进行。

[0182] 图4显示了用抗DLL3 scFv组装的CAR-T细胞的肿瘤细胞杀伤活性。空白转染的T细胞作为对照。

[0183] 发明详述

[0184] 各种出版物、文章和专利在本说明书的背景和全文中进行了引用或描述,这些参考全部通过引用并入本文。对包含在本说明书中的文献、法案、材料、装置、条款等的讨论是为了提供本发明的上下文。此类讨论并不意味着承认上述任一或全部事项构成与本发明公开或权利要求有关的现有技术的一部分。

[0185] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。除此之外,本文使用的特定术语具有说明书中规定的含

义。

[0186] 必须指出的是,如本文和所附权利要求中所用,除非上下文另有明确规定,单数形式“一”、“一个”和“该”等包括复数引用。

[0187] 除非另有说明,否则任何数值,如本文所述的浓度或浓度范围,在所有情况下均应理解为被术语“约”修饰。因此,数值通常包括列举值的 $\pm 10\%$ 。例如,1mg/mL的浓度包括0.9mg/mL至1.1mg/mL。同样地,1%-10% (w/v) 的浓度范围包括0.9% (w/v) -11% (w/v)。如本文所用,除非上下文明确说明,否则数值范围的使用明确包括所有可能的子范围、该范围内的所有单个数值,包括该范围内的整数和数值的分数。

[0188] 除非另有说明,否则应理解在一系列元素之前使用的术语“至少”是指该系列中的每个元素。本领域技术人员将能辨别或能够仅使用常规实验来确定如本文所用的本发明特定实施例的许多等效物。此类等效物也包含在本发明中。

[0189] 如本文所用,术语“包含”、“包含有”、“包括”、“包括有”、“有”、“具有”、“含有”或“含”,或其任何其他变化,将被理解为暗示包含规定的整数或整数组,但不排除任何其他整数或整数组,并且意为非排他性的或开放式的。例如,由一系列元素组成的组合物、混合物、过程、方法、制品或设备并不仅限于这些元素,而是可以包括未明确列出的其他元素或这些组合物、混合物、过程、方法、制品或设备固有的元素。此外,除非另有明确相反的说明,否则“或”指的是包含性的或非排除性的或。例如,条件A或B满足以下任一条件:A为真(或存在)且B为假(或不存在),A为假(或不存在)且B为真(或存在),以及A和B都为真(或都存在)。

[0190] 如本文所用,多个列举元素之间的连接术语“和/或”被理解为包含单个以及组合的选择。例如,当两个元素由“和/或”连接时,第一种选择是指第一个元素的适用性,而不包含第二个元素。第二种选择是指第二个元素的适用性,而不包含第一个元素。第三种选择是指包含第一个要素和第二要素一起的适用性。这些选择中的任何一个都应理解为在含义的范围内,满足本文所用术语“和/或”的要求。同时适用这些选择中的多个也被理解为在含义的范围内,满足术语“和/或”的要求。

[0191] 如本文所用,在整个说明书和权利要求书中使用的术语“由……组成”或诸如“由……构成”、“成为……的一部分”的变体表示包括任何列举的整数或整数组,但不得在指定的方法、结构或组成中添加额外的整数或整数组。

[0192] 如本文所用,在整个说明书和权利要求书中使用的术语“基本上由……组成”或诸如“基本上由……构成”、“基本上成为……的一部分”的变体表示包括任何列举的整数或整数组,并且选择性地包括任何列举的整数或整数组,这些整数不会实质性地改变指定方法、结构或组合的基本属性或新特性。参见M.P.E.P. §2111.03.

[0193] 如本文所用,“受试者”是指任何动物,优选为哺乳动物,最优选为人。如本文所用,术语“哺乳动物”包括任何哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于牛、马、羊、猪、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、猴、人等,更优选为人。

[0194] 词语“右”、“左”、“下”和“上”表示参考附图中的方向。

[0195] 还应当理解,当提及优选发明的元件尺寸或特征时,本文所用的术语“约”、“大约”、“大致”、“基本上”和类似术语表示所描述的尺寸或特征不是严格的边界或参数,并且不排除在功能上相同或相似的微小变化,上述内容可被本领域普通技术人员理解。包括数值参数的上述指代将至少包括使用本领域中公认的数学和工业原理(例如,修约、测量或其

他系统误差、制造公差等),不会改变最低有效数字的变化。

[0196] 术语“相同”或百分比“同源性”,在两个或多个核酸或多肽序列(例如,包含对DLL3和编码DLL3的多核苷酸、DLL3多肽和编码DLL3多肽的多核苷酸具有特异性的抗原结合域的嵌合抗原受体(CAR))的上下文中,指的是使用以下序列比较算法之一或通过目视检查,进行校准和比较以获得最大相似性时,具有相同或具有特定百分比相同的氨基酸残基或核苷酸的两种或多种序列或子序列。

[0197] 对于序列比较,通常一个序列作为参考序列,与测试序列进行比较。当使用序列比较算法时,将测试和参考序列输入计算机,必要时指定子序列坐标,并指定序列算法程序参数。然后,序列比较算法根据指定的程序参数计算测试序列相对于参考序列的序列同源性百分比。

[0198] 可以对用于比较的序列进行最佳片段比对,例如通过Smith和Waterman, *Adv. Appl. Math.* 1981;2:482的局部同源算法,或通过Needleman和Wunsch, *J. Mol. Biol.* 1970;48:443的同源比对算法,或通过Pearson和Lipman, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 1988;85:2444的相似性方法检索,或通过这些算法的计算机化实现(GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA,见于威斯康星遗传学软件包(Wisconsin Genetics Software Package),遗传学计算机组,575科学大道,麦迪逊,威斯康星州),或通过目视检查(一般参见F.M.Ausubel等人所编“现代分子生物学操作指南”(Current Protocols in Molecular Biology)刊于Current Protocols, Greene Publishing Associates, Inc.和John Wiley & Sons, Inc.之间的合资企业,1995增刊(Ausubel))。

[0199] 适用于确定序列同源性百分比和序列相似性的算法示例为BLAST和BLAST 2.0算法,如Altschul等人, *J. Mol. Biol.* 1990;215:403-410以及Altschul等人, *Nucleic Acids Res.* 1997;25:3389-3402中分别所述。进行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心公开获取。该算法首先通过识别查询序列中长度为W的短单词来识别高分序列对(HSP),当与数据库序列中长度相同的单词对齐时,HSPs要么匹配,要么满足一些正向阈值评分T。T被称为邻域词评分阈值(Altschul等人,同上)。这些初始邻域单词的命中作为启动搜索的种子,以找到包含它们的更长的HSP。只要累积对齐分数可增加,单词命中就沿着每个序列向两个方向扩展,

[0200] 对于核苷酸序列,使用参数M(一对匹配残基的奖励评分;始终>0)和N(不匹配残基的惩罚评分;始终<0)计算累积评分。对于氨基酸序列,使用评分矩阵计算累积评分。当:累积比对评分从其最大达到值下降到数量X;由于一个或多个负评分残基比对的积累,累积评分变为零或更低;或达到任一序列的末端时,停止每个方向的单词命中扩展。BLAST算法参数W、T和X决定了比对的灵敏度和速度。BLASTN程序(对于核苷酸序列)默认使用字长(W)为11,预期(E)为10, M=5, N=-4,并比较两条链。对于氨基酸序列,BLASTP程序使用词长(W)为3、预期(E)为10和BLOSUM62评分矩阵作为默认值(参见Henikoff和Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989;89:10915)。

[0201] 除了计算序列同源性百分比,BLAST算法还对两个序列之间的相似性进行统计分析(参见例如Karlin和Altschul, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 1993;90:5873-5787)。BLAST算法提供的相似性的一个指标是最小和概率(P(N)),它提供了两个核苷酸或氨基酸序列之间偶然匹配的概率指示。例如,如果测试核酸与参考核酸比较中的最小和概率小于约0.1,

优选地小于约0.01,最优选地小于约0.001,则认为该核酸与参考序列相似。

[0202] 如下所述,两个核酸序列或多肽基本相同的另一个迹象是,第一核酸编码的多肽与第二核酸编码的多肽具有免疫交叉反应性。因此,例如两种多肽的差异仅在于保守替换时,第一多肽通常与第二多肽基本相同。另一个表明两个核酸序列基本相同的迹象是,两个分子在严格的条件下发生相互杂交。

[0203] 如本文所用,术语“分离”是指生物组分(如核酸、肽或蛋白质)已被实质性分离、分开生产,或与天然存在该组分的生物体的其他生物组分(即其他染色体、染色体外DNA和RNA以及蛋白质)进行了分离或纯化。因此,已经“分离”的核酸、肽和蛋白质包括通过标准纯化方法进行纯化了了的核酸和蛋白质。“分离”的核酸、肽和蛋白质可以是组合物的一部分,如果组合物不是核酸、肽或蛋白质天然环境的一部分,仍然可以分离。该术语还包括通过在宿主细胞中重组表达而制备的核酸、肽和蛋白质以及化学人工合成的核酸。

[0204] 如本文所用,术语“多核苷酸”,同义词称为“核酸分子”、“核苷酸”或“核酸”,是指任何多聚核糖核苷酸或多聚脱氧核糖核苷酸,可以是未修饰的RNA或DNA或修饰的RNA或DNA。“多聚核苷酸”包括但不限于单链和双链DNA、由单链和双链区域混合的DNA、单链和双链RNA以及由单链和双链区域混合的RNA、由DNA和RNA组成的杂交分子(可以是单链,或者更典型的是双链,或者是单链和双链区域的混合物)。此外,“多核苷酸”是指由RNA或DNA或同时由RNA和DNA组成的三链区域。多核苷酸一词还包括含有一个或多个修饰碱基的DNA或RNA以及为稳定性或其他原因修饰了骨架的DNA或RNA。“修饰的”碱基包括,例如,三糖基化碱基和非常见的碱基,如肌昔。可以对DNA和RNA进行多种修饰,因此,“多核苷酸”包括通常在自然界中发现的化学修饰、酶修饰或代谢修饰形式的多核苷酸,以及病毒和细胞特有的DNA和RNA的化学形式。“多聚核苷酸”还包含相对较短的核酸链,通常称为寡核苷酸。

[0205] 如本文所用,术语“载体”是一复制子,其内的另一核酸片段可被操作插入,从而带来片段的复制或表达。

[0206] 如本文所用,术语“宿主细胞”是指包含本发明核酸分子的细胞。“宿主细胞”可以是任何类型的细胞,例如原代细胞、培养细胞或来自细胞系的细胞。在另一优选例中,“宿主细胞”是用本发明的核酸分子转染或转导的细胞。在另一优选例中,“宿主细胞”是这种转染或转导细胞的子代或潜在子代。细胞的子代可能与亲本细胞相同,也可能不相同,例如,由于随后几代中可能发生的突变或环境影响,或核酸分子整合到宿主细胞基因组中。

[0207] 如本文所用,术语“表达”是指基因产物的生物合成。该术语包括基因转录为RNA。该术语还包括将RNA翻译成一种或多种多肽,并进一步包括所有自然发生的转录后和翻译后修饰。表达的CAR可以在宿主细胞的细胞质内,可进入细胞外环境,如细胞培养的生长培养基或锚定在细胞膜上。

[0208] 如本文所用,术语“免疫细胞”或“免疫效应细胞”是指参与免疫应答的细胞,例如促进免疫效应应答的细胞。免疫细胞的例子包括T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、肥大细胞和髓源性吞噬细胞。根据特定的实施方式,工程化免疫细胞是T细胞,并且被称为CAR-T细胞,因为它们被设计成表达本发明的CAR。

[0209] 如本文所用,术语“工程化免疫细胞”是指一种免疫细胞,也称为一种免疫效应细胞,其通过向细胞的总遗传物质中添加DNA或RNA形式的额外遗传物质进行了基因修饰。根据本发明的实施例,在本发明中对工程化免疫细胞进行了基因修饰以表达CAR构建体。

[0210] 嵌合抗原受体 (CAR)

[0211] 如本文所用,术语“嵌合抗原受体”(CAR)是指至少包含特异性结合抗原或靶目标的胞外结构域、跨膜结构域和胞内T细胞受体激活信号域的重组多肽。CAR的胞外结构域与靶细胞表面上靶抗原的结合导致CAR的聚集,并向含有CAR的细胞传递激活刺激。CAR调动免疫效应细胞的特异性并触发增殖、细胞因子产生、吞噬、和/或分子产生,所述分子能主要以非依赖性组织相容性(MHC)的方式介导靶抗原表达细胞的死亡。

[0212] 在一方面中,CAR包含抗原结合域、铰链区、共刺激域、激活域和跨膜区。在一方面,CAR包含抗原结合域、铰链区、两个共刺激域、激活域和跨膜区。在一方面,CAR包含两个抗原结合域、铰链区、共刺激区、激活区和跨膜区。在一方面,CAR包含两个抗原结合域、一个铰链区、两个共刺激域、一个激活域和一个跨膜区。

[0213] 如本文所用,术语“信号肽”是指新生CAR蛋白氨基末端(N-末端)的先导序列,其共翻译或翻译后将新生蛋白引导至内质网并随后进行表面表达。

[0214] 如本文所用,术语“胞外抗原结合域”、“胞外域”或“胞外配体结合域”是指位于细胞膜外且能够与抗原、靶点或配体结合的CAR部分。

[0215] 如本文所用,术语“铰链区”是指连接CAR蛋白两个相邻结构域(例如胞外结构域和跨膜结构域)的CAR部分。

[0216] 如本文所用,术语“跨膜结构域”是指CAR的一部分,其延伸穿过细胞膜并将CAR固定到细胞膜上。“跨膜域”也可以称为“跨膜区”。

[0217] 共刺激域

[0218] 如本文所用,嵌合抗原受体可结合共刺激(信号)结构域以增加其效力。共刺激(信号)结构域可以从共刺激分子衍生而来。共刺激分子是除抗原受体或其配体以外的细胞表面分子,是有效免疫应答所必需的。共刺激域可由共刺激分子衍生,共刺激分子包括但不限于CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3(α 、 β 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 ζ)、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD40、CD45、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、程序性死亡-1(PD-1)、诱导型T细胞共刺激因子(ICOS)、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1;CD11a和CD18)、CD247、CD276(B7-H3)、LIGHT(肿瘤坏死因子超家族成员14;TNFSF14)、NKG2C、Ig α (CD79a)、DAP10、Fc γ 受体、MHC I类分子、TNFR、整合素、信号淋巴细胞活化分子、BTLA、To11配体受体、ICAM-1、CDS、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRP1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD8 α 、CD8 β 、IL-2R β 、IL-2R γ 、IL-7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1a、CD1b、CD1c、CD1d、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18)、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83配体、细胞因子受体、激活NK细胞受体,或其片段或其任何组合。

[0219] 激活域

[0220] 如本文所用,嵌合抗原受体可包含激活结构域。激活域可包括但不限于CD3。CD3是天然T细胞上T细胞受体的一个元件,已被证明是CAR中重要的胞内激活元件。在优选实施方式中,CD3为CD3 ζ 。

[0221] 铰链区

[0222] 如本文所述,嵌合抗原受体可包含铰链区。这是胞外结构域的一部分,有时被称为“间隔区”。可根据本发明使用多种铰链,包括如上文所述的共刺激分子、免疫球蛋白(Ig)序列或其他合适的分子,以实现与靶细胞的预期特定距离。在一些实施方式中,整个胞外区域由铰链区组成。

[0223] 跨膜区

[0224] 如本文所用,嵌合抗原受体(CAR)可包含跨膜区/结构域。CAR可设计为包含与CAR胞外结构域融合的跨膜结构域。它同样可以与CAR的胞内结构域融合。在一个实施例中,使用了与CAR中的一个结构域天然相关联的跨膜结构域。在某些情况下,可通过氨基酸取代选择或修饰跨膜结构域,以避免此类结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合,从而最小化与受体复合物的其他成员间的相互作用。跨膜结构域可以来自天然或人工合成途径。如果来源是天然的,则该结构域可能来自任何膜结合或跨膜蛋白质。本发明中的特定用途的跨膜区域可衍生自(即包含或工程化自)但不限于CD28、CD28T、OX40、4-1BB/CD137、CD2、CD3(α 、 β 、 δ 、 ϵ 、 γ 、 ζ)、CD4、CD5、CD7、CD9、CD16、CD22、CD27、CD30、CD33、CD37、CD40、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、程序性死亡-1(PD-1)、诱导性T细胞共刺激因子(ICOS)、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1;CD11a和CD18)、CD247、CD276(B7-H3)、LIGHT(肿瘤坏死因子超家族成员14;TNFSF14)、NKG2C、Ig α (CD79a)、DAP10、Fc γ 受体、MHC I类分子、TNFR、整合素、信号淋巴细胞激活分子、BTLA、Toll配体受体、ICAM-1、CDS、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD8- α 、CD8- β 、IL-2R- β 、IL-2R- γ 、IL-7R- α 、ITGA4、VLA1、CD49a、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1a、CD1b、CD1c、CD1d、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2(CD18)、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244,2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、CD83配体、细胞因子受体、激活NK细胞受体、免疫球蛋白,或其片段或其任何组合。

[0225] 免疫细胞

[0226] 根据特定方面,本发明提供了作为免疫细胞的细胞,所述细胞包含分离多核苷酸或包含载体,其中所述载体包含分离多核苷酸,所述分离多核苷酸包含编码本发明CAR的核苷酸序列。包含本发明分离多核苷酸和/或载体的免疫细胞可称为“工程化免疫细胞”。优选地,工程化免疫细胞来源于人类(在制造重组前为人类来源)。

[0227] 例如,工程化免疫细胞可以是淋巴系细胞。淋巴系细胞的非限制性示例包括T细胞和自然杀伤(NK)细胞。T细胞表达T细胞受体(TCR),大多数细胞表达 α 和 β 链,较少细胞表达 γ 和 δ 链。用作本发明的工程化免疫细胞的T细胞可以是CD4⁺或CD8⁺,并且可以包括但不限于辅助性T细胞(CD4⁺)、细胞毒性T细胞(也称为细胞毒性T淋巴细胞,CTL;CD8⁺细胞)和记忆T细胞(包括中央记忆T细胞、干细胞样记忆T细胞和效应记忆T细胞)、自然杀伤T细胞、粘膜相关恒定T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。其他示例性免疫细胞包括但不限于巨噬细胞、抗原呈递细胞(APC)或表达细胞介导免疫应答抑制剂的任何免疫细胞,例如,免疫检查点抑制剂途径受体(例如,PD-1)。本发明可用的免疫细胞其前体细胞包括造血干细胞和/或祖细胞。造血干细胞

和/或祖细胞可通过本领域已知的方法从骨髓、脐带血、细胞因子动员后的成人外周血等中获得。免疫细胞被设计成重组表达本发明的CAR。

[0228] 免疫细胞及其前体细胞可通过本领域已知的方法分离,包括商用方法(参见例如Rowland Jones等人于1999年在纽约由牛津大学出版社出版的“淋巴细胞:实用方法”(Lymphocytes:A Practical Approach))。免疫细胞或其前体的来源包括但不限于外周血、脐带血、骨髓或其他造血细胞来源。可以采用各种技术分离细胞,以分离或富集所需的免疫细胞。例如,阴性选择方法可用于去除不是所需免疫细胞的细胞。此外,阳性选择方法可用于分离或富集所需免疫细胞或其前体,或可采用阳性和阴性选择方法的组合。如果要分离特定类型的细胞,例如特定T细胞,则可以使用各种细胞表面标记物或标记物组合(例如CD3、CD4、CD8、CD34)来分离细胞。

[0229] 在被给予本发明治疗方法的受试者中,免疫细胞或其前体细胞可以是自体的或非自体的。自体细胞从受试者中分离出来,其中所述受试者将被给予重组表达CAR的工程化免疫细胞。任选地,细胞可以通过白细胞分离获得,其中白细胞被选择性地从提取的血液中去掉,制成重组体,然后重新转移到供体中。或者,可以使用来自非受试者的非自体供体的同种异体细胞。在非自体供体的情况下,对细胞进行分类并与人类白细胞抗原(HLA)匹配,以确定合适的相容性水平。对于自体和非自体细胞,细胞可以选择性地冷冻保存,直到准备使用为止。

[0230] 用于分离可用于重组表达本发明CAR的免疫细胞的各种方法已在前文进行描述,并且可以实用,包括但不限于使用外周供体淋巴细胞(Sadelain等人,Nat.Rev.Cancer 2003;3:35-45,Morgan等人,Science 2006;314:126-9),在肿瘤活检中使用源自肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的淋巴细胞培养物(Panelli等人,J.Immunol.2000;164:495-504,Panelli等人,J.Immunol.2000;164:4382-92),以及通过人工抗原呈递细胞(AAPC)或树突状细胞选择性使用体外扩增抗原特异性外周血白细胞(Dupont等人,Cancer Res.2005;65:5417-427;Papanicolaou等人,Blood 2003;102:2498-505)。在使用干细胞的情况下,可以通过本领域众所周知的方法分离细胞(例如参见Klug等人所著于2002年在新泽西州由Humana出版社出版的“造血干细胞操作指南”(Hematopoietic Stem Cell Protocols);Freshney等人所著于2007年由John Wiley&Sons出版社出版的“人类干细胞培养”(Culture of Human Stem Cells))。

[0231] 根据特定实施方式,制备工程化免疫细胞的方法包括转染或转导从个体分离的免疫效应细胞,以使免疫效应细胞表达本发明实施例的一个或多个CAR。制备用于免疫治疗的免疫细胞方法如W02014/130635、W02013/176916和W02013/176915中所述,其通过引用并入本文。公开了可用于制备工程化免疫细胞的各个步骤,例如在W02014/039523、W02014/184741、W02014/191128、W02014/184744和W02014/184143中所述,这些步骤通过引用并入本文。

[0232] 在特定实施方式中,用本发明的CAR对免疫效应细胞(如T细胞)进行了基因修饰(例如用包含编码CAR的核酸的病毒载体进行转导),然后在体外激活和扩增。在各种实施方案中,T细胞可在基因修饰之前或之后被激活和扩增以表达CAR,使用的方法如US6352694、US6534055、US6905680、US6692964、US5858358、US6887466、US6905681、US7144575、US7067318、US7172869、US7232566、US7175843、US5883223、US6905874、US6797514、

US6867041、US2006/121005中所述,其通过引用并入本文。T细胞可以在体外或体内扩增。一般而言,本发明的T细胞可通过与一种表面接触而扩展,该表面附着有刺激CD3/TCR复合物相关信号的试剂和刺激T细胞表面上的共刺激分子的配体。作为非限制性示例,如本文所述,可通过接触抗CD3抗体或其抗原结合片段、或固定在表面上的抗CD3抗体,或通过蛋白激酶C激活剂(例如苔藓虫素(bryostatin))结合钙离子载体接触,或者通过激活CAR本身来刺激T细胞群。为了共同刺激T细胞表面的辅助分子,使用了结合辅助分子的配体。例如,在适合条件下,T细胞群可与抗CD3抗体和抗CD28抗体接触以刺激T细胞增殖。适合T细胞培养的条件包括,例如适当的培养基(例如最小基本培养基或RPMI培养基1640或X-vivo 5(龙沙公司)),其可包含增殖和存活所需的因子,包括血清(例如胎牛或人血清)、细胞因子例如IL-2、IL-7、IL-15和/或IL-21、胰岛素、IFN- γ 、GM-CSF、TGF β 、和/或本领域技术人员已知的用于细胞生长的任何其他添加剂。在其他实施方式中,可使用诸如US6040177、US5827642和W02012129514中所述的方法(通过引用并入本文中)激活和刺激T细胞以与饲养细胞和适当的抗体及细胞因子共同增殖。

[0233] 抗体和抗原结合域

[0234] 如本文所用,术语“抗体”在广义上使用,包括免疫球蛋白或抗体分子,包括人源化、复合和嵌合抗体以及单克隆或多克隆抗体片段。一般来说,抗体是对特定抗原具有结合特异性的蛋白质或肽链。抗体结构是众所周知的。根据重链恒定结构域氨基酸序列,免疫球蛋白可分为五大类(即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM)。IgA和IgG进一步细分为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。因此,本发明的抗体可以是五个主要类别或相应的子类别中的任何一个。优选地,本发明的抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。脊椎动物的抗体轻链可以根据其恒定结构域的氨基酸序列分为两种明显不同的类型之一,即 κ 和 λ 。因此,本发明的抗体可包含 κ 或 λ 轻链恒定结构域。根据特定实施例,本发明的抗体包括来自大鼠或人类抗体的重链和/或轻链恒定区。除了重链和轻链恒定结构域外,抗体还包含由轻链可变区和重链可变区组成的抗原结合区,每个重链可变区包含三个结构域(即互补性决定区1-3;CDR1、CDR2和CDR3)。轻链可变区域可选地称为LCDR1、LCDR2和LCDR3,重链可变区域可选地称为HCDR1、HCDR2和HCDR3。

[0235] 如本文所用,术语“分离抗体”指一种抗体,其基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体(例如,特异性结合DLL3的分离抗体基本上不含不结合DLL3的抗体)。此外,分离抗体基本上不含其他细胞材料和/或化学物。

[0236] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体中获得的抗体,即除了可能以少量存在的自然发生的突变外,包含该群体的个体抗体是相同的。本发明的单克隆抗体可通过杂交瘤法、噬菌体显示技术、单淋巴细胞基因克隆技术或重组DNA方法制备。例如,单克隆抗体可由杂交瘤产生,所述杂交瘤包括从转基因非人类动物(例如转基因小鼠或大鼠)获得的B细胞,所述B细胞具有包含人类重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0237] 如本文所用,术语“抗原结合片段”和/或“抗原结合域”指一种抗体片段,例如,双特异性抗体、Fab、Fab', F(ab')₂、Fv片段、二硫键稳定的Fv片段(dsFv)、(dsFv)₂、双特异性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫键稳定的双特异性抗体(ds diabody),单链抗体分子(scFv)、单域抗体(sdab)、单链抗体二聚体(二价双特异性抗体)、由包含一个或多个CDR的抗体部分形成的多特异性抗体、骆驼化单域抗体、纳米抗体、单域抗体、二价域抗体,或与抗原结合但不包

含完整抗体结构的任何其他抗体片段。抗原结合域能够结合到与亲本抗体结合的相同抗原。根据特定实施方式,抗原结合域包含单链抗体分子(scFv)。

[0238] 如本文所用,术语“单链抗体”指本领域中的常规单链抗体,其包括由约5个至约20个氨基酸的短肽连接的重链可变区和轻链可变区。如本文所用,术语“单域抗体”指本领域中的常规单域抗体,其包括重链可变区和重链恒定区或仅包括重链可变区。

[0239] 如本文所用,术语“人抗体”是指由人产生的抗体或使用本领域已知的任何技术制造的抗体,其具有与由人产生的抗体相对应的氨基酸序列。人抗体的定义包括完整或全长抗体、其片段和/或包含至少一种人类重链和/或轻链多肽的抗体。

[0240] 如本文所用,术语“人源化抗体”和/或“人源化抗原结合域”指经修饰以增加与人抗体和/或人抗原结合域的序列同源性的非人抗体和/或非人抗原结合域,这种情况下抗原结合域的抗原结合特性得以保留,但其在人体内的抗原性降低了。

[0241] 如本文所用,术语“嵌合抗体”和/或“嵌合抗原结合域”指一种抗体和/或抗原结合域,其中免疫球蛋白分子的氨基酸序列源自两种或多种物种。轻链和重链的可变区通常对应地衍生自具有所需特异性、亲和力和潜力的一种哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔子等)的抗体和/或抗原结合域的可变区,而恒定区对应地源自另一种哺乳动物(例如人类)的抗体和/或抗原结合域的序列,以避免在该物种中引发免疫反应。

[0242] 如本文所用,术语“多特异性抗体”指包含多个免疫球蛋白可变结构域序列的抗体,其中,所述多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变域序列对第一表位具有特异性结合,并且所述多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变域序列对第二表位具有特异性结合。在一实施方式中,第一和第二表位位于相同抗原上,例如,相同蛋白质(或多聚体蛋白质的亚单位)。在一实施方式中,第一和第二表位重叠或基本重叠。在一实施方式中,第一和第二表位不重叠或基本上不重叠。在一实施方式中,第一和第二表位位于不同的抗原上,例如不同的蛋白质(或多聚体蛋白质的不同亚单位)。在一实施方式中,多特异性抗体包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一实施方式中,多特异性抗体是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0243] 如本文所用,术语“双特异性抗体”指结合不超过两个表位或两个抗原的多特异性抗体。一种双特异性抗体,其特征在于,具有对第一表位的特异性结合的第一免疫球蛋白可变域序列和具有对第二表位的特异性结合的第二免疫球蛋白可变域序列。在一实施方式中,第一和第二表位位于相同抗原上,例如,相同蛋白质(或多聚体蛋白质的亚单位)。在一实施方式中,第一和第二表位重叠或基本重叠。在一实施方式中,第一和第二表位位于不同的抗原上,例如,不同的蛋白质(或多聚体蛋白质的不同亚单位)。在一实施方式中,双特异性抗体包括对第一表位具有特异性结合的重链可变域序列和轻链可变域序列,以及对第二表位具有特异性结合的重链可变域序列和轻链可变域序列。在一实施方式中,双特异性抗体包括对于第一表位具有特异性结合的半抗体或其片段,以及对于第二表位具有特异性结合的半抗体或其片段。在一实施方式中,双特异性抗体包含对第一表位具有特异性结合的单链抗体或其片段,以及对第二表位具有特异性结合的单链抗体或其片段。在一实施方式中,第一表位位于DLL3上,第二表位位于PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、CD73、apelin、CTLA-4、EGFR、HER-2、CD3、CD19、CD20、CD33、CD47、TIP-1、CLDN18.2、FOLR1和/或其他肿瘤相关免疫抑制剂或表面抗原上。

[0244] 如本文所用,术语“DLL3”是指早期发育期间体节划分所需的典型 δ 样Notch配体3 (DLL3),也称为 δ 样3或 δ 样蛋白3 (Dunwoodie等人,Development 2002;129:1795-806)。与哺乳动物中均反式激活Notch受体信号的Notch家族配体DLL1、DLL4、JAG1和JAG2不同 (Ntziachristos等人,Cancer Cell 2014;25(3):318-34),DLL3主要定位于高尔基体,不能激活Notch信号 (Chapman等人,Hum Mol Genet 2011;20(5):905-16和Gefferers等人,J Cell Biol 2007;178(3):465-76)。在正常发育过程中,DLL3通过与Notch和DLL1相互作用,抑制顺式和反式作用的Notch通路激活 (Chapman等人,Hum Mol Genet 2011;20(5):905-16)。DLL3在成人正常组织(脑除外)中通常不存在或以极低水平存在,但在肺癌、睾丸癌、胶质瘤和黑色素瘤样本中过表达 (Uhlen等人,Science 2017;357(6352):eaan2507)。此外,在小细胞肺癌 (SCLC) 和大细胞神经内分泌癌 (LCNEC) 肿瘤细胞表面可检测到DLL3 (Saunders等人,Sci Transl Med 2015;7(302):302ra136和Sharma等人,cancer Res.2017;77(14):3931-41),使其成为单克隆抗体和/或嵌合抗原受体 (CAR) 的潜在靶点用于癌症治疗。术语“人类DLL3”指源自人类的DLL3。人类DLL3的示例性氨基酸序列在GenBank Accession No.NP_058637.1 (SEQ ID NO:169) 中表示。

[0245] 如本文所用,“特异性结合DLL3”的抗体和/或抗原结合域指结合DLL3 (优选人DLL3) 的抗体和/或抗原结合域,KD值为 1×10^{-7} M或更小,优选地为 1×10^{-8} M或更小,更优选为 5×10^{-9} M或更小, 1×10^{-9} M或更小, 5×10^{-10} M或更小,或 1×10^{-10} M或更小。术语“KD”指的是离解常数,它是从Kd与Ka的比率(即Kd/Ka)中获得的,并表示为摩尔浓度(M)。基于本公开,可以使用本领域的方法确定抗原结合域的KD值。例如,抗体和/或抗原结合域的KD值可通过使用表面等离子体共振来确定,例如通过使用生物传感器系统,例如Biacore®系统,或通过使用生物膜层干涉技术,例如Octet RED96系统。

[0246] 抗体和/或抗原结合域的KD值越小,抗体和/或抗原结合域与目标抗原结合的亲和力越高。

[0247] 在一具体方面,本发明涉及包含抗原结合域的嵌合抗原受体 (CAR),其中抗原结合域包含重链互补性决定区1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补性决定区1 (LCDR1)、LCDR2和LCDR3,具有以下多肽序列:

[0248] (1) 分别为SEQ ID NO:25、26、27、61、62和63;

[0249] (2) 分别为SEQ ID NO:28、29、30、64、65和66;

[0250] (3) 分别为SEQ ID NO:31、32、33、67、68和69;

[0251] (4) 分别为SEQ ID NO:34、35、36、70、71和72;

[0252] (5) 分别为SEQ ID NO:37、38、39、73、74和75;

[0253] (6) 分别为SEQ ID NO:40、41、42、76、77和78;

[0254] (7) 分别为SEQ ID NO:43、44、45、79、80和81;

[0255] (8) 分别为SEQ ID NO:46、47、48、82、83和84;

[0256] (9) 分别为SEQ ID NO:49、50、51、85、86和87;

[0257] (10) 分别为SEQ ID NO:52、53、54、88、89和90;

[0258] (11) 分别为SEQ ID NO:55、56、57、91、92和93;或

[0259] (12) 分别为SEQ ID NO:58、59、60、94、95和96;

[0260] 其中,所述抗原结合域特异性结合DLL3,优选人DLL3。

[0261] 在另一具体方面中,本发明涉及包含抗原结合域的嵌合抗原受体(CAR),其中抗原结合域包含重链互补性决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补性决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3,具有以下多肽序列:

[0262] (1) 分别为SEQ ID NO:97、98、99、133、134和135;

[0263] (2) 分别为SEQ ID NO:100、101、102、136、137和138;

[0264] (3) 分别为SEQ ID NO:103、104、105、139、140和141;

[0265] (4) 分别为SEQ ID NO:106、107、108、142、143和144;

[0266] (5) 分别为SEQ ID NO:109、110、111、145、146和147;

[0267] (6) 分别为SEQ ID NO:112、113、114、148、149和150;

[0268] (7) 分别为SEQ ID NO:115、116、117、151、152和153;

[0269] (8) 分别为SEQ ID NO:118、119、120、154、155和156;

[0270] (9) 分别为SEQ ID NO:121、122、123、157、158和159;

[0271] (10) 分别为SEQ ID NO:124、125、126、160、161和162;

[0272] (11) 分别为SEQ ID NO:127、128、129、163、164和165;或

[0273] (12) 分别为SEQ ID NO:130、131、132、166、167和168;

[0274] 其中,所述抗原结合域特异性结合DLL3,优选人DLL3。

[0275] 在另一具体方面,本发明涉及包含重链可变区的抗原结合域,所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO.:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21或23有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO.:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22或24有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同。

[0276] 在另一具体方面,本发明涉及抗原结合域,包括:

[0277] (1) 具有SEQ ID NO:1多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2多肽序列的轻链可变区;

[0278] (2) 具有SEQ ID NO:3多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4多肽序列的轻链可变区;

[0279] (3) 具有SEQ ID NO:5多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6多肽序列的轻链可变区;

[0280] (4) 具有SEQ ID NO:7多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8多肽序列的轻链可变区;

[0281] (5) 具有SEQ ID NO:9多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10多肽序列的轻链可变区;

[0282] (6) 具有SEQ ID NO:11多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12多肽序列的轻链可变区;

[0283] (7) 具有SEQ ID NO:13多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14多肽序列的轻链可变区;

[0284] (8) 具有SEQ ID NO:15多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16多肽序列的轻链可变区;

[0285] (9) 具有SEQ ID NO:17多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:18多肽序列的轻

链可变区；

[0286] (10) 具有SEQ ID NO:19多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:20多肽序列的轻链可变区；

[0287] (11) 具有SEQ ID NO:21多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:22多肽序列的轻链可变区；或

[0288] (12) 具有SEQ ID NO:23多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:24多肽序列的轻链可变区。

[0289] 在另一具体方面，所述的抗原结合域是人源化的，包含重链可变区，其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%，或至少99%相同；或包含轻链可变区，其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%，或至少99%相同。

[0290] 在另一具体方面，所述的抗原结合域是人源化的，包括：

[0291] (1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的轻链可变区；

[0292] (2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区；

[0293] (3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

[0294] (4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0295] (5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0296] (6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0297] (7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0298] (8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0299] (9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0300] (10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0301] (11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0302] (12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0303] (13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；

- [0304] (14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；
- [0305] (15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0306] (16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0307] (17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0308] (18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0309] (19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0310] (20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0311] (21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0312] (22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0313] (23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0314] (24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0315] (25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0316] (26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0317] (27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0318] (28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0319] (29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0320] (30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0321] (31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0322] (32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0323] (33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列

的轻链可变区；

[0324] (34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

[0325] (35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

[0326] (36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

[0327] (37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

[0328] (38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0329] (39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0330] (40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

[0331] (41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0332] (42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0333] (43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0334] (44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

[0335] (45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

[0336] (46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

[0337] (47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

[0338] 在另一具有方面，所述的抗原结合域是特异性结合DLL3，优选人DLL3的单链可变片段(scFv)。在某些实施方式中，所述的抗原结合域是特异性结合DLL3，优选人DLL3的人源化单链可变片段(scFv)。

[0339] 在某些实施方式中，所述的单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:241-247或265-286中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%，或至少99%相同的多肽序列。在某些实施方式中，所述的单链可变片段(scFv)包含具有选自SEQ ID NO:241-247或265-286的氨基酸序列的多肽序列。

[0340] 在另一具体方面，所述的嵌合抗原受体包含一个或多个抗原结合域。

[0341] 在另一具体方面，所述的胞内信号域包含一个或多个共刺激结构域以及一个或多个激活结构域。

[0342] 在另一整体方面,本发明涉及一种分离的多核苷酸,所述分离多核苷酸包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸,其中该CAR包含本发明的抗原结合域。本领域技术人员将理解,可以在不改变蛋白质的氨基酸序列的情况下改变蛋白质的编码序列(例如,替换、删除、插入等)。因此,本领域技术人员将理解,编码本发明抗原结合域的核酸序列可以在不改变蛋白质的氨基酸序列的情况下被改变。

[0343] 在另一整体方面,本发明涉及一种载体,所述载体包含分离多核苷酸,所述分离多核苷酸包含编码CAR的核酸,其中CAR包含本发明的抗原结合域。基于本公开当前的情况,本领域技术人员已知的任何载体均可使用,例如质粒、粘粒、噬菌体载体或病毒载体。在一些实施方式中,载体是重组表达载体,例如质粒。该载体可包括用于建立表达载体的常规功能的任何元件,例如,启动子、核糖体结合元件、终止子、增强子、选择性标记和复制起点。启动子可以是组成型、诱导型或抑制型启动子。许多能够将核酸递送到细胞的表达载体在本领域是已知的,并且可在本文中用于在细胞中产生其抗原结合域。根据本发明实施方式,可使用常规克隆技术或人工基因合成来生成重组表达载体。

[0344] 在另一整体方面,本发明涉及一种载体转导的细胞,所述载体转导的细胞包含编码本发明CAR的分离核酸。术语“转导”或“转染”指外源核酸转移或导入宿主细胞的过程。“转导”细胞是一种已被外源核酸转导的细胞。该细胞包括初级受试细胞及其子代。在某些实施方式中,所述细胞为人CAR-T细胞,其中所述T细胞经工程化处理以表达本发明的CAR以治疗诸如癌症等疾病。在某些实施方式中,所述细胞为人CAR-NK细胞,其中所述NK细胞经工程化处理以表达本发明CAR以用于治疗诸如癌症等疾病。

[0345] 在另一整体方面,本发明涉及一种制备CAR-T细胞的方法,所述方法为使用包含编码本发明CAR的分离核酸的载体转导T细胞。

[0346] 在另一整体方面,本发明涉及一种生产本发明的CAR-T细胞的方法,包括在生产CAR-T细胞的条件下,培养包含编码本发明嵌合抗原受体(CAR)的核酸的T细胞,并回收CAR-T细胞。

[0347] 在另一整体方面,本发明涉及一种制备CAR-NK细胞的方法,所述方法为使用包含编码本发明CAR的分离核酸的载体转导NK细胞。

[0348] 在另一整体方面,本发明涉及一种生产本发明的CAR-NK细胞的方法,包括在生产CAR-NK细胞的条件下,培养包含编码本发明嵌合抗原受体(CAR)的核酸的NK细胞,并回收CAR-NK细胞。

[0349] 在另一整体方面,本发明涉及一种生成包含本发明嵌合抗原受体(CAR)的RNA工程细胞群的方法。所述方法包括将细胞群与包含编码本发明CAR的核酸的分离多核苷酸接触,其中所述分离多核苷酸为体外转录的RNA或合成RNA。

[0350] 在另一整体方面,本发明涉及一种人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,其中所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种序列有至少95%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种序列有至少95%相同。

[0351] 在另一整体方面,人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段包括:

[0352] (1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的

轻链可变区；

[0353] (2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区；

[0354] (3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

[0355] (4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0356] (5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0357] (6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0358] (7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0359] (8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0360] (9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0361] (10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0362] (11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0363] (12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0364] (13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；

[0365] (14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0366] (15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0367] (16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0368] (17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0369] (18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0370] (19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0371] (20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

- [0372] (21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0373] (22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0374] (23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0375] (24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0376] (25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0377] (26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0378] (27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0379] (28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0380] (29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0381] (30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0382] (31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0383] (32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0384] (33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0385] (34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0386] (35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0387] (36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0388] (37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；
- [0389] (38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；
- [0390] (39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；
- [0391] (40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列

的轻链可变区；

[0392] (41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0393] (42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0394] (43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0395] (44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

[0396] (45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

[0397] (46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

[0398] (47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

[0399] 在另一具体方面，人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段能够诱导效应物介导的肿瘤细胞裂解，介导偶联药物的募集，和/或与另一种具有癌症杀伤作用的单克隆抗体或其抗原结合片段形成双特异性抗体。

[0400] 在另一整体方面，本发明涉及一种分离核酸，所述分离核酸编码本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0401] 在另一整体方面，本发明涉及一种载体，所述载体包含编码本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的分离核酸。

[0402] 在另一整体方面，本发明涉及一种宿主细胞，所述宿主细胞包含载体，所述载体包含编码本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的分离核酸。

[0403] 在另一整体方面，本发明涉及一种生产本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的方法，包括在生产单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下，培养含有编码该单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞，并从细胞或培养物中回收该抗体或其抗原结合片段。

[0404] 药物组合物

[0405] 在另一整体方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含本发明的分离多核苷酸、本发明的分离多肽、本发明的宿主细胞和/或本发明的工程免疫细胞以及药学上可接受的载体。

[0406] 在另一整体方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0407] 本文所用术语“药物组合物”是指一种产品，其包含本发明的分离多核苷酸、本发明的分离多肽、本发明的宿主细胞和/或本发明的工程免疫细胞以及药学上可接受的载体。本发明的多核苷酸、多肽、宿主细胞和/或工程免疫细胞以及包含它们的组合物也可用于制造用于本文所述治疗性应用的药物。

[0408] 如本文所用，术语“载体”指任何赋形剂、稀释剂、填料、盐、缓冲液、稳定剂、增溶

剂、油、脂质、含脂质囊泡、微球、脂质体包封物或本领域内用于药物制剂的其他众所周知的材料。应理解,载体、赋形剂或稀释剂的特性将取决于特定应用的给药途径。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”指一种无毒材料,其不干扰本发明组合物的有效性或本发明组合物的生物活性。根据特定实施方式,基于本公开,任何适于在多核苷酸、多肽、宿主细胞和/或工程免疫细胞药物组合物中使用的药学上可接受的载体,均可用于本发明。

[0409] 具有药学上可接受载体的药学活性成分的配方在本领域是已知的,例如,Remington所著的“药学科学与实践”(The Science and Practice of Pharmacy)(例如,2005年的第21版和任何之后的版本)。附加成分的非限制性示例包括:缓冲剂、稀释剂、溶剂、张力调节剂、防腐剂、稳定剂和螯合剂。一种或多种药学上可接受的载体可用于配制本发明的药物组合物。

[0410] 在另一整体方面,本发明涉及一种制备包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,包括混合单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体以获得药物组合物。

[0411] 使用方法

[0412] 在另一整体方面,本发明涉及一种在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括向受试者给予本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞。癌症可以是任何液体瘤或实体瘤,例如,包括但不限于地选自肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

[0413] 在另一整体方面,本发明涉及一种在需要的受试者中靶向癌细胞表面DLL3的方法,包括向需要的受试者给予包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。

[0414] 在另一整体方面,本发明涉及一种在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括向受试者给予包含本发明的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物。癌症可以是任何液体瘤或实体瘤,例如,包括但不限于地选自肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

[0415] 根据本发明实施方式,CAR-T细胞或CAR-NK细胞包含治疗有效量的本发明表达的CAR,药物组合物包含“治疗有效量”的人源化抗DLL单克隆抗体或其抗原结合片段。如本文所用,术语“治疗有效量”是指在受试者中引起所需生物或药物反应的活性成分或组分的量。治疗有效量可根据所述目的以经验和常规方式确定。

[0416] 如本文所用于参考的CAR,治疗有效量指在转导的T细胞或NK细胞中表达的CAR分子量,其调节需要的受试者的免疫应答。此外,如本文所用于参考的CAR,治疗有效量是指在转导的T细胞或NK细胞中表达的达到治疗疾病、紊乱或状态效果的CAR分子量;预防或减缓疾病、紊乱或状态进展的量;或减少或完全缓解与疾病、紊乱或状态相关症状的量。

[0417] 如本文所用于参考的CAR-T细胞或CAR-NK细胞,治疗有效量指在需要的受试者中调节免疫应答的CAR-T细胞或CAR-NK细胞的量。此外,如本文所用于参考的CAR-T细胞或CAR-NK细胞,治疗有效量指达到治疗疾病、紊乱或状态效果的CAR-T细胞或CAR-NK细胞的量;预防或减缓疾病、紊乱或状态进展的量;或减少或完全缓解与疾病、紊乱或状态相关症状的量。

[0418] 如本文所用于参考的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,治疗有效量指在需要的受试者中调节免疫应答的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的量。此外,如本文所用于参考的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,治疗有效量指达到治疗疾病、紊乱或状态效果的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的量;预防或减缓疾病、紊乱或状态进展的量;或减少或完全缓解与疾病、紊乱或状态相关症状的量。

[0419] 根据特定实施方式,待治疗的疾病、紊乱或状态为癌症,优选地选自肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

[0420] 根据特定实施方式,治疗有效量是指足以实现以下一种、两种、三种、四种或多种效果的治疗量:(i)降低或改善待治疗疾病、紊乱或状态或相关症状的严重程度;(ii)缩短待治疗的疾病、紊乱或状态或与之相关的症状的持续时间;(iii)防止待治疗的疾病、紊乱或状态或与之相关的症状的进展;(iv)引起待治疗的疾病、紊乱或状态或与之相关的症状消退;(v)预防待治疗疾病、紊乱或状态或与之相关的症状的发展或发作;(vi)防止待治疗的疾病、紊乱或状态或与之相关的症状复发;(vii)减少患有待治疗疾病、紊乱或状态或相关症状的受试者的住院治疗;(viii)缩短患有待治疗疾病、紊乱或状态或相关症状的受试者的住院时间;(ix)增加患有待治疗疾病、紊乱或状态或相关症状的受试者的存活率;(xi)抑制或减轻受试者的待治疗疾病、紊乱或状态或与之相关的症状;和/或(xii)增强或改善另一疗法的预防或治疗效果。

[0421] 治疗有效量或剂量可根据各种因素而变化,如待治疗的疾病、紊乱或状态、给药方式、靶点、受试者的生理状态(包括年龄、体重、健康等)、受试者是人还是动物、是否服用其他药物,以及治疗是预防性的还是治疗性的。最佳治疗剂量是以优化安全性和疗效而测定的。

[0422] 根据特定实施方式,本文所述的组合物被配制成适合于给受试者的预期给药途径。例如,本文所述组合物可配制成适于静脉、皮下或肌肉内给药。

[0423] 本发明的细胞能以本领域技术人员已知的任何方便的方式施用。例如,本发明的细胞可通过雾化吸入、注射、摄食、输血、植入和/或移植给受试者。包含本发明细胞的组合物可经动脉、皮下、皮内、肿瘤内、血管内、髓内、肌肉内、胸膜内、通过静脉内(i.v.)注射或腹腔内给予。在某些实施例中,本发明的细胞可在去除或不去除受试者淋巴的情况下施用。

[0424] 由表达本发明CAR的本发明的细胞组成的药物组合物可在无菌液体制剂中提供,通常为具有细胞悬浮液的等渗水溶液,或任选地作为乳液、分散液等形式提供,通常将其缓冲至选定的pH值。所述组合物可包含适合细胞完整性和活力以及施用于细胞组合物的载

体,例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水等。

[0425] 根据需要,可通过将本发明的细胞加入适量的适当溶剂和各种其他成分来制备无菌注射溶液。此类组合物可包括药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂,例如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等,其适于与细胞组合物一起使用并用于给药受试者,例如人。用于提供细胞组合物的合适缓冲液在本领域是众所周知的。所使用的任何载体、稀释剂或添加剂与保持本发明细胞的完整性和活力相容性良好。

[0426] 本发明的细胞可在任何生理上可接受的载体中施用。含有本发明细胞的细胞群可包含纯化的细胞群。本领域技术人员可以使用各种众所周知的方法不难地确定细胞群中的细胞。包含本发明的遗传修饰细胞的细胞群的纯度范围可为约50%至约55%、约55%至约60%、约60%至约65%、约65%至约70%、约70%至约75%、约75%至约80%、约80%至约85%、约85%至约90%、约90%到约95%、或约95%到约100%。本领域技术人员可以不难地调整剂量,例如,纯度的降低可能需要增加剂量。

[0427] 本发明的细胞通常作为剂量给药,剂量基于给药细胞的受试者每千克体重的细胞数(细胞数/千克)。通常,细胞剂量在约 10^4 至约 10^{10} 细胞数/千克体重的范围内,例如,约 10^5 至约 10^9 、约 10^5 至约 10^8 、约 10^5 至约 10^7 或约 10^5 至约 10^6 ,取决于给药方式和给药位置。一般而言,在全身给药的情况下,会使用相比区域给药(在肿瘤和/或癌症区域给药本发明的免疫细胞)更高的剂量。示例性剂量范围包括但不限于 1×10^4 至 1×10^8 , 2×10^4 至 1×10^8 , 3×10^4 至 1×10^8 , 4×10^4 至 1×10^8 , 5×10^4 至 6×10^8 , 7×10^4 至 1×10^8 , 8×10^4 至 1×10^8 , 9×10^4 至 1×10^8 , 1×10^5 至 1×10^8 , 1×10^5 至 9×10^7 , 1×10^5 至 8×10^7 , 1×10^5 至 7×10^7 , 1×10^5 至 6×10^7 , 1×10^5 至 5×10^7 , 1×10^5 至 4×10^7 , 1×10^5 至 4×10^7 , 1×10^5 至 3×10^7 , 1×10^5 至 2×10^7 , 1×10^5 至 1×10^7 , 1×10^5 至 9×10^6 , 1×10^5 至 8×10^6 , 1×10^5 至 7×10^6 , 1×10^5 至 6×10^6 , 1×10^5 至 5×10^6 , 1×10^5 至 4×10^6 , 1×10^5 至 4×10^6 , 1×10^5 至 3×10^6 , 1×10^5 至 2×10^6 , 1×10^5 至 1×10^6 , 2×10^5 至 9×10^7 , 2×10^5 至 8×10^7 , 2×10^5 至 7×10^7 , 2×10^5 至 6×10^7 , 2×10^5 至 5×10^7 , 2×10^5 至 4×10^7 , 2×10^5 至 4×10^7 , 2×10^5 至 3×10^7 , 2×10^5 至 2×10^7 , 2×10^5 至 1×10^7 , 2×10^5 至 9×10^6 , 2×10^5 至 8×10^6 , 2×10^5 至 7×10^6 , 2×10^5 至 6×10^6 , 2×10^5 至 5×10^6 , 2×10^5 至 4×10^6 , 2×10^5 至 3×10^6 , 2×10^5 至 2×10^6 , 2×10^5 至 1×10^6 , 3×10^5 至 3×10^6 细胞数/千克等。此外,可以对剂量进行调整基于是否正在施用单剂量或多剂量。有效剂量的精确确定可以基于每个受试者的个体因素。

[0428] 如本文所用,术语“治疗”、“诊治”和“医治”均意为指与癌症和/或炎症疾病、炎症紊乱或炎症状态相关的至少一个可测量身体参数的改善或逆转,这在受试者中不必要识别,但能够在受试者中辨别出来。术语“治疗”、“诊治”和“医治”也可以指引起退化、阻断进展或至少减缓疾病、紊乱或状态的进展。在特定实施例中,“治疗”、“诊治”和“医治”指减轻、预防与疾病、紊乱或状态(例如肿瘤或更优选为癌症)相关的一个或多个症状的发展或发作,或缩短其持续时间。在特定实施例中,“治疗”、“诊治”和“医治”指预防疾病、紊乱或状态的复发。在特定实施例中,“治疗”、“诊治”和“医治”指患有该疾病、紊乱或状态的受试者其存活率的增加。在特定实施例中,“治疗”、“诊治”和“医治”指消除受试者中的疾病、紊乱或状态。

[0429] 根据特定实施方式,提供了用于治疗癌症和/或炎症疾病、炎症紊乱或炎症状态的组合物。对于癌症治疗,所提供的组合物可与其他治疗结合使用,包括但不限于化疗、抗

CD20单抗、抗TIM-3单抗、抗LAG-3单抗、抗EGFR单抗、抗HER-2单抗、抗CD19单抗、抗CD33单抗、抗CD47单抗、抗CD73单抗、抗Claudin18.2单抗、抗apelin单抗、抗TIP-1单抗、抗FOLR1单抗、抗CTLA-4单抗、抗PD-L1单抗、抗PD-1单抗、其他免疫肿瘤药物、抗血管生成剂、放射治疗、抗体药物结合物(ADC)、靶向治疗或其他抗癌药物。

[0430] 根据特定实施方式,治疗需要的受试者其癌症的方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞以及提高表达CAR分子的细胞功效的药剂。此类试剂包括但不限于结合CD73、CD39、PD1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3或LAG3的抗体片段,或腺苷A2a受体拮抗剂。

[0431] 根据特定实施方式,治疗有需要的受试者其癌症的方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞,并结合一种能改善与施用表达CAR分子的细胞相关的一种或多种副作用的药物。此类药物包括但不限于类固醇、TNF α 抑制剂或IL-6抑制剂。

[0432] 根据特定实施方式,治疗有需要的受试者其癌症的方法包括向受试者施用本发明的CAR-T细胞和/或CAR-NK细胞以及治疗与DLL3相关疾病的药剂。此类试剂包括但不限于抗DLL3单克隆抗体或双特异性抗体。

[0433] 如本文所用,术语“共同给药”在向受试者施用两种或多种疗法的上下文中指使用超过一种的疗法。术语“共同给药”的使用并不限制对受试者进行治疗的顺序。例如,第一疗法(例如,本文所述组合)可在受试者进行第二治疗之前(例如5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之前)、同时或之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、16小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周之后)进行。

[0434] 实施方式

[0435] 本发明还提供了以下非限制性实施方式。

[0436] 实施方式1是包含编码嵌合抗原受体(CAR)的核酸序列的分离多核苷酸,其中CAR包含:(a)包含至少一个特异性结合DLL3的抗原结合域的胞外结构域;(b)铰链区;(c)跨膜区;和(d)胞内信号域。

[0437] 实施方式2是实施方式1的分离多核苷酸,其中抗原结合域包括重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3,其多肽序列为:

[0438] (1)分别为SEQ ID NO:25、26、27、61、62和63;

[0439] (2)分别为SEQ ID NO:28、29、30、64、65和66;

[0440] (3)分别为SEQ ID NO:31、32、33、67、68和69;

[0441] (4)分别为SEQ ID NO:34、35、36、70、71和72;

[0442] (5)分别为SEQ ID NO:37、38、39、73、74和75;

[0443] (6)分别为SEQ ID NO:40、41、42、76、77和78;

[0444] (7)分别为SEQ ID NO:43、44、45、79、80和81;

[0445] (8)分别为SEQ ID NO:46、47、48、82、83和84;

[0446] (9)分别为SEQ ID NO:49、50、51、85、86和87;

[0447] (10)分别为SEQ ID NO:52、53、54、88、89和90;

[0448] (11)分别为SEQ ID NO:55、56、57、91、92和93;或

- [0449] (12) 分别为SEQ ID NO:58、59、60、94、95和96；
- [0450] 其中,所述抗原结合域特异性结合DLL3,优选人DLL3。
- [0451] 实施方式3是实施方式1的分离多核苷酸,其中抗原结合域包括重链互补决定区1(HCDR1)、HCDR2、HCDR3、轻链互补决定区1(LCDR1)、LCDR2和LCDR3,其多肽序列为:
- [0452] (1) 分别为SEQ ID NO:97、98、99、133、134和135；
- [0453] (2) 分别为SEQ ID NO:100、101、102、136、137和138；
- [0454] (3) 分别为SEQ ID NO:103、104、105、139、140和141；
- [0455] (4) 分别为SEQ ID NO:106、107、108、142、143和144；
- [0456] (5) 分别为SEQ ID NO:109、110、111、145、146和147；
- [0457] (6) 分别为SEQ ID NO:112、113、114、148、149和150；
- [0458] (7) 分别为SEQ ID NO:115、116、117、151、152和153；
- [0459] (8) 分别为SEQ ID NO:118、119、120、154、155和156；
- [0460] (9) 分别为SEQ ID NO:121、122、123、157、158和159；
- [0461] (10) 分别为SEQ ID NO:124、125、126、160、161和162；
- [0462] (11) 分别为SEQ ID NO:127、128、129、163、164和165；或
- [0463] (12) 分别为SEQ ID NO:130、131、132、166、167和168；
- [0464] 其中,所述抗原结合域特异性结合DLL3,优选人DLL3。
- [0465] 实施方式4是实施方式1-3中任一实施方式的分离多核苷酸,其中抗原结合域包含重链可变区,所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO.:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21或23有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO.:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22或24有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%,或至少99%相同。
- [0466] 实施方式5是实施方式1-4中任一实施方式的分离多核苷酸,其中抗原结合域包括:
- [0467] (1) 具有SEQ ID NO:1多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:2多肽序列的轻链可变区；
- [0468] (2) 具有SEQ ID NO:3多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:4多肽序列的轻链可变区；
- [0469] (3) 具有SEQ ID NO:5多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:6多肽序列的轻链可变区；
- [0470] (4) 具有SEQ ID NO:7多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:8多肽序列的轻链可变区；
- [0471] (5) 具有SEQ ID NO:9多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:10多肽序列的轻链可变区；
- [0472] (6) 具有SEQ ID NO:11多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:12多肽序列的轻链可变区；
- [0473] (7) 具有SEQ ID NO:13多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:14多肽序列的轻链可变区；
- [0474] (8) 具有SEQ ID NO:15多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:16多肽序列的轻

链可变区；

[0475] (9) 具有SEQ ID NO:17多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:18多肽序列的轻链可变区；

[0476] (10) 具有SEQ ID NO:19多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:20多肽序列的轻链可变区；

[0477] (11) 具有SEQ ID NO:21多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:22多肽序列的轻链可变区；或

[0478] (12) 具有SEQ ID NO:23多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:24多肽序列的轻链可变区。

[0479] 实施方式6是实施方式1-4中任一实施方式的分离多核苷酸，其中抗原结合域是人源化的，包含重链可变区，所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或248-255中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%，或至少99%相同；或包含轻链可变区，所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种有至少95%、至少96%、至少97%、至少98%，或至少99%相同。

[0480] 实施方式7是实施方式6的分离多核苷酸，其中抗原结合域是人源化的，包括：

[0481] (1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的轻链可变区；

[0482] (2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区；

[0483] (3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

[0484] (4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0485] (5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0486] (6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区；

[0487] (7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区；

[0488] (8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0489] (9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

[0490] (10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0491] (11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；

[0492] (12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区；

- [0493] (13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区；
- [0494] (14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区；
- [0495] (15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0496] (16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0497] (17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0498] (18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0499] (19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0500] (20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0501] (21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0502] (22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0503] (23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；
- [0504] (24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0505] (25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；
- [0506] (26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0507] (27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；
- [0508] (28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0509] (29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；
- [0510] (30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；
- [0511] (31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；
- [0512] (32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列

的轻链可变区；

[0513] (33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

[0514] (34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

[0515] (35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

[0516] (36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

[0517] (37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

[0518] (38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0519] (39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0520] (40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

[0521] (41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0522] (42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0523] (43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0524] (44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

[0525] (45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

[0526] (46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

[0527] (47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

[0528] 实施方式8是实施方式1-7中任一实施方式的分离多核苷酸，其中抗原结合域是特异性结合DLL3，优选人DLL3的单链可变片段(scFv)。

[0529] 实施方式9是实施方式8的分离多核苷酸，其中单链可变片段(scFv)是人源化的。

[0530] 实施方式10是实施方式8或9的分离多核苷酸，其中单链可变片段(scFv)包含与SEQ ID NO:241-247或265-286中任一种有至少95%相同的多肽序列。

[0531] 实施方式11是实施方式1-10中任一实施方式的分离多核苷酸，其中嵌合抗原受体(CAR)包含一个或多个抗原结合域。

[0532] 实施方式12是实施方式1-11中任一实施方式的分离多核苷酸，其中CAR的胞内信

号域包含一个或多个共刺激结构域以及一个或多个激活结构域。

[0533] 实施方式13是由实施方式1-12中任一实施方式的分离多核苷酸编码的嵌合抗原受体 (CAR)。

[0534] 实施方式14是包含实施方式1-12中任一实施方式的分离多核苷酸的载体。

[0535] 实施方式15是包含实施方式14的载体的宿主细胞。

[0536] 实施方式16是实施方式15的宿主细胞,其中所述细胞是CAR-T细胞,优选人CAR-T细胞。

[0537] 实施方式17是实施方式15的宿主细胞,其中所述细胞是CAR-NK细胞,优选人CAR-NK细胞。

[0538] 实施方式18是一种制备表达嵌合抗原受体 (CAR) 的宿主细胞的方法,该方法包括用实施方式14的载体转导T细胞。

[0539] 实施方式19是一种生产嵌合抗原受体 (CAR) -T细胞的方法,该方法包括在生产CAR-T细胞的条件下,培养T细胞,其中所述T细胞包含分离多核苷酸,所述分离多核苷酸包含编码实施方式1-12中任一实施方式的嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸,并回收所述CAR-T细胞。

[0540] 实施方式20是一种制备表达嵌合抗原受体 (CAR) 的宿主细胞的方法,该方法包括用实施方式14的载体转导NK细胞。

[0541] 实施方式21是一种生产嵌合抗原受体 (CAR) -NK细胞的方法,该方法包括在生产CAR-NK细胞的条件下,培养NK细胞,其中所述NK细胞包含分离多核苷酸,所述分离多核苷酸包含编码实施方式1-12中任一实施方式的嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸,并回收所述CAR-NK细胞。

[0542] 实施方式22是一种生成包含嵌合抗原受体 (CAR) 的细胞的方法,该方法包括将细胞与包含编码实施方式1-12中任一实施方式的嵌合抗原受体 (CAR) 的核酸的分离多核苷酸接触,其中分离的多核苷酸是体外转录的RNA或合成RNA。

[0543] 实施方式23是一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,该方法包括给予受试者实施方式15-17中任一实施方式的宿主细胞

[0544] 实施方式24是实施方式23的方法,该方法所述癌症选自:肺癌(如小细胞肺癌 (SCLC))、大细胞神经内分泌癌 (LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性粒细胞白血病 (CML)、多发性骨髓瘤 (MM)、急性髓性白血病 (AML) 和其他液体瘤。

[0545] 实施方式25是实施方式23或24的方法,还包括给予需要的受试者能增加表达CAR分子的细胞效力的药物。

[0546] 实施方式26是实施方式23或24的方法,还包括给予需要的受试者能改善与施用表达CAR分子的细胞相关的一种或多种副作用的药物。

[0547] 实施方式27是实施方式23或24的方法,还包括给予需要的受试者治疗DLL3相关疾病的药物。

[0548] 实施方式28是一种人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,所述的抗体或其抗原结合片段包含重链可变区,所述重链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:170、175-209或

248-255中任一种序列有至少95%相同;或包含轻链可变区,其中所述轻链可变区的多肽序列与SEQ ID NO:171-174、210-240或256-264中任一种序列有至少95%相同。

[0549] 实施方式29是实施方式28的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述的抗体或抗原结合片段包括:

[0550] (1) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:171多肽序列的轻链可变区;

[0551] (2) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172多肽序列的轻链可变区;

[0552] (3) 具有SEQ ID NO:170多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:173多肽序列的轻链可变区。

[0553] (4) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区;

[0554] (5) 具有SEQ ID NO:183多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区;

[0555] (6) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:217多肽序列的轻链可变区;

[0556] (7) 具有SEQ ID NO:184多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:218多肽序列的轻链可变区;

[0557] (8) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

[0558] (9) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

[0559] (10) 具有SEQ ID NO:198多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区;

[0560] (11) 具有SEQ ID NO:200多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区;

[0561] (12) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:229多肽序列的轻链可变区;

[0562] (13) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:230多肽序列的轻链可变区;

[0563] (14) 具有SEQ ID NO:201多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:231多肽序列的轻链可变区;

[0564] (15) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区;

[0565] (16) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区;

[0566] (17) 具有SEQ ID NO:175多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区;

[0567] (18) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列

的轻链可变区；

[0568] (19) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0569] (20) 具有SEQ ID NO:176多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0570] (21) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0571] (22) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0572] (23) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:210多肽序列的轻链可变区；

[0573] (24) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0574] (25) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:211多肽序列的轻链可变区；

[0575] (26) 具有SEQ ID NO:177多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0576] (27) 具有SEQ ID NO:178多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:212多肽序列的轻链可变区；

[0577] (28) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

[0578] (29) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

[0579] (30) 具有SEQ ID NO:179多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

[0580] (31) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

[0581] (32) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

[0582] (33) 具有SEQ ID NO:180多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

[0583] (34) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:213多肽序列的轻链可变区；

[0584] (35) 具有SEQ ID NO:181多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:214多肽序列的轻链可变区；

[0585] (36) 具有SEQ ID NO:182多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:215多肽序列的轻链可变区；

[0586] (37) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

[0587] (38) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0588] (39) 具有SEQ ID NO:202多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0589] (40) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:232多肽序列的轻链可变区；

[0590] (41) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:233多肽序列的轻链可变区；

[0591] (42) 具有SEQ ID NO:203多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0592] (43) 具有SEQ ID NO:204多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:234多肽序列的轻链可变区；

[0593] (44) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:239多肽序列的轻链可变区；

[0594] (45) 具有SEQ ID NO:208多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:240多肽序列的轻链可变区；

[0595] (46) 具有SEQ ID NO:253多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:261多肽序列的轻链可变区；或

[0596] (47) 具有SEQ ID NO:255多肽序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:263多肽序列的轻链可变区。

[0597] 实施方式30是实施方式28或29中任一实施方式的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述单克隆抗体或其抗原结合片段能够诱导效应物介导的肿瘤细胞裂解,介导偶联药物的募集,和/或与另一种具有癌症杀伤作用的单克隆抗体或其抗原结合片段形成双特异性抗体。

[0598] 实施方式31是一种分离核酸,其中所述分离核酸编码实施方式28-30中任一实施方式的单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0599] 实施方式32是包含实施方式31的分离核酸的载体。

[0600] 实施方式33是包含实施方式32的载体的宿主细胞。

[0601] 实施方式34是一种药物组合物,包含实施方式28-30中任一实施方式的分离单克隆抗体或其抗原结合片段和药学上可接受的载体。

[0602] 实施方式35是一种在需要的受试者中靶向癌细胞表面DLL3的方法,包括向需要的受试者给予包含实施方式28-30中任一实施方式的人源化抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段组成的药物组合物。

[0603] 实施方式36是一种在需要的受试者中治疗癌症的方法,包括给予受试者实施方式34的药物组合物。

[0604] 实施方式37是实施方式36的方法,其中所述癌症选自:肺癌(如小细胞肺癌(SCLC))、大细胞神经内分泌癌(LCNEC)、胃癌、结肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱尿路上皮癌、转移性黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤和其他实体瘤,以及非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病

(CLL)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、急性髓性白血病(AML)和其他液体瘤。

[0605] 实施方式38是一种生产实施方式28-30中任一实施方式的单克隆抗体或其抗原结合片段的方法,包括在生产单克隆抗体或其抗原结合片段的条件下,培养含有编码该单克隆抗体或其抗原结合片段的核酸的细胞,并从细胞或培养物中回收该抗体或其抗原结合片段。

[0606] 实施方式39是一种生产包含实施方式28-30中任一实施方式的单克隆抗体或其抗原结合片段的药物组合物的方法,包括混合所述单克隆抗体或其抗原结合片段与药学上可接受的载体以获得药物组合物。

实施例

[0607] 实施例1:特异性结合DLL3的抗原结合域的鉴定

[0608] 特异性结合DLL3的抗原结合域为抗DLL3单抗分离株,测序如2019年4月30日提交的PCT专利申请号PCT/US2019/029888中所述,该申请通过引用整体并入本文。

[0609] 表1和2中提供了特异性结合DLL3的抗原结合域的重链和轻链可变区序列,表3-6中提供了特异性结合DLL3的抗原结合域的CDR区。

[0610] 表1:特异性结合DLL3的抗原结合域的重链可变区序列

名称	VH	SEQ ID NO:
13P9A	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGPDWIGYINPYNDATKYN EKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGGYDYDGDYWGQGTTLTVSS	1
5A16A	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYILHWVKLKPQGLEWIGYINPYNDGTKYN EKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSRITSYDSAVYYCARDSSGYGGAYAMDFWGGQGTSTVTVSS	3
14L22A	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSYAMSWSVRQTPEKRLEWVAAINSNGGNTYYP DTVKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRSEDALYYCARHRGGFYAYVDYWGQGTSTVTVSS	5
10P18A	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTSYIDVWKQSPGKSLEWIGYIYPSNGETSYN QKFKGKATLTVDKSSSTVNMQLNSLTSEDSAVYYCARESYAMDYWGQGTSTVTVSS	7
13P11A	DVQLQESGPGLVKPSQTVSLTCTVTGYSITNGNHWWSWIRQVSGSKLEWIMGYISSSGSTDS NPSLKSRIISITRDTSKNQLFLHLNSVTTEDIATYYCATTGTWGYFDYWGQGTTLTVSS	9
[0611] 3C16A	EVQLQQSGPELVKPGTSVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYVIPYNDGTKYN EKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARPSNWDEFDYWGQGTTLTVSS	11
3I21A	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMNVKQRPGRGLEWIGRIHPSDSETHYN QKFKTKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCARYDGYFAYWGQGTTLTVSA	13
8H5A	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTFGMGVGVIRQPSGKLEWLAHIWDDDKYY NPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDIADTATYYCARTYDYDEYFDYWGQGTTLTVSS	15
15K2A	QVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWMKQRPGRGLEWIGRIHPSDSETHYN QKFRTKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAREDGYYWYFDVWGAGTTTVTVSS	17
5A24A	EVQLQQSGAELVKPGASVKIPCKASGYKFTDFNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPNSGGTIYN QKFKGKATLTVDKSLSTAYMELGSLTSEDATVYYCARWDYGNFAYWGQGTTLTVSA	19
15P17A	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMNVKQRPGRGLEWIGRIHPSDSETHYN QKFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAREDGYYWYFDVWGAGTTTVTVSS	21
15N21A	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSYAMSWSVRQTPEKRLEWVAAINSNGGRNYYP DTVKDRFTISRDNKNTLYLQMSSLRSEDALYYCARHRGGYYYAMDYWGQGTSTVTVSS	23

[0612] VH:重链可变区

[0613] 表2:特异性结合DLL3的抗原结合域的轻链可变区序列

[0614]

名称	VL	SEQ ID NO:
13P9A	DIQMNQSPSSLASLGDSITITCHASQININWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHT GVPSRFSGSGSGTGTFTLTISLQPEDATYYCQQGQSYPTFGSGTKLEIK	2
5A16A	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQGRSPQLLVYNAKTLPT GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSIQPEDFGSYQCQHFWTTPWTFGGGKLEIK	4
14L22A	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQAEDLAVYYCHQYLSRFTFGGKLEIK	6
10P18A	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSGTDFLTNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPTFGGKLEIK	8
13P11A	NIVMTQSPKSMMSVGERVTLSCASENVGTYSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRFT GVPDRFTGSGSATDFLTITSSVQAEDLADYHCGQSYSPPTFGSGTKLEIK	10
3C16A	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSTICKASQNVRTAVAWYQQKPGQSPKALIYLASNRHT GVPDRFTGSGSGTDFLTITSNVQSEDLADYFCLQHWNYPLTFGAGTKLEIK	12
3I21A	DIQMTQSSSYLSVSLGGRVTITCKASDHINWYQQKPGNAPRLISGATSLET GDPSRFSGSGSGKDYTLSTSLQIEDVATYYCQQYWSIPPTFGAGTKLEIK	14
8H5A	DIVMTQAAFSNPVTLGTSAISCRSSKSLHSNGITYFYWYQKPGQSPQLLIYQM SNLASGVPDRFSSSGSGTDFLTRISRVEAEDVGYYCAQNLPLPTFGAGTKLEIK	16
15K2A	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDIYGNFMHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSRTDFLTIDPVEADDAATYYCQQNEDPWTFGGKLEIK	18
5A24A	DIVMTQAAFSNPVTLGTSAISCRSSKSLHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQM SNLASGVPDRFSSSGSGTDFLTRISRVEAEDVGYYCAQNLPLPTFGAGTKLEIK	20
15P17A	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNFMHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPARFSGSGSRTDFLTIDPVEADDAATYYCQQNHEDPWTFGGKLEIK	22
15N21A	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSCKSSQLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRESGVPDRFTGSGSGTDFLTITSSVQAEDLAVYYCQQYYTYLTFGAGTKLEIK	24

[0615] VL:轻链可变区

[0616] 表3:特异性结合DLL3的抗原结合域的重链CDR区1-3

[0617]

名称	HC CDR1	NO	HC CDR2	NO	HC CDR3	NO
13P9A	GYTFTSYV	25	INPYNDAT	26	ARGGYDYDGDY	27
5A16A	GYTFTRYI	28	INPYNDGT	29	ARDSSGYGGAYAMDF	30
14L22A	GFTFSSYA	31	INSNGGNT	32	ARHRGGFYAYVDY	33
10P18A	GYSFTGY	34	IYPSNGET	35	ARESYAMDY	36
13P11A	GYSITNGNHW	37	ISSSGST	38	ATTGTWGYFDY	39
3C16A	GYTFTSYV	40	VIPYNDGT	41	ARPSNWDEFDY	42
3I21A	GYTFTNYW	43	IHPDSET	44	ARYDGYFAY	45
8H5A	GFSLSTFGMG	46	IWWDDDK	47	ARTYDYDEYFDY	48
15K2A	GYTFTSYW	49	IHPDSET	50	AREGGYWFYFDV	51
5A24A	GYKFTDFN	52	INPNSSGT	53	ARWDYGNFAY	54
15P17A	GYTFTNYW	55	IHPDSET	56	AREGGYWFYFDV	57
15N21A	GFTFSSYA	58	INSNGGRN	59	ARHRGGYFYAMDY	60

[0618] HC:重链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0619] 使用IMGT方法(Lefranc,M.-P.等人,Nucleic Acids Res.1999;27:209-212)确定特异性结合DLL3的抗原结合域的HC CDR。

[0620] 表4:特异性结合DLL3的抗原结合域的轻链CDR区1-3

[0621]

名称	LC CDR1	NO	LC CDR2	NO	LC CDR3	NO
13P9A	QNINW	61	KAS	62	QQGQSYPT	63
5A16A	GNIHNY	64	NAK	65	QHFWTTPWT	66
14L22A	QSVLYSSNQKNY	67	WAS	68	HQYLSSRT	69
10P18A	KSVSTSGYSY	70	LAS	71	QHSRELPYT	72
13P11A	ENVGTY	73	GAS	74	GQSYSYPT	75
3C16A	QNVRTA	76	LAS	77	LQHWNYPYT	78
3I21A	DHINW	79	GAT	80	QQYWSIPT	81
8H5A	KSLHSHNGITY	82	QMS	83	AQNLELPYT	84
15K2A	ESVDIYNSF	85	LAS	86	QQNNEDPYT	87
5A24A	KSLHSHNGITY	88	QMS	89	AQNLELPYT	90
15P17A	ESVDSYNSF	91	LAS	92	QQNHEDPYT	93
15N21A	QSLYSSNQKNY	94	WAS	95	QQYYTYLT	96

[0622] LC:轻链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0623] 使用IMGT方法(Lefranc,M.-P.等人,Nucleic Acids Res.1999;27:209-212)确定特异性结合DLL3的抗原结合域的LC CDR。

[0624] 表5:特异性结合DLL3的抗原结合域的重链CDR区1-3

[0625]

名称	HC CDR1	NO	HC CDR2	NO	HC CDR3	NO
13P9A	SYVMH	97	YINPYNDATKYNEKFKG	98	GGYDYDGDY	99
5A16A	RYILH	100	YINPYNDGTYNEKFKG	101	DSSGYGGAYAMDF	102
14L22A	SYAMS	103	AINSGGNTYYPDTVKD	104	HRGGFYAVDY	105
10P18A	GYID	106	YIYPSNGETSYNQKFKG	107	ESYAMDY	108
13P11A	NGNHWS	109	YISSSGSTDSNPSLKS	110	TGTWGYFDY	111
3C16A	SYVMH	112	YVIPYNDGTYNEKFKG	113	PSNWDEFDY	114
3I21A	NYWMN	115	RIHPDSETHYNQKFKT	116	YDGYFAY	117
8H5A	TFGMGVG	118	HIWDDDKYYPALKS	119	TYDYDEYFDY	120
15K2A	SYWMN	121	RIHPDSETHYNQKFRT	122	EDGYWYFDV	123
5A24A	DFNMD	124	DINPNSGGTIYNQKFKG	125	WDYGNFAY	126
15P17A	NYWMN	127	RIHPDSETHYNQFKS	128	EDGYWYFDV	129
15N21A	SYAMS	130	AINSGGRNYYPDTVKD	131	HRGGYYAMDY	132

[0626] HC:重链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0627] 使用Kabat(Elvin A.Kabat等人,免疫学感兴趣的蛋白的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)第5版1991)方法确定特异性结合DLL3的抗原结合域的HC CDR。

[0628] 表6:特异性结合DLL3的抗原结合域的轻链CDR区1-3

[0629]

名称	LC CDR1	NO	LC CDR2	NO	LC CDR3	NO
13P9A	HASQNINWLS	133	KASNLHT	134	QQGQSYPT	135
5A16A	RASGNIHNYLA	136	NAKTLPT	137	QHFWTTPWT	138
14L22A	KSSQSVLYSSNQKNYLA	139	WASTRES	140	HQYLSSRT	141

[0630]

10P18A	RASKSVSTSGYSYMH	142	LASNLES	143	QHSRELPYT	144
13P11A	KASENVGTYVS	145	GASNRFT	146	GQSYSPFT	147
3C16A	KASQNVRTAVA	148	LASNRHT	149	LQHWNYPIT	150
3I21A	KASDHINNWLA	151	GATSLET	152	QQYWSIPFT	153
8H5A	RSSKSLHLSNGITYFY	154	QMSNLAS	155	AQNLELPFT	156
15K2A	RASESVDIYGNFSMH	157	LASNLES	158	QQNNEDPWT	159
5A24A	RSSKSLHLSNGITYLY	160	QMSNLAS	161	AQNLELPIT	162
15P17A	RASESVDSYGNFSMH	163	LASNLES	164	QQNHEDPWT	165
15N21A	KSSQSLLYSSNQKNYLA	166	WASTRES	167	QQYYTYLT	168

[0631] LC:轻链;CDR:互补决定区;NO:SEQ ID NO

[0632] 使用Kabat (Elvin A.Kabat等人,免疫学感兴趣的蛋白的序列,第5版1991)方法确定特异性结合DLL3的抗原结合域的LC CDR。

[0633] 实施例2:小鼠抗DLL3单抗的人源化

[0634] 如2019年4月30日提交的PCT专利申请号PCT/US2019/029888中所述,将小鼠抗DLL3单抗人源化以降低用于人类患者时的免疫原性潜力,该申请通过引用整体并入本文。人源化VH和VL区序列见表7和表8。人源化VH和VL命名规则如下:13P9-H1指小鼠单抗13P9A人源化VH的H1序列;13P9-L1是指小鼠单抗13P9A的人源化VL的L1序列。所有其他人源化的VH和VL区采用相同的命名规则。

[0635] 表7:抗DLL3mAb人源化重链可变区序列

[0636]

命名	VH	SEQ ID NO:
13P9-H1	EVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYTFTSYVMHWVRQAPGRPEWIGYINPYNDATKYA RKFKGRATLTSDKYSDTAFLELRSLTSDDAVYYCARGGYDYGDIWGRGAPVTVSS	170
5A16-H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTRYILHWVRLAPGQGLEWIGYINPYNDGTYN EKFKGKATLTSDKSTNTAYMELSSLRSEDAVYYCARDSSGYGGAYAMDFWGGGTLTVSS	175
5A16-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRYILHWVRLAPGQGLEWIGYINPYNDGTYN QKFKGKATLTSDKSTNTAYMELSSLRSEDAVYYCARDSSGYGGAYAMDFWGGGTLTVSS	176
5A16-H3	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSKASGYTFTRYILHWVRLAPGQGLEWIGYINPYNDGTQYN EKFKGRATLTSDKSTNTAYMELSSLRSEDAVYYCARDSSGYGGAYAMDFWGGGTLTVSS	177
5A16-H4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRYILHWVRLAPGQGLEWIGYINPYNDGTQYN EKFKGRATLTSDTSTNTAYMELSSLRSEDAVYYCARDSSGYGGAYAMDFWGGGTLTVSS	178
10P18-H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYSTGYIDWVRQAPGQGLEWIGYIYPSNGETSYN QKFKGRATLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARESYAMDYWGQGTITVSS	179
10P18-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYSTGYIDWVRQAPGQGLEWIGYIYPSNGETSYN QKFKGRATLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARESYAMDYWGQGTITVSS	180
10P18-H3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGYSTGYMDWVRQAPGKLEWIGDIYPSNGETIYN QEFKGRATLSVDKSKNTVYLQMNSLRADTAIVYYCARESYAMDYWGQGTITVSS	181
10P18-H4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGYSTGYMSWVRQAPGKLEWIGDIYPSNGETIYN QSFKGRATLSVDNSKNTLYLQMNSLRADTAIVYYCARESYAMDYWGQGTITVSS	182
3C16-H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYVLHWVRQAPGQGLEWIGWIPYNDGTQYN EKFKGRATLTSDKSTNTAYMELSSLRSEDAVYYCARPSNWDFDYWGQGTITVSS	183
3C16-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVLHWVRQAPGQGLEWIGWIPYNDGTQYN EKFKGRATLTSDKSTNTAYMELSSLRSEDAVYYCARPSNWDFDYWGQGTITVSS	184

[0637]

3C16-H3	EVQFVQSGAEVKKPGASVRSCEASGYTFTSYVLQWVRQAPGQRLIEWIGWIPYNDGTSYA PQFQGRATLTSDKYTSTAYMHFKNLRSDDTAIYYCARPSNWDEFDYGQGTTLTVSS	185
3I21-H1	EVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTASGYTFTNYVWSVVRQPPGKALEWIGHIHPSDSETRYN PSLKSRATLTVDKSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCARYDGYFAYWGQGTTLTVSS	186
3I21-H2	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTASGYTFTNYVWSVVRQPPGKALEWIGHIHPSDSETRYN PSLKSRATLTVDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCARYDGYFAYWGQGTTLTVSS	187
3I21-H3	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGYTFTNYWMSVVRQAPGKLEWIGAIHPSDSETYYA DSVKGRATLSVDKSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDGYFAYWGQGTTLTVSS	188
3I21-H4	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGYTFTNYWMSVVRQAPGKLEWIGAIHPSDSETYYA DSVKGRATLSVDNSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDGYFAYWGQGTTLTVSS	189
3I21-H5	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGYTFTNYWMSVVRQAPGKLEWIGAIHPSDSETYYA DSVKGRATLSVDNSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDAYFAYWGQGTTLTVSS	190
15K2-H1	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGYTFTSYWMHMRQAPGKLEWIGGIHPSDSETGYA DSVKGRATLSVDKAKNSAYLQMNSLRAEDMALYYCAREDDGYWYFDVWGQGTMTVTVSS	191
15K2-H2	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCRASGYTFTSYWIGWMRQMPGKLEWIGIHPSDSETRYN PSFQGGATLSVDKSLNTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREDDGYWYFDVWGQGTTLTVSS	192
15K2-H3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYWISWMRQAPGQGLEWIGSIHPSDSETNYA QKFQGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAREDDGYWYFDVWGQGTTLTVSS	193
5A24-H1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFTDFNMHWVRQAPGQGLEWIGNINPNSGGTNYA EKFKNRATLTVDKSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARWDYGNFAYWGQGTTLTVSS	194
5A24-H2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFTDFNMDWVRQAPGQGLEWIGNINPNSGGTNYA EKFKNRATLTVDTISISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARWDYGNFAYWGQGTTLTVSS	195
5A24-H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFTDFNMHWVRQAPGQGLEWIGINPNSGGTTYN EKFKGKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARWDYGNFAYWGQGTTLTVSS	196
5A24-H4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYKFTDFNMHWVRQAPGQGLEWIGYINPNSGGTEYN QKFQDKATLTVDKSTNTAYMELSSLRSEDATVYYCARWDYGNFAYWGQGTTLTVSS	197
15P17-H1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWISVVRQAPGQGLEWIGSIHPSDSETNYA QKFQGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAREDDGYWYFDVWGQGTTLTVSS	198
15P17-H2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWISVVRQAPGQGLEWIGSIHPSDSETNYA QKFQGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAREDDGYWYFDVWGQGTTLTVSS	199
15P17-H3	EVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTASGYTFTNYWMNVVRQPPGKALEWIGRIHPSDSETHYN QKFKSRAATLTVDKSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAREDDGYWYFDVWGQGTTLTVSS	200
15P17-H4	EVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTASGYTFTNYWMNVVRQPPGKALEWIGRIHPSDSETHYN QKFKSRAATLTVDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAREDDGYWYFDVWGQGTTLTVSS	201
15N21-H1	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSVVRQAPGKLEWVAAINSNNGGRNYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGGYAYMDYWGQGTTLTVSS	202
15N21-H2	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSVVRQAPGKLEWVAAINSNNGGRNYYP DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGGYAYMDYWGQGTTLTVSS	203
15N21-H3	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCVASGFTFSYAMSVVRQAPGKLEWVASINSNGGRNYYS DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGGYAYMDYWGQGTTLTVSS	204
8H5-H1	EVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTFCMGVSWIRQPPGKALEWLAHIWDDDKRY NPSLKSRITITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARTYDYDEYFDYWGQGTTLTVSS	205
8H5-H2	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTFCMGVSWIRQPPGKALEWLAHIWDDDKRY NPSLKSRITITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARTYDYDEYFDYWGQGTTLTVSS	206
8H5-H3	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTFSGFSLSTFCMGVSWIRQPPGKALEWLAHIWDDDKRY NPALKSRITISKDTSKSQVLTMTNMDPVDATYYCARTYDYDEYFDYWGQGTTLTVSS	207
14L22-H1	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSVVRQAPGKLEWVAAINSNNGGNTYYA DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGGFYAVDYWGQGTTLTVSS	208
14L22-H2	QVELVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSYAMSVVRQAPGKLEWVAAINSNNGGNTYYA	209

[0638]

	DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARHRGGFYAVDYWGQGLTVTVSS	
3I21-H6	EVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCKASGYTFTNYWMNWVRQPPGKALEWIGRIHPSDSETHYN PSLKSRATLTVDKSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCARYDGYFAYWGQGLTVTVSS	248
3I21-H7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCKASGYTFTNYWMNWVRQAPGKLEWIGRIHPSDSETHYN DSVKGRATLSVDKSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYCARYDGYFAYWGQGLTVTVSS	249
15K2-H4	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCKASGYTFTSYWMNMRQAPGKLEWIGRIHPSDSETHYN DSVKGRATLSVDKAKNSAYLQMN SLRAEDMALYYCAREDDGYWYFDVWGQGLTMVTVSS	250
15K2-H5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTSYWMNMRQMPGKLEWIGRIHPSDSETHYN PSFQGGATLSVDKSLNTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREDDGYWYFDVWGQGLTVTVSS	251
15K2-H6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYWMNMRQAPGQGLEWIGRIHPSDSETHYN QKFQGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREDDGYWYFDVWGQGLTVTVSS	252
5A24-H5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYKFTDFNMDWVRQAPGQGLEWIGDINPNSGGTIYN EKFKNRATLTVDKSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARWDYGNFAYWGQGLTVTVSS	253
8H5-H4	EVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTFGMGVGVIRQPPGKALEWLAHIWDDDKYY NPSLKSRITITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATYYCARTYDYDEYFDYWGQGLTVTVSS	254
8H5-H5	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCSFSGFSLSTFGMGVGVIRQPPGKALEWLAHIWDDDKYY NPALKSRITISKDTSKSQVLTMTNMDPVDATYYCARTYDYDEYFDYWGQGLTVTVSS	255

[0639] 表8:抗DLL3单抗人源化轻链可变区序列

[0640]

命名	VL	SEQ ID NO:
13P9-L1	EIVMTQSPGTLSPGERATLSCHASQNI NVWLSWYQQKPGQAPRLLIYKASNLHT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQSYPTFGGQTKVEIK	171
13P9-L2	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCHASQNI NVWLSWYQQKPGQAPRLLIYKASNLHT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQSYPTFGGQTKVEIK	172
13P9-L3	EIVMTQSPATLSLSPGETAII SCHASQNI NVWLSWYQQRPGQAPRLLIYKASNLHT GIPDRFSGSGWGTDFNLSISNLESGDFGVYYCQQGQSYPTFGGQTKVEIK	173
13P9-L4	EIVMTQSPATLSLSPGETAII SCHASQNI NVWLSWYQQRPGQAPRLLIYKASNLHT GIPDRFSGSGWGTDFNLSISNLESGDFGVYYCQQGQSYPTFGGQTKVEIK	174
5A16-L1	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPI GVPARFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWTTPWTFGGQTKVEIK	210
5A16-L2	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPI GVPARFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWTTPWTFGGGQTKVEIK	211
5A16-L3	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKYRYS GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQHFWTTPWTFGGQTKVEIK	212
10P18-L1	DIQLTQSPSSVSASVGDRTITCRASKSVSTSGYSYHMYQQKPGKAPKLLIYLAS NLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRELPTYFGGQTKVEIK	213
10P18-L2	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASKSVSTSGYSYLA WYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEVAVYYCQHSRELPTYFGGQTKVEIK	214
10P18-L3	RIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASKSVSTSGYSYVHWYQQKPGKAPKLLIYLAS YRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRELPTYFGGQTKVEIK	215
3C16-L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVRTAVAWYQQKPGKAPKALIYLASYRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCLQHWNYPLTFGGQTKVEIK	216
3C16-L2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVRTALAWYQQKPGKAPKALIYLASNRYRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCLQHWNYPLTFGGQTKVEIK	217
3C16-L3	EIVMTQSPVTVSVSRGGTATLSRASQNVRTAVAWYQQKPGQTPRALIYLASTRAS GVPERFSGSGFGTDFTLISGLQPEDVAIYFCLQHWNYPLTFGGQTKVEIK	218
3I21-L1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASDHINNMWAWYQQKPGQPPKLLISGATNPES	219

[0641]

	GVPDRFSGSGSGKDYTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYWSIPFTFGQGTKVEIK	
3I21-L2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASDHINNWLAWYQQKPGQPPKLLISGATTRES GVPDRFSGSGSGKDYTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYWSIPFTFGQGTRLEIK	220
15K2-L1	DIQLTQSPSTLSASVGDRVITITCRASESVDIYGNISFLHWYQQKPGKVPKLLIYLAS SLESGVPSRFSGSGSRTEFTLTISLQPDFFATYYCQQNNEDPWTFGPGTKVDIK	221
15K2-L2	DIQLTQSPSTLSASVGDRVITITCRASESVDIYGNISFLAWYQQKPGKVPKLLIYLAS SLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQQNNEDPWTFGPGTKVDIK	222
15K2-L3	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASESVDIYGNISFLHWYQQKPGKTPKLLIYLAS SLQSGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNNEDPWTFGQGTKVEIK	223
15K2-L4	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASESVDIYGNISFLHWYQQKPGKTPKLLIYLAS SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNNEDPWTFGQGTKVEIK	224
5A24-L1	DIVMTQSPSLPVTGPGEASISCRSSKSLHNSGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQM SDRFGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCAQNLELPLTFGQGTKVEIK	225
5A24-L2	DIVMTQTPLSLSVTPGPASISCRSSKSLHNSGITYLYWYQKPGQSPKLLIYQM SYRFGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCAQNLELPLTFGQGTKLEIK	226
5A24-L3	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCSSSKSLHNSGITYMYWYQQKPGKAPKLLIYQM SNLASGVPARFSSSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCAQNLELPLTFGQGTKVEIK	227
5A24-L4	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCSSSKSLHNSGITYLAWYQQKPGKAPKLLIYQM SNLASGVPARFSSSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCAQNLELPLTFGQGTKVEIK	228
15P17-L1	DIQLTQSPSSVSASVGDRVITITCRASESVDSYGNISFLHWYQQKPGKAPKLLIYLAS SLQSGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNHEDPWTFGQGTKVEIK	229
15P17-L2	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNISFMHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQNHEDPWTFGQGTKVEIK	230
15P17-L3	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDSYGNISFMHWYQQKPGQPPKLLIYLAS NLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQNHEDPWTFGQGTKVEIK	231
15N21-L1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYTYLTFGQGTKVEIK	232
15N21-L2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYTYLTFGQGTRLEIK	233
15N21-L3	DIVMTQSPATLSLSPGERATLSMSSQSLLYSSNQKNYMAWYQQKPGQAPRLLIYW ASTRAPGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQYYTYLTFGQGTKVEIK	234
8H5-L1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSKSLHNSGITYMYWYQQKPGQPPKLLIYQM SNPESGVDPDRFSSSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCAQNLELPFTFGQGTKVEIK	235
8H5-L2	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSLHNSGITYMYWYQQKPGQPPKLLIYQM SNPESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCAQNLELPFTFGQGTKVEIK	236
8H5-L3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSLHNSGITYMYWYQQKPGQPPKLLIYQM STRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCAQNLELPFTFGQGTKVEIK	237
8H5-L4	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSRSSKSLHNSGITYLYWYQQKPGQAPRLLIYQM STLQSGIPARFSSSGSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCAQNLELPFTFGQGTKLEIK	238
14L22-L1	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLSRRTFGQGTRLEIK	239
14L22-L2	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSRSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQAPRLLIYW ASSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDFATYYCHQYLSRRTFGQGTKVEIK	240
3I21-L3	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASDHINNWLAWYQQKPGQPPKLLISGATSLES GVPDRFSGSGSGKDYTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYWSIPFTFGQGTKVEIK	256
3I21-L4	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASDHINNWLAWYQQKPGQPPKLLISGATSLES GVPDRFSGSGSGKDYTLTISSSLQAEDVAVYYCQQYWSIPFTFGQGTRLEIK	257
15K2-L5	DIQLTQSPSTLSASVGDRVITITCRASESVDIYGNISFMHWYQQKPGKVPKLLIYLAS NLESGVPSRFSGSGSRTEFTLTISLQPDFFATYYCQQNNEDPWTFGPGTKVDIK	258

[0642]

15K2-L6	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVDIYGNFSFMHWYQQKPGKTPKLLIYLAS NLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNNEDPWTFGQGTKVEIK	259
5A24-L5	DIVMTQSPSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQM SNLASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLTFGQGTKVEIK	260
5A24-L6	DIVMTQTPLSLVTPGQPASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPKLLIYQM SNLASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLTFGQGTKLEIK	261
5A24-L7	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRSSKSLLSNGITYLYWYQQKPGKAPKLLIYQM SNLASGVPARFSSSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCAQNLELPLTFGQGTKVEIK	262
8H5-L5	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSKSLLSNGITYFYWYQQKPGQPPKLLIYQM SNLASGVPDFSSSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCAQNLELPFTFGQGTKVEIK	263
8H5-L6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRSSKSLLSNGITYFYWYQQKPGQAPRLLIYQM SNLASGIPARFSSSGSGTDFLTISLLEPEDFAVYYCAQNLELPFTFGQGTKLEIK	264

[0643] 人源化的VH和VL区分别与人IgG1重链和κ轻链的恒定区融合。人源化单抗命名规则如下：13P9-H1L1是指具有13P9-H1重链可变区和13P9-L1轻链可变区的单抗；所有其他人源化单抗均采用相同的命名规则。通过将小鼠抗体的VH和VL区分别与人IgG1重链和κ轻链的恒定区融合来制备嵌合抗体。3C16是指使用3C16A制备的嵌合抗体；所有其他嵌合单抗采用相同的命名规则。

[0644] 在ELISA试验中测定人源化单抗结合DLL3的能力，结果显示于图1A-1Q。

[0645] 实施例3：嵌合和人源化单抗转化为单链可变片段 (scFv)

[0646] 嵌合和人源化单抗被转化为scFv，每个由一个VH和一个VL组成，中间有一个 $(G_4S)_n$ 连接肽（其中“n”代表 G_4S 重复的数量）。位于融合蛋白的N端的VH或VL区用以鉴定最有效的scFv设计。设计的scFv序列见表9。scFv命名规则如下：13P9-H1 $(G_4S)_3$ L2是指具有13P9-H1重链可变区、 $(G_4S)_3$ 连接肽和13P9-L2轻链可变区的scFv；5A16-H $(G_4S)_3$ L是指具有5A16A重链可变区、 $(G_4S)_3$ 连接肽和5A16A轻链可变区的scFv；所有其他scFv采用相同的命名规则。

[0647] 表9：特异性结合DLL3的人源化scFv序列

[0648]

名称	序列	SEQ ID NO:
13P9-H1 $(G_4S)_3$ L2	EVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYTFTSYVMHWVRQAPGRRPEWIGYIN PYNDATKYARKFQGRATLTSKYSDTAFLELRSLTSDDTAVYYCARGGYDYD GDYWGRGAPVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERATLSC HASQNINWLSWYQQKPGQAPRLLIYKASNLHTGIPDRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDFAVYYCQQGQSYPTFGQGTKVEIK	241
13P9-H1 $(G_4S)_4$ L2	EVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYTFTSYVMHWVRQAPGRRPEWIGYIN PYNDATKYARKFQGRATLTSKYSDTAFLELRSLTSDDTAVYYCARGGYDYD GDYWGRGAPVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGER ATLSCHASQNINWLSWYQQKPGQAPRLLIYKASNLHTGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQSYPTFGQGTKVEIK	242
13P9-L2 $(G_4S)_3$ H1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCHASQNINWLSWYQQKPGQAPRLLIYKAS NLHTGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGQSYPTFGQGTKV EIKGGGSGGGGSGGGGSEVRLSQSGGQMKKPGESMRLSCRASGYTFTSYVM HWVRQAPGRRPEWIGYINPYNDATKYARKFQGRATLTSKYSDTAFLELRSL TSDDTAVYYCARGGYDYDGDYWGRGAPVTVSS	243

[0649]

5A16-H (G ₄ S) ₃ L	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTRYILHWVKLKPQGGLWIGYIN PYNDGTKYNEKFKGKATLTSCKSSSTAYMELSRITSYDSAVYYCARDSSGYG GAYAMDFWQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPASLSASVGETV TITCRASGNIHNYLAWYQQKQGRSPQLLVYNAKTLPGVPSRFSGSGSGTQY SLKINSLQPEDFGSYQCQHFWTTPWTFGGGKLEIK	244
15K2-H (G ₄ S) ₃ L	QVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWMKQRPGRGLEWIGRIH PSDSETHYNQKFRKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAREDDGYW YFDVWGAGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDIYGNFSFMHWYQQKPGQPPKLLIYASNLESGVPARFSGSGSRD FTLTIDPVEADDAATYYCQNNEDPWTFGGGKLEIK	245
15P17-H (G ₄ S) ₃ L	QVQLQQPGAELVQPGASVKLSCKASGYTFTSYWMNWMKQRPGRGLEWIGRIH PSDSETHYNQKFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAREDDGYW YFDVWGAGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGSNIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDSYGNFSFMHWYQQKPGQPPKLLIYASNLESGVPARFSGSGSRD FTLTIDPVEADDAATYYCQNNHEDPWTFGGGKLEIK	246
15N21-H (G ₄ S) ₃ L	EVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGFTFSSYAMSWVRQTPEKRLWVAAIN SNGGRNYYPDVTVDKRTISRDNKNTLYLQMSLRSEDALYYCARHRGGYY YAMDYWGQGTSTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMSQSPSLAVSVGEKVTM SCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYASTRESGPDRFTGSGS GTDFTLTISVKAEDLAVYYCQYYTYLTFGAGTKLEIK	247
15K2-H5 (G ₄ S) ₃ L5	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTSYWMNWMRQMPGKLEWIGRIH PSDSETHYNPSFQGGATLSVDKSLNTAYLQWSSLKASDTAMYYCAREDDGYW YFDVWGQGTSLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRTIT CRASESVDIYGNFSFMHWYQQKPGKVPKLLIYASNLESGVPSRFSGSGSRTE FTLTISLQPDFAATYYCQNNEDPWTFGPGTKVDIK	265
15K2-H4 (G ₄ S) ₃ L5	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCKASGYTFTSYWMNWMRQAPGKLEWIGRIH PSDSETHYNDVSKGRATLSVDKAKNSAYLQMNSLRAEDMALYYCAREDDGYW YFDVWGQGTMTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQLTQSPSTLSASVGDRTIT CRASESVDIYGNFSFMHWYQQKPGKVPKLLIYASNLESGVPSRFSGSGSRTE FTLTISLQPDFAATYYCQNNEDPWTFGPGTKVDIK	266
3C16-H2 (G ₄ S) ₃ L3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVLHWVRQAPGQGLEWIGWVI PYNDGTKYNEKFKGRATLTSCKSTSTAYMELSLRSEDATVYYCARPSNWDE FDYWGQGTSLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPVTVSVRGGTATLSC RASQNVRTAVAWYQQKPGQTTPRALIYLASTRASGVPERFSGSGFGTDFTLISI SGLQPEDVAIYFCLQHWNYPLTFGQGTKEIK	267
15N21-H1 (G ₄ S) ₃ L1	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCLASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAAIN SNGGRNYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDATVYYCARHRGGYY YAMDYWGQGTSLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYASTRESGPDRFSGSGS GTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYYTYLTFGQGTKEIK	268
15N21-H1 (G ₄ S) ₄ L1	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCLASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAAIN SNGGRNYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDATVYYCARHRGGYY YAMDYWGQGTSLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLG ERATINCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYASTRESGPDRF SGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYYTYLTFGQGTKEIK	269
15N21-H3 (G ₄ S) ₃ L1	EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCVASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVASIN SNGGRNYYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDATVYYCARHRGGYY YAMDYWGQGTSLTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSLLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYASTRESGPDRFSGSGS	270

[0650]

	GTDFLTITSSSLQAEDVAVYYCQQYYTYLTFGQGTKVEIK	
5A16-H1 (G ₄ S) ₃ L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYILHWRLAPGQGLEWIGYIN PYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDSSGYG GAYAMDFWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGD RVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPGVPPARFSGSGS GTEYTLTISSLQPDFAFYCQHFWTPWTFGQGTKVEIK	271
5A16-H1 (G ₄ S) ₄ L1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYILHWRLAPGQGLEWIGYIN PYNDGTKYNEKFKGKATLTSKSTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDSSGYG GAYAMDFWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSAS VGDRTVTITCRASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPGVPPARFSGS SGTEYTLTISSLQPDFAFYCQHFWTPWTFGQGTKVEIK	272
5A16-H2 (G ₄ S) ₃ L3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYILHWRLAPGQGLEWIGYIN PYNDGTKYNQKFKGKATLTSKSTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDSSGYG GAYAMDFWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKYRYSVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAFYCQHFWTPWTFGQGTKVEIK	273
5A16-H4 (G ₄ S) ₃ L3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYILHWRLAPGQGLEWIGWIN PYNDGTQYNEKFKGRATLTSSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDSSGYG GAYAMDFWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKYRYSVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAFYCQHFWTPWTFGQGTKVEIK	274
5A16-H4 (G ₄ S) ₄ L3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYILHWRLAPGQGLEWIGWIN PYNDGTQYNEKFKGRATLTSSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDSSGYG GAYAMDFWQGGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRTVTITCKASGNIHNYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKYRYSVPSRFSGS SGTDYTLTISSLQPEDFAFYCQHFWTPWTFGQGTKVEIK	275
8H5-H5 (G ₄ S) ₃ L5	EVTLKESGPVLVKPTETLTLCFSFGFSLSTFGMGVGVIRQPPGKALEWLAH IWWDDDKYYPALKSRLTISKDTSKSQVLTMTNMDPVDATATYTCARTYD YDYFYDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCRA SDHINNLAWYQQKPGQPPKLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSG TDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCAQNLLELPFTFGQGTKVEIK	276
8H5-H5 (G ₄ S) ₃ L6	EVTLKESGPVLVKPTETLTLCFSFGFSLSTFGMGVGVIRQPPGKALEWLAH IWWDDDKYYPALKSRLTISKDTSKSQVLTMTNMDPVDATATYTCARTYD YDYFYDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRSSKSLHNSGITYFYWYQQKPGQPPKLLIYQMSNLASGIPARFSSSGSG TDFTLTISSELEDFAVYYCAQNLLELPFTFGQGTKLEIK	277
3I21-H7 (G ₄ S) ₃ L3	EVQLLESGGGLVQPGSLRLSCKASGYTFTRYIWMNWVRQAPGKGLEWIGRIH PSDSETHYNDSVKGRATLSVDKSKNTAYLQMNLSRAEDVAVYYCARYDGYFA YWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRA SDHINNLAWYQQKPGQPPKLLISGATSLESGVPDRFSGSGSGKDYTLTIS SLQAEDVAVYYCQQYWSIPFTFGQGTKVEIK	278
10P18-H1 (G ₄ S) ₃ L2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSTGYIDWVRQAPGQGLEWIGYIY PSNGETSYNQKFKGRATLTVDKSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARESYAMD YWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA SKSVSTSGYSYLAWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCHSRELPTFGGQGTKVEIK	279
10P18-H2 (G ₄ S) ₃ L2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTGYIDWVRQAPGQGLEWIGYIY PSNGETSYNQKFKGRATLTVDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARESYAMD YWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRA	280

[0651]

	SKSVSTSGYSYLAWYQQKPGPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFLT TISSLQAEDVAVYYCQHSRELPTYFGGQTKVEIK	
5A24-H5 (G ₄ S) ₃ L5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFTDFNMDWVRQAPGQGLEWIGDIN PNSGGTIYNEKFKNRATLTVDKSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCARWDYGNF AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPSLPVTTPGEPASISCR SSKSLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDF TLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLTFGQGTKEIK	281
5A24-H5 (G ₄ S) ₃ L7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYKFTDFNMDWVRQAPGQGLEWIGDIN PNSGGTIYNEKFKNRATLTVDKSI STAYMELSRLRSDDTAVYYCARWDYGNF AYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQTQSPSTLSASVGRVTITCR SSKSLHSNGITYLYWYQQKPGKAPKLLIYQMSNLASGVPARFSSSGSGTEF TLTISLQPDFFATYYCAQNLELPLTFGQGTKEIK	282
15P17-H4 (G ₄ S) ₃ L2	EVTLKESGPTLVKPTQTLTCTASGYTFTNYWMNWVRQPPGKALEWIGRIH PSDSETHYNQKFKSRATLTVDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAREGGYYW YFDVWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVLTQSPDSLAVSLGERATIN CRASESVDSYGNFSFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRD FTLTISLQAEDVAVYYCQNHEDPWTFGGQTKVEIK	283
15P17-H3 (G ₄ S) ₃ L1	EVTLKESGPTLVKPTQTLTCTASGYTFTNYWMNWVRQPPGKALEWIGRIH PSDSETHYNQKFKSRATLTVDTSKNQAVLTMTNMDPVDATYYCAREGGYYW YFDVWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQLTQSPSSVSASVGRVTIT CRASESVDSYGNFSFLHWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFSGS	284
14L22-H1 (G ₄ S) ₃ L1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAAIN SNGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGGFY YAVDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLSRFTFGQGTREIK	285
14L22-H2 (G ₄ S) ₃ L1	QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVAAIN SNGGNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHRGGFY YAVDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGSDIVMTQSPDSLAVSLGERATI NCKSSQSVLYSSNQKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQAEDVAVYYCHQYLSRFTFGQGTREIK	286

[0652] 实施例4: scFv的ELISA结合分析

[0653] 如2019年4月30日提交的PCT申请号PCT/US2019/029888中所述,使用ELISA方法检测了与一个(G₄S)连接肽和人IgG4 Fc融合的scFv的融合蛋白(从N-末端到C-末端的顺序为scFv、G₄S连接肽和Fc)结合人DLL3的能力,该申请通过引用整体并入本文。ELISA测定结果显示在图2A-2I中。

[0654] 实施例5: 人源化scFv的FACS分析

[0655] scFv和Fc融合蛋白与HEK293细胞表面huDLL3的结合使用如2019年4月30日提交的PCT申请号PCT/US2019/029888中所述的方法,通过FACS进行测量,该申请以引用方式并入本文中,其整体有一个修改,即碘化丙啶(PI)(赛默飞世尔公司,货号:P3566)与二抗一起添加用以标记死细胞。结合结果显示于图3A-3F。

[0656] 实施例6: 包含抗DLL3单克隆抗体或其抗原结合片段的嵌合抗原受体构建体的构建

[0657] 为了构建CAR,使用VH、VL和(G₄S)_n连接肽将单抗转化为scFv,并将scFv融合到源自人CD8α(aa 114-188,Boursier JP等人,J Biol Chem.1993;268(3):2013-20)。CAR的C端胞内信号域是通过融合CD28(aa 162-202,Aruffo A和Seed B,Proc Natl Acad Sci USA.1987;84(23):8573-7)的胞内共刺激结构域构建的,其后是CD3ζ链的激活域(aa 52-

162, Letourneur F 和 Klausner RD, Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88 (20) : 8905-9)。将编码 CAR 的 DNA 序列组装并克隆到表达载体 (逆转录病毒或慢病毒, 染色体外载体或整合载体) 中, 用以使用标准分子生物学克隆技术生成 CAR 构建体。

[0658] 实施例7: 评估 CAR-T 细胞活性的肿瘤细胞杀伤试验

[0659] 根据制造说明书, CD4⁺/CD8⁺T 细胞用 Pan T 分离试剂盒 (美天旎生物技术公司, 货号: 130-096-535) 进行分离, 用 DynabeadsTM 人 T-激活剂 CD3/CD28 (ThermoFisher, 货号: 11131D) 在含有 10% FBS 的 AIM V 培养基 (赛默飞世尔公司, 货号: 12055083) 中激活 3 天。接下来, 将活性 T 细胞在含有 10% FBS 和 300 IU/ml IL2 的 AIM V 培养基 (研发系统公司, 货号: 202-IL-050) 中连续培养少于一周, 并通过电穿孔与 13P9-H1 (G₄S)₃L2 CAR 表达质粒瞬时转染, 获得 CAR-T 细胞。活性 T 细胞也被空白转染并用作阴性对照。经过 48 小时的恢复期后, CAR-T 细胞和活性 T 细胞在试验中用作效应细胞。靶细胞 HEK293-DLL3 用 CFSE (赛默飞世尔公司, 货号: C34554) 染色, 与 CAR-T 细胞或活性 T 细胞以 5:1 的 E/T (效应细胞/靶细胞) 比例共培养 24 小时。接下来, 将细胞用 PI (赛默飞世尔公司, 货号: P3566) 和 Annexin V (Biolegend, 货号: 640924) 染色, 并通过流式细胞术 (Attune NxT) 进行分析, 仅计数 CFSE 阳性细胞。肿瘤细胞裂解百分比计算方法为 PI 的百分比和/或 Annexin V 阳性细胞的百分比, 结果如图 4 所示。

[0660] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考, 就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解, 在阅读了本发明的上述讲授内容之后, 本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改, 这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

序列表

<110> 东莞凡恩世生物医药有限公司
 <120> 人源化抗DLL3嵌合抗原受体及其用途

<130> 065799.20W01

<150> US62/830,598

<151> 2019-04-08

<150> US62/861,377

<151> 2019-06-14

<150> US62/896,790

<151> 2019-09-06

<150> US62/928,615

<151> 2019-10-31

<160> 286

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链可变区

<400> 1

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Pro Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链可变区

<400> 2

```

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

```

<210> 3

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链可变区

<400> 3

```

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

```

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

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

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A轻链可变区

<400> 4

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
 20 25 30

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22A重链可变区

<400> 5

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

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

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

Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

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

Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
20				25				30							
Tyr	Ile	Asp	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Gly	Glu	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50				55				60							
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Val	Asn
65				70				75				80			
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Arg	Glu	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ser												
115															

<210> 8

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18A轻链可变区

<400> 8

Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10				15			
Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
20				25				30							
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
35				40				45							
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
50				55				60							
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
65				70				75				80			
Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Ser	Arg
85				90				95							
Glu	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
100				105				110							

<210> 9

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A重链可变区

<400> 9

```

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1           5           10           15
Thr Val Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Gly
           20           25           30
Asn His Trp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Val Ser Gly Ser Lys Leu Glu
           35           40           45
Trp Met Gly Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Asp Ser Asn Pro Ser
           50           55           60
Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu
65           70           75           80
Phe Leu His Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
           85           90           95
Cys Ala Thr Thr Gly Thr Trp Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
           100          105          110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A轻链可变区

<400> 10

```

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

```

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 3C16A轻链可变区
<400> 12
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala
 20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
Tyr Leu Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 13

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A重链可变区

<400> 13

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Thr Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ala
 115

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A轻链可变区

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Tyr Leu Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp

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

<210> 15

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A重链可变区

<400> 15

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe
20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Ile Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Thr Tyr Asp Tyr Asp Glu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A轻链可变区

<400> 16

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ala	Ala	Phe	Ser	Asn	Pro	Val	Thr	Leu	Gly
1				5					10					15	
Thr	Ser	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25						30	
Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40						45		
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
		50				55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Arg	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn
				85					90					95	
Leu	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105						110	

<210> 17

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A重链可变区

<400> 17

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25						30	
Trp	Met	Asn	Trp	Met	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
		50				55					60				
Arg	Thr	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly
				100				105						110	
Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser									

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A轻链可变区

<400> 18

```

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ile Tyr
          20           25           30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
          35           40           45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
          50           55           60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65           70           75           80
Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
          85           90           95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105          110

```

<210> 19

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A重链可变区

<400> 19

```

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

```

				85						90					95				
Ala	Arg	Trp	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu				
				100				105						110					

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A轻链可变区

<400> 20

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

Thr	Ser	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser				
			20				25						30						

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

Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro				
		50				55					60								

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

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

Leu	Glu	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys				
			100				105							110					

<210> 21

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A重链可变区

<400> 21

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

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

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

Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
 100 105 110
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链可变区

<400> 22

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 23

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A重链可变区

<400> 23

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

1	5	10	15												
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
	20							25					30		
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Thr	Pro	Glu	Lys	Arg	Leu	Glu	Trp	Val
	35						40					45			
Ala	Ala	Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gly	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Thr	Val
	50					55					60				
Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	His	Arg	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
	100							105				110			
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
	115						120								

<210> 24

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链可变区

<400> 24

Asp	Ile	Val	Met	Ser	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
		20						25				30			
Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
	35						40				45				
Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55				60					
Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70					75					80	
Ile	Ser	Ser	Val	Lys	Ala	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
			85					90				95			
Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys
		100					105				110				

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链互补决定区1

<400> 25

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val

1 5

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链互补决定区2

<400> 26

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Ala Thr

1 5

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链互补决定区3

<400> 27

Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链互补决定区1

<400> 28

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Ile

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链互补决定区2

<400> 29

Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr

1 5

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链互补决定区3

<400> 30

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Phe

1 5 10 15

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22A重链互补决定区1

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22A重链互补决定区2

<400> 32

Ile Asn Ser Asn Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22A重链互补决定区3

<400> 33

Ala Arg His Arg Gly Gly Phe Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A重链互补决定区1
<400> 34
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5
<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A重链互补决定区2
<400> 35
Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Glu Thr
1 5
<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A重链互补决定区3
<400> 36
Ala Arg Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5
<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 13P11A重链互补决定区1
<400> 37
Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Gly Asn His Trp
1 5 10
<210> 38
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A重链互补决定区2

<400> 38

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 39

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A重链互补决定区3

<400> 39

Ala Thr Thr Gly Thr Trp Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A重链互补决定区1

<400> 40

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A重链互补决定区2

<400> 41

Val Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr

1 5

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A重链互补决定区3

<400> 42
Ala Arg Pro Ser Asn Trp Asp Glu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3I21A重链互补决定区1
<400> 43
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5
<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3I21A重链互补决定区2
<400> 44
Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr
1 5
<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3I21A重链互补决定区3
<400> 45
Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr
1 5
<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 8H5A重链互补决定区1
<400> 46
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met Gly
1 5 10

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 8H5A重链互补决定区2
<400> 47
Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5
<210> 48
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 8H5A重链互补决定区3
<400> 48
Ala Arg Thr Tyr Asp Tyr Asp Glu Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 49
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15K2A重链互补决定区1
<400> 49
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15K2A重链互补决定区2
<400> 50
Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr
1 5
<210> 51
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15K2A重链互补决定区3
<400> 51
Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A24A重链互补决定区1
<400> 52
Gly Tyr Lys Phe Thr Asp Phe Asn
1 5
<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A24A重链互补决定区2
<400> 53
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5
<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A24A重链互补决定区3
<400> 54
Ala Arg Trp Asp Tyr Gly Asn Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15P17A重链互补决定区1

<400> 55
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5
<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 15P17A重链互补决定区2
<400> 56
Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr
1 5
<210> 57
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 15P17A重链互补决定区3
<400> 57
Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10
<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 15N21A重链互补决定区1
<400> 58
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 15N21A重链互补决定区2
<400> 59
Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn
1 5

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A重链互补决定区3

<400> 60

Ala Arg His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链互补性决定区1

<400> 61

Gln Asn Ile Asn Val Trp

1 5

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链互补性决定区2

<400> 62

Lys Ala Ser

1

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链互补性决定区3

<400> 63

Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A16A轻链互补性决定区1
<400> 64
Gly Asn Ile His Asn Tyr
1 5
<210> 65
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A16A轻链互补性决定区2
<400> 65
Asn Ala Lys
1
<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A16A轻链互补性决定区3
<400> 66
Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp Thr
1 5
<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A轻链互补性决定区1
<400> 67
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 68
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A轻链互补性决定区2

<400> 68
Trp Ala Ser
1
<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A轻链互补性决定区3
<400> 69
His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5
<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A轻链互补性决定区1
<400> 70
Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr
1 5 10
<210> 71
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A轻链互补性决定区2
<400> 71
Leu Ala Ser
1
<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A轻链互补性决定区3
<400> 72
Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 73
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 13P11A轻链互补性决定区1
<400> 73
Glu Asn Val Gly Thr Tyr
1 5
<210> 74
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 13P11A轻链互补性决定区2
<400> 74
Gly Ala Ser
1
<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 13P11A轻链互补性决定区3
<400> 75
Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 76
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 3C16A轻链互补性决定区1
<400> 76
Gln Asn Val Arg Thr Ala
1 5
<210> 77
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3C16A轻链互补性决定区2
<400> 77
Leu Ala Ser
1
<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3C16A轻链互补性决定区3
<400> 78
Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 79
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3I21A轻链互补性决定区1
<400> 79
Asp His Ile Asn Asn Trp
1 5
<210> 80
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3I21A轻链互补性决定区2
<400> 80
Gly Ala Thr
1
<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 3I21A轻链互补性决定区3

<400> 81
Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 8H5A轻链互补性决定区1

<400> 82
Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr
1 5 10

<210> 83
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 8H5A轻链互补性决定区2

<400> 83
Gln Met Ser
1

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 8H5A轻链互补性决定区3

<400> 84
Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15K2A轻链互补性决定区1

<400> 85
Glu Ser Val Asp Ile Tyr Gly Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15K2A轻链互补性决定区2
<400> 86
Leu Ala Ser
1
<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 15K2A轻链互补性决定区3
<400> 87
Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5
<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A24A轻链互补性决定区1
<400> 88
Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr
1 5 10
<210> 89
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 5A24A轻链互补性决定区2
<400> 89
Gln Met Ser
1
<210> 90
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A轻链互补性决定区3

<400> 90

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 91

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链互补性决定区1

<400> 91

Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe

1 5 10

<210> 92

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链互补性决定区2

<400> 92

Leu Ala Ser

1

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链互补性决定区3

<400> 93

Gln Gln Asn His Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 94

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链互补性决定区1

<400> 94

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 95

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链互补性决定区2

<400> 95

Trp Ala Ser

1

<210> 96

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链互补性决定区3

<400> 96

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Leu Thr

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链互补性决定区1

<400> 97

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 98

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链互补性决定区2

<400> 98

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A重链互补性决定区3

<400> 99

Gly Gly Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr

1 5

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链互补性决定区1

<400> 100

Arg Tyr Ile Leu His

1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链互补性决定区2

<400> 101

Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A重链互补性决定区3

<400> 102

Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Phe

1 5 10

<210> 103

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A重链互补性决定区1
<400> 103
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A重链互补性决定区2
<400> 104
Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15
Asp
<210> 105
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A重链互补性决定区3
<400> 105
His Arg Gly Gly Phe Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr
1 5 10
<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A重链互补性决定区1
<400> 106
Gly Tyr Tyr Ile Asp
1 5
<210> 107
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18A重链互补性决定区2

<400> 107

Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn Gly Glu Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 108

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18A重链互补性决定区3

<400> 108

Glu Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A重链互补性决定区1

<400> 109

Asn Gly Asn His Trp Trp Ser

1 5

<210> 110

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A重链互补性决定区2

<400> 110

Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Asp Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A重链互补性决定区3

<400> 111

Thr Gly Thr Trp Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 112

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A重链互补性决定区1

<400> 112

Ser Tyr Val Met His

1 5

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A重链互补性决定区2

<400> 113

Tyr Val Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A重链互补性决定区3

<400> 114

Pro Ser Asn Trp Asp Glu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 115

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A重链互补性决定区1

<400> 115

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 116

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A重链互补性决定区2

<400> 116

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Thr

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A重链互补性决定区3

<400> 117

Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr

1 5

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A重链互补性决定区1

<400> 118

Thr Phe Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 119

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A重链互补性决定区2

<400> 119

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A重链互补性决定区3

<400> 120

Thr Tyr Asp Tyr Asp Glu Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 121

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A重链互补性决定区1

<400> 121

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 122

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A重链互补性决定区2

<400> 122

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Thr

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A重链互补性决定区3

<400> 123

Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 124

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A重链互补性决定区1

<400> 124

Asp Phe Asn Met Asp

1 5

<210> 125

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A重链互补性决定区2

<400> 125

Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A重链互补性决定区3

<400> 126

Trp Asp Tyr Gly Asn Phe Ala Tyr

1 5

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A重链互补性决定区1

<400> 127

Asn Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 128

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A重链互补性决定区2

<400> 128

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A重链互补性决定区3

<400> 129

Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 130

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A重链互补性决定区1

<400> 130

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 131

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A重链互补性决定区2

<400> 131

Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 132

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A重链互补性决定区3

<400> 132

His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 133

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链互补性决定区1

<400> 133

His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser

1 5 10

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链互补性决定区2

<400> 134

Lys Ala Ser Asn Leu His Thr

1 5

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9A轻链互补性决定区3

<400> 135

Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16A轻链互补性决定区1

<400> 136

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1	5	10
<210> 137		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 5A16A轻链互补性决定区2		
<400> 137		
Asn Ala Lys Thr Leu Pro Tyr		
1	5	
<210> 138		
<211> 9		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 5A16A轻链互补性决定区3		
<400> 138		
Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp Thr		
1	5	
<210> 139		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 14L22A轻链互补性决定区1		
<400> 139		
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu		
1	5	10 15
Ala		
<210> 140		
<211> 7		
<212> PRT		
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 14L22A轻链互补性决定区2		
<400> 140		
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser		
1	5	
<210> 141		

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 14L22A轻链互补性决定区3
<400> 141
His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr
1 5
<210> 142
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A轻链互补性决定区1
<400> 142
Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15
<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A轻链互补性决定区2
<400> 143
Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)
<220>
<223> 10P18A轻链互补性决定区3
<400> 144
Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A轻链互补性决定区1

<400> 145

Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A轻链互补性决定区2

<400> 146

Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P11A轻链互补性决定区3

<400> 147

Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 148

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A轻链互补性决定区1

<400> 148

Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A轻链互补性决定区2

<400> 149

Leu Ala Ser Asn Arg His Thr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16A轻链互补性决定区3

<400> 150

Leu Gln His Trp Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 151

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A轻链互补性决定区1

<400> 151

Lys Ala Ser Asp His Ile Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A轻链互补性决定区2

<400> 152

Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21A轻链互补性决定区3

<400> 153

Gln Gln Tyr Trp Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A轻链互补性决定区1

<400> 154

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

1

5

10

15

<210> 155

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A轻链互补性决定区2

<400> 155

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5A轻链互补性决定区3

<400> 156

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Phe Thr

1

5

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A轻链互补性决定区1

<400> 157

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Met His

1

5

10

15

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A轻链互补性决定区2

<400> 158

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2A轻链互补性决定区3

<400> 159

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 160

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A轻链互补性决定区1

<400> 160

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A轻链互补性决定区2

<400> 161

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24A轻链互补性决定区3

<400> 162

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 163

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链互补性决定区1

<400> 163

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链互补性决定区2

<400> 164

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17A轻链互补性决定区3

<400> 165

Gln Gln Asn His Glu Asp Pro Trp Thr

1 5

<210> 166

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链互补性决定区1

<400> 166

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 167

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链互补性决定区2

<400> 167

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21A轻链互补性决定区3

<400> 168

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Leu Thr

1 5

<210> 169

<211> 618

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 169

Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu

1 5 10 15

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu

20 25 30

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser

35 40 45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu

50 55 60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly

65 70 75 80

Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala

85 90 95

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe

100 105 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg

115 120 125

Glu	Glu	Leu	Gly	Asp	Gln	Ile	Gly	Gly	Pro	Ala	Trp	Ser	Leu	Leu	Ala
130						135					140				
Arg	Val	Ala	Gly	Arg	Arg	Arg	Leu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Trp	Ala	Arg
145					150					155					160
Asp	Ile	Gln	Arg	Ala	Gly	Ala	Trp	Glu	Leu	Arg	Phe	Ser	Tyr	Arg	Ala
				165					170					175	
Arg	Cys	Glu	Pro	Pro	Ala	Val	Gly	Thr	Ala	Cys	Thr	Arg	Leu	Cys	Arg
			180					185					190		
Pro	Arg	Ser	Ala	Pro	Ser	Arg	Cys	Gly	Pro	Gly	Leu	Arg	Pro	Cys	Ala
		195					200					205			
Pro	Leu	Glu	Asp	Glu	Cys	Glu	Ala	Pro	Leu	Val	Cys	Arg	Ala	Gly	Cys
		210				215					220				
Ser	Pro	Glu	His	Gly	Phe	Cys	Glu	Gln	Pro	Gly	Glu	Cys	Arg	Cys	Leu
225					230					235					240
Glu	Gly	Trp	Thr	Gly	Pro	Leu	Cys	Thr	Val	Pro	Val	Ser	Thr	Ser	Ser
				245					250					255	
Cys	Leu	Ser	Pro	Arg	Gly	Pro	Ser	Ser	Ala	Thr	Thr	Gly	Cys	Leu	Val
			260					265					270		
Pro	Gly	Pro	Gly	Pro	Cys	Asp	Gly	Asn	Pro	Cys	Ala	Asn	Gly	Gly	Ser
		275					280					285			
Cys	Ser	Glu	Thr	Pro	Arg	Ser	Phe	Glu	Cys	Thr	Cys	Pro	Arg	Gly	Phe
		290				295					300				
Tyr	Gly	Leu	Arg	Cys	Glu	Val	Ser	Gly	Val	Thr	Cys	Ala	Asp	Gly	Pro
305					310					315					320
Cys	Phe	Asn	Gly	Gly	Leu	Cys	Val	Gly	Gly	Ala	Asp	Pro	Asp	Ser	Ala
			325						330					335	
Tyr	Ile	Cys	His	Cys	Pro	Pro	Gly	Phe	Gln	Gly	Ser	Asn	Cys	Glu	Lys
			340					345					350		
Arg	Val	Asp	Arg	Cys	Ser	Leu	Gln	Pro	Cys	Arg	Asn	Gly	Gly	Leu	Cys
		355					360					365			
Leu	Asp	Leu	Gly	His	Ala	Leu	Arg	Cys	Arg	Cys	Arg	Ala	Gly	Phe	Ala
		370					375					380			
Gly	Pro	Arg	Cys	Glu	His	Asp	Leu	Asp	Asp	Cys	Ala	Gly	Arg	Ala	Cys
385					390					395					400
Ala	Asn	Gly	Gly	Thr	Cys	Val	Glu	Gly	Gly	Gly	Ala	His	Arg	Cys	Ser
				405					410				415		
Cys	Ala	Leu	Gly	Phe	Gly	Gly	Arg	Asp	Cys	Arg	Glu	Arg	Ala	Asp	Pro
			420					425					430		
Cys	Ala	Ala	Arg	Pro	Cys	Ala	His	Gly	Gly	Arg	Cys	Tyr	Ala	His	Phe

435	440	445
Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys		
450	455	460
Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro		
465	470	475
Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala		
485	490	495
Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu		
500	505	510
Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu		
515	520	525
Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu		
530	535	540
Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser		
545	550	555
Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val		
565	570	575
Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Thr Pro Leu Phe		
580	585	590
Pro Pro Leu His Thr Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln His Leu Leu Phe		
595	600	605
Pro Tyr Pro Ser Ser Ile Leu Ser Val Lys		
610	615	
<210> 170		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 13P9-H1重链可变区		
<400> 170		
Glu Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Ala Thr Lys Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

<210> 173

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9-L3轻链可变区

<400> 173

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

<210> 174

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9-L4轻链可变区

<400> 174

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

<210> 175

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H1重链可变区

<400> 175

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr			
20	25	30	
Ile Leu His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Phe Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 176

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H2重链可变区

<400> 176

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	Arg	Tyr
			20				25						30		
Ile	Leu	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85				90					95	
Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gly	Ala	Tyr	Ala	Met	Asp	Phe	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115				120								

<210> 177

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H3重链可变区

<400> 177

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

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

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

<210> 178

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H4重链可变区

<400> 178

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 Arg Tyr
 20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

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

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

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

<210> 179

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-H1重链可变区

<400> 179

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

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

Tyr Ile Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35	40	45
Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn	Gly Glu Thr Ser Tyr Asn	Gln Lys Phe
50	55	60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr	Val Asp Lys Ser Thr Ser	Thr Val Tyr
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg	Ser Glu Asp Thr Ala Val	Tyr Tyr Cys
85	90	95
Ala Arg Glu Ser Tyr Ala Met	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val
100	105	110
Thr Val Ser Ser		
115		

<210> 180

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-H2重链可变区

<400> 180

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser	Gly Ala Glu Val Lys Lys	Pro Gly Ala
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys	Ala Ser Gly Tyr Ser Phe	Thr Gly Tyr
20	25	30
Tyr Ile Asp Trp Val Arg Gln	Ala Pro Gly Gln Gly	Leu Glu Trp Ile
35	40	45
Gly Tyr Ile Tyr Pro Ser Asn	Gly Glu Thr Ser Tyr Asn	Gln Lys Phe
50	55	60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr	Val Asp Thr Ser Thr Ser	Thr Val Tyr
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg	Ser Glu Asp Thr Ala Val	Tyr Tyr Cys
85	90	95
Ala Arg Glu Ser Tyr Ala Met	Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	Thr Thr Val
100	105	110
Thr Val Ser Ser		
115		

<210> 181

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-H3重链可变区

<400> 181

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	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Gly	Glu	Thr	Ile	Tyr	Asn	Gln	Glu	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	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	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
		100						105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 182

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-H4重链可变区

<400> 182

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	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Gly	Glu	Thr	Ile	Tyr	Asn	Gln	Ser	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	Glu	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
		100						105					110		

Thr Val Ser Ser

115

<210> 183

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16-H1重链可变区

<400> 183

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Val Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Ser Asn Trp Asp Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 184

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16-H2重链可变区

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Val Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Val Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50	55	60															
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90						95		
Ala	Arg	Pro	Ser	Asn	Trp	Asp	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr		
			100					105					110				
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
	115																
<210>	185																
<211>	118																
<212>	PRT																
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																
<220>																	
<223>	3C16-H3重链可变区																
<400>	185																
Glu	Val	Gln	Phe	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr		
			20					25					30				
Val	Leu	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile		
		35				40					45						
Gly	Trp	Val	Ile	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ala	Pro	Gln	Phe		
	50					55			60								
Gln	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Tyr	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70				75						80		
Met	His	Phe	Lys	Asn	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90						95		
Ala	Arg	Pro	Ser	Asn	Trp	Asp	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr		
			100					105					110				
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
	115																
<210>	186																
<211>	116																
<212>	PRT																
<213>	人工序列 (Artificial Sequence)																
<220>																	
<223>	3I21-H1重链可变区																
<400>	186																

Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Trp	Val	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	His	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				
Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala	Val
65					70				75					80	
Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 187

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-H2重链可变区

<400> 187

Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Trp	Val	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	His	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
	50					55					60				
Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala	Val
65					70				75					80	
Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	Tyr	Asp	Gly	Tyr	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 188

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-H3重链可变区

<400> 188

```

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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Ala Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
           100          105          110
Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 189

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-H4重链可变区

<400> 189

```

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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
           20           25           30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Ala Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 190			
<211> 116			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 3I21-H5重链可变区			
<400> 190			
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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
20 25 30			
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
35 40 45			
Gly Ala Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50 55 60			
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Asp Ala Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
100 105 110			
Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 191			
<211> 119			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 15K2-H1重链可变区			
<400> 191			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg			
1 5 10 15			

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Gly Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ala Lys Asn Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 192

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-H2重链可变区

<400> 192

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Gly Trp Met Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ile Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 193

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-H3重链可变区

<400> 193

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
           20           25           30
Trp Ile Ser Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Ser Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
           50           55           60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
           100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 194

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H1重链可变区

<400> 194

```

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 Lys Phe Thr Asp Phe
           20           25           30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Glu Lys Phe
           50           55           60
Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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	Trp	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu				
				100						105					110				

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 195

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H2重链可变区

<400> 195

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	Lys	Phe	Thr	Asp	Phe				
			20					25					30						

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 196

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H3重链可变区

<400> 196

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	Lys	Phe	Thr	Asp	Phe				
			20					25					30						

Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35							40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Thr	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Trp	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 197

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H4重链可变区

<400> 197

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1			5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Lys	Phe	Thr	Asp	Phe
			20					25				30			
Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35							40					45			
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
50						55					60				
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Trp	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 198

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17-H1重链可变区

<400> 198

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25						30	
Trp	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
			35				40						45		
Gly	Ser	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
			50			55					60				
Gln	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85				90						95
Ala	Arg	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
															115

<210> 199

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17-H2重链可变区

<400> 199

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

100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 200		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 15P17-H3重链可变区		
<400> 200		
Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
1 5 10 15		
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20 25 30		
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		
Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe		
50 55 60		
Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ala Val		
65 70 75 80		
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly		
100 105 110		
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 201		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 15P17-H4重链可变区		
<400> 201		
Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
1 5 10 15		
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
20 25 30		
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Ile		
35 40 45		

Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ala Val
 65 70 75 80
 Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 202

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-H1重链可变区

<400> 202

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
 Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 203

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-H2重链可变区

<400> 203

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
 Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Pro 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 His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 204

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-H3重链可变区

<400> 204

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

Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Glu
1				5				10						15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Phe
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Asn	Pro	Ala
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Gln	Val
65					70					75					80
Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Glu	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

133

1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg His Arg Gly Gly Phe Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 209

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22-H2重链可变区

<400> 209

Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg His Arg Gly Gly Phe Tyr Tyr Ala Val Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
115	120		

<210> 210

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-L1轻链可变区

<400> 210

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

<210> 211

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-L2轻链可变区

<400> 211

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

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

<210> 212

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-L3轻链可变区

<400> 212

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

<210> 213

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-L1轻链可变区

<400> 213

Asp Ile Gln Leu 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 Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65	70	75	80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg			
	85	90	95
Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 214

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-L2轻链可变区

<400> 214

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser			
20	25	30	
Gly Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg			
85	90	95	
Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 215

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-L3轻链可变区

<400> 215

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 216

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16-L1轻链可变区

<400> 216

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

<210> 217

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3C16-L2轻链可变区

<400> 217

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Arg Thr Ala

<400> 219

```

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

```

<210> 220

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-L2轻链可变区

<400> 220

```

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

```

<210> 221

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-L1轻链可变区

<400> 221

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ile	Tyr
			20					25					30		
Gly	Asn	Ser	Phe	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
	50					55				60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65				70					75					80	
Ser	Leu	Gln	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn
				85					90					95	
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	
			100					105					110		

<210> 222

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-L2轻链可变区

<400> 222

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ile	Tyr
			20					25					30		
Gly	Asn	Ser	Phe	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro
		35					40					45			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
	50					55				60					
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65				70					75					80	
Ser	Leu	Gln	Pro	Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn
				85					90					95	
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	
			100					105					110		

<210> 223

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-L3轻链可变区

<400> 223

Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ile	Tyr
			20					25					30		
Gly	Asn	Ser	Phe	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr	Pro
			35					40					45		
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
			50					55				60			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65							70				75				80
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn
							85				90				95
Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
							100				105				110

<210> 224

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-L4轻链可变区

<400> 224

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

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

<210> 225

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L1轻链可变区

<400> 225

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asp Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 226

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L2轻链可变区

<400> 226

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

65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn			
	85	90	95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110

<210> 227

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L3轻链可变区

<400> 227

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser			
	20	25	30
Asn Gly Ile Thr Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala			
	35	40	45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro			
	50	55	60
Ala Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile			
65	70	75	80
Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn			
	85	90	95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys			
	100	105	110

<210> 228

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L4轻链可变区

<400> 228

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser			
	20	25	30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala			
	35	40	45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Ala Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
 100 105 110

<210> 229

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17-L1轻链可变区

<400> 229

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn His
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 230

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17-L2轻链可变区

<400> 230

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

<400> 232

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		
Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
		50				55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75				80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				85					90				95		
Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 233

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-L2轻链可变区

<400> 233

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		
Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
		50				55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75				80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				85					90				95		
Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-L3轻链可变区

<400> 234

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Met	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		
Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Met	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Pro	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65					70					75				80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				85					90					95	
Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
				100				105					110		

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5-L1轻链可变区

<400> 235

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	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro
		35					40					45			
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Pro	Glu	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
65					70					75				80	
Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn
				85					90					95	
Leu	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
				100				105					110		

<210> 236

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5-L2轻链可变区

<400> 236

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	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Met	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro
		35					40					45			
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Pro	Glu	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
65				70					75					80	
Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn
			85						90					95	
Leu	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 237

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5-L3轻链可变区

<400> 237

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

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

<210> 238

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5-L4轻链可变区

<400> 238

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro
 50 55 60
 Ala Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75 80
 Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 239

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22-L1轻链可变区

<400> 239

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

65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln			
	85	90	95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys			
	100	105	110

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22-L2轻链可变区

<400> 240

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser			
	20	25	30
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
	35	40	45
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val			
	50	55	60
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln			
	85	90	95
Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110

<210> 241

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9-H1 (G4S) 3L2

<400> 241

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Ala Thr Lys Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Tyr Ser Asp Thr Ala Phe		
65	70	75 80
Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90 95
Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Ala		
	100	105 110
Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser		
	115	120 125
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu		
	130	135 140
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys His Ala Ser Gln		
145	150	155 160
Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala		
	165	170 175
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Ile Pro		
	180	185 190
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
	195	200 205
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly		
	210	215 220
Gln Ser Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
225	230	235 240
<210> 242		
<211> 245		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 13P9-H1 (G4S) 4L2		
<400> 242		
Glu Val Arg Leu Ser Gln Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10 15
Ser Met Arg Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
	20	25 30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Ile		
	35	40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Ala Thr Lys Tyr Ala Arg Lys Phe		
50	55	60

Gln	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ala	Phe
65					70				75					80	
Leu	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Gly	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Arg	Gly	Ala
			100					105					110		
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
			115					120					125		
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln
			130					135					140		
Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser
145					150					155					160
Cys	His	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Asn	Val	Trp	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln
				165					170					175	
Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Lys	Ala	Ser	Asn	Leu
			180						185					190	
His	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
			195					200						205	
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr
			210					215				220			
Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Gln	Ser	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
225					230					235					240
Lys	Val	Glu	Ile	Lys											
				245											

<210> 243

<211> 240

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 13P9-L2 (G4S) 3H1

<400> 243

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Ser			
	100	105	110
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Arg Leu Ser Gln			
	115	120	125
Ser Gly Gly Gln Met Lys Lys Pro Gly Glu Ser Met Arg Leu Ser Cys			
	130	135	140
Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His Trp Val Arg			
145	150	155	160
Gln Ala Pro Gly Arg Arg Pro Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr			
	165	170	175
Asn Asp Ala Thr Lys Tyr Ala Arg Lys Phe Gln Gly Arg Ala Thr Leu			
	180	185	190
Thr Ser Asp Lys Tyr Ser Asp Thr Ala Phe Leu Glu Leu Arg Ser Leu			
	195	200	205
Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Asp			
	210	215	220
Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Ala Pro Val Thr Val Ser Ser			
225	230	235	240
<210> 244			
<211> 244			
<212> PRT			
<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
<220>			
<223> 5A16-H(G4S) 3L			
<400> 244			
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr			
	20	25	30
Ile Leu His Trp Val Lys Leu Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe			
	50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80

Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85				90					95	
Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gly	Ala	Tyr	Ala	Met	Asp	Phe	Trp
					100				105					110	
Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
					115				120					125	
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser
					130				135					140	
Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
145					150				155						160
Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
					165				170					175	
Gln	Gly	Arg	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val	Tyr	Asn	Ala	Lys	Thr	Leu	Pro
					180				185					190	
Tyr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr
					195				200					205	
Ser	Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Gly	Ser	Tyr	Tyr
					210				215					220	
Cys	Gln	His	Phe	Trp	Thr	Thr	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys
225					230				235						240
Leu	Glu	Ile	Lys												
<210>															245
<211>															245
<212>															PRT
<213>															人工序列(Artificial Sequence)
<220>															
<223>															15K2-H(G4S) 3L
<400>															245
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Ala
1					5				10					15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
					20				25					30	
Trp	Met	Asn	Trp	Met	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
					35				40					45	
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
					50				55					60	
Arg	Thr	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys

				85					90					95			
Ala	Arg	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly		
				100					105					110			
Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly		
				115					120					125			
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asn	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser		
				130					135					140			
Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser		
145									150					155			160
Glu	Ser	Val	Asp	Ile	Tyr	Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln		
				165						170				175			
Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu		
				180						185				190			
Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp		
				195					200					205			
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Pro	Val	Glu	Ala	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr		
				210					215					220			
Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr		
225						230					235				240		
Lys	Leu	Glu	Ile	Lys													
				245													
<210> 246																	
<211> 245																	
<212> PRT																	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																	
<220>																	
<223> 15P17-H(G4S) 3L																	
<400> 246																	
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala		
1				5					10					15			
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr		
				20					25					30			
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
				35					40					45			
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe		
				50					55					60			
Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65						70				75					80		
Ile	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		

85	90	95
Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp	Tyr Phe Asp Val Trp Gly	Ala Gly
100	105	110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly	Gly Gly Gly Ser Gly	Gly Gly Gly
115	120	125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Ile	Val Leu Thr Gln Ser Pro	Ala Ser
130	135	140
Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg	Ala Thr Ile Ser Cys Arg	Ala Ser
145	150	155
Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn	Ser Phe Met His Trp Tyr	Gln Gln
165	170	175
Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu	Leu Ile Tyr Leu Ala Ser	Asn Leu
180	185	190
Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe	Ser Gly Ser Gly Ser Arg	Thr Asp
195	200	205
Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro Val	Glu Ala Asp Asp Ala Ala	Thr Tyr
210	215	220
Tyr Cys Gln Gln Asn His Glu Asp	Pro Trp Thr Phe Gly Gly	Gly Thr
225	230	235
Lys Leu Glu Ile Lys		
245		

<210> 247

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-H(G4S) 3L

<400> 247

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

				85					90					95					
Ala	Arg	His	Arg	Gly	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln				
				100					105					110					
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly				
				115					120					125					
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Ser	Gln	Ser	Pro	Ser				
				130					135					140					
Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Val	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Cys	Lys	Ser				
145						150					155				160				
Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp				
				165					170					175					
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala				
				180					185					190					
Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Ser	Gly	Ser				
				195					200					205					
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Lys	Ala	Glu	Asp	Leu				
				210					215				220						
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Gly	Ala				
225						230					235				240				
Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys													

245

<210> 248

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-H6重链可变区

<400> 248

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

	85		90		95
Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val					
	100		105		110
Thr Val Ser Ser					
	115				

<210> 249

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-H7重链可变区

<400> 249

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 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Asp Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
	100	105	110
Thr Val Ser Ser			
	115		

<210> 250

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-H4重链可变区

<400> 250

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

Trp Met Asn Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ala Lys Asn Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 251

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-H5重链可变区

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Met Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 252

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-H6重链可变区

<400> 252

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25						30	
Trp	Met	Asn	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45		
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Ala	Arg	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
															115

<210> 253

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H5重链可变区

<400> 253

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	Lys	Phe	Thr	Asp	Phe
			20					25						30	
Asn	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45		
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Ile	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	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	Trp	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu

100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 254		
<211> 120		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 8H5-H4重链可变区		
<400> 254		
Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln		
1 5 10 15		
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe		
20 25 30		
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		
35 40 45		
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser		
50 55 60		
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val		
65 70 75 80		
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr		
85 90 95		
Cys Ala Arg Thr Tyr Asp Tyr Asp Glu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
100 105 110		
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115 120		
<210> 255		
<211> 120		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> 8H5-H5重链可变区		
<400> 255		
Glu Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu		
1 5 10 15		
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe		
20 25 30		
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu		
35 40 45		

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Thr Tyr Asp Tyr Asp Glu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 256

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-L3轻链可变区

<400> 256

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

<210> 257

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-L4轻链可变区

<400> 257

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

<210> 258

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-L5轻链可变区

<400> 258

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ile Tyr			
20	25	30	
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn			
85	90	95	
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys			
100	105	110	

<210> 259

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15K2-L6轻链可变区

<400> 259

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ile Tyr
 20 25 30
Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro
 35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
 50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95
Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 260

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L5轻链可变区

<400> 260

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 261

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L6轻链可变区

<400> 261

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Pro	Gly
1				5					10					15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40				45				
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70					75					80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn
			85					90					95		
Leu	Glu	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 262

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-L7轻链可变区

<400> 262

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

<210> 264
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 8H5-L6轻链可变区
 <400> 264

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

Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 265
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 15K2-H5 (G4S) 3L5
 <400> 265
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Met Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Pro Ser Phe
 50 55 60
 Gln Gly Gln Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Asp Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu
 180 185 190
 Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Val Asp Ile Lys
 245
 <210> 266
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 15K2-H4 (G4S) 3L5
 <400> 266
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ala Lys Asn Ser Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr
 130 135 140
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Asp Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln
 165 170 175
 Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu
 180 185 190
 Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu
 195 200 205
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Pro Gly Thr
 225 230 235 240
 Lys Val Asp Ile Lys
 245
 <210> 267
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 3C16-H2 (G4S) 3L3
 <400> 267
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Val Ile Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Pro Ser Asn Trp Asp Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Val Thr Val
 130 135 140
 Ser Val Ser Arg Gly Gly Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 145 150 155 160
 Asn Val Arg Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr
 165 170 175
 Pro Arg Ala Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
 180 185 190
 Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile
 195 200 205
 Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Ile Tyr Phe Cys Leu Gln His
 210 215 220

Trp Asn Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 225 230 235 240
 <210> 268
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 <220>
 <223> 15N21-H1 (G4S) 3L1
 <400> 268
 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
 Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp
 130 135 140
 Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp
 165 170 175
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala
 180 185 190
 Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 195 200 205
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Leu Thr Phe Gly Gln
 225 230 235 240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 269

<211> 252

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-H1 (G4S) 4L1

<400> 269

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

Ala Ala Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys

165 170 175

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

180 185 190

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

195 200 205

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu

210 215 220

Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr

225 230 235 240

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245 250

<210> 270

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15N21-H3 (G4S) 3L1

<400> 270

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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Arg Asn Tyr Tyr Ser 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 His Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
115	120	125	
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp			
130	135	140	
Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser			
145	150	155	160
Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp			
165	170	175	
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala			
180	185	190	
Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser			
195	200	205	
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val			
210	215	220	
Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Leu Thr Phe Gly Gln			
225	230	235	240

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

245

<210> 271

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H1 (G4S) 3L1

<400> 271

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Ile Leu His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

130 135 140

Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

145 150 155 160

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys

165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro

180 185 190

Tyr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr

195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

210 215 220

Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Val Glu Val Lys

<210> 272

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H1 (G4S) 4L1

<400> 272

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr

20 25 30

Ile Leu His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Phe Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

165 170 175

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

180 185 190

Ala Lys Thr Leu Pro Tyr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly

195 200 205

Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp

210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp Thr Phe

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

245

<210> 273

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H2 (G4S) 3L3

<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	Thr	Phe	Thr	Arg	Tyr
			20				25						30		
Ile	Leu	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gly	Ala	Tyr	Ala	Met	Asp	Phe	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser
	130					135					140				
Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys
145					150					155				160	
Lys	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys
				165						170				175	
Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Val	Tyr	Asn	Ala	Lys	Tyr	Arg	Tyr
			180					185					190		
Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr
		195						200				205			
Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr
		210					215				220				
Cys	Gln	His	Phe	Trp	Thr	Thr	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys
225					230					235				240	
Val	Glu	Ile	Lys												

<210> 274

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H4 (G4S) 3L3

<400> 274

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 Arg Tyr
 20 25 30
 Ile Leu His Trp Val Arg Leu Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Gly Ala Tyr Ala Met Asp Phe Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 130 135 140
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 145 150 155 160
 Lys Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Tyr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Ile Lys

<210> 275

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A16-H4 (G4S) 4L3

<400> 275

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	Arg	Tyr
			20					25					30		
Ile	Leu	His	Trp	Val	Arg	Leu	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Gly	Thr	Gln	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ser	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ala	Arg	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gly	Ala	Tyr	Ala	Met	Asp	Phe	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile
	130					135					140				
Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg
145				150					155					160	
Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr	Leu	Ala
			165						170				175		
Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Val	Tyr	Asn
		180						185				190			
Ala	Lys	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly
	195					200					205				
Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp
	210					215				220					
Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Thr	Thr	Pro	Trp	Thr	Phe
225					230				235				240		
Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys							
				245											

<210> 276

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5-H5 (G4S) 3L5

<400> 276

Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Glu
1				5				10					15		
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Phe
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ala
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Gln	Val
65					70					75				80	
Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Glu	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		115						120					125		
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp
	130						135				140				
Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ser
145					150					155				160	
Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Trp	Tyr
			165						170					175	
Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser
		180						185					190		
Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly
		195					200					205			
Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala
	210					215				220					
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn	Leu	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln
225					230				235					240	
Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys									
				245											

<210> 277

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 8H5-H5 (G4S) 3L6

<400> 277

Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Glu
1				5				10					15		
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Phe
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	His	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ala
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Gln	Val
65					70					75					80
Val	Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Asp	Glu	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
		115						120					125		
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala
	130						135				140				
Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ser
145					150					155					160
Ser	Lys	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Trp	Tyr
			165						170					175	
Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser
			180					185					190		
Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly
		195					200					205			
Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
	210					215				220					
Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Gln	Asn	Leu	Glu	Leu	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln
225					230					235					240
Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys									
				245											

<210> 278

<211> 238

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 3I21-H7 (G4S) 3L3

<400> 278

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 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Asp Gly Tyr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val
 130 135 140
 Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Asp His Ile
 145 150 155 160
 Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
 165 170 175
 Leu Leu Ile Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg
 180 185 190
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 195 200 205
 Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser
 210 215 220
 Ile Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 225 230 235

<210> 279

<211> 242

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-H1 (G4S) 3L2

<400> 279

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Ile	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Gly	Glu	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
					85				90					95	
Ala	Arg	Glu	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
				100				105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		115					120						125		
Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val
	130					135					140				
Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val
145					150					155					160
Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly
			165						170				175		
Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly
			180					185					190		
Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
		195					200					205			
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln
	210					215					220				
His	Ser	Arg	Glu	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
225					230					235				240	
Ile	Lys														

<210> 280

<211> 242

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 10P18-H2 (G4S) 3L2

<400> 280

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	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr
			20					25						30	
Tyr	Ile	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40						45		
Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Ser	Asn	Gly	Glu	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Ser	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
		115				120						125			
Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val
	130					135					140				
Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Val
145					150					155				160	
Ser	Thr	Ser	Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly
			165						170					175	
Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly
			180					185					190		
Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu
		195				200						205			
Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln
	210					215					220				
His	Ser	Arg	Glu	Leu	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
225					230					235				240	
Ile	Lys														

<210> 281

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H5 (G4S) 3L5

<400> 281

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	Lys	Phe	Thr	Asp	Phe
			20					25					30		
Asn	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Ile	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asn	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	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	Trp	Asp	Tyr	Gly	Asn	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro
	130						135				140				
Val	Thr	Pro	Gly	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Lys	Ser
145				150						155				160	
Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Ile	Thr	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys
				165				170					175		
Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gln	Met	Ser	Asn	Leu	Ala
			180					185					190		
Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe
		195					200					205			
Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr
		210				215				220					
Cys	Ala	Gln	Asn	Leu	Glu	Leu	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys
225				230						235				240	
Val	Glu	Ile	Lys												

<210> 282

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列 (Artificial Sequence)

<220>

<223> 5A24-H5 (G4S) 3L7

<400> 282

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 Lys Phe Thr Asp Phe
 20 25 30
 Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys 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 Trp Asp Tyr Gly Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 115 120 125
 Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160
 Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys
 165 170 175
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala
 180 185 190
 Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe
 195 200 205
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Cys Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Val Lys

<210> 283

<211> 245

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17-H4 (G4S) 3L2

<400> 283

Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5				10					15		
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala	Val
65					70					75					80
Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		115					120						125		
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser
	130					135					140				
Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser
145					150					155					160
Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln
			165						170					175	
Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Asn	Leu
			180					185					190		
Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp
		195					200					205			
Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr
		210				215					220				
Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	His	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr
225				230					235						240
Lys	Val	Glu	Ile	Lys											
				245											

<210> 284

<211> 203

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 15P17-H3 (G4S) 3L1

<400> 284

Glu	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Arg	Ile	His	Pro	Ser	Asp	Ser	Glu	Thr	His	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Lys	Asn	Gln	Ala	Val
65					70				75					80	
Leu	Thr	Met	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Val	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
				85				90					95		
Ala	Arg	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
		115					120					125			
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser
	130					135					140				
Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser
145					150				155					160	
Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr	Gly	Asn	Ser	Phe	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln
			165					170				175			
Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu
			180					185				190			
Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser					
	195					200									

<210> 285

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22-H1 (G4S) 3L1

<400> 285

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			

Ala	Ala	Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50						55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65						70					75				80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
						85					90				95
Ala	Arg	His	Arg	Gly	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ala	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
						100					105				110
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
						115									125
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp
						130									140
Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser
145						150									160
Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser	Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp
						165									175
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala
						180									190
Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
						195									205
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val
						210									220
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ser	Arg	Thr	Phe	Gly	Gln
225						230									240
Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys									
						245									

<210> 286

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14L22-H2 (G4S) 3L1

<400> 286

Gln	Val	Glu	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1						5						10			15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
						20						25			30
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
						35						40			45

Ala	Ala	Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50						55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	His	Arg	Gly	Gly	Phe	Tyr	Tyr	Ala	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
				100					105					110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
				115					120					125	
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp
						130			135					140	
Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser
145						150					155				160
Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser	Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp
				165						170					175
Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala
				180						185					190
Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
				195					200					205	
Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val
				210						215				220	
Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Tyr	Leu	Ser	Ser	Arg	Thr	Phe	Gly	Gln
225						230					235				240
Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys									
															245

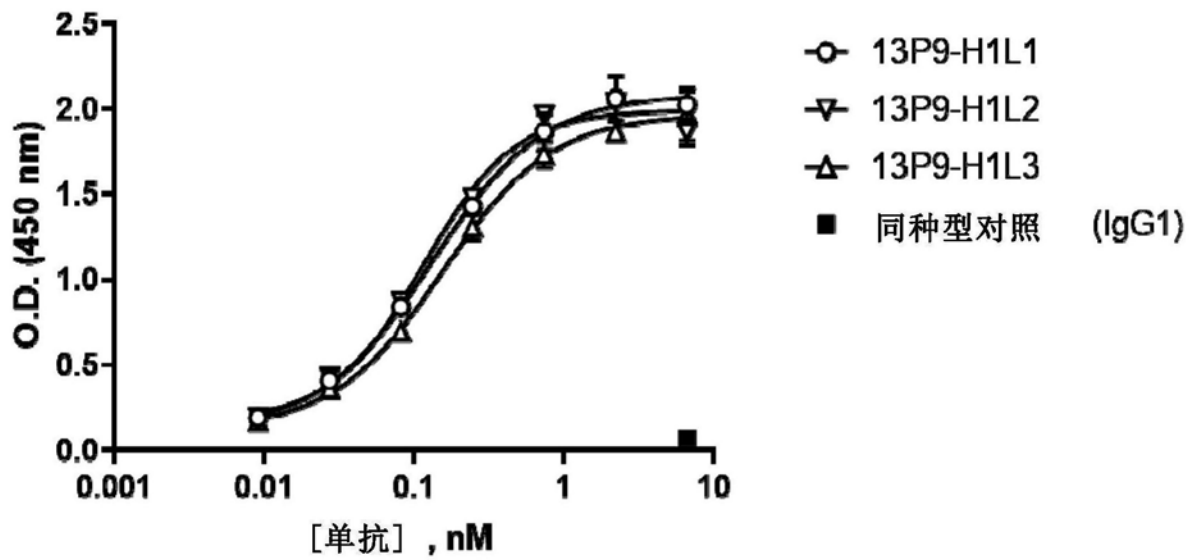


图1A

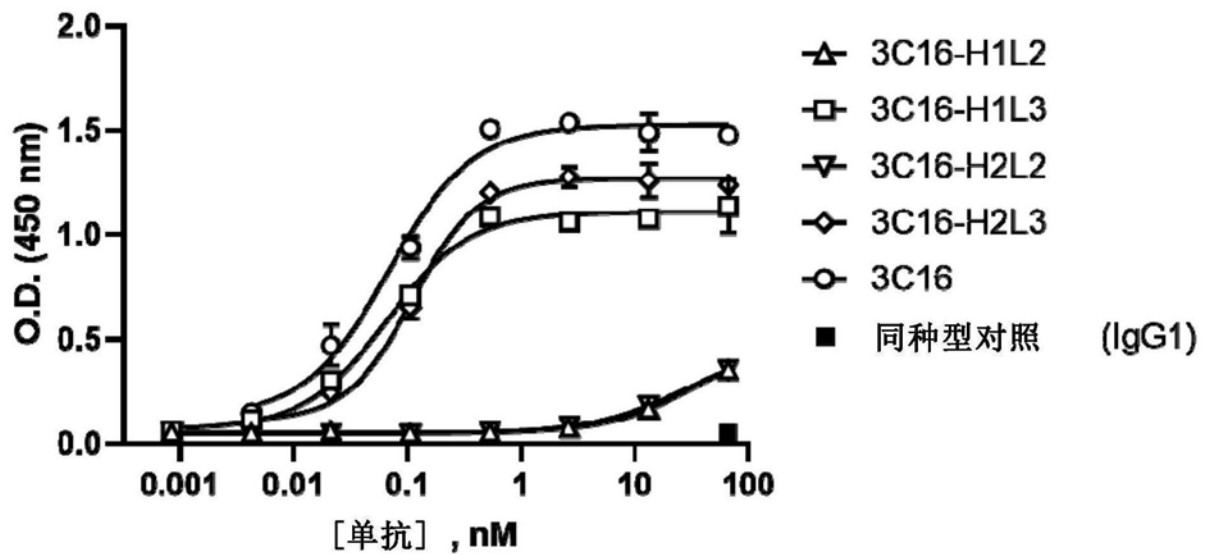


图1B

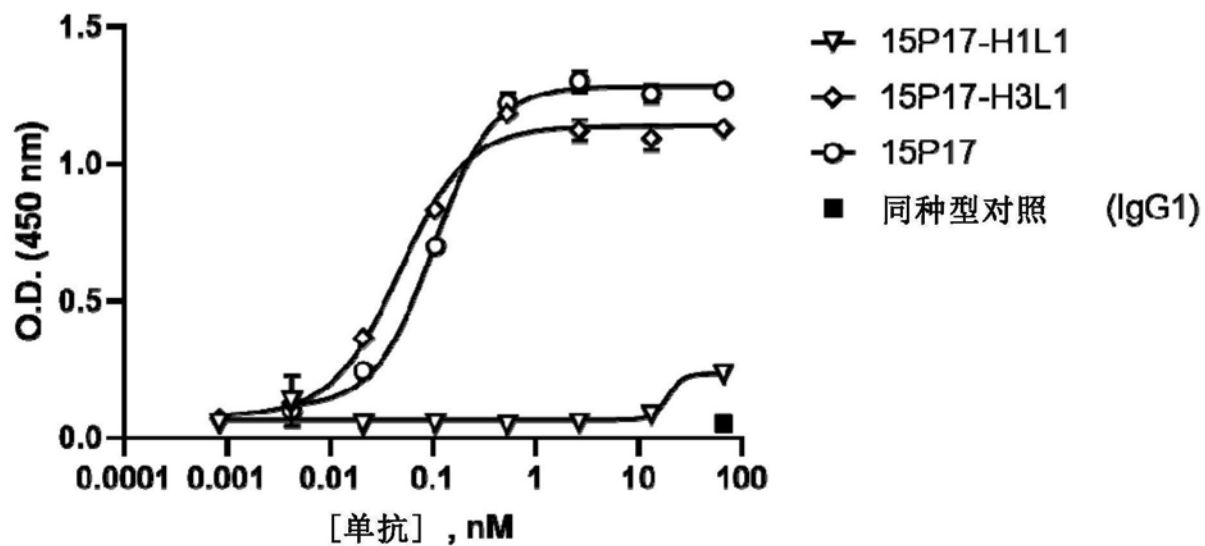


图1C

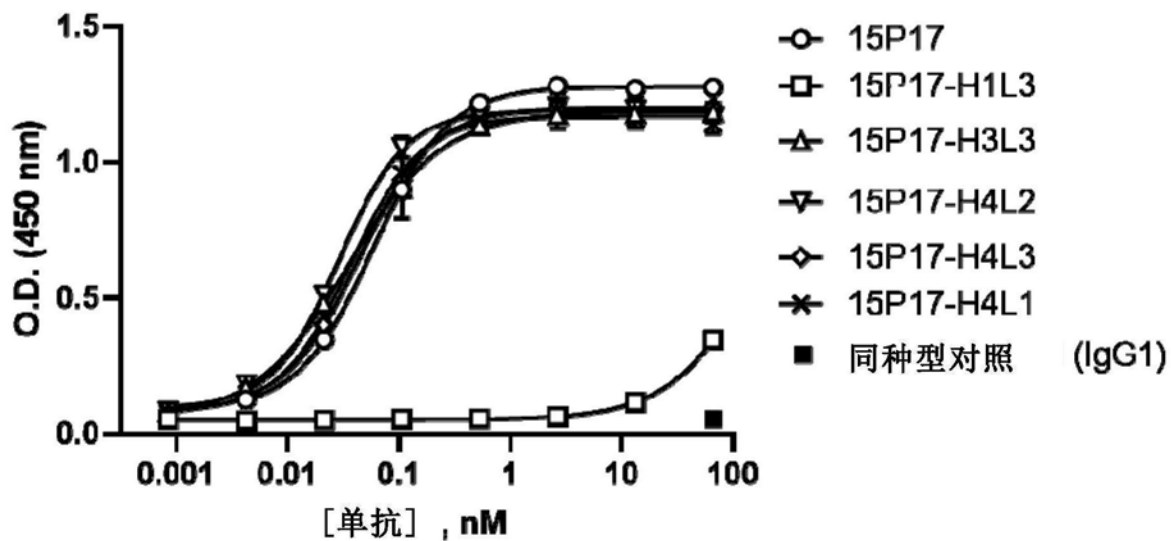


图1D

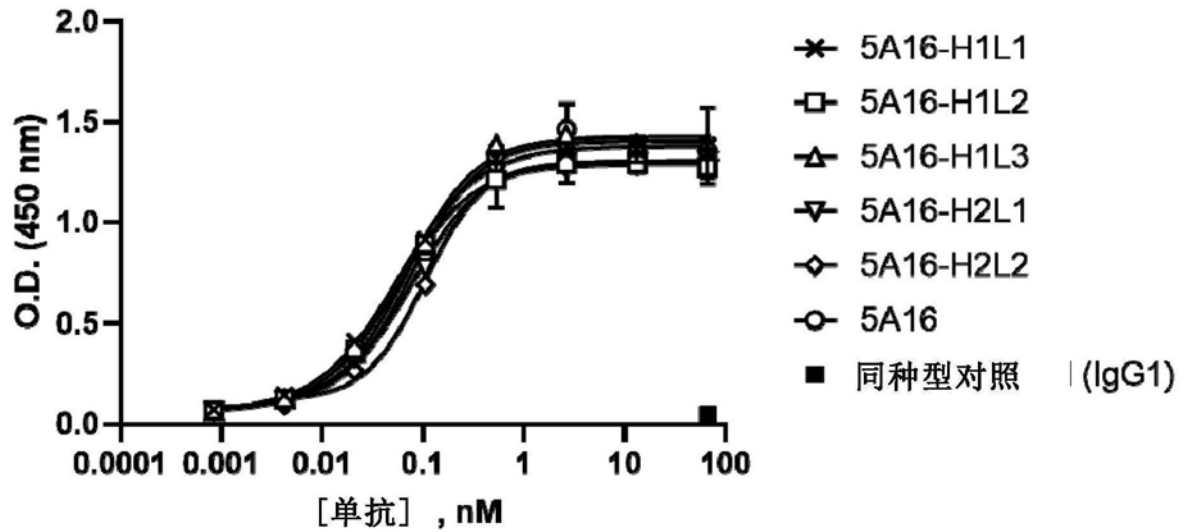


图1E

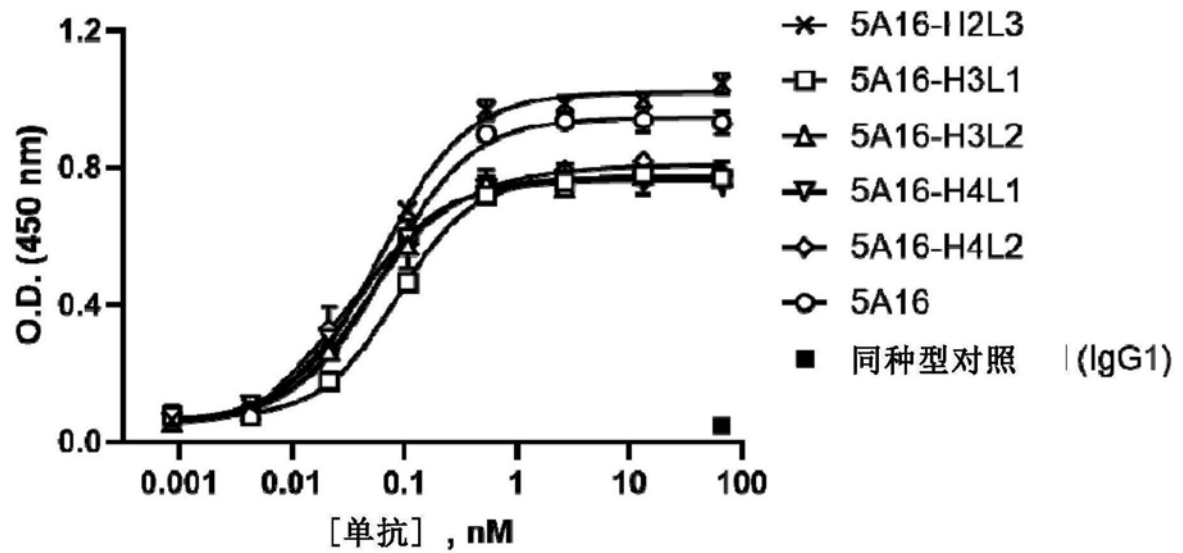


图1F

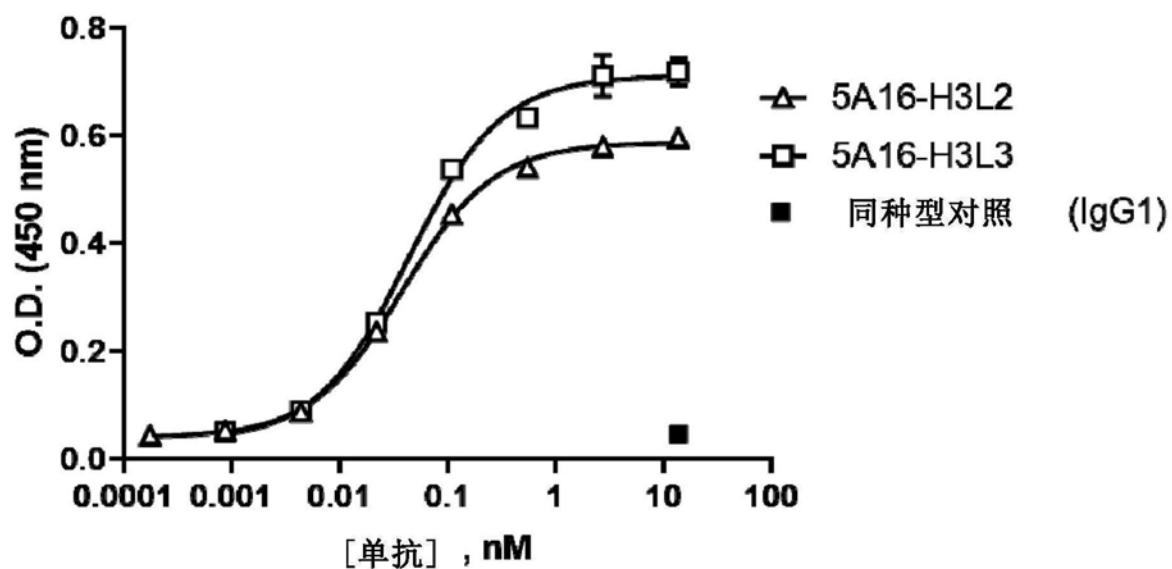


图1G

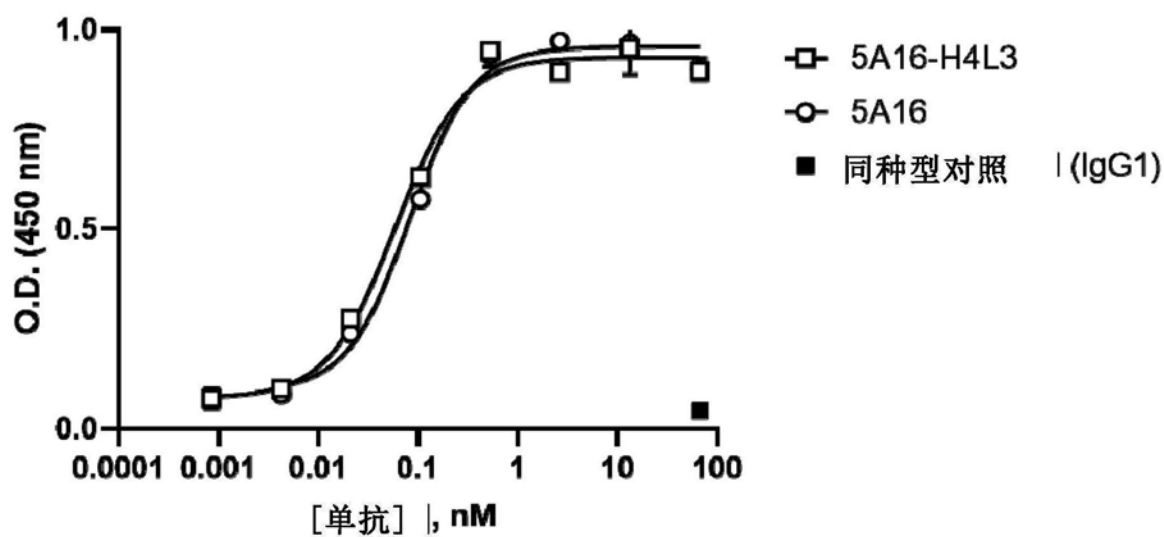


图1H

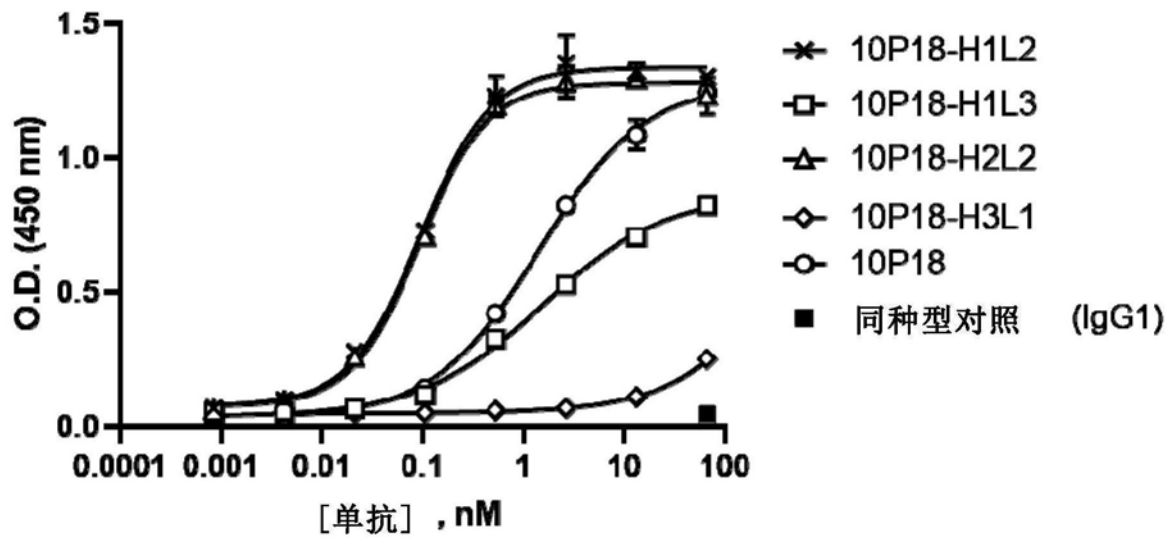


图1I

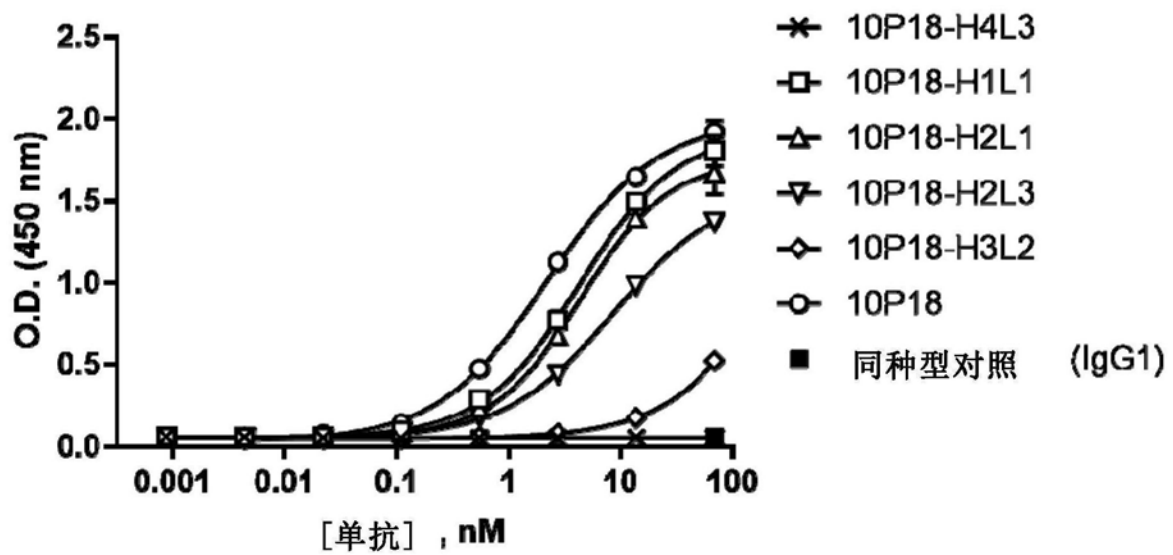


图1J

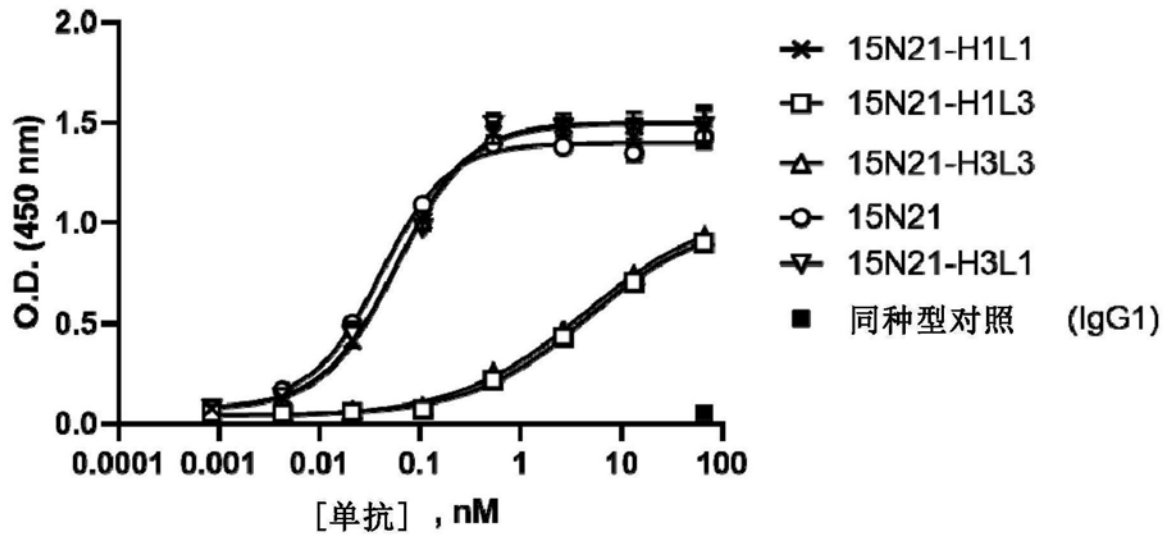


图1K

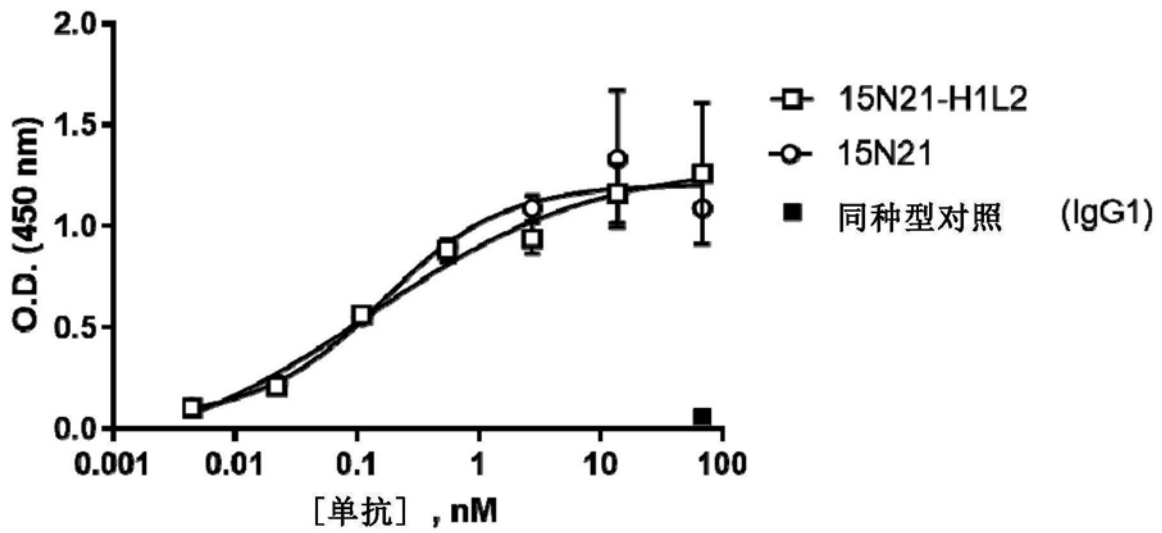


图1L

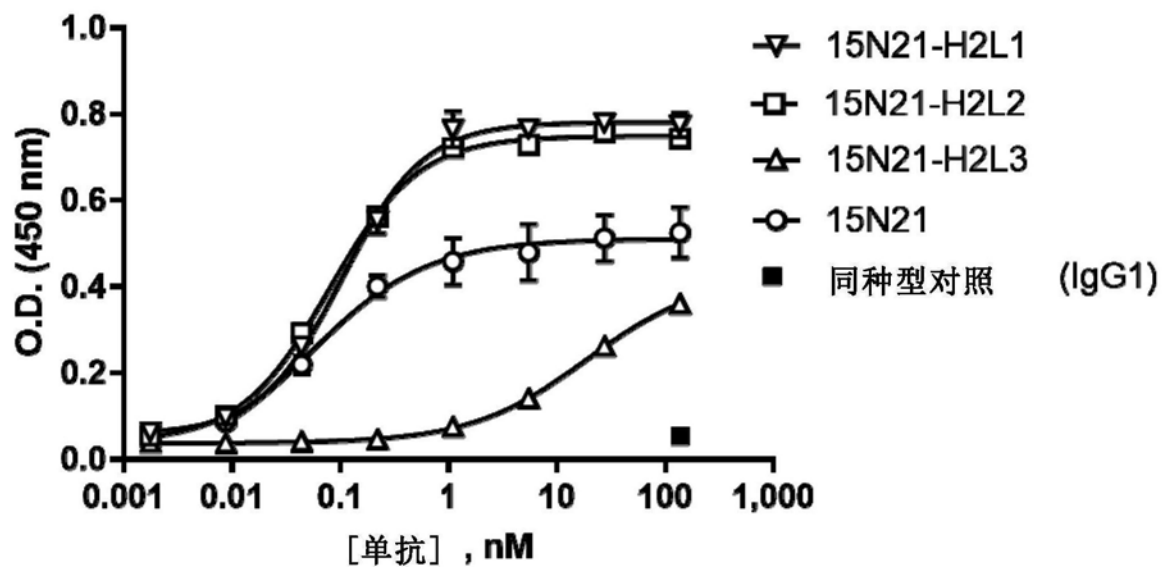


图1M

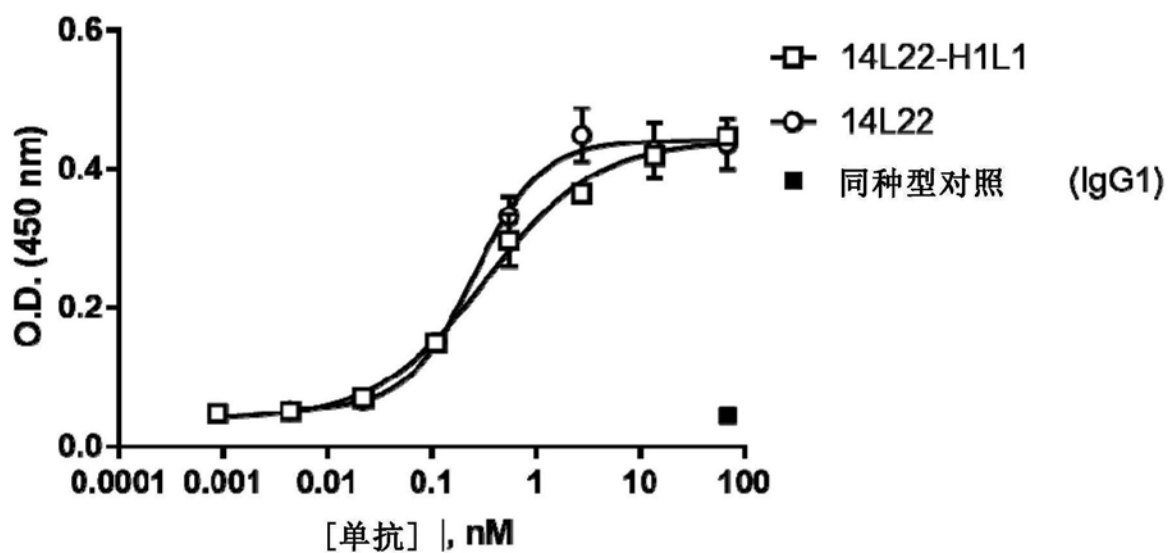


图1N

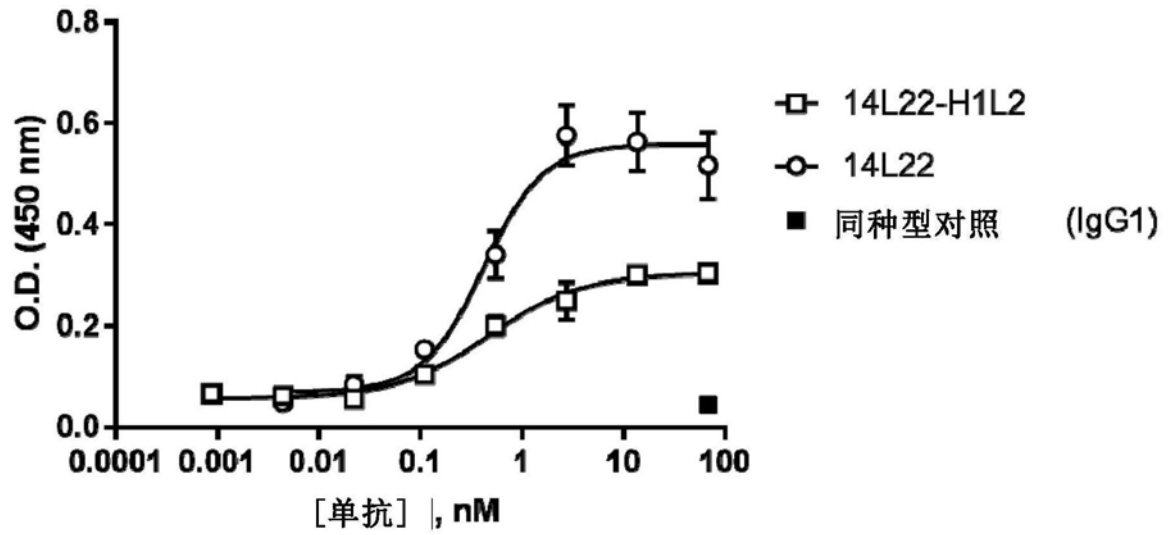


图10

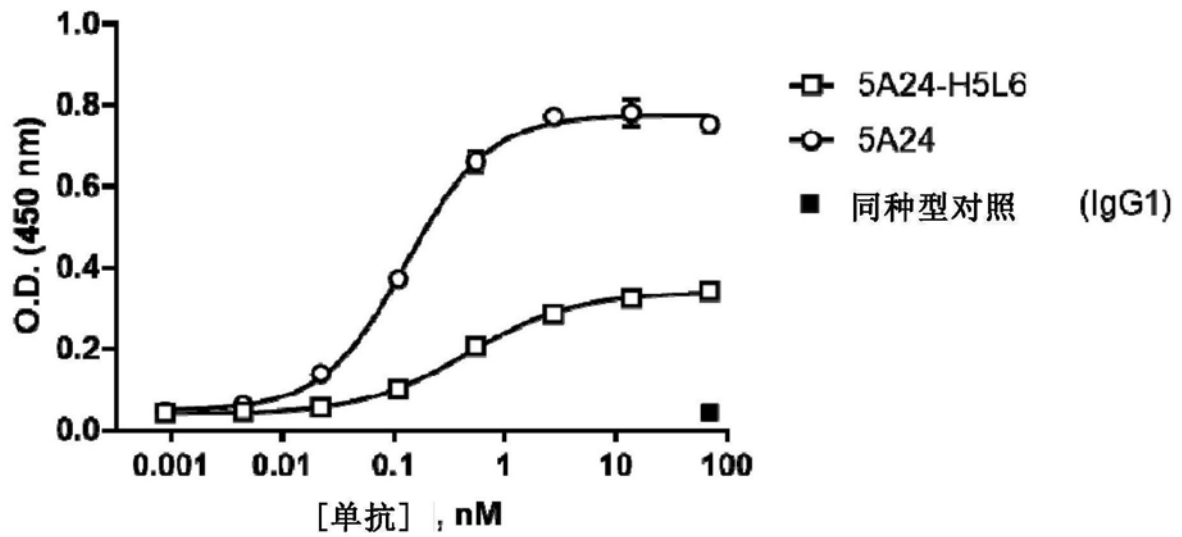


图1P

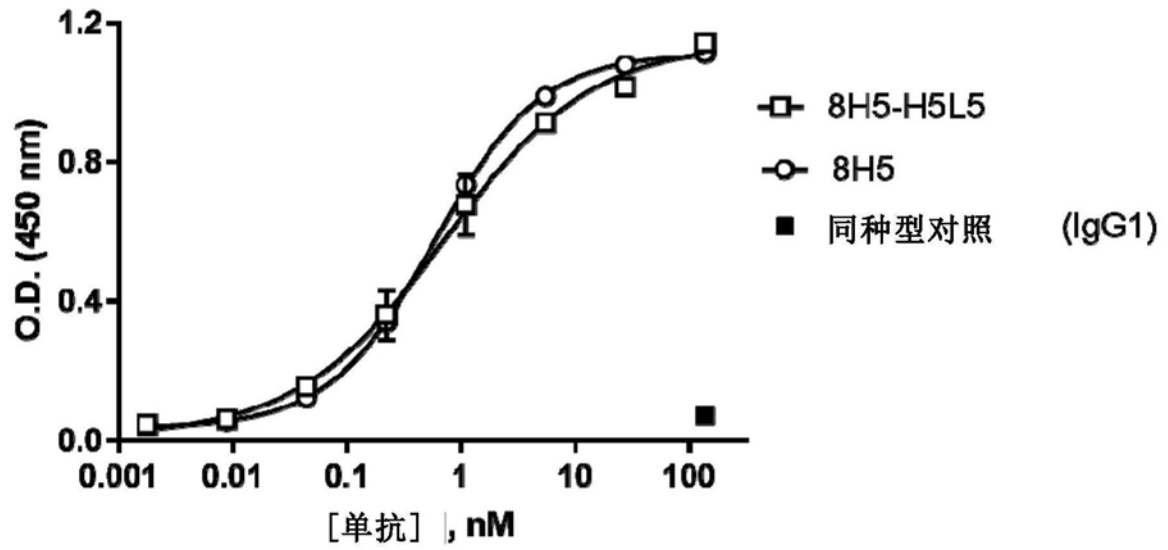


图1Q

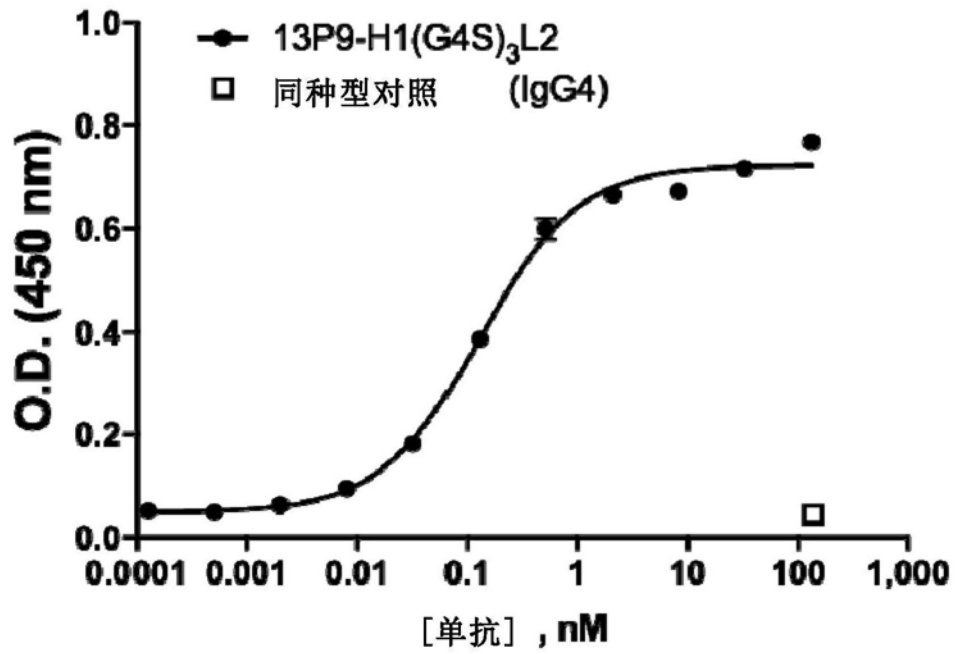


图2A

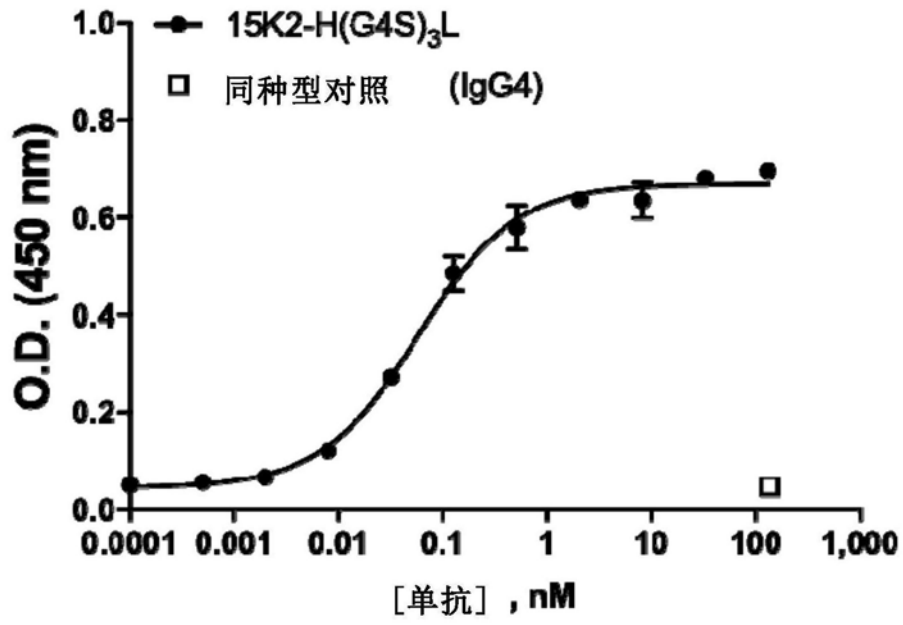


图2B

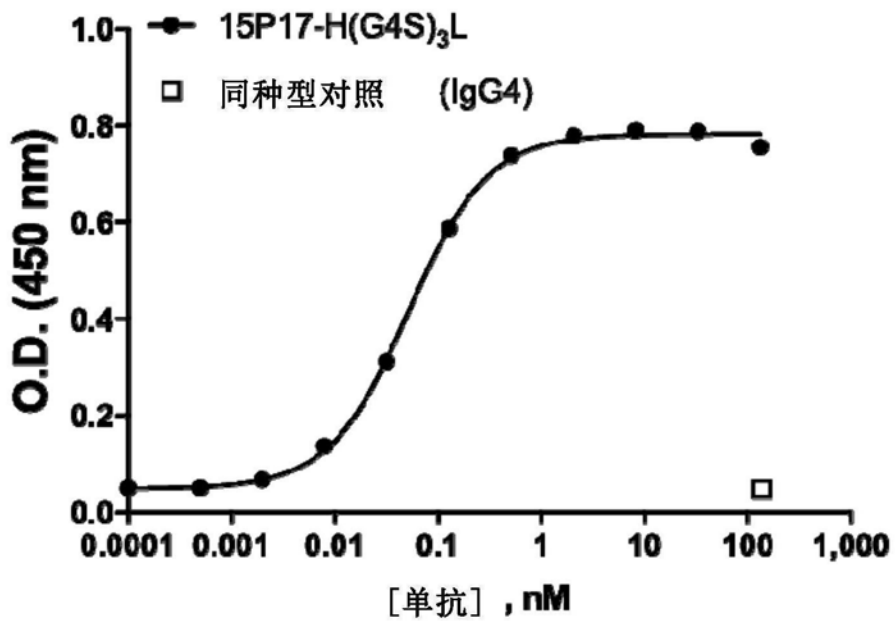


图2C

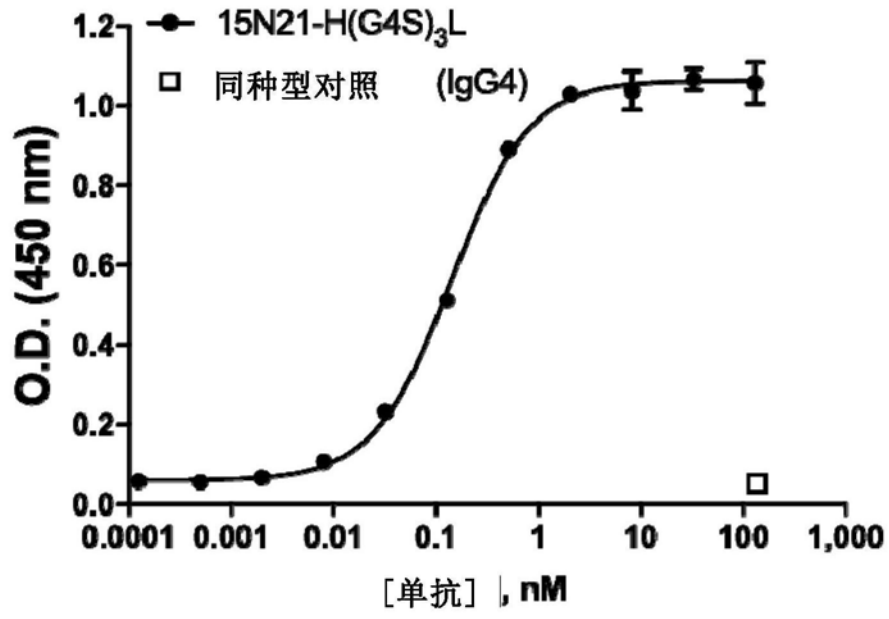


图2D

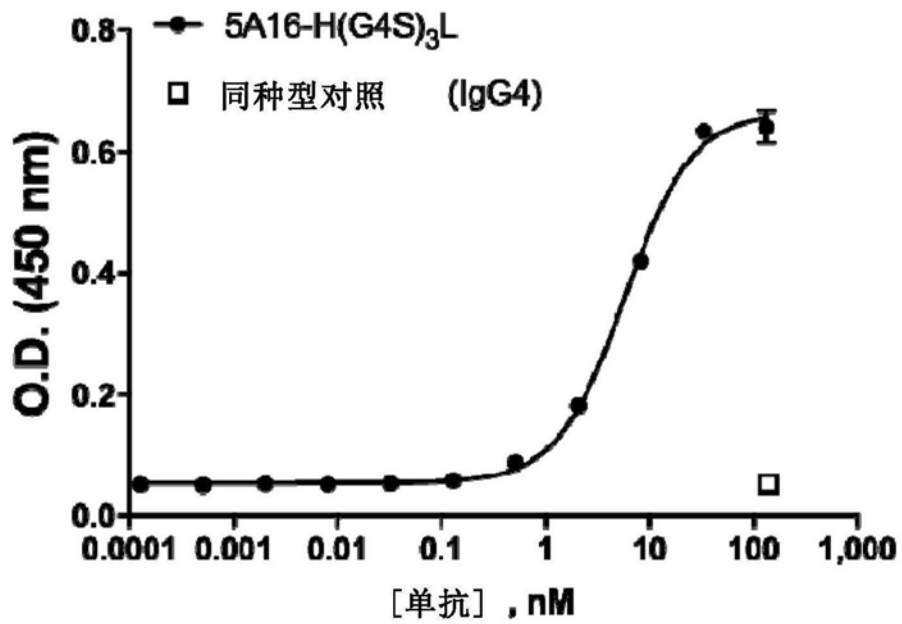


图2E

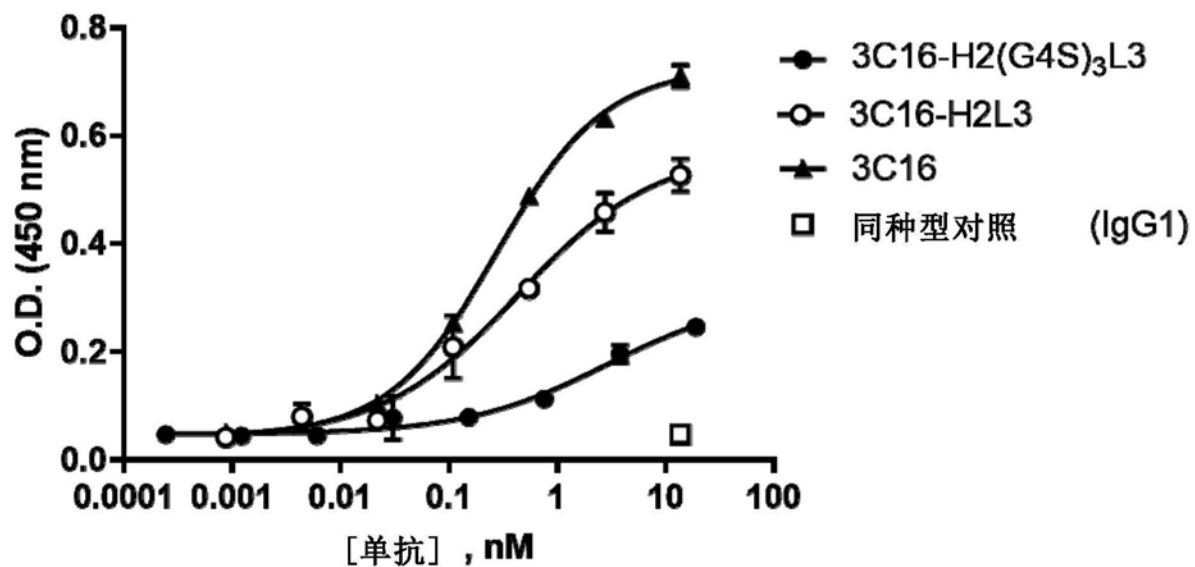


图2F

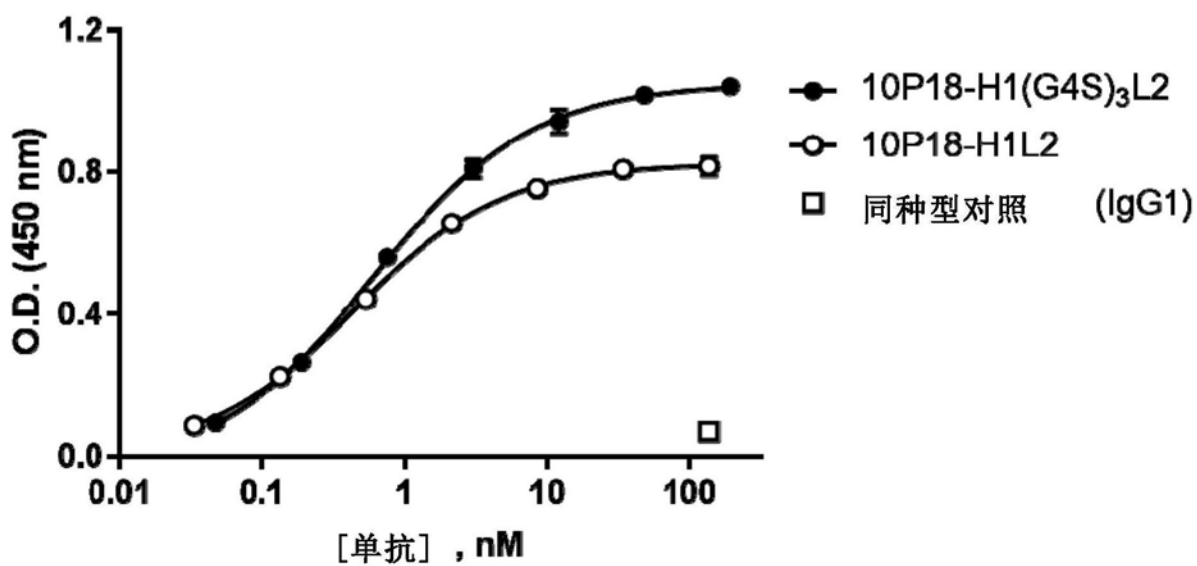


图2G

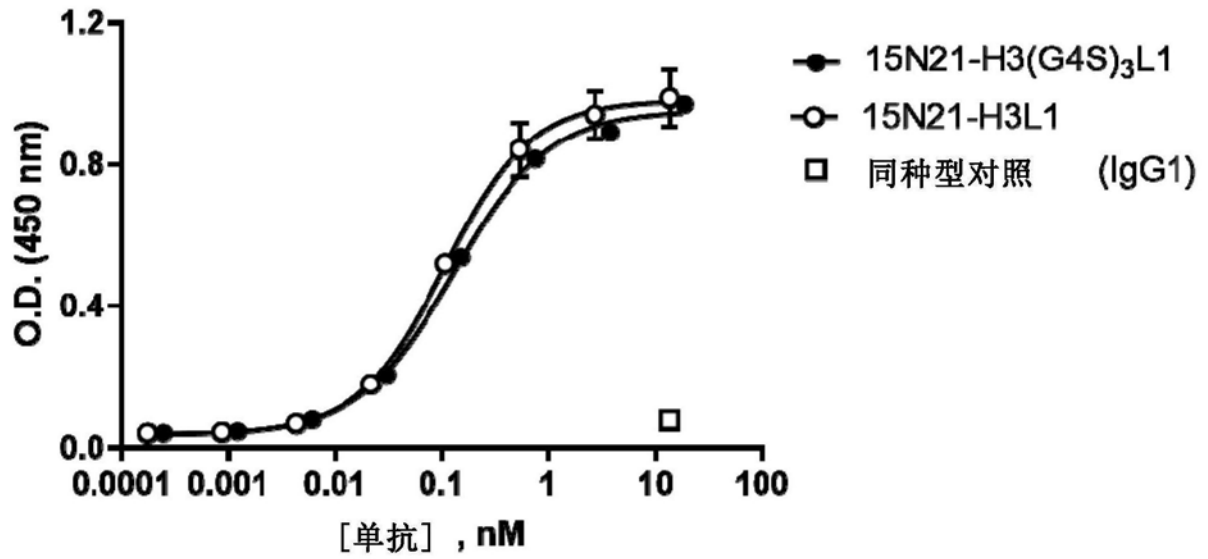


图2H

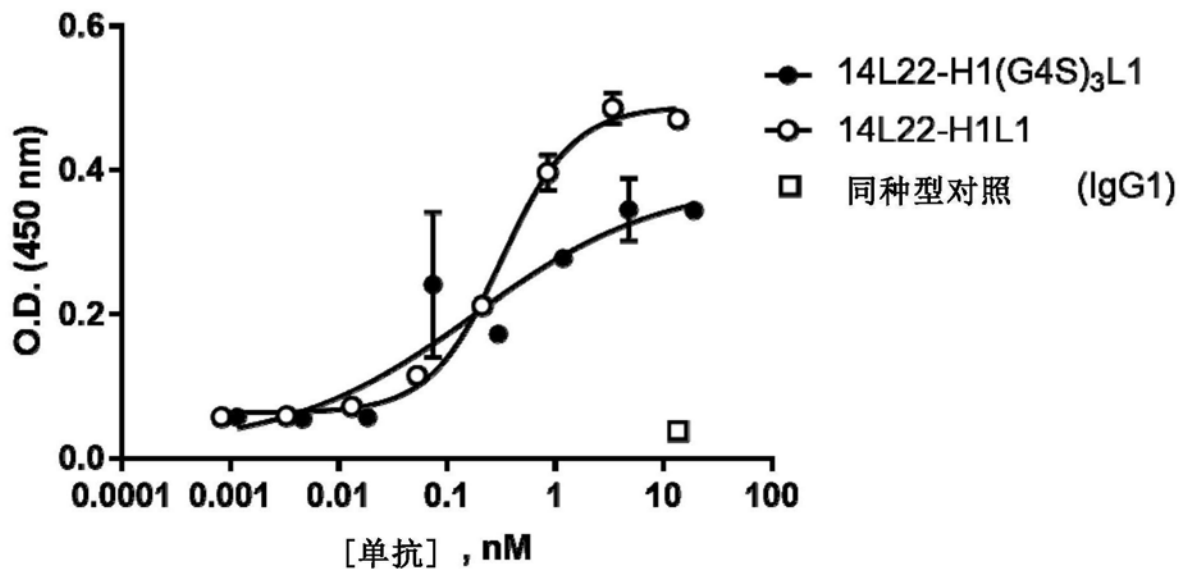


图2I

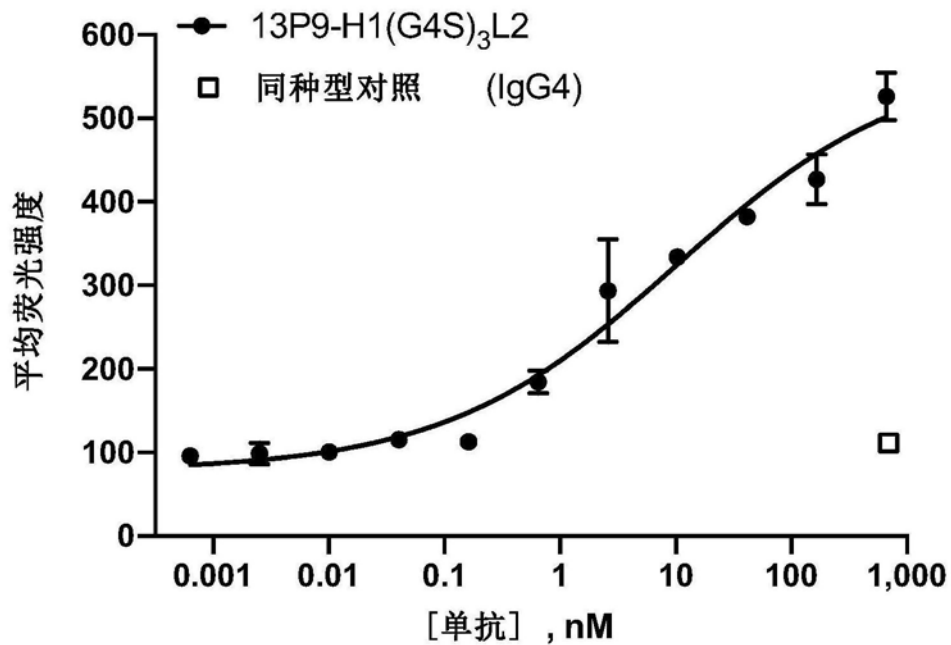


图3A

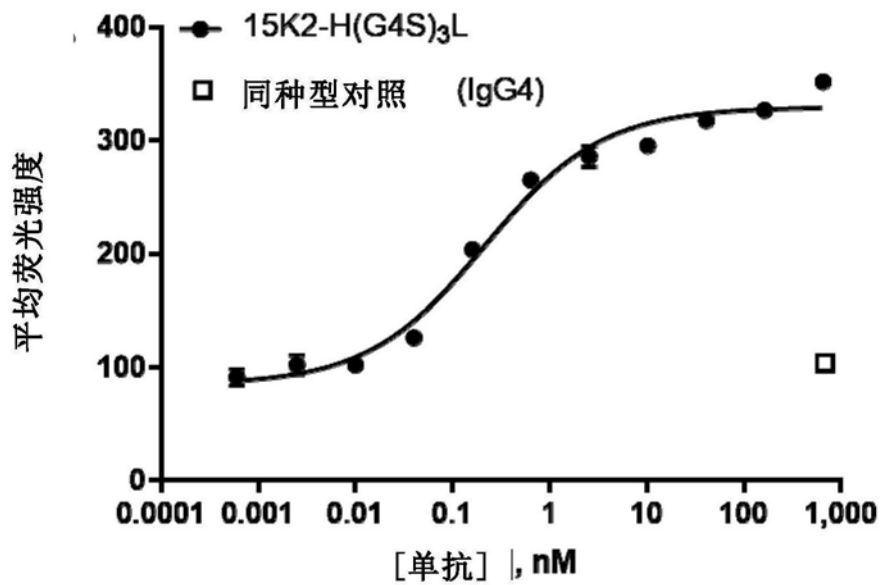


图3B

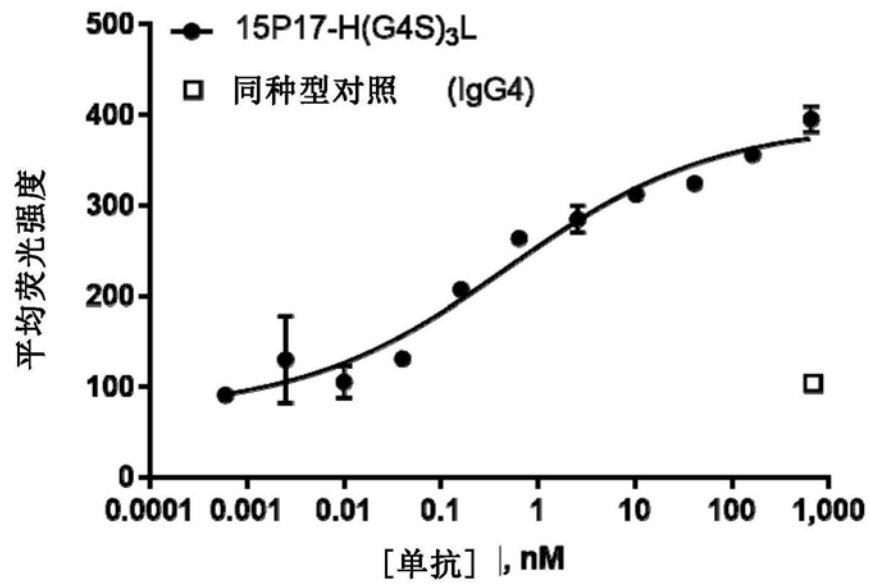


图3C

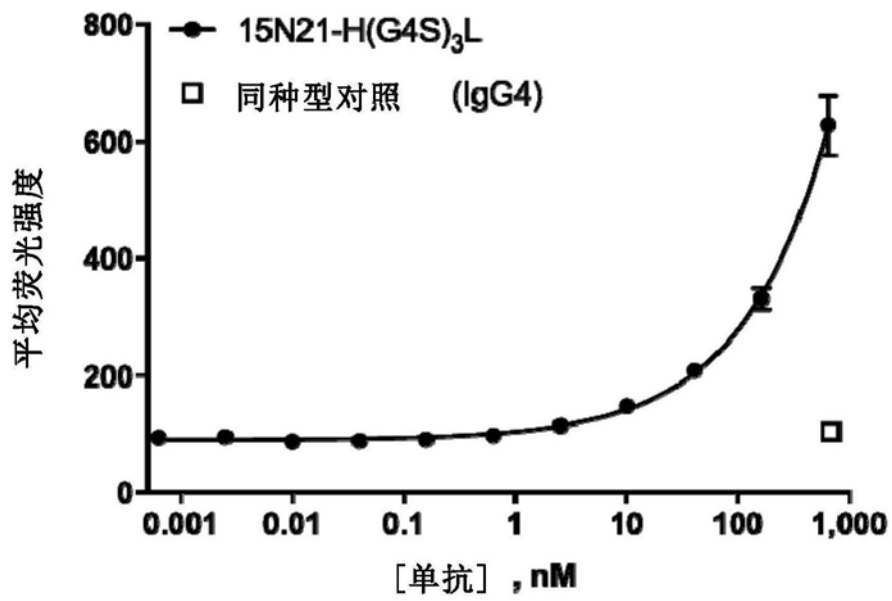


图3D

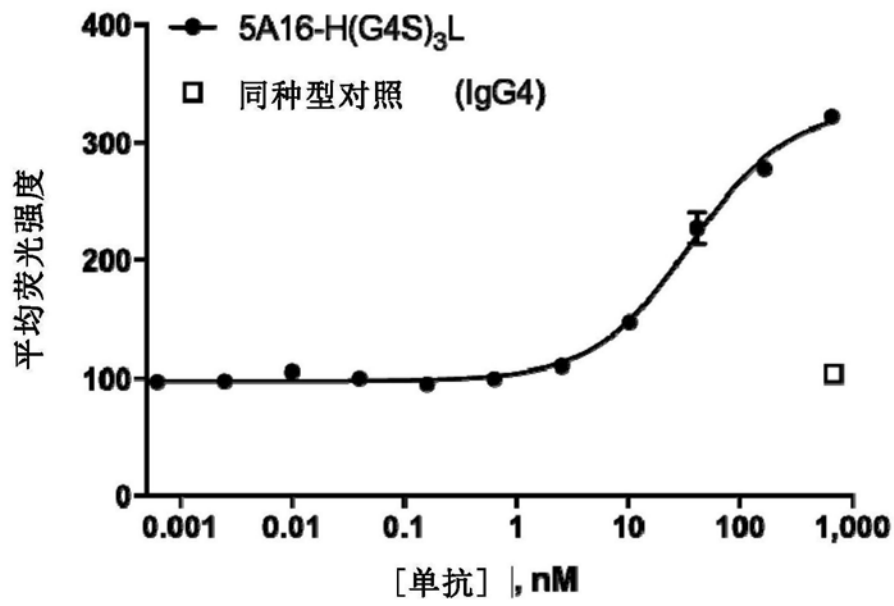


图3E

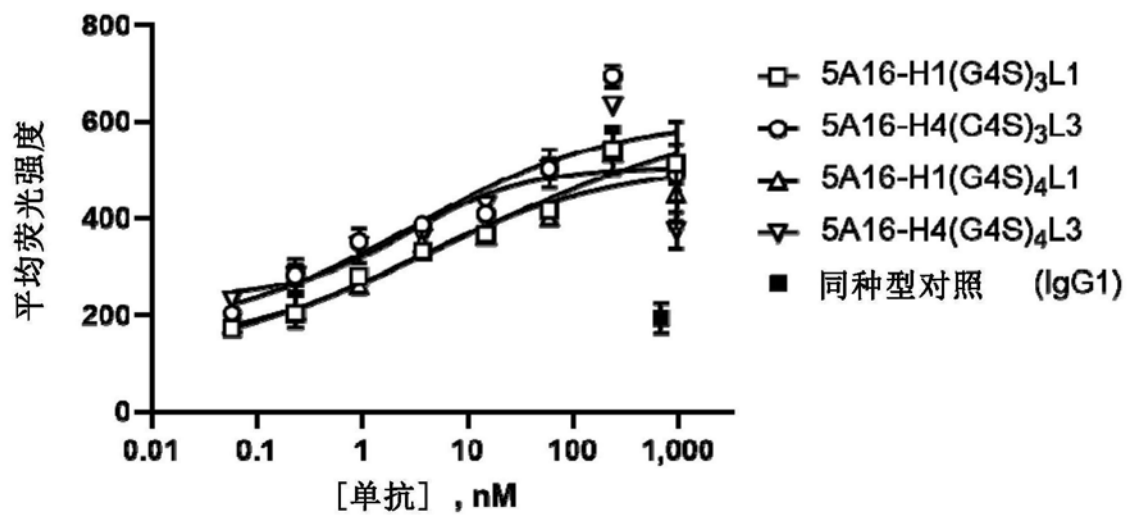


图3F

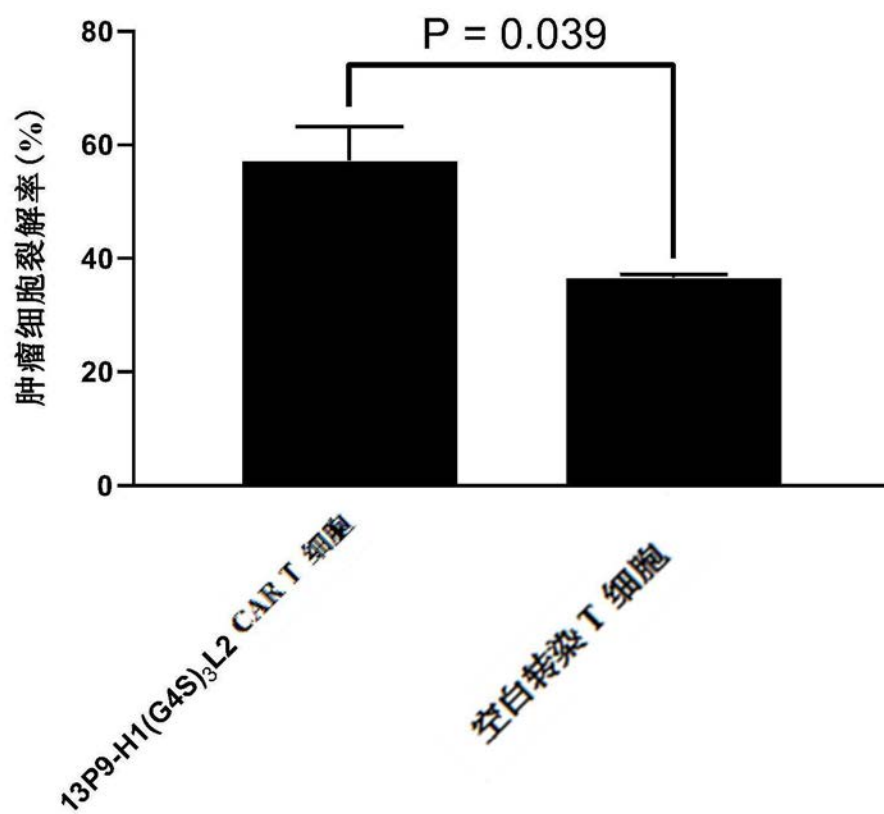


图4