I867190

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I867190 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：110109833 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/22 (2006.01)*** ***A61K39/39 (2006.01)***
A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/03/19 美國 62/991,806
2020/06/26 美國 63/044,478

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：梁 偉慶 LIANG, WEI-CHING (US)；艾倫 喬瑟夫 R ARRON, JOSEPH R. (US)；德皮安托 達里爾 DEPIANTO, DARYLE (US)；漢伯恩 溫蒂 格林 HALPERN, WENDY GREEN (US)；林 偉瑜 LIN, WEIYU (US)；魯帕德斯 派崔克 J LUPARDUS, PATRICK J. (US)；拉瑪琳安 提拉魯馬萊 拉贊 RAMALINGAM, THIRUMALAI RAJAN (US)；西夏沙雅 黛雅 SESHASAYEE, DHAYA (US)；孫 天鶴 SUN, TIANHE (US)；塔基 圖利卡 TYAGI, TULIKA (IN)；吳 佳 WU, JIA (US)；吳 雁 WU, YAN (US)；殷 建平 YIN, JIAN PING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/201282A2 WO 2017/204277A1

審查人員：吳思瑩

申請專利範圍項數：27 項 圖式數：56 共 760 頁

(54)名稱

同功型選擇性抗-TGF-β 抗體及其使用方法

(57)摘要

本發明提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體及其使用方法。特定而言，提供例如用於治療纖維化及其他 TGFβ 相關病症之同功型選擇性抗-TGFβ2、抗-TGFβ3、及抗-TGFβ2/3 單株抗體。

The invention provides isoform-selective anti-TGFβ antibodies and methods of using the same. In particular, isoform-selective anti-TGFβ2, anti-TGFβ3, and anti-TGFβ2/3 monoclonal antibodies are provided, e.g., for the treatment of fibrosis and other TGFβ-related disorders.

指定代表圖：

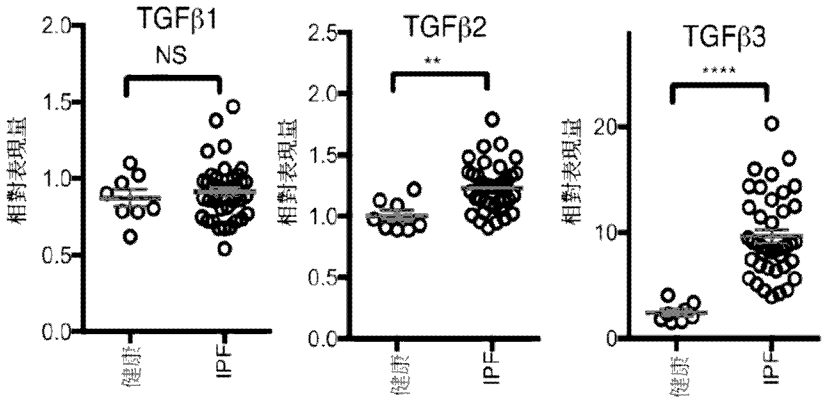


圖 3A

公告本

I867190

【發明摘要】

【中文發明名稱】 同功型選擇性抗-TGF-β 抗體及其使用方法

【英文發明名稱】 ISOFORM-SELECTIVE ANTI-TGF-BETA ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】本發明提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體及其使用方法。特定而言，提供例如用於治療纖維化及其他 TGFβ 相關病症之同功型選擇性抗-TGFβ2、抗-TGFβ3、及抗-TGFβ2/3 單株抗體。

【英文】The invention provides isoform-selective anti-TGFβ antibodies and methods of using the same. In particular, isoform-selective anti-TGFβ2, anti-TGFβ3, and anti-TGFβ2/3 monoclonal antibodies are provided, e.g., for the treatment of fibrosis and other TGFβ-related disorders.

【指定代表圖】

圖 3A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 同功型選擇性抗-TGF-β 抗體及其使用方法

【英文發明名稱】 ISOFORM-SELECTIVE ANTI-TGF-BETA ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】 本發明為關於同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如單特異性抗-TGFβ2 及抗-TGFβ3 抗體以及雙特異性抗-TGFβ2/3 抗體) 及使用其之方法，例如治療與 TGFβ 相關病症。

【先前技術】

【0002】 TGFβ 包含三種細胞介素- TGFβ1、TGFβ2 及 TGFβ3 之多效組，該等細胞介素在細胞分化、組織發育、傷口修復、免疫調控、及在失調時的組織纖維化中發揮關鍵作用。在間質性肺病 (ILD) (例如特發性肺纖維化 (IPF)) 之情形下，TGFβ 活性與疾病致病機制之多個態樣有關。IPF 之遺傳風險為由肺上皮細胞中所表現之基因的突變所賦予，該等突變會增加該等肺上皮細胞對損傷之易感性及/或損害其再生能力。此上皮應力或損害可活化先天性免疫細胞 (例如，肺泡巨噬球) 以產生細胞介素，該等細胞介素會活化間質細胞以藉由增殖、遷移、分化成肌纖維母細胞、及分泌細胞外基質 (ECM) 來引發傷口癒合反應。TGFβ 可有助於許多該等過程；特定而言，其已顯示可促進肺上皮細胞之細胞凋亡，且同時促進肌纖維母細胞之活化、分化、及存活。全身性硬化症 (SSc)/硬皮症是一種自體免疫疾病，其始於微血管炎症，進展成涉及皮膚、

肺、心臟、腎、及腸道組織之多器官結締組織功能障礙。TGFβ 與 SSc 中之血管、結締組織、及免疫組分的失調有關 (Lafyatis R. *Nat Rev Rheumatol.*2014 Dec; 10(12):706-19)。

【0003】 TGFβ 傳訊亦與癌症致病機轉相關，尤其是在腫瘤周圍基質及免疫腔室中，其中其可藉由促進過渡的 ECM 產生，防止 T 細胞浸潤至腫瘤組織，以及促進 T 調控細胞分化及活化，抑制抗腫瘤免疫性，來抑制富有成效的抗腫瘤免疫反應。總而言之，該等結果顯示，TGFβ 可作為纖維化疾病及癌症之潛在治療靶。然而，TGFβ 之多種穩態功能及 TGFβ 活化之背景依賴性機制之複雜性導致在確立 TGFβ 抑制劑於人類纖維化病症中之干預研究中的有益治療指數時對安全性及療效產生限制。舉例而言，泛-TGFβ 抑制劑與不期望安全信號相關。特定而言，小分子 ALK5 抑制劑 AZ12601011 及 AZ12799734 (Anderton等人，(2011) Toxicologic Pathology, 39: 916-924) 引起大鼠微觀心臟瓣膜微小病灶，及泛-TGFβ 1D11 抗體 (Lonning等人，(2011) Current Pharmaceutical Biotechnology, 12, 2176-2189) 導致經 1D11 治療之小鼠出現組織學病灶、體重減輕、舌之非腫瘤性囊性上皮增生與發炎及牙齒發育不良以及牙齦及食管之上皮增生。另外，CAT-192 (美替木單抗 (metelimumab))，一種主要對 TGFβ1 有選擇性之抗體，在 SSc 的 1-2 期研究中觀察到多次胃出血，有很高的嚴重不良事件發生率 (Denton *A&R* 56:323 (2007))。

【0004】 因此，本技術領域仍需要安全且有效的 TGFβ 標把分子。本發明提供該等所述分子及相關用途。

【發明內容】

【0005】本發明提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體及其使用方法。

【0006】在一態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在某些態樣中，所述抗體選擇性中和 TGFβ3。

【0007】在另一態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ3 抗體特異性結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；(b) 抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；(c) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 會阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；(d) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；(e) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；(f) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389、及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(g) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394、及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(h) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(i) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物或食蟹猴中相對於

泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(j) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布 (galunisertib) 毒性減少；(k) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(l) 抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體 毒性減少；(n) 抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(o) 抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域；及 (p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內。

【0008】 在另一態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ3 抗體特異性結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；(b) 抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；(c) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 會阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；(d) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；(e) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；(f) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之

抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389、及 T395 (人類 TGFβ3 編號)的直接接觸來達成；(g) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394、及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(h) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(i) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物或食蟹猴中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(j) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布 (galunisertib) 毒性減少；(k) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(l) 抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體 毒性減少；(n) 抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(o) 抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域；及 (p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37 及 SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變區 (VH) 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及SEQ ID NO 42-50 組成之群組的 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-

TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整重 (H) 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組的完整重 (H) 鏈胺基酸序列。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變區 (VL)胺基酸序列。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整輕 (L) 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61

(v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含含有一或多個選自由以下項組成之群組之框架修飾的 SEQ ID NO: 22 之 VL：4L 或 4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 4L、FR2 中之 38H 及 43Q、FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；(vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及 (vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)，其中該等突變為相對於具有 SEQ ID NO: 22 之大鼠 2A10 VL。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含含有一或多個選自由以下項組成之群組之框架修飾的 SEQ ID NO: 23 之 VH：47L 或 47W；49A、49S 或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 78V (h2A10.v1)；(ii) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；(iv): FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)； (x) FR3 中之 78L

(h2A10.v2.9)；及 (xi) FR2 中之 49S、FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)，其中該等突變為相對於具有 SEQ ID NO: 23 之大鼠 2A10 VH。

【0009】 在上述抗-TGFβ3 抗體之某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體之 VL 保留框架 I 中位置 4 處之白胺酸 (L) 及框架 II 中位置 47 處之白胺酸 (L) (相對於具有 SEQ ID NO: 22 之大鼠 2A10 VL)。在一些實施例中，VH 保留大鼠 2A10 之 VH 中之框架 III 中位置 73 處的 D (相對於具有 SEQ ID NO: 23 之大鼠 2A10 VH)。

【0010】 在另一態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ3 抗體特異性結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；(b) 抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；(c) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 會阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；(d) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；(e) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；(f) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389、及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(g) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394、及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(h) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(i) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物或食蟹猴中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(j) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布 (galunisertib) 毒性減少；(k) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(l) 抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗

體 CAT-192 毒性減少；(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體 毒性減少；(n) 抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(o) 抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域；及 (p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內。在此實施例之一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或至少 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 74 之完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO 36、及 SEQ ID NO 38-41 組成之群組的 VL 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 包含選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 之胺基酸序列的 VH/VL 對。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 之胺基酸序列。

【0011】 在另一態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ3 抗體特異性結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；(b) 抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；(c) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 會阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；(d) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；(e) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；(f) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389、及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(g) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394、及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(h) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(i) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物或食蟹猴中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(j) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布 (galunisertib) 毒性減少；(k) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(l) 抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體

及/或抗-TGFβ2/3 抗體 毒性減少；(n) 抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(o) 抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域；及 (p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 51 或 55 之 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 73 或 77 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 73 之完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 77 之完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO 36、及 SEQ ID NO 38-41 組成之群組的 VL 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至

少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 或 SEQ ID NO: 55/54 之胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 73/58 或 SEQ ID NO: 77/76 之胺基酸序列。

【0012】在另一態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ3 抗體特異性結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；(b) 抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；(c) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 會阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；(d) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；(e) 抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；(f) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389、及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(g) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394、及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；(h) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(i) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物或食蟹猴中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(j) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布 (galunisertib) 毒性減少；(k) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(l) 抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗

體 CAT-192 毒性減少；(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體 毒性減少；(n) 抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(o) 抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域；及 (p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 53 或 57 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 53 之 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 57 之 VH 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 75 或 79 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 75 之完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 79 之完整 H 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO 36、及 SEQ ID NO 38-41 組成之群組的 VL 胺基酸序列。在一

些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 53/36 或 SEQ ID NO: 57/56 之胺基酸序列的 VH/VL 對。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 75/58 或 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列。

【0013】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含：(a) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。

【0014】 在另一態樣中，提供一種經分離抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ2/3 抗體相對於人類 TGFβ1 關於選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之選擇性為藉由該抗體之抗原結合域與 TGFβ2 或 TGFβ3 之胺基酸殘基 E373 (人類 TGFβ2 編號) 的直接接觸來達成；(b) 抗-TGFβ2/3 抗體經由別位機制來中和 TGFβ2 及/或 TGFβ3；(c) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 及/或 TGFβ3 同源二聚體

中之構形變化；(d) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 及/或 TGFβ3 同源二聚體中之構形變化，其中該構形變化包含兩個單體一起捏合若干度；(e) 抗-TGFβ2/3 抗體為二價抗體或單價抗體；(f) 抗-TGFβ2/3 抗體包含 (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(g) 抗-TGFβ2/3 抗體特異性結合至 TGFβ2 同源二聚體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，且其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸以下各項之抗原結合域：(i) 第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347；及 (ii) 第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 (人類 TGFβ2 編號)；(h) 如 (g) 中之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ2 及/或 TGFβ3 胺基酸殘基之 5 埃內；(i) 其中抗-TGFβ2/3 抗體特異性結合至與 (g) 中相同之 TGFβ3 抗原決定位；及 (j) 抗-TGFβ2/3 抗體並不中和呈單價形式之 TGFβ2 及/或 TGFβ3。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 112-

114、及 SEQ ID NO: 119-130組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 包含與選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92 及 SEQ ID NO: 101 所組成之群組之 VL 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 27/26 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 81/80 (v1)、SEQ ID NO: 81/82 (v2)、SEQ ID NO: 83/80 (v3)、SEQ ID NO: 83/82 (v4)、SEQ ID NO: 81/84 (v5)、SEQ ID NO: 81/85 (v6)、SEQ ID NO: 83/84 (v7)、SEQ ID NO: 86/84 (v7/1)、、SEQ ID NO: 87/84 (v7.2)、SEQ ID NO: 88/84 (v7.3)、SEQ ID NO: 83/89 (v7.4)、SEQ ID NO: 83/90 (v7.5)、SEQ ID NO: 83/91 (v7.6)、SEQ ID NO: 83/92 (v7.7)、SEQ ID NO: 93/84 (v7.8)、SEQ ID NO: 94/84 (v7.9)、SEQ ID NO: 95/84 (v7.10)、SEQ ID NO: 96/84 (v7.11)、SEQ ID NO: 97/84 (v7.12)、SEQ ID NO: 98/84 (v7.13)、SEQ ID NO: 99/84 (v7.14)、

SEQ ID NO: 100/84 (v7.15)、SEQ ID NO: 102/101 (v7.16)、SEQ ID NO: 103/101 (v7.17)、SEQ ID NO: 104/101 (v7.18)、SEQ ID NO: 105/101 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 83/85 (v8)。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32/33 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 107/106 (v1)、SEQ ID NO: 107/108 (v2)、SEQ ID NO: 109/106 (v3)、SEQ ID NO: 109/108 (v4)、SEQ ID NO: 107/110 (v5)、SEQ ID NO: 107/111 (v6)、SEQ ID NO: 109/110 (v7)、SEQ ID NO: 112/110 (v7.1)、SEQ ID NO: 113/110 (v7.2)、SEQ ID NO: 114/110 (v7.3)、SEQ ID NO: 114/115 (v7.4)、SEQ ID NO: 114/116 (v7.5)、SEQ ID NO: 114/117 (v7.6)、SEQ ID NO: 114/118 (v7.7)、SEQ ID NO: 119/110 (v7.8)、SEQ ID NO:120/110 (v7.9)、SEQ ID NO: 121/110 (v7.10)、SEQ ID NO: 122/110 (v7.11)、SEQ ID NO: 123/110 (v7.12)、SEQ ID NO: 124/110 (v7.13)、SEQ ID NO: 125/110 (v7.14)、SEQ ID NO: 126/110 (v7.15)、SEQ ID NO: 127/186 (v7.16)、SEQ ID NO: 128/186 (v7.17)、SEQ ID NO: 129/186 (v7.18)、SEQ ID NO: 130/186 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 114/111 (v8)。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含含有 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列的 VL，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組的框架修飾：2A 或 2I、4L、36F 或 36Y、43P 或 43A、及 58V 或 58I。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2A 及 4L 及 FR2 中之 36F (h4A11.v1 及 h4A11.v3)；(ii) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F 及 43P (h4A11.v2 及 h4A11.v4)；(iii) FR1 中之 2A、FR2 中之 36F 及 43P 以及 FR3 中之 58V (h4A11.v5 及 h4A11.v7)；(iv) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F (h4A11.v6 及 h4A11.v8)；(v) FR1 中之 2I (h4A11.v7.4)；(vi) FR2 中之 36Y (h4A11.v7.5)；(vii) FR2 中之 43A (h4A11.v7.6)；(viii) FR3 中之 58I (h4A11.v7.7)；及 (ix) FR1 中之 2I、FR2 中之 43A、FR3 中之 58I

(h4A11.v7.16-19)，其中該等突變為相對於包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列之 VL。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列的 VH，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組的框架修飾：缺失 1E、2Q 或 2V、24V、37V 或 37I、48I、49G、67F 或 67V、71K 或 71V、73S 或 73T、缺失 75K 及 76N、78V 或 78F、91F 或 91Y、105P 或 105Q。在一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2Q 及 24V、FR2 中之 48I 及 49G、FR3 中之 71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v1、h4A11.v2、h4A11.v5、h4A11.v6)；(ii) FR1 中之 2Q、FR2 中之 37V、FR3 中之 67F、71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v3、h4A11.v4、h4A11.v7、h4A11.v8)；(iii) 缺失 FR1 中之 1E (h4A11.v7.1)；(iv) 缺失 FR3 中之 75K 及 76N (h4A11.v7.2)；(v) 缺失 FR1 中之 1E 及 FR3 中之 75K76N (h4A11.v7.3)；(vi) FR1 中之 2V (h4A11.v7.8)；(vi) FR2 中之 37I (h4A11.v7.9)；(vii) FR3 中之 67V (h4A11.v7.10)；(viii) FR3 中之 71V (h4A11.v7.11)；(ix) FR3 中之 73T (h4A11.v7.12)；(x) FR3 中之 78F (h4A11.v7.13)；(xi) FR3 中之 91Y (h4A11.v7.14)；(xii) FR4 中之 105Q (h4A11.v7.15)；(xiii) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、78F、FR4 中之 105Q ((h4A11.v7.16)；(xiv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、91Y、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.17)；(xv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.18)；及 (xvi) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、67V、73T、缺失 FR3 中之 75K 及 76N、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.19)，其中該等突變為相對於包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列的 VH。

【0015】 在另一態樣中，提供一種經分離抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有

SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146、及 SEQ ID NO: 152-156 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146 及 SEQ ID NO: 152-156 組成之群組的完整 H 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143 及 SEQ ID NO: 144 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在另一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143 及 SEQ ID NO: 144 所組成之群組之 VL 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO:

30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157、及 SEQ ID NO: 158 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157 及 SEQ ID NO: 158 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 25/24 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 132/131 (v1)、SEQ ID NO: 132/133 (v1.1)、SEQ ID NO: 132/134 (v1.2)、SEQ ID NO: 132/135 (v1.3)、SEQ ID NO: 132/136 (v1.4)、SEQ ID NO: 132/137 (v1.5)、SEQ ID NO: 138/131 (v1.6)、SEQ ID NO: 139/131 (v1.7)、SEQ ID NO: 140/131 (v1.8)、SEQ ID NO: 141/131 (v1.9)、SEQ ID NO: 142/131 (v2)、SEQ ID NO: 132/143 (v3) 及 SEQ ID NO: 142/144 (v4)。在一態樣中，抗-TGFβ2包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31/30 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 146/145 (v1)、SEQ ID NO: 146/147 (v1.1)、SEQ ID NO: 146/148 (v1.2)、SEQ ID NO: 146/149 (v1.3)、SEQ ID NO: 146/150 (v1.4)、SEQ ID NO: 146/151 (v1.5)、SEQ ID NO: 152/145 (v1.6)、SEQ ID NO: 153/145 (v1.7)、SEQ ID NO: 154/145 (v1.8)、SEQ ID NO: 155/145 (v1.9)、SEQ ID NO: 156/145 (v2)、SEQ ID NO: 146/157 (v3) 及 SEQ ID NO: 156/158 (v4)。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含含有 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 VL，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組的框架突變：43S 或 43A、66G、69T、71F 及 87Y。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v1 及 h6F12.v2)；(ii) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 58V、66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v3 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 43A (h6F12.v1.1)；(iv) FR3

中之 66G (h6F12.v1.2)；(v) FR3 中之 69T (h6F12.v1.3)；(vi) FR3 中之 71F (h6F12.v1.4)；及 (vii) FR3 中之 87Y (h6F12.v1.5)，其中該等突變為相對於包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 VL。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含含有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列的 VH，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組的框架突變：37V 或 37I、48M 或 48L、49G 或 49A、67L、71K 及 78V、及 105P 或 105R。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(ii) FR2 中之 37V 及 48M 、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v2 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(iv) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(v) FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；(vi) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)；(vii) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(viii) FR2 中之 37V 及 48M、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (6F12.v2 及 h6F12.v4)；(ix) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(x) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(xi): FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；及 (xii) FR4 中之 105R in (h6F12.v1.9)，其中該等突變為相對於包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列的 VH。

【0016】 在上述任一態樣之某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體與人類 TGFβ3 特異性結合。在上述任一態樣之一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體特異性結合至不成熟及成熟形式之 TGFβ3。在上述任一態樣之一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體及/或抗-TGFβ2 特異性結合至人類 TGFβ2。在上述任一態樣之一些實施例中，抗體為單株抗體。在上述任一態樣之一些實施例中，抗體為人類、人源化、或嵌合抗體。在上述任一態樣之一些實施例中，抗體為抗體片段。在上述任一態樣之一些實施例中，抗體包含人類 Fc 區，其為 IgG1 或 IgG4 同型。在上述任一態樣之一些實施例中，抗體包含人類 Fc 區，其

為 IgG1 同型。在上述任一態樣之一些實施例中，修飾抗體之 Fc 區以去除效應功能。在一些態樣中，Fc 區包含去除胺基酸殘基位置 N297 (如 Kabat 中之EU 編號)處之醣基化位點的修飾。在一些態樣中，該修飾為選自 N297G 或 N297A 之突變。在一些態樣中，該修飾為 N297G 突變。在上述任一態樣之一些實施例中，抗體具有約 230-260 μg/ml之 Cmax 及/或約 15 天至 16 天之半衰期 ($t_{½}$)。

【0017】 在此亦提供編碼根據上述任一態樣及實施例中之抗體之經分離核酸、及包含該等核酸的宿主細胞。在一些態樣中，提供產生抗體之方法。該方法可包括培養在此所提供之宿主細胞，以產生抗體。在一些態樣中，該方法進一步包含自宿主細胞回收抗體。在此亦提供為藉由產生抗體之方法所產生之抗體。

【0018】 在另一態樣中，提供一種免疫共軛物，其包含抗體，例如，如上文所述之任一抗體，及細胞毒性劑。在一些實施例中，抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-

H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體為抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序

列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0019】在另一態樣中，提供一種藥學製劑或免疫共軛物，其包含上述態樣及實施例中之任一者之抗體及醫藥上可接受之載劑。在一些實施例中，抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；

CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體為抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一些實施例中，藥學製劑或偶聯物中的抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0020】 在一些態樣中，藥學製劑進一步包含附加治療劑。在一些態樣中，附加治療劑為選自由以下項組成之群組：吡非尼酮 (pirfenidone)、尼達尼布 (nintedanib)、嗎替麥考酚酯 (mycophenylate mofetil)、IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗 (tocilizumab))、抗 CTFG 抗體 (例如 FG-3019)、自分泌運動因子抑制劑、JAK 抑制劑、IL-11 抑制劑、及 PTX2。

【0021】 在此亦提供根據上述任一態樣及實施例之抗體，其用作藥物。在一些實施例中，用作藥物之抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈

CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一些實施例中，用作藥物之抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i)

重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0022】亦提供根據上述態樣及實施例中之任一者之抗體，其用於治療 TGFβ 相關病症。在一些實施例中，用於治療 TGFβ 相關病症之抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，

其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在一些實施例中，用於治療 TGFβ 相關病症之抗體為抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一些實施例中，用於治療 TGFβ 相關病症之抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0023】 在一態樣中，提供根據上述任一態樣及實施例中之抗-TGFβ3 抗體且提供根據上述任一態樣及實施例中之抗-TGFβ2 抗體以組合用於治療 TGFβ 相關病症。在一實施例中，用於該組合中之抗-TGFβ3 抗體包含：(a1) (i) 重鏈

CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在另一實

施例中，抗-TGFβ2 抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。

【0024】 在此亦提供根據上述任一態樣及實施例之抗體，其用以製造用於以下用途之藥物：治療 TGFβ 相關病症、抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成。在一實施例中，用於該藥物之抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺

基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在另一實施例中，用於該藥物之抗體為抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈

CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。在另一態樣中，抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0025】 在一些實施例中，上述用於治療 TGFβ 相關病症之用途及藥物中，TGFβ 相關病症為纖維化。在一些實施例中，纖維化為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛、及/或皮膚之纖維化病狀。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組之肺部纖維化：特發性肺纖維化 (IPF)、特發性肺上葉纖維化 (阿米塔尼病 (Amitani disease))、家族性肺纖維化、肺纖維化(例如繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病為例如類風濕性關節炎、硬皮

症、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或慢性氣喘)、囊性纖維化、非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱原性組織化肺炎 (COP)、漸進型巨塊纖維化、硬皮症/全身性硬化 (SSc，包括侷限性皮膚 (lcSSc) 及瀰漫性皮膚 (dcSSc) 形式及 SSc 相關間質性肺病 (SSc-ILD))、阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎、結締組織疾病相關 ILD (CT-ILD)、過敏性肺炎、肺高血壓、肺結核病、矽塵肺、石棉肺、急性肺損傷、及急性呼吸窘迫 (ARD，包括細菌性肺炎誘發、創傷誘發、及病毒性肺炎誘發、呼吸機誘發、非肺敗血症誘發者)。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組之肝纖維化病狀：肝硬化、先天性肝纖維化、肥胖症、脂肪肝、酒精誘發性肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)、感染-或病毒誘發性肝纖維化(例如慢性 B 及 C 型肝炎病毒感染)、囊性纖維化、自體免疫肝炎、壞死性肝炎、原發性硬化性膽管炎、血色素沈積症、膽道系統病症、及可歸因於感染之肝功能障礙。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組之心臟及/或心包膜的纖維化病狀：心內膜心肌纖維化、心臟異體移植後血管病變 (CAV)、心肌梗塞、心房纖維化、鬱血性心衰竭、動脈硬化、動脈粥樣硬化、血管狹窄、心肌炎、充血性心肌病變、冠狀動脈梗死、靜脈曲張、冠狀動脈狹窄及其他缺血後病狀、及特發性腹膜後纖維化。在一些態樣中，纖維化為腎纖維化病狀，選自由以下項組成之群組：腎小球性腎炎 (包含膜增殖性、瀰漫性增殖性、快速漸進型或硬化性、感染後及慢性形式)、糖尿病性腎小球硬化、局灶節段性腎小球硬化、IgA 腎病變、糖尿病性腎病變、缺血性腎病變、小管間質性腎纖維化、HIV 相關腎病變、膜腎病變、繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎 (例如狼瘡、硬皮症及糖尿病腎小球性腎炎)、特發性膜增殖性腎小球腎炎、系膜增殖性腎小球性腎炎、新月體性腎小球性腎炎、類澱粉變性 (其相對於其他組織尤其影響腎)、自體免疫腎炎、腎小管

間質性纖維化、腎動脈硬化、奧爾波特氏症候群 (Alport's syndrome)、腎病症候群、慢性腎衰竭、慢性腎病、腎小球周圍纖維化/腎小球無腎小管、合併肺尖肺氣腫與基底纖維化症候群 (肺氣腫/纖維化症候群)、腎小球高血壓、腎性纖維化性皮膚病、多囊性腎病、法布裡氏病 (Fabry's disease)、及腎高血壓。在一些態樣中，纖維化為選自由基質重塑性胰臟炎及基質纖維化組成之群組的胰臟纖維化病狀。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組的胃腸道纖維化病狀：克羅恩氏病 (Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、結腸直腸纖維化、絨毛萎縮、隱窩增生、息肉形成、癒合性胃潰瘍、及顯微鏡性結腸炎。在一些態樣中，纖維化為眼睛纖維化病狀，選自由以下項組成之群組：眼纖維化、眼部纖維化、增殖性玻璃體視網膜病變、任何病因之玻璃體視網膜病變、與視網膜功能障礙有關之纖維化、與濕性或乾性黃斑退化有關之纖維化、角膜及結膜結瘢、角膜內皮纖維化、前囊下白內障及後囊混濁、眼睛前段纖維化疾病、角膜基質纖維化 (例如，與角膜混濁有關)、小樑網纖維化 (例如，與青光眼有關)、眼睛後段纖維化疾病、纖維血管結瘢 (例如，在眼睛之視網膜或脈絡膜血管系統中)、視網膜纖維化、視網膜前纖維化、視網膜神經膠質增生、視網膜下纖維化 (例如，與年齡相關性黃斑退化有關)、糖尿病性視網膜病變中之牽引性視網膜脫離伴組織收縮、先天性眼眶纖維化、淚腺纖維化、角膜上皮下纖維化、及格雷夫斯氏眼病 (Grave's ophthalmopathy)。在一些態樣中，纖維化為選自源自脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化例如中風後纖維化之纖維化、杜興氏肌肉營養不良症 (Duchenne muscular dystrophy)、與神經退化性病症諸如，阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease) 或多發性硬化症有關之纖維化、血管再狹窄、子宮纖維化、子宮內膜異位症、卵巢類纖維瘤、佩洛尼氏病 (Peyronie's disease)、多囊性卵巢症候群、關節黏連性脊椎炎中之疾病相關性肺尖纖維化、結瘢、及由微生物感染 (例如細菌、病毒、寄生蟲、真菌) 引起之纖維化。在一

具體實施例中，纖維化為 SSc。在一具體實施例中，纖維化為 IPF。在一具體實施例中，纖維化為慢性阻塞性肺病 (COPD)。在一具體實施例中，纖維化為漸進型纖維化性間質性肺病 (PF-ILD)。在一具體實施例中，PF-ILD 為選自由以下項組成之群組的疾病或病狀：非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱原性組織化肺炎 (COP)、漸進型巨塊纖維化、煤礦工人塵肺病併發症、硬皮症/全身性硬化、阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎、結締組織疾病相關性 ILD (CT-ILD)、及過敏性肺炎。在一具體實施例中，纖維化為肝硬化或慢性肝纖維化。在一具體實施例中，纖維化為胃腸道纖維化。在一具體實施例中，纖維化為眼睛纖維化病狀、源自脊髓損傷、纖維化或中樞神經系統纖維化之纖維化、或與神經退化性病症有關之纖維化。

【0026】 在另一態樣中，提供治療患有 TGFβ 相關病症之受試者的方法。在一些實施例中，該方法包含向有需要之受試者投予有效量之根據上述任一態樣及實施例中的抗體或藥學製劑。在另一態樣中，提供在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成的方法。在一些態樣中，該方法包括向有需要之受試者投予有效量之根據上述任一態樣及實施例中之抗體以在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊及/或抑制新膠原蛋白合成。在一些態樣中，該方法包括向受試者投予附加治療劑。在一些態樣中，附加治療劑為選自由以下項組成之群組：吡非尼酮、尼達尼布、嗎替麥考酚酯、IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗、沙立蘆人單抗 (sarilumab))、抗 CTFG 抗體 (例如 FG-3019)、自分泌運動因子抑制劑及 PTX2。在該等方法之一實施例中，

抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對

之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在該等方法之另一實施例中，抗體為抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。在該等方法之另一實施例中，抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0027】 在上述方法之另一態樣中，該方法可包括向受試者投予有效量之抗-TGFβ3 抗體及有效量之抗-TGFβ2 抗體。在一實施例中，用於該組合中之

抗-TGFβ3 抗體包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含

SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。

【0028】 在治療 TGFβ 相關病症之上述方法之其他實施例中，TGFβ 相關病症可為纖維化。在一些實施例中，纖維化為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛、及/或皮膚之纖維化病狀。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組之肺部纖維化：特發性肺纖維化 (IPF)、特發性肺上葉纖維化 (阿米塔尼病 (Amitani disease))、家族性肺纖維化、肺纖維化(例如繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病為例如類風濕性關節炎、硬皮症、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或慢性氣喘)、囊性纖維化、非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱原性組織化肺炎 (COP)、漸進型巨塊纖維化、硬皮症/全身性硬化 (SSc，包括侷限性皮膚 (lcSSc) 及瀰漫性皮膚 (dcSSc) 形式及

SSc 相關間質性肺病 (SSc-ILD))、阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎、結締組織疾病相關 ILD (CT-ILD)、過敏性肺炎、肺高血壓、肺結核病、矽塵肺、石棉肺、急性肺損傷、及急性呼吸窘迫 (ARD，包括細菌性肺炎誘發、創傷誘發、及病毒性肺炎誘發、呼吸機誘發、非肺敗血症誘發者)。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組之肝纖維化病狀：肝硬化、先天性肝纖維化、肥胖症、脂肪肝、酒精誘發性肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)、感染-或病毒誘發性肝纖維化(例如慢性 B 及 C 型肝炎病毒感染)、囊性纖維化、自體免疫肝炎、壞死性肝炎、原發性硬化性膽管炎、血色素沈積症、膽道系統病症、及可歸因於感染之肝功能障礙。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組之心臟及/或心包膜的纖維化病狀：心內膜心肌纖維化、心臟異體移植後血管病變 (CAV)、心肌梗塞、心房纖維化、鬱血性心衰竭、動脈硬化、動脈粥樣硬化、血管狹窄、心肌炎、充血性心肌病變、冠狀動脈梗死、靜脈曲張、冠狀動脈狹窄及其他缺血後病狀、及特發性腹膜後纖維化。在一些態樣中，纖維化為腎纖維化病狀，選自由以下項組成之群組：腎小球性腎炎 (包含膜增殖性、瀰漫性增殖性、快速漸進型或硬化性、感染後及慢性形式)、糖尿病性腎小球硬化、局灶節段性腎小球硬化、IgA 腎病變、糖尿病性腎病變、缺血性腎病變、小管間質性腎纖維化、HIV 相關腎病變、膜腎病變、繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎 (例如狼瘡、硬皮症及糖尿病腎小球性腎炎)、特發性膜增殖性腎小球腎炎、系膜增殖性腎小球性腎炎、新月體性腎小球性腎炎、類澱粉變性(其相對於其他組織尤其影響腎)、自體免疫腎炎、腎小管間質性纖維化、腎動脈硬化、奧爾波特氏症候群 (Alport's syndrome)、腎病症候群、慢性腎衰竭、慢性腎病、腎小球周圍纖維化/腎小球無腎小管、合併肺尖肺氣腫與基底纖維化症候群 (肺氣腫/纖維化症候群)、腎小球高血壓、腎性纖維化性皮膚病、多囊性腎

病、法布裡氏病 (Fabry's disease)、及腎高血壓。在一些態樣中，纖維化為選自由基質重塑性胰臟炎及基質纖維化組成之群組的胰臟纖維化病狀。在一些態樣中，纖維化為選自由以下項組成之群組的胃腸道纖維化病狀：克羅恩氏病 (Crohn’s disease)、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、結腸直腸纖維化、絨毛萎縮、隱窩增生、息肉形成、癒合性胃潰瘍、及顯微鏡性結腸炎。在一些態樣中，纖維化為眼睛纖維化病狀，選自由以下項組成之群組：眼纖維化、眼部纖維化、增殖性玻璃體視網膜病變、任何病因之玻璃體視網膜病變、與視網膜功能障礙有關之纖維化、與濕性或乾性黃斑退化有關之纖維化、角膜及結膜結瘢、角膜內皮纖維化、前囊下白內障及後囊混濁、眼睛前段纖維化疾病、角膜基質纖維化 (例如，與角膜混濁有關)、小樑網纖維化 (例如，與青光眼有關)、眼睛後段纖維化疾病、纖維血管結瘢 (例如，在眼睛之視網膜或脈絡膜血管系統中)、視網膜纖維化、視網膜前纖維化、視網膜神經膠質增生、視網膜下纖維化 (例如，與年齡相關性黃斑退化有關)、糖尿病性視網膜病變中之牽引性視網膜脫離伴組織收縮、先天性眼眶纖維化、淚腺纖維化、角膜上皮下纖維化、及格雷夫斯氏眼病 (Grave's ophthalmopathy)。在一些態樣中，纖維化為選自源自脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化例如中風後纖維化之纖維化、杜興氏肌肉營養不良症 (Duchenne muscular dystrophy)、與神經退化性病症諸如，阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease) 或多發性硬化症有關之纖維化、血管再狹窄、子宮纖維化、子宮內膜異位症、卵巢類纖維瘤、佩洛尼氏病 (Peyronie's disease)、多囊性卵巢症候群、關節黏連性脊椎炎中之疾病相關性肺尖纖維化、結瘢、及由微生物感染 (例如細菌、病毒、寄生蟲、真菌) 引起之纖維化。在一具體實施例中，纖維化為 SSc。在一具體實施例中，纖維化為 IPF。在一具體實施例中，纖維化為慢性阻塞性肺病 (COPD)。在一具體實施例中，纖維化為漸進型纖維化性間質性肺病 (PF-ILD)。在一具體實施例中，PF-ILD 為選自由以下項組成之

群組的疾病或病狀：非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱原性組織化肺炎 (COP)、漸進型巨塊纖維化、煤礦工人塵肺病併發症、硬皮症/全身性硬化、阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎、結締組織疾病相關性 ILD (CT-ILD)、及過敏性肺炎。在一具體實施例中，纖維化為肝硬化或慢性肝纖維化。在一具體實施例中，該纖維化為胃腸道纖維化，例如腸纖維化，視情況選自由以下項組成之群組：與克羅恩氏病有關之纖維化、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、結腸直腸纖維化、絨毛萎縮、隱窩增生、息肉形成、癒合性胃潰瘍、及顯微鏡性結腸炎。在一具體實施例中，纖維化為眼睛纖維化病狀、源自脊髓損傷、纖維化或中樞神經系統纖維化之纖維化、或與神經退化性病症有關之纖維化。

【0029】 在另一態樣中，在此提供診斷受試者患有 SSc 之方法。在一些實施例中，該方法包括偵測由 PRSS23、PXDN、COL8A1、COL6A3、SERPINE2、TNC、COMP、THBS1、COL11A1、COL1A1、COL5A2、COL1A2、COL4A1、COL4A2、SFRP4、ALPK2、COL5A1、及 TAGLN 組成之 18-基因印記組中之該等基因的表現量，及當該等基因測定的量高於健康對照組或參考基因印記中之基因量時，該受試者診斷為患有 SSc。在一些態樣中，若相對於健康對照組或參考基因印記之表現增加在統計學上具顯著性、視情況相對於健康對照組或參考基因印記至少增加兩倍、或至少增加三倍、或至少增加四倍，則基因量為升高的。在一些態樣中，使用 qPCR 或微陣列或 RNAseq 偵測基因表現量。

【0030】 在另一態樣中，提供監測使用抗-TGFβ2 抗體及/或 抗-TGFβ3 抗體之受試者之治療反應的方法。在一些態樣中，該方法包括測定受試者之樣本中一種或多種 TGFβ 可誘發基因的表現量，選自由 serpine1、col1a1、col1a2、及 col3a1 組成之群組，其中該受試者已投予一次或多次抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體。在一些態樣中，若一種或多種 TGFβ 可誘發基因之表現量相較於

該一種或多種 TGFβ 可誘發基因之治療前量顯著減少，則受試者經測定對使用抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體之治療具有反應，其中視情況該方法進一步包含在一種或多種 TGFβ 可誘發基因之表現量經測定顯著減少時再投予抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體。在一些態樣中，向該受試者投予該抗-TGFβ2 抗體作為單一療法。在一些態樣中，向該受試者投予該抗-TGFβ3 抗體作為單一療法。在一些態樣中，藉由 qPCR 或微陣列分析來測定一種或多種 TGFβ 可誘發基因之表現量。在該方法之一實施例中，抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-

H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在該方法之另一實施例中，抗體為抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。

【0031】 在用途、藥物、以及治療與診斷及監測治療反應之方法之上述態樣及實施例中的任一者中，受試者可為人類 (例如，人類患者)。

【0032】在另一態樣中，提供一種套組，其包含上述任一態樣及實施例中的抗體。在套組之一實施例中，抗體為抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a1) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a2) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(a3) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (a4) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-

L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；或 (b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或 (c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在套組之另一實施例中，抗體為抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體：(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(b) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99% 或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。在一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 胺基酸序列。在套組之另一實施例中，抗體為抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii)

輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【圖式簡單說明】

【0033】

圖 1 顯示具有下列登錄號之人類 TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3 的主要胺基酸序列比對結果：huTGFβ1: XP_011525544.1、huTGFβ2: NP_003229.1、huTGFβ3: ABQ59024.1，其中根據 Shi 等人，*Nature* 474:343 (2011) 來表示 TGFβ1 之域 (α-摺疊及 β 鏈、潛伏套索、緊固體、整聯蛋白結合域、弗林蛋白酶 (furin) 裂解域、及細胞介素)。殘基為自預測 ATG (甲硫胺酸)起始位點開始來編號；Shi 等人之編號始於 α1 螺旋之起點處的 L30。序列下方之黑色箭頭指示受體結合域之起點。為清楚起見，省略針對 TGFβ2 及 TGFβ3 所報告之框移突變、過早種止突變、及剪接位點突變。圖中所顯示之序列分別對應於 SEQ ID NO: 1-3。

圖 2A 顯示在 C57BL6 小鼠中，以單一 1 或 10 mg/kg I.V.及 10 mg/kg I.P.劑量形式給予 6F12 muIgG2a 抗體 (n=3/時間點) 的藥物動力學特徵。

圖 2B 特徵顯示在 C57BL6 小鼠中，以單一 10 mg/kg I.V.劑量形式給予 16C10 muIgG2a、15A7 muIgG2a、18B5 muIgG2a、2A10 muIgG2a 及非結合性抗 gD huIgG1 對照抗體 (n=3/時間點) 的藥物動力學特徵。

圖 2C 顯示在 C57BL6 小鼠中，以單一 1 或 10 mg/kg I.V.及 10 mg/kg I.P.劑量形式給予之 4A11 muIgG2a、及以單一 10 mg/kg I.V.劑量形式給予 6F12 muIgG2a 抗體 (n=3/時間點) 的藥物動力學特徵。

圖 3A 為顯示自 TGFβ 同功型在對照 (n=8) 及 IPF (n=40) 肺之大塊肺生檢組織中之微陣列分析測得之表現量的圖形。該等資料顯示 TGFβ2 及 TGFβ3 (而非 TGFβ1) 在 IPF 中之表現上升。**P < 0.01；**** P <0.0001 (未配對雙尾學生 t 試驗 (Student's t-test))。

圖 3B 為對照及 IPF 肺組織之 pSMAD2/3 免疫組織化學 (IHC) 的影像，其顯示 IPF 肺組織之纖維母細胞病灶中核 pSMAD 染色增加。

圖 4A 為代表 IPF 肺 (n=3，組合)之單細胞 RNAseq 的 t-SNE 圖式，其顯示所標記的多種上皮、間質、及造血細胞譜系的圖示。個別 TGFβ 同功型之表現顯示，TGFβ1 主要廣泛表現於造血及內皮細胞中；TGFβ2 主要表現於上皮細胞中；且 TGFβ3 主要表現於間質細胞中。TGFβ 靶基因之表現顯示 SERPINE1、COL1A1、POSTN、及 COMP 與 TGFβ3 在纖維母細胞及肌纖維母細胞中之表現的高度重疊。SERPINE1 亦與 TGFβ1 在內皮細胞及巨噬球中之表現、及 POSTN 在內皮細胞中的表現重疊。

圖 4B 為 pSMAD3 之雙重 IHC 及 TGFβ3 之原位雜交 (ISH) 的影像，IPF 肺組織之纖維母細胞病灶的多細胞中，顯示 TGFβ3 mRNA 及核 pSMAD3 之共定位。

圖 5A 含有顯示 TGFβ 同功型之表現的圖式，其為參加 FaSScinate 試驗健康對照 (HC) 和全身性硬化 (SSc) 患者，皮膚生檢的微陣列分析於基線所測定的結果。

圖 5B 顯示 TGFβR 信號依賴性皮膚基因表現印記，其藉由比較在經重組 TGFβ1 受體結合域活體外處理之纖維母細胞中所誘發之基因及在 SSc 與對照皮膚生檢中顯著上調的基因而得。選擇在兩種條件中顯著增加之基因作為 SSc 皮膚中之候選 TGFβ 印記。

圖 6A 為顯示圖 5B 中所定義印記之主要組分 1 的圖式，該主要組分為所有印記基因在 SSc 皮膚生檢中的 TGFβR 依賴性基因表現量級之連續變量且與彼等生

檢中的 TGFβ 同功型表現量進行比較而得。「TGFβ-高」及「TGFβ-低」 SSc患者二者之此基因印記的含量皆高於健康對照，且皮膚生檢 TGFβ 基因印記與 TGFβ3 (而非 TGFβ1 或 TGFβ2) 表現高度相關。

圖 6B 為顯示以下各項之表格：如 圖 4C 中所測定 TGFβ 可誘發皮膚基因印記度量與 TGFβ 同功型、 POSTN、及 COMP之皮膚基因表現量之間的關連性；及與 POSTN 及 COMP 蛋白在 FaSScinate 研究中之血清含量的關連性。

圖 6C 為匯總血清骨膜蛋白及 COMP 含量與改善羅德南皮膚分數 (Modified Rodnan Skin Score，MRSS) 之相關性的表格，該改善羅德南皮膚分數為用於 FaSScinate 研究中之全身性皮膚纖維化的臨床指數。

圖 7 含有顯示在 FaSScinate 研究中患者之 MRSS 自基線至48週之變化分佈的圖式，該等患者為根據基線 TGFβ 皮膚基因印記團簇進行分級。PBO：安慰劑；TCZ：托珠單抗治療；Cum Prob：MRSS 變化之累積機率。

圖 8A-F 顯示源自在 i.t.博來黴素 (bleomycin) 施用之後在指示時間時 TGFβ1 (**圖 8A**)、TGFβ2 (**圖 8B**)、TGFβ3 (**圖 8C**)、COL1A1 (**圖 8D**)、Serpine1 (**圖 8E**) 及 Fn1 (**圖 8F**) 之微陣列的表現。TGFβ2、TGFβ3、COL1A1、Serpine1 及 Fn1 遵循類似動力學，其中在博來黴素之後第 7-14 天之間達到峰值。*, $P < 0.05$；**, $P < 0.01$；***, $P < 10^{-3}$；****, $P < 10^{-4}$，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗。資料代表平均值 ± SEM。

圖 9A 為用以評估 TGFβ 抗體之療效之活體內 I.T.博來黴素實驗的示意圖。將單獨小組之動物在第 14 天或第 24 天處死以分別評估峰值 TGFβ2/3 表現期間之肺基因表現或‘纖維化’階段末尾的肺膠原蛋白。在第 9-23 天將氘化飲用水提供至動物以評估在該間隔期間產生之新膠原蛋白部分 (氘化羥基脯胺酸)。

圖 9B 為顯示在預防性投予抗-TGFβ2 及/或 TGFβ3 抗體 (10 mpk, TIW) 下於第 24 天氘化至總羥基脯胺酸之肺部分之含量減少的圖式。每一點代表個別動物。

圖 9C 為顯示在預防性投予抗-TGFβ2 及/或 TGFβ3 抗體 (10 mpk, TIW)下於 i.t. 博來黴素施用之後第14天肺 FN1 基因表現之減少之程度的圖式。**P < 0.01；*** P < 0.001；****P < 0.0001 (單因子 ANOVA 以及鄧奈特氏試驗 (Dunnett's test))。

圖 9D 及**圖 9E** 為顯示以 10 mpk TIW、10 mpk QW、或 2.5 mpk QW 共投予 6F12 及 2A10 (10 mpk, TIW) 或 4A11 對 i.t. 博來黴素後第 24 天之總 (**圖 9D**) 及氘化 (**圖 9E**) 羥基脯胺酸之效應的圖式。使用 10 mpk of 4A11 (QW 與 TIW) 觀察到類似減少，但在 2.5 mpk QW 下之效應有所降低。**P < 0.01；*** P < 0.001；****P < 0.0001 (單因子 ANOVA 以及鄧奈特氏試驗 (Dunnett's test))。

圖 10 為顯示表現 2A10 mAb 之各種人源化變體之嘗試的示意圖。

圖 11 為顯示大部分 h2A10v1 變體在框架及 CDR 精製期間之表現及穩定性之損失的表格。

圖 12 含有大鼠 2A10 抗體及其人源化變體 v1-v4 之輕鏈(上圖)及重鏈(下圖)可變區序列的胺基酸序列比對；圖中所顯示之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 (上圖，序列比對從頂部序列至底部序列)及 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 (下圖，序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 13 含有大鼠 2A10 及人源化 h2A10 v2 變體 v2-v2.9 之輕鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 36 (序列比對從頂

部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 14 含有大鼠 2A10 及人源化 h2A10 v2 變體 v2-v2.9 之重鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 45、及 SEQ ID NO: 46-50 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 15 含有大鼠 2A10 抗體及人源化 v2 變體之輕鏈 (上圖) 及重鏈 (下圖) 可變區序列的胺基酸序列比對；圖中所顯示之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 36 (上圖，序列比對從頂部序列至底部序列) 及 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 45、及 SEQ ID NO: 51-53 (下圖，序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 16 含有大鼠 2A10 抗體及其人源化 v4 變體之輕鏈 (上圖) 及重鏈 (下圖) 可變區序列的胺基酸序列比對；圖中所顯示之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 22 及 SEQ ID NO:56 (上圖，序列比對從頂部序列至底部序列) 及 SEQ ID NO: 23 及 SEQ ID NO: 57 (下圖，序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 17 為顯示在食蟹猴 PK 研究 (n=4/組) 中，於投予 10 mg/kg 之單一 I.V.劑量之後，h2A10v3 及 h2A10v4 之平均 (±SD) 血清濃度的折線圖。

圖 18 含有兔 4A11 mAb 及其人源化變體 v1-v8 之輕鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ

ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 84、及 SEQ ID NO: 84 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 19 含有兔 4A11 及人源化變體 v1-v8 之重鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、及 SEQ ID NO: 83 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 20 含有人源化 4A11 變體 v7-v7.19 之輕鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 89-92、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 101、及 SEQ ID NO: 101 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 21 含有人源化 4A11 變體 v7-v7.19 之重鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 22 含有兔 6F12 抗體及人源化變體 v1-v4 之輕鏈 (上圖) 及重鏈 (下圖) 可變區序列的胺基酸序列比對；圖中所顯示之胺基酸序列為 SEQ ID NO: 24、SEQ ID

NO: 131、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144 (上圖，序列比對從頂部序列至底部序列) 及 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 142 (下圖，序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 23 含有人源化 6F12 v1 變體 v1-v1.9 之輕鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 131、及 SEQ ID NO: 131 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 24 含有人源化 6F12 v1 變體 v1-v1.9 之重鏈可變區的胺基酸序列比對；所顯示序列對應於 SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-141 (序列比對從頂部序列至底部序列)。殘基編號是根據 Kabat；「*」為游標區。將根據 Chothia 或 Kabat 之 CDR 區 (如指示) 加框；突出顯示突變殘基。

圖 25 為 2A10 與人類 TGFβ3 之複合物之晶體結構的影像。

圖 26 為結合至 2A10 之 TGFβ3 的影像，且與 TGFβ1 與 TGFBR1/TGFBR2 之複合物進行比較。其指示，2A10 將立體阻斷 TGFBR2 募集，但可能不阻斷 TGFBR1 募集。

圖 27 為夫蘇木單抗 (fresolimumab) (「freso」，一種泛-TGFβ 抗體) 與 2A10 相比之影像。夫蘇木單抗阻斷 TGFβ3 與 TGFBR1/TGFBR2 二者之結合，但 2A10 因不同結合角而僅阻斷與 TGFBR2 之結合。

圖 28 顯示與 2A10 結合之 TGFβ3 上的抗原決定位。2A10 經由 R394 結合 TGFβ3 之 β 6-β7 「指形體」之尖端處的 β-髮夾。R325 與 K331 之間亦具有極性接觸。

圖 29 顯示與 2A10 結合之 TGFβ3 上的抗原決定位；標記 5.0 Å 內之參與 TGFβ3 與 2A10 之結合的殘基。

圖 30 顯示 2A10 抗體互補位 (殘基編號為根據 Kabat)。TGFβ3 上之 R394 與 2A10 之D50 接觸。

圖 31 顯示 TGFβ3/2A10 抗原決定位及與 TGFβ1 之對比。與 TGFβ3 相比，TGβF1 之表位殘基具有三處變化。P387T、L389V 及 T395K 取代可細微地改變 TGFβ2 之 β-髮夾及 β6-β7 指形體之構形，並且去除一些與 2A10 的有益接觸。

圖 32 顯示 TGFβ3/2A10 抗原決定位及與 TGFβ2 之對比。與 TGFβ3 相比，TGFβ2 之表位殘基具有 4 處變化。TGFβ3 相對於 TGFβ2 之特異性之主要原因可能為基於 R394K 變化，該變化會去除抗原決定位 R394-D50、及 V398I 中之最佳化鹽橋，從而增加了潛在立體衝突。

圖 33 顯示 TGFβ2 與 4A11v2 (左卡通圖) 及 4A11v7 (右卡通圖) 之結合的對比。抗原-抗體複合物極為類似。重鏈在結合時彼此靠近，但第二 Fab 之結合肘角不同。

圖 34 顯示 4A11v2/TGFβ2 與 TGFβ3/受體複合物之對比。4A11v2 並不與 TGFBR1/2 結合位點直接競爭；而為，4A11v2 輕微改變 TGFβ2 之結構，造成指形體「捏合」至一起。此可能為 4A11v2 Fab 之間之立體衝突的結果。

圖 35 顯示與 4A11 結合之 TGFβ2 抗原決定位。TGFβ2 胺基酸序列之位置 E373 (TGFβ2 編號) 處之麩胺酸位於接觸界面的中心。類似於 TGFβ2，TGFβ3 亦在此位置處具有麩胺酸，而 TGFβ1 則具有甘胺酸。

圖 36 含有顯示由 4A11v2 誘發之 TGFβ2 構形變化 (右卡通圖) 及來自夫蘇木單抗 (「freso」) 複合物之 TGFβ2 (左卡通圖) 的卡通圖。TGFβ2 結構中之構形變化可改變傳訊受體結合 TGFβ2 的能力。4A11 亦可藉由結合 TGFβ2 或 TGFβ3 之膜近端側來阻斷膜系連受體的接近。

圖 37 為顯示來自 4A11v2 複合物之 TGFβ2 (左影像)及來自 TGFβR1/TGFβR2 複合物之 TGFβ3 的卡通圖。TGFβ2 結構中之構形變化可改變 TGFBR1 結合於一個單體上的能力。

圖 38 顯示 4A11v2 (左結構) 及 4A11v7 (右結構) 殘基之重鏈的相互作用；兩種結構 中之 VH 框架相互作用皆為互補的。

圖 39 顯示 4A11v2 及 4A11v7 VH 框架對比。在 4A11v2 中，Q81 以高能旋轉異構體形式於不當位置抵靠 R19 堆積。在 4A11v7 中，K81 與 S79 形成弱 H 鍵，因此 v2 框架中之殘基可能具有排斥性，而 v7 殘基則較易被接受。

圖 40 含有繪示單價 (左卡通圖) 及二價 (右卡通圖) 4A11 與 TGFβ2 之結合的卡通圖。

圖 41 為與經編碼 FL-TGFβ1 或 FL-TGFβ3 (野生型或 REG 突變體) 之質體轉染之 293T 細胞一起共培養後，MLEC 報告基因細胞之相對螢光素酶活性的圖形，其中使用或不使用編碼整聯蛋白 αv 及 β6 之質體。**, $P < 0.01$；***, $P < 10^{-3}$；****, $P < 10^{-4}$；NS, $P > 0.05$，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗。

圖 42 為繪示 MLEC 報告基因細胞之上清液 (SN) 中之相對螢光素酶活性的圖形 (量測TGFβ 活性)。自經編碼 FL-TGFβ1、FL-TGFβ2、FL-TGFβ3 或空載體 (對照) 之質體轉染之細胞收集 SN。如所示將上清液酸化 (HCl 處理)。**, $P < 0.01$；***, $P < 10^{-3}$；****, $P < 10^{-4}$；NS, $P > 0.05$，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗。

圖 43A 及 圖 43B 為繪示藉由由 HEK-Blue TGFβ 報告基因細胞釋放之鹼性磷酸酶 (**圖 43A**) 或使用 MLEC 報告基因細胞分析 (相對螢光素酶活性) (**圖 43B**) 評估之 TGFβ 活性的圖形。在 **圖 43A** 中，自經編碼 FL-TGFβ1、FL-TGFβ2、FL-TGFβ3或空載體 (對照) 之質體轉染之 293T 細胞收集上清液 (SN)。在 **圖 43B** 中，自經編碼 FL-TGFβ1、FL-TGFβ3 或空載體 (對照) 之質體轉染之 COS-7 細胞收集 SN。**, $P < 0.01$；***, $P<0.001$；****, $P < 10^{-4}$；NS, $P > 0.05$，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗。實驗進行三重複，數據為平均值 ± SEM。誤差條短於相應符號之大小時不顯示。

圖 44 為繪示藉由 MLEC 報告基因細胞分析評估之 TGFβ 活性 (相對螢光素酶活性) 的圖形。使用編碼各種形式之 FL-TGFβ 及整聯蛋白 αv 及 β6 的質體轉染 293T 細胞。在共培養之後使用 MLEC 報告基因細胞量測TGFβ 活性。所指示之處「Cyto D」，在開始共培養時添加細胞鬆弛素 D (Cytochalasin D) (30μM)。「MLE」為對照。**, $P < 0.01$；***, $P<0.001$；****, $P < 10^{-4}$；NS, $P > 0.05$，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗。

圖 45 為繪示自經編碼野生型或弗林蛋白酶位點突變 FL-TGFβ 蛋白之質體轉染之 293T 細胞收集之上清液中藉由 MLEC 報告基因細胞分析評估之 TGFβ 活性 (相對螢光素酶活性) 的圖形，其顯示在使用突變蛋白時 TGFβ 活性喪失。**, $P < 0.01$；***, $P<0.001$；****, $P < 10^{-4}$；NS, $P > 0.05$，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗。實驗進行三重複，數據為平均值 ± SEM。誤差條短於相應符號之大小時不顯示。

圖 46 為西方墨點法 (Western blot) 之影像，其顯示經重組蛋白或上清液處理之 NHLF 細胞中之 smad2 磷酸化的動力學。作為對照，亦使用來自未轉染細胞之上清液 (SN.ctrl) 或重組 BMP2 將 NHLF 細胞處理 1 小時。為控制不同樣本中之載量，藉由 BCA 量測上清液之蛋白質濃度且在每一泳道中加載 20 μg 蛋白質。

圖 47 為繪示在與一系列濃度之人類 Fc-FL-TGFβ 同功型融合蛋白一起培育之後於 MLEC 報告基因細胞中量測之 TGFβ 活性 (相對螢光素酶活性) 的圖形。「背景」意指不添加融合蛋白。實驗進行三重複，數據為平均值 ± SEM，且誤差條短於相應符號之大小時不顯示。

圖 48 為繪示在與人類 Fc-FL-TGFβ 2 或 Fc-FL-TGFβ3 融合蛋白 (30ng/ml) 及以下同功型特異性抗體一起培育之後於 MLEC 報告基因細胞中量測的 TGFβ活性 (相對螢光素酶活性) 的圖形：19D8 (抗-TGFβ1)；6F12 (抗-TGFβ2)；2A10 (抗-TGFβ3)；及 1D11 (泛-抗-TGFβ)，以 3μg/ml。「背景」意指不添加融合蛋白。「無」意指不添加抗體。實驗進行三重複，數據為平均值 ± SEM，且誤差條短於相應符號之大小時不顯示。

圖 49 為顯示潛伏相關肽 (LAP) 及成熟域 (活性) 之人類 TGFβ 同功型中之主要胺基酸序列相似度 (%) 的表格。

圖 50A、**圖 50B**、及**圖 50C**β 為顯示將在一起培育 TGFβ1、TGFβ2 或 TGFβ3 (自左圖至右圖) 之成熟肽 (1 ng/ml) 與所示系列濃度之人類 Fc-LAP 融合蛋白一起培育後，MLEC 報告基因細胞分析 (TGF 活性) 之滴定曲線的圖形。實驗進行三重複，數據為平均值 ± SEM，且誤差條短於相應符號之大小時不顯示。

圖 51 為顯示基於圖 50 中所顯示滴定曲線之 IC50s 的表格。

圖 52A 及**圖 52B** 為顯示 WT 或 TGF 同功型 CKO 小鼠中之新羥基脯胺酸之百分比 (%) ± (平均值SEM) 的圖形，β 該等百分比量測為新合成膠原之指標。在**圖 52A** 中，n= 5 (每一鹽水組)，n = 20 (WT，博來黴素治療 (「BLM」))，n = 24 隻小鼠β(2.cKO, BLM)；在**圖 52B** 中，n = 7 (WT，鹽水)，n = 14 (WT, BLM)，n = 13β(3.cKO, BLM)及 n= 13β(2/3.cDKO, BLM)；$*P < 0.05$, $***P < 0.001$，此為根據單因子 ANOVA 以及鄧奈特氏試驗。

圖 53A 及圖 53B 為繪示 *Serpine1*、*Fn1* 及 *Col1a1* 之全肺基因表現的條形圖，該全肺基因表現為如藉由定量 RT-PCR 在 I.T.鹽水或博來黴素施用並使用同型對照抗體、抗-TGFβ2 抗體 (6F12) (**圖 53A**) 或抗-TGFβ3 抗體 (2A10) (**圖 53B**) 治療之後 14 天所測定。在**圖 53A** 中，n= 5 (鹽水)，n = 15 (對照、博來黴素 (「BLM」)) 及 n = 14 (6F12, BLM)；在**圖 53B** 中，n= 5 (鹽水)，n = 19 (對照、BLM) 及 n = 20小鼠 (2A10, BLM)。*P < 0.05, **P < 0.01, *** P < 0.001, **** P<0.0001, NS, P>0.05，此為根據單因子 ANOVA 與鄧奈特氏試驗。

圖 53C 繪示如在鹽水 (n = 10) 或博來黴素 (「BLM」) 施用之後第 24 天所測定之新合成膠原含量的 條形圖。使用同型對照 (n = 21)、6F12 及 2A10 之組合 (n = 23)、或抗-TGFβ2/3 抗體 (4A11) 來治療動物。4A11 劑量值分別為較高 (10 mg/kg；3 次/週，n = 23)、中等 (10mg/kg；1 次/週，n = 24)、或較低 (2.5 mg/kg；1 次/週，n = 23)。*P < 0.05, **P < 0.01, *** P < 0.001, **** P<0.0001, NS, P>0.05，此為根據單因子 ANOVA 與鄧奈特氏試驗。

圖 53D 繪示藉由病理學分析所測定之疾病評分的 條形圖。在施用鹽水 (n=5) 或博來黴素 (「BLM」) 並藉由同型對照 (n = 7) 或 4A11 (高劑量，n = 12) 治療之後 24 天收穫小鼠肺。*P < 0.05, **P < 0.01, *** P < 0.001, **** P<0.0001, NS, P>0.05，此為根據單因子 ANOVA 與鄧奈特氏試驗。

圖 53E 含有膠原 III 之免疫組織化學染色的代表性小鼠肺影像。

圖 54A 含有繪示來自具有輕度纖維化 (F0 及 F1) (N = 40) 與嚴重纖維化 (F3 及 F4) (N = 32)之 NASH 患者之肝中 TGFβ 同功型之相對基因表現量的條形圖。

圖 54B 含有顯示小鼠肝中之 TGFβ 同功型之相對基因表現量的點圖式，該等相對基因表現量藉由定量 RT-PCR 在載體或 CCl_4 治療開始之後 6 週所測定；在兩個組中 n = 8。

圖 54C 含有繪示 *Col1a1* 及 *Col3a1* 之肝基因表現的條形圖，該肝基因表現如藉由定量 RT-PCR 在載體或 CCl_4 治療開始之後 6 週所測定；使用同型對照或 4A11 預防性治療動物；在所有組中 n = 8。*, P < 0.05；**, P < 0.01；****, P < 10^{-4}；NS, P > 0.05，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗 (A 及 B)；***P* < 0.01，此為根據 單因子 ANOVA 與鄧奈特氏試驗。

圖 54D 繪示如藉由組織病理學分析所測定之肝病理學分數的條形圖；在載體或 CCl_4 治療之後 6 週收穫小鼠肝；在所有組中 n = 8。*, P < 0.05；**, P < 0.01；****, P < 10^{-4}；NS, P > 0.05，此為根據未配對雙尾學生 *t* 試驗 (A 及 B)；***P* < 0.01，此為根據 單因子 ANOVA 與鄧奈特氏試驗。

圖 55A 顯示藉由 Biacore SPR 測定之抗體 6F12 及 4A11 對人類及小鼠 TGFβ2 之結合親和力 (K_D) 的表格。

圖 55B 含有繪示如使用 MLEC 報告基因細胞所量測之 TGFβ 活性的折線圖。將人類或小鼠 TGFβ2 之成熟肽 (1ng/ml) 與一系列濃度之 6F12 或 4A11 抗體一起培育。將曲線最佳擬合至劑量-反應抑制模型。BKGD (背景)，不添加成熟肽。

圖 56A 用以評估與抗-TGFβ 抗體有關之增強之發炎性反應之結腸炎模型的示意圖。

圖 56B 提供在第 24 天於圖 56A 之結腸炎模型中量測的結腸重量 (克)。在所有組中 N=10，未治療組除外 (n=6)。

圖 56C 提供圖 56A 之結腸炎模型中之發炎性基因的相對表現 (自結腸 RNA 所分析)。如所指之，每一組有 3 至 5 隻小鼠，以進行分析。

圖 56D 匯總在圖 56A 之結腸炎模型中每一組 (3-5/組) 中之剩餘小鼠之固有層中之免疫細胞數量，如藉由流式細胞術使用其表面標記物所測定。

【實施方式】

相關申請的交叉引用

【0034】本申請案主張 2020 年 6 月 26 日提出申請之美國臨時申請案第 63/044,478 號及 2020 年 3 月 19 日提出申請之美國臨時申請案第 62/991,806 號的優先權權益，此處將該些申請案之完整內容納入為本說明書的一部分。

序列表

【0035】本申請包含序列表，該序列表已經以 ASCII 格式以電子方式提交，並以引用方式以其全部內容併入本文。該 ASCII 複本創建於 2021 年 3 月 16 日，命名為 P35791-WO_Sequence_Listing，且大小為 492,334 位元組。

【0036】**I. 界定**

【0037】如本文中所使用，除非另外指示，否則術語「轉形生長因子β」及「TGFβ」可互換使用且指來自任一脊椎動物來源 (包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 及齧齒類動物 (例如小鼠及大鼠)) 之任一天然 TGFβ 同功型。該術語涵蓋「全長」未處理 TGFβ 以及在細胞中經處理所產生之任何形式的 TGFβ。該術語亦涵蓋 TGFβ 之天然變體，例如剪接變體或等位基因變體。TGFβ 同功型具有前身形式 (不成熟) 及成熟形式。潛伏相關肽 (如圖 1 中所顯示) 為由弗林蛋白酶在細胞內所裂解且與受體結合域形成非共價相互作用。此複合物自細胞分泌出來，其單獨存在或經由潛伏相關肽共價結合至'環境'分子 (例如 GARP、LRRC33、或潛伏 TGFβ結合蛋白 (LTBP)1-4)。LAP及受體結合域之複合物稱為小潛伏複合物 (SLC) 且 LAP、受體結合域、及環境分子之複合物稱為大潛伏複合物 (LLC)。

【0038】TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3 之胺基酸序列如下：

人 TGFβ1

MPPSGLRLLPLLLPLLWLLVLTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIE AIRGQILSKLRLASPPSQGEVPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPE PEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIYMFFNTSELREAVPEPV LLSRAELRLLRLKLKVEQHVELYQKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSPEWLS FDVTGVVRQWLSRGGEIEGFRLSAHCSCDSRDNTLQVDINGFTTGRRGD LATIHGMNRPFLLLMATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCV RQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCLGPCPYIWSLDTQYSKVLALYN QHNPGASAAPCCVPQALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSCKCS (SEQ ID NO: 1)。

人 TGFβ2

MHYCVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLDMDQFMRKRIEAIRGQILSK LKLTSPPEDYPEPEEVPPEVISIYNSTRDLLQEKASRRAAACERERSDEEY YAKEVYKIDMPPFFPSENAIPPTFYRPYFRIVRFDVSAMEKNASNLVKAEF RVFRLQNPKARVPEQRIELYQILKSKDLTSPTQRYIDSKVVKTRAEGEWL SFDVTDAVHEWLHHKDRNLGFKISLHCPCCTFVPSNNYIIPNKSEELEARF AGIDGTSTYTSGDQKTIKSTRKKNSGKTPHLLLMLLPSYRLESQQTNRRK KRALDAAYCFRNVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEPKGYNANFCAG ACPYLWSSDTQHSRVLSLYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKI EQLSNMIVKSCKCS (SEQ ID NO: 2)。

人 TGFβ3

MKMHLQRALVVLALLNFATVSLSLSTCTTLDFGHIKKKRVEAIRGQI LSKLRLTSPPEPTVMTHVPYQVLALYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTE SEYYAKEIHKFDMIQGLAEHNELAVCPKGITSKVFRFNVSSVEKNRTNLF RAEFRVLRVPNPSSKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAE

WLSFDVTDTVREWLLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIK FKGVDNEDDHGRGDLGRLKKQKDHHNPHLILMMIPPHRLDNPGQGGQR KKRALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQDLGWKWVHEPKGYYANFCS GPCPYLRSADTTHSTVLGLYNTLNPEASASPCCVPQDLEPLTILYYVGRTP KVEQLSNMVVKSCKCS (SEQ ID NO: 3)。

【0039】除非另外指示，否則本文所用之術語「TGFβ1」指來自任何脊椎動物來源 (包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 及嚙齒類動物 (例如小鼠及大鼠)) 之任何天然 TGFβ1。術語涵蓋「全長」未經加工的 TGFβ1 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 TGFβ1。該術語亦涵蓋天然生成之 TGFβ1 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。實例性人類 TGFβ1 之胺基酸序列顯示於圖 1 中 (SEQ ID NO: 1)。

【0040】除非另外指示，否則本文所用之術語「TGFβ2」指來自任何脊椎動物來源 (包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 及嚙齒類動物 (例如小鼠及大鼠)) 之任何天然 TGFβ2。術語涵蓋「全長」未經加工的 TGFβ2 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 TGFβ2。該術語亦涵蓋天然生成之 TGFβ2 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。實例性人類 TGFβ2 之胺基酸序列顯示於 圖 1中 (SEQ ID NO: 2)。

【0041】除非另外指示，否則本文所用之術語「TGFβ3」指來自任何脊椎動物來源 (包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 及嚙齒類動物 (例如小鼠及大鼠)) 之任何天然 TGFβ3。術語涵蓋「全長」未經加工的 TGFβ3 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 TGFβ3。該術語亦涵蓋天然生成之 TGFβ3 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。實例性人類 TGFβ3 之胺基酸序列顯示於 圖 1中 (SEQ ID NO: 3)。

【0042】如本文中所使用，術語「TGFβ」意指如上文所述之 TGFβ 同功型 TGFβ1、TGFβ2 及 TGFβ3 中之任一者、兩者或所有三者。

【0043】如本文中所使用，術語「特異性結合」及「特異性結合至」指抗體選擇性或優先性結合至其靶抗原。較佳地，對抗原之結合親和力 K_D 值為 10^{-9} mol/l 或更低 (例如 10^{-10} mol/l)，較佳地 K_D 值為 10^{-10} mol/l 或更低 (例如 10^{-12} mol/l)。使用標準結合分析 (例如表面電漿共振技術 (BIACORE®)) 來測定結合親和力。

【0044】如本文中所使用，術語「抗-TGFβ 抗體」意指特異性結合至一種或多種 TGFβ 同功型之抗體。因此，如本文中所使用，術語「抗-TGFβ3 抗體」指特異性結合至 TGFβ3 之單特異性抗體；術語「抗-TGFβ2 抗體」指特異性結合至 TGFβ2 (例如人類 TGFβ2) 之單特異性抗體；術語「抗-TGFβ2/3 抗體」指特異性結合至 TGFβ2 (例如人類 TGFβ2) 及 TGFβ3 (例如人類 TGFβ3) 之雙特異性抗體；術語「抗-TGFβ1 抗體」指特異性結合至 TGFβ1 (例如人類 TGFβ1) 之單特異性抗體；且術語「泛特異性 TGFβ 抗體」指結合至所有三種 TGFβ 同功型 (TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3，例如人類 TGFβ1、TGFβ2 及 TGFβ3)) 之抗體。本文所闡述對某些 TGFβ 同功型為單-或雙特異性之抗-TGFβ 抗體亦在本文中稱為「同功型選擇性抗-TGFβ 抗體」。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ1 抗體、抗-TGFβ2 抗體、抗-TGFβ2/3 抗體、或抗-TGFβ3 抗體) 與該抗體之非特異性 TGFβ同功型之結合程度小於抗體與其靶 TGFβ 同功型之結合的約 10%，如 (例如) 藉由放射性免疫分析 (RIA) 或表面電漿共振 (SPR) 所量測。在另一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體與該抗體之非特異性 TGFβ 同功型之結合程度小於該抗體與其靶 TGFβ 同功型之結合的約 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、或較佳地小於約 1%，如 (例如) 藉由 RIA 或 SPR 所量測。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體為

能夠以足夠親和力結合該抗體之特異性 TGFβ 同功型的抗體，從而該抗體可用作靶向 TGFβ 同功型之診斷劑及/或治療劑。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體與非相關蛋白質之結合程度為小於同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之結合的約 10%、或小於約 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、或較佳地小於約 1%，如所(例如)藉由放射性免疫分析 (RIA) 所量測。在某些實施例中，抗-TGFβ 抗體與其靶 TGFβ 同功型的解離常數 (K_D) 為 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在一較佳實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體具有 ≤ 250 μM 之 K_D。

【0045】 如本文中所使用，關於本文所闡述同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之術語「選擇性中和」及其語法變化形式意指，該抗體特異性結合至且中和該抗體之選擇性同功型，但並不中和其他同功型。因此，舉例而言，選擇性中和 TGFβ1 之抗-TGFβ1 抗體並不中和 TGFβ2 或 TGFβ3；選擇性中和 TGFβ2 之抗-TGFβ2 抗體並不中和 TGFβ1 或 TGFβ3；選擇性中和 TGFβ3 之抗-TGFβ3 抗體並不中和 TGFβ1 或 TGFβ2；選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之抗-TGFβ2/3 抗體並不中和 TGFβ1。在某些實施例中，如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體特異性結合至 TGFβ 同功型中在不同物種中保守的抗原決定位。在一些實施例中，可在活體外抑制分析 (例如下文所述之基於細胞之抑制 TGFβ 分析) 中測定抗體 (例如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體) 選擇性中和一種或多種 TGFβ 同功型的能力。

【0046】 如本文中所使用，「TGFBR」 意指 TGFβ 受體。所有三種 TGFβ 同功型之二聚體受體結合域皆結合至 TGFBR1 及 TGFBR2 的異源二聚體受體複合物對；四聚體受體複合物則經由TGFBR1 (亦稱為 ALK5) 之受體酪胺酸激酶 (RTK) 活性激活細胞內傳訊 (Weiss 等人，*Wiley Interdiscip.Rev.*

Dev.Biol. 2:47-63 (2013))。在典型 TGFBR 傳訊中，ALK5 使 SMAD2 及 SMAD3 磷酸化，後兩者然後與 SMAD4 締合，易位至細胞核中，且引導基因轉錄。Smad 複合物會激活肌纖維母細胞基因 (包括 αSMA、鈣調理蛋白及膠原) 之轉錄 (Usuki 等人，*J. Nippon Med. Sch.*79:46-59 (2012)；Carthy 等人，*PloS one* 6:e19809 (2011)；及 Gu 等人，*Acta Pharmacol. Sin.*28:382-391 (2007))。其他非 SMAD 依賴性傳訊路徑，可被 TGFβ 在某些背景 (包括 MAP 激酶、AKT、JAK-STAT、及 NFκB) 下所激活化。生物化學及結構研究已顯示，TGFβ-TGFβR 傳訊複合物之組合體可具有細微的同功型特異性差異：TGFβ1 及 TGFβ3 較強烈地結合至 TGFβR2 且在與 TGFβR2 複合時僅與 TGFβR1 形成強相互作用，而 TGFβ2 僅較弱地結合至 TGFBR1 及 TGFBR2，且親合力可驅動完全複合物形成 (Radaev JBC 2009；285, 14806-14814)。TGFβ1 及 TGFβ2 以促進結合至 TGFBR1 及 TGFBR2 之「閉合」結構結晶，而 TGFβ3 可採用呈晶體形式之類似「閉合」或低序「開放」結構，此可使得配體-受體複合物之組裝親合力有所不同 (Hinck, A.P.等人，2016; Cold Spring Harb Perspect Biol doi: 10.1101/cshperspect.a02210)。另外，TGFBR3 (β聚醣，一種非傳訊受體)可促進 TGFβ2 結合至 TGFβR1/2 複合物，但似乎並不在 TGFβ1 或 TGFβ3 受體結合中發揮類似作用 (del Re, JBC 2004；279, 22765-22772)。儘管在大部分 T 細胞(包括內皮細胞)中 TGFβ 經由 TGFBR1/2 複合物來傳訊，但在內皮細胞中 TGFβ1 及 TGFβ3 亦可經由 TGFBR2/ALK1 複合物傳訊且由 內皮醣蛋白促進，此有助於 SMAD1/5 依賴性血管內皮增殖及血管生成 (EMBO J. 2004 Oct 13;23(20):4018-28)。最後，儘管傳訊複合物之組裝具有該等差異，但 TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3 之重組受體結合域皆能夠在基於細胞之活體外分析中誘發類似程度的 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊。因此，內源性 TGFβ 同功型活性之任何

生物差異源於其表現模式及自 SLC 或 LLC 之釋放機制之差異的可能性大於其受體結合域差異。

【0047】 如本文中所使用，關於本文所闡述同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之術語「中和」及其語法變化形式意指，該抗體在可量測程度上抑制其靶 TGFβ 同功型誘發經由 TGFBR 複合物之傳訊。

【0048】 如本文中所使用，關於抗-TGFβ 抗體之抗原結合域之術語「直接接觸」及其語法變化意指，該抗原結合域位於其相應抗原決定位中之胺基酸殘基的 15-8、8、8-5 埃內、或較佳地 5 埃內。

【0049】 「TGFβ 病症」或「TGFβ 相關病症」指受益於使用本文所提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之治療的任何病症、疾病、或病症。此術語包括慢性及急性病症或疾病，包括使哺乳動物易患所論述病症之彼等病理學病狀。本文欲治療病症包括特徵在於細胞外基質堆積之疾病、由循環 TGFβ 或在局部位點處活化之 TGFβ (包括一種或多種 TGFβ 同功型) 引起之疾病、因內源性 TGFβ 產生導致由免疫系統抑制引起之病狀、源自嚴重損傷、燒傷、及疾病 (例如病毒或細菌感染) 引起的急性免疫缺陷、由 TGFβ 產生或過度產生所致之多器官全身性病況、及產生 TGFβ 之腫瘤。

【0050】 如本文中所使用，術語「纖維化」、「纖維化病狀 (fibrosis condition)」及「纖維化病狀 (fibrotic condition)」 具有相同含義。在某些實施例中，纖維化病狀為由纖維化刺激因子介導者。實例性纖維化刺激因子包括 (但不限於) TGFβ、內皮素、乳酸 (經由乳酸去氫酶)、IL-1、Thy-1 (CD90)、結締組織生長因子 (「CTGF」) 及其組合。在某些實施例中，纖維化病狀為由 TGFβ 介導者。在某些實施例中，纖維化病狀為由 TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3 中之一者或多者介導者。在某些實施例中，纖維化病狀為由 TGFβ2 及 TGFβ3 中之一者或兩者介導者。在某些實施例中，纖維化病狀為由 TGFβ2 介導者。在某些

實施例中，纖維化病狀為由 TGFβ3 介導者。實例性纖維化病狀更詳細地闡述於下文中。

【0051】「全身性硬化」(SSc) 或「硬皮症」為一種複雜之異質疾病，其主要特徵在於皮膚及組織纖維化、血管變化、及對抗各種細胞抗原之自體抗體。全身性硬化之臨床表現可自皮膚有限的牽連延伸至嚴重內部器官功能障礙。內臟器官病變為造成此疾病發病的主要因素，其中最常牽連腎、食管、心臟、及肺。在公認 SSc 分類中存在以下兩大子組：侷限性皮膚 SSc (lcSSc) 及瀰漫性皮膚 SSc (dcSSc)。Gabrielli 等人，Mechanisms of disease.Scleroderma.*N Engl J Med* 360:1989–2003 (2009)。在一實施例中，根據美國風濕病學會 (American College of Rheumatology) (先前之美國風濕病協會 (American Rheumatism Association)) 準則來對全身性硬化患者進行分類，該準則基於以下各項來對全身性硬皮症進行分類：主要準則：瀰慢性 (軀幹) 硬化 (皮膚緊致、變厚、及非-非凹陷性硬結)；及次要準則：(1) 指端硬化 (僅手指及/或腳趾)，(2) 手指凹陷性疤痕或手指墊物質損失 (指腹損失)，及 (3) 雙側基底肺纖維化，其中全身性硬化患者應滿足主要準則或三個次要準則中之兩者。參見 Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association, Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma).*Arthritis Rheum* 23:581–90 (1980)。

【0052】如本文中所使用，慢性阻塞性肺病 (「COPD」) 為涵蓋性術語，用於闡述通常特徵為氣流阻塞或限制之呼吸道疾病群組。此病狀亦可見於術語慢性阻塞性呼吸病 (CORD)、慢性阻塞性氣道病 (COAD)、慢性阻塞性肺病 (COLD)、或慢性氣道限制 (CAL) 等術語。如本文中所使用，術語 COPD 意指涵蓋所有該等提及項。COPD 之臨床過程之特徵在於慢性失能，且在冬季期間

較常以間歇性、急性加重方式發生。COPD 之急性加重可定義為患者之症狀自其正常穩定狀態持續惡化而超過正常日常變化，且在發作時即為急性。在發生急性加重時，其通常表現為痰液產生增加、濃痰增多、痰色改變、咳嗽增加、上氣道症狀(例如感冒及喉嚨痛)、喘息增加、胸悶、運動耐力下降、疲勞增加、流體滯留、急性意識模糊、及呼吸困難惡化。儘管感染性病因造成大部分加重，但暴露過敏原、污染物、或吸入之刺激物亦可發揮作用。已知引起 COPD 急性加重之感染劑包括：鼻病毒、流行性感冒病毒、副流行性感冒病毒、冠狀病毒、腺病毒、呼吸道融合病毒、肺炎披衣菌 (Chlamydia pneumoniae)、流感嗜血桿菌 (Haemophilus influenzae)、肺炎鏈球菌 (Streptococcus pneumoniae)、卡他莫拉菌 (Moraxella catarrhalis)、金黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)、肺炎支原體 (Mycloplasma pneumoniae)、及銅綠假單胞菌 (Pseudomonas aeruginosa)。已知引起急性加重之污染物包括二氧化氮、微粒、二氧化硫、及臭氧。儘管已知該等病因，在高達 30% 之經診斷 COPD 加重病例中，加重之確切病因未能鑑定出。全球慢性阻塞性肺病倡議 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，GOLD) 將 COPD 定義為特徵在於氣流限制不能完全逆轉之疾病狀態。氣流限制通常為漸進型且與肺對有害顆粒或氣體之異常發炎性反應有關。美國胸科協會 (American Thoracic Society，ATS) 將 COPD 定義為涉及漸進型慢性氣流阻塞(因慢性支氣管炎、肺氣腫、或二者)之疾病過程。慢性支氣管炎在臨床上定義為在至少連續兩年期間於至少三個月的大部分時間內出現過多之咳嗽及痰液。肺氣腫之特徵在於源自肺組織破壞及氣隙擴大的慢性呼吸困難(呼吸短促)。術語 COPD 通常所涵蓋之另一病狀為支氣管擴張症，其為由黏液累積及阻斷引起之呼吸道異常伸展及擴大。在該等情況下，弱化之呼吸道可形成結瘢及變形，從而累積更多黏液及細菌而產生感染及氣道阻塞之循環。

【0053】如本文中所使用，術語「ILD」指間質性肺病。間質性肺病包括超過 200 多種肺病及呼吸疾病之龐大且多樣的群組，其特徵在於肺間質，即，肺氣囊之間之組織及空間的發炎及纖維化 (例如參見 du Bois, Nat. Rev. Drug Discov.2010, 9, 129-140)。在「漸進型纖維化性間質性肺病 (PF-ILD)」中，纖維化性 ILD 中之肺損傷反應包括纖維化發展，該發展變得漸進、自我持續且獨立於原始臨床關聯或觸發因素。

【0054】如本文中所使用，術語「特發性肺纖維化」及「IPF」指特徵在於肺實質之漸進型間質性纖維化的限制性肺病，其在美國影響大約 100,000 名患者 (Raghu等人，Am J Respir Crit Care Med 174:810-816 (2006))。與 IPF 有關之此間質性纖維化導致逐漸損失肺功能，從而在大部分患者中因呼吸衰竭而死亡。自診斷時開始之中值存活期為 2-3 年 (Raghu 等人，Am J Respir Crit Care Med 183:788-824 (2011))。IPF 之病因以及關鍵分子及病理生理學驅動因素尚未獲知。在一些實施例中，藉由在藉由手術生檢獲得之肺組織之組織病理學評估中發現尋常性間質性肺炎 (UIP) 來證實 IPF 診斷。IPF 之診斷準則已為人所知。Ryu 等人 (1998) Mayo Clin. Proc. 73:1085-1101。

【0055】如本文中所使用，「胃腸道纖維化」指包括 (例如) 口腔、食管、胃、小腸、大腸、及肛門之胃腸道之纖維化。「胃腸道纖維化」由此包括腸纖維化。「腸纖維化」為發炎性腸病 (IBD) 之常見併發症，且通常定義為疤痕組織過量累積於腸壁中。腸纖維化可發生於兩種形式之 IBD 中：潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病 (Crohn's disease)。「胃腸道纖維化」包括 (但不限於) 與克羅恩氏病有關之纖維化、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、結腸直腸纖維化、絨毛萎縮、隱窩增生、息肉形成、癒合性胃潰瘍、及顯微鏡性結腸炎。

【0056】如本文中所使用，「監測疾病進展」指以連續時間間隔評估受試者 (例如患有 TGFβ 相關病症之受試者，例如使用如本文其他處所述之抗-

TGFβ 抗體進行治療之受試者) 以測定疾病症狀是否已惡化、穩定或改善 (亦即變得較不嚴重)。舉例而言，在某些情況下，監測受試者中之纖維化 (例如 SSc 或 IPF、或其他纖維化) 進展可包括監測下文表 2 中所闡述 18 基因 TGFβ 印記組之變化、整體反應率、反應持續時間、生活品質、疾病標記物之表現及/或活性 (例如某些其他基因及/或蛋白質之表現)、或本技術領域已知之其他準則。可採用用以監測 TGFβ 相關病症患者之疾病進展的其他方式，包括 (例如) 經由成像技術量測治療反應，該方式更詳細地闡述於本文其他處。

【0057】 如本文中所使用，術語「監測治療進展」或「監測治療反應」可互換使用且指在治療期間或治療後以連續時間間隔評估受試者 (例如患有 TGFβ 相關病症之受試者，例如使用如本文其他處所述之抗-TGFβ 抗體進行治療之受試者) 以測定疾病症狀是否已因治療而惡化、穩定或改善 (亦即變得較不嚴重)。舉例而言，可使用與用於監測疾病進展之彼等準則相同之標準來監測受試者 (例如已經或正在接受免疫治療劑治療 (例如但不限於本文所述之抗-TGFβ 抗體) 之受試者) 的治療進展。

【0058】 如本文中所使用，術語「偵測」包括任何偵測方式，包括直接及間接偵測。

【0059】 如本文中所使用，術語「診斷」在本文中用於指鑑定分子或病理學狀態、疾病或病狀或加以分類。舉例而言，「診斷」可指鑑定特定類型之纖維化(例如 SSc、IPF 等)或其他 TGFβ 介導之病症。「診斷」亦可指 (例如) 根據組織病理學或放射學準則或根據分子特徵對特定亞型之纖維化病狀進行分類 (例如特徵在於表現特定基因或由該等基因編碼之蛋白質中之一者或組合的亞型)。

【0060】 術語「預後」在本文中用於指預測隨時間之存活可能性以及一種或多種可歸因於 TGFβ 之疾病症狀隨時間的惡化。

【0061】如本文中所使用，「對照受試者」指尚未診斷為患有所關注疾病或病狀 (例如纖維化，例如 IPF、SSc 等) 且不具有任何與該疾病或病狀有關之體徵或症狀的健康受試者。

【0062】本文所用之術語「樣本」指獲自或衍生自所關注受試者之組合物，其包含 (例如) 基於物理、生物化學、化學及/或生理特性來表徵及/或鑑定之細胞及/或其他分子實體。舉例而言，片語「疾病樣本」及其變化形式指獲自預計或已知含有擬表徵之細胞及/或分子實體之所關注受試者的任何樣本。

【0063】「組織」或「細胞樣本」意指獲自受試者或患者之組織之類似細胞的集合體。組織或細胞樣本之來源可為來自新鮮、冷凍及/或保藏器官或組織樣本或生檢或抽吸液之實體組織；血液或任何血液組分；體液，例如腦脊髓液、羊水、腹膜液、或間隙液；來自受試者懷孕或發育之任何時間的細胞。組織樣本亦可為原代或經培養細胞或細胞系。視情況，組織或細胞樣本為自疾病組織/器官獲得。組織樣本可含有在自然界中不與組織自然混合之化合物，例如防腐劑、抗凝血劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或諸如此類。本文所用之「參考樣本」、「參考細胞」、「參考組織」、「對照樣本」、「對照細胞」、或「對照組織」指自已知來源獲得、或據信並未受使用本發明之方法或組合物鑑定之疾病或病狀影響的樣本、細胞或組織。在一實施例中，參考樣本、參考細胞、參考組織、對照樣本、對照細胞、或對照組織為自使用本發明之組合物或方法鑑定疾病或病狀之同一受試者或患者之身體的健康部分所獲得。在一實施例中，參考樣本、參考細胞、參考組織、對照樣本、對照細胞、或對照組織為自並非使用本發明之組合物或方法鑑定疾病或病狀之同一受試者或患者之身體的健康部分所獲得。

【0064】如本文中所使用，術語「基因印記」可與「基因表現印記」互換使用且指其表現具有以下特徵之基因中的一者或組合：指示受試者或自受試

者分離之組織或其他樣本具有高 TGFβ 活性；及/或指示受試者可能受益於使用特徵在於某些分子、病理學、組織學、放射學及/或臨床特徵之 TGFβ 同功型之抑制劑的治療。在某些實施例中，一種或多種包含基因印記之基因之表現高於對照受試者中的表現。

【0065】 如本文中所使用，術語「表現量升高」或「含量升高」指 mRNA或蛋白質在受試者 (例如懷疑患有或診斷為患有 TGFβ 相關病症 (例如纖維化，例如 IPF、COPD、PF-ILD (例如 SSc)、肝纖維化 (例如肝硬化或慢性肝纖維化)) 之受試者 (例如患者)) 中之表現大於在對照(例如一或多個未患有 TGFβ 相關病症之個體) 中的表現。

【0066】 「受體人框架 (acceptor human framework)」為本文中之目的是如下述定義的衍生自人免疫球蛋白框架或人共有框架、包含輕鏈可變域 (VL) 框架或重鏈可變域 (VH) 框架的胺基酸序列之框架。「衍生自 (derived from)」人免疫球蛋白框架或人共有框架的受體人框架可包含與此等為相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列的變更。在一些實施例中，胺基酸變化數為 10 或更少、9 或更少、8 或更少、7 或更少、6 或更少、5 或更少、4 或更少、3 或更少、或 2 或更少。在一些實施例中，VL 受體人類框架與 VL 人類免疫球蛋白框架序列或人類共同框架序列的序列相同。

【0067】 「親和力」係指分子 (例如抗體) 之單一結合位點與其結合搭配物 (例如抗原) 之間的非共價交互作用總和的強度。除非另有說明，否則如本文中所使用的「結合親和力 (binding affinity)」係指反映結合對成員 (例如抗體及抗原) 之間 1:1 交互作用之內在結合親和力。分子 X 對於其搭配物 Y 之親和力通常可藉由解離常數 (K_D) 來表示。可以藉由本領域已知的常規方法測量親和力，包括彼等本文所述之方法。下面描述了用於測量結合親和力的具體的說明性和示例性實施例。

【0068】術語「親和力成熟」之抗體是指在一或多個互補決定區 (HVR) 中具有一種或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親本抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0069】本文中之術語「抗體」以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、及抗體片段，只要其顯示出期望抗原結合活性即可。

【0070】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、二價抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(例如 scFv)及自抗原片段形成的多特異性抗體。

【0071】與參考抗體「結合至相同抗原決定位之抗體」指將參考抗體在競爭分析中與其抗原之結合阻斷 50% 或更多的抗體，且反之，參考抗體將該抗體在競爭分析中與其抗原之結合阻斷 50% 或更多。本文提供例示性競爭檢定。

【0072】術語「嵌合」抗體指其中重鏈及/或輕鏈之一部分衍生自特定來源或物種而重鏈及/或輕鏈之其餘部分衍生自不同來源或物種的抗體。

【0073】抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG、及 IgM，且彼等中的幾種可進一步分為次類 (同型 (isotype))，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1、及 IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0074】本文所用之術語「細胞毒性劑」指抑制或防止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞之物質。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 及 Lu 之放射性同位素)；化學治療劑或藥物(例如胺甲蝶呤 (methotrexate)、阿黴素 (adriamicin)、長春花生物鹼 (vinca alkaloid) (長春新鹼 (vincristine)、長春鹼 (vinblastine)、依

託泊苷 (etoposide))、多柔比星 (doxorubicin)、黴法蘭 (melphalan)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、氯芥苯丁酸 (chlorambucil)、道諾黴素 (daunorubicin) 或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，例如核酸酶；抗生素；毒素，例如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源之酶促活性毒素，包括其片段及/或變體；及下文所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0075】「效應功能 (effector function)」，係指歸因於抗體的 Fc 區域的那些生物活性，其隨抗體同種型而變化。抗體效應功能的實例包括：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性 (CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC)；吞噬作用；下調細胞表面受體（例如，B 細胞受體）；及 B 細胞活化。

【0076】藥劑 (例如藥學製劑) 之「治療有效量」指在所需之劑量及時間段內有效達成期望治療或預防結果的量。

【0077】術語「治療有效量」指(例如)免疫治療劑(例如本文其他處所述之免疫治療劑)有效「治療」受試者(例如哺乳動物，例如人類)之疾病或病症的量。

【0078】如本文中所使用，「托珠單抗」為結合至人類介白素-6受體 (IL-6R) 之重組人源化單株抗體。其為具有形成兩個抗原結合位點之兩條重鏈及兩條輕鏈的 IgG1κ (γ 1,κ) 抗體。在一較佳實施例中，托珠單抗之輕鏈及重鏈胺基酸序列分別包含 SEQ ID NO.187 及 188。

【0079】本文中的術語「Fc 域」或「Fc 區域」，用於定義包含至少一部分恆定區的免疫球蛋白重鏈的 C 端區域。該術語包括天然序列 Fc 區域和可變 Fc 區域。在一實施例中，人類 IgG 重鏈 Fc 區自 Cys226 或 Pro230 延伸至重鏈之羧基末端。然而，Fc 區域的 C 端離胺酸 (Lys447) 可以存在或可以不存在。除非本文另有說明，否則 Fc 區域或恆定區中胺基酸殘基之編號根據 EU 編號系

統 (也稱為 EU 指數) 進行，如 Kabat 等人所述 (*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991) (另見上文)。

【0080】「框架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0081】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構或具有含有如本文中所定義的 Fc 區域的重鏈之抗體。

【0082】術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且指已向其中引入外源性核酸之細胞，包括該等細胞之子代。宿主細胞包括「轉化子」和「轉化細胞」，其包括原代轉化細胞及由其衍生的子代細胞，而與傳代次數無關。子代細胞之核酸含量可能與親代細胞不完全相同，但可能含有突變。本文中包括具有與原始轉化細胞中篩選或選擇的功能或生物學活性相同的功能或生物學活性的突變子代細胞。

【0083】「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義具體而言排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。

【0084】「人共有框架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 框架序列中最常見的胺基酸殘基的框架。通常，系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列來源於可變域序列的亞組。通常，序列的亞組是如 Kabat 等人在 *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (第 5 版，NIH Publication 91-3242，Bethesda

MD (1991)，第 1-3 卷) 中所述之亞組。在一實施例中，對於 VL 而言，亞組為如 Kabat 等人*在上述文獻中*所述之亞組 κ I。在一實施例中，對於 VH 而言，亞組為如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 III。

【0085】「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 HVR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 可變域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0086】如本申請所用，術語「高度可變區」或「HVR」是指抗體可變域的每個區域，該區域在序列中是個高度變異的（「互補性決定區」或「CDR」）和/或形成結構上定義的環（「高度可變環」）和/或包含抗原接觸殘基（「抗原接觸處」）。通常，抗體包含六個 HVR (例如 CDR)：三個在 VH 中 (H1、H2、H3)，且三個在 VL 中 (L1、L2、L3)。在本文中，例示性 HVR 包括：

(a) 超變環，其存在於胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、及 96-101 (H3) 處 (Chothia 及 Lesk，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；

(b) CDR，其存在於胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、及 95-102 (H3) 處 (Kabat 等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda, MD (1991))；

(c) 抗原觸點，其存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及 93-101 (H3) 處 (MacCallum 等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b) 及/或 (c) 之組合，包括 HVR 胺基酸殘基 46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、及 94-102 (H3)。

【0087】 在一實施例中，HVR 殘基包含彼等在圖 12-16 及 18-24 或本說明書中其他處所鑑定者。

【0088】 除非另有說明，否則可變域中之 HVR 殘基及其他殘基 (例如 FR 殘基) 在本文中係根據 Kabat 等人 (同前述) 編號。

【0089】 「免疫複合體」是與一個或多個異源分子複合之抗體，其包括但不限於細胞毒性劑。

【0090】 「個體」或「受試者」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養的動物 (例如牛、綿羊、貓、狗和馬)、靈長類動物 (例如人及非人類靈長類動物諸如猴)、兔以及嚙齒動物 (例如小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體或受試者為人類。

【0091】 「經隔離之」抗體是從其自然環境之組分中分離出來的抗體。在一些實施例中，將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度，藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電位聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如，離子交換或反相 HPLC) 來測定。關於評估抗體純度之方法的綜述，參見例如 Flatman 等人，*J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0092】 「經分離」核酸指已與其天然環境之組分分離之核酸分子。分離的核酸包括通常包含核酸分子之細胞中所含之核酸分子，但是核酸分子存在於染色體外或與自然染色體位置不同之染色體位置。

【0093】「編碼同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之經分離核酸」指編碼抗體重鏈及輕鏈 (或其片段) 之一種或多種核酸分子，包括在單一載體或單獨載體中之該 (等) 核酸分子，且該 (等) 核酸分子存在於宿主細胞中之一個或多個位置處。

【0094】本文所用之術語「單株抗體」指獲自實質上同源抗體之群體的抗體，亦即，該群體中所包含之個別抗體為相同的及/或結合相同抗原決定位，但不包括(例如)含有天然突變或產生於單株抗體製劑產生期間之可能的變體抗體，該等變體通常為以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定位) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座之轉殖基因動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他例示性方法。

【0095】「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於藥學製劑中。

【0096】「天然抗體」指具有不同結構之天然免疫球蛋白分子。舉例而言，天然 IgG 抗體為約 150,000 道耳頓、由二條相同之輕鏈及二條相同之重鏈經二硫鍵鍵結所構成之異源四聚體醣蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具有可變區 (VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，接著係三個恆定域（CH1、CH2 及 CH3）。類似地，從 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變區 (VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，接著係輕鏈恆定 (CL) 域。基於其恆定域之胺基酸序列，抗體之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。

【0097】術語「包裝插頁」用於指通常包括於治療產品之商業包裝中的說明書，該等說明書含有關於使用該等治療產品之適應症、用法、劑量、投予、組合治療、禁忌症及/或警告的資訊。

【0098】相對於參考多肽序列之「胺基酸序列同一性百分比 (%)」定義為候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的百分比，在比對序列並引入空位後 (如有必要)，可達成最大序列同一性百分比，且不考慮將任何保守取代作為序列同一性之一部分。為確定胺基酸百分比序列同一性之目的而進行的比對可透過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 軟件。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由建南德克公司編寫，原始程式碼已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的建南德克公司公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX 作業系統（包括數位 UNIX V4.0D）上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。

【0099】在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性（其可選地表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性）計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A 的長

度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一性值。

【0100】 術語「藥學製劑」指如下製劑：允許其中所含之活性成分的生物活性有效，且不含對投予之受試者具有不可接受毒性的其他成分。

【0101】 「醫藥上可接受之載劑」係指藥學製劑中除對受試者無毒之活性成分以外的成分。藥學上可接受之載劑包括但不限於緩沖劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0102】 如本文中所使用的「治療 (treatment)」（及其語法變體，諸如「治療 (treat)」或「治療 (treating)」），係指試圖改變受治療受試者之疾病自然病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或複發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理後果、預防轉移、降低疾病進展之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善預後。在一些實施例中，本發明抗體用於延遲疾病之發展或減緩疾病之進展。

【0103】 術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均包含四個保守性框架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。(例如參見 Kindt 等人，*Kuby Immunology*，第6 版，W.H. Freeman and Co.，第 91 頁 (2007)。) 單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體，以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。參見，例如，Portolano 等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

【0104】本文所用之術語「載體」指能夠繁殖與其連接之另一核酸的核酸分子。該術語包括作為自我複制核酸結構之載體以及摻入已引入該宿主細胞的基因組中的載體。某些載體能夠指導與其可操作地連接的核酸的表現。該等載體在本文稱為「表現載體」。

【0105】在用於本文中時，「及/或」應理解為特定揭示兩種指定特徵或組分中之每一者且含有或不含另一者。舉例而言，「A 及/或 B」應理解為特定揭示 (i) A、(ii) B 及 (iii) A 及 B 中之每一者，正如在本文中個別列示一樣。

【0106】**II. 組成物及方法**

【0107】在一態樣中，本發明一部分為基於所提供之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如單特異性抗-TGFβ2 及抗-TGFβ3 抗體及雙特異性抗-TGFβ2/3 抗體)及其使用方法。TGFβ 參與控制若干關鍵細胞功能，包括細胞增殖、分化、遷移、細胞凋亡及細胞外基質產生。因此，該生長因子影響許多生物過程，包括胚胎發育、傷口修復、免疫功能、惡性轉變及老化。本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體由此可用於(例如)診斷或治療 TGFβ 相關病症(例如(但不限於)纖維化疾病及癌症)。

【0108】在一些態樣中，提供藉由同功型選擇性抗-TGFβ 抗體結合之抗原決定位。基於晶體結構來測定同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之抗原結合域。舉例而言，藉由解析抗體/TGFβ 複合物晶體結構來定位 2A10 及 4A11 抗體之結合抗原決定位。參見下文之實例 10。如熟習此項技術者所瞭解，實例 10 之結果證實，抗-TGFβ2/3 抗體 4A11 與 TGFβ2 相互作用(且可推斷，其亦結合 TGFβ3 中之相同高度保守區)，且抗-TGFβ3 抗體 2A10 與 TGFβ3 相互作用。因此，與 TGFβ2 或 TGFβ3 中之該等殘基中之任一者相互作用或阻斷該等殘基之抗體可用作分別中和 TGFβ2 或 TGFβ3 的抗體。在一些實施例中，在結合至靶 TGFβ 同功型時與 TGFβ 同功型上之殘基相互作用或阻斷該等殘基或在該等殘基之

15-8、8、8-7、8-6、8-5、或 5 埃內時，抗體預計可用於中和 TGFβ 同功型。藉由非限制性實例方式，抗-TGFβ3 抗體 2A10 經測定結合至人類 TGFβ3 上之含有胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的 TGFβ3 抗原決定位 (亦即，抗原結合域直接接觸 TGFβ3 上之彼等殘基)，且此結合會中和 TGFβ3。因此，在一些實施例中，在結合至 TGFβ3、與 TGFβ3 上之彼等殘基相互作用或阻斷該等殘基或在彼等殘基的 15-8、8、8-5 內、或較佳地 5 埃內時，抗體預計可用於中和 TGFβ3。藉由其他非限制性實例之方式，抗-TGFβ2/3 抗體 4A11 經測定可結合至 TGFβ2 同源二聚體，且直接接觸同源二聚體之第一 TGFβ2 單體中之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347、及第二 TGFβ2 單體中之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377。因此，在一些實施例中，在結合至 TGFβ2、與 TGFβ2 上之彼等殘基相互作用或阻斷該等殘基或在彼等殘基的 15-8、8、8-5 內、或較佳地 5 埃內時，抗體預計可用於中和 TGFβ2。在一些實施例中，抗原結合域結合於上述殘基中之一者或多者之 30、30-25、25-20、20-15、15-8、8、8-5、5、5-4、4 埃或更小距離內。在一些實施例中，在結合至 TGFβ 同功型時，對於上述殘基中之一者以上而言，抗原結合域位於上述距離中之至少一者內。舉例而言，在一些實施例中，對於上述殘基中之至少 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45、45-50、50-55、55-60、60-65、65-70、70-75 或更多者而言，抗原結合域位於所引述距離中之一者(例如 30、30-25、25-20、20-15、15-8、8、8-5、5、5-4、4 或更小)內。在一些實施例中，對於其子組之每一組中所鑑定之至少 1-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%、80-90%、90-95%、95-99%、99-100% 之殘基(例如

僅該組中的彼等表面殘基)而言，抗原結合域位於所引述距離中之一者內。除非另外具體陳述，否則抗原結合域與 TGFβ 同功型之間之距離為 TGFβ 同功型上之共價鍵結原子與抗原結合域上之共價鍵結原子之間的最短距離，該等原子為 TGFβ 同功型及抗原結合域之最接近原子。類似地，除非另外具體陳述，否則抗原結合域上之殘基與其特異性 TGFβ 同功型之間之距離為自所鑑定殘基上之最接近點至 TGFβ 同功型之最接近共價鍵結部分的距離，或反之亦然。在一些實施例中，該距離可自胺基酸鏈之主鏈來量測。在一些實施例中，該距離可在互補位邊緣與抗原決定位邊緣 (彼此最接近) 之間量測。在一些實施例中，該距離可在互補位之表面中心與抗原決定位之表面中心之間量測。如熟習此項技術者所瞭解，本說明適用於本文所列示殘基之個別組中的每一者。舉例而言，上述範圍通常及特定地考慮用於實例 10 中所列示之抗原決定位及互補位殘基。

【0109】 A. 實例性同功型選擇性抗-TGFβ 抗體

【0110】 *抗 TGFβ2 抗體*

【0111】 在一態樣中，本發明提供結合至 TGFβ2 之經分離抗體。在某些實施例中，抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2。在某些實施例中，抗-TGFβ2 抗體具有下列性質中之一者或多者：(a) 選擇性中和 TGFβ2；(b) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(e) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (f) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。

【0112】 在某些態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2 抗體以小於 10 pM 之 K_D 及/或小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50} 結合至 TGFβ2。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2 抗體以小於或等於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、約 2 pM、或約 1 pM 之 K_D 結合至 TGFβ2。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2 抗體以小於 1

pM 之 K_D 結合至 TGFβ2。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2 抗體之基於細胞之 IC_{50} 小於或等於約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2 抗體抑制(中和) TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為 40 pM。

【0113】 在一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0114】 在一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗體，該抗體包含 (a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0115】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列； 及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一實施例中，抗體包含 (a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0116】在另一實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【0117】在另一態樣中，本發明之抗-TGFβ2 抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 (iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0118】在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0119】在任一上述實施例中，抗-TGFβ2 抗體為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在上文任一實施例中，人源化抗-TGFβ2 抗體在 VH 框架中包含一個或多個突變，選自由以下項組成之群組：37 V或 37I、48M 或 48L、49G 或 49A、67L、71K 及 78V、及 105P 或 105R。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含 VH，其中該 VH 包含 SEQ ID

NO: 25 之胺基酸序列，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(ii) FR2 中之 37V 及 48M 、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v2 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(iv) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(v) FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；(vi) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)；(vii) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(viii) FR2 中之 37V 及 48M、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (6F12.v2 及 h6F12.v4)；(ix) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(x) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(xi): FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；及 (xii) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)。在上文任一實施例中，人源化抗-TGFβ2 抗體在 VL 框架中包含一個或多個突變，選自由以下項組成之群組：43S 或 43A、66G、69T、71F、及 87Y。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含 VL，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v1 及 h6F12.v2)；(ii) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 58V、66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v3 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 43A (h6F12.v1.1)；(iv) FR3 中之 66G (h6F12.v1.2)；(v) FR3 中之 69T (h6F12.v1.3)；(vi) FR3 中之 71F (h6F12.v1.4)；及 (vii) FR3 中之 87Y (h6F12.v1.5)。

【0120】 在另一態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性。在某些實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性之 VH 序列含有相對於參考序列的取代(例如保守取代)、插入、或缺失，但包

含該序列之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體保留結合至且選擇性中和 TGFβ2 的能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 25 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外的區域(即，在 FR 中)。視情況，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組的 VH 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。

【0121】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)。在某些實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 同一性之 VL 序列含有相對於參考序列的取代(例如保守取代)、插入、或缺失，但包含該序列之抗-TGFβ2 抗體保留結合至 PRO 的能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 24 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入、或缺失發生於 HVR 以外之區域中 (亦即在 FR 中)。視情況，抗-TGFβ2 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144 組成之群組的 VL 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含一個、兩個或三個選自以下各項的 HVR：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0122】在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含如上文所提供任一實施例中之 VH 及如上文所提供任一實施例中之 VL。在一實施例中，抗體包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 25/24 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 132/131 (v1)、SEQ ID NO: 132/133 (v1.1)、SEQ ID NO: 132/134 (v1.2)、SEQ ID NO: 132/135 (v1.3)、SEQ ID NO: 132/136 (v1.4)、SEQ ID NO: 132/137 (v1.5)、SEQ ID NO: 138/131 (v1.6)、SEQ ID NO: 139/131 (v1.7)、SEQ ID NO: 140/131 (v1.8)、SEQ ID NO: 141/131 (v1.9)、SEQ ID NO: 142/131 (v2)、SEQ ID NO: 132/143 (v3)、及 SEQ ID NO: 142/144 (v4)，包括彼等序列之轉譯後修飾。

【0123】在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146、及 SEQ ID NO: 152-156 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157、及 SEQ ID NO: 158 組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31/30 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 146/145 (v1)、SEQ ID NO: 146/147 (v1.1)、SEQ ID NO: 146/148 (v1.2)、SEQ ID NO: 146/149 (v1.3)、SEQ ID NO: 146/150 (v1.4)、SEQ ID NO: 146/151 (v1.5)、SEQ ID NO: 152/145 (v1.6)、SEQ ID NO: 153/145 (v1.7)、SEQ ID NO: 154/145 (v1.8)、SEQ ID NO: 155/145 (v1.9)、SEQ ID NO: 156/145 (v2)、SEQ ID NO: 146/157 (v3)、及 SEQ ID NO: 156/158 (v4)。

【0124】在又一方面，本發明提供了一種與本文提供之抗 TGFβ2 抗體結合至同一抗原決定位的抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供與包含以下各項之抗-TGFβ2 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ

ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0125】 *抗-TGFβ2/3 抗體*

【0126】 在另一態樣中，本發明提供結合至 TGFβ2 及 TGFβ3 二者之經分離抗體(抗-TGFβ2/3 抗體)。在某些態樣中，抗體選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3，且包含下列特徵中之一者或多者：

(a) 抗-TGFβ2/3 抗體相對於人類 TGFβ1 關於選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之選擇性為藉由該抗體之抗原結合域與 TGFβ2 或 TGFβ3 之胺基酸殘基 E373 (人類 TGFβ2 編號)的直接接觸來達成；

(b) 抗-TGFβ2/3 抗體經由別位機制來中和 TGFβ2 及/或 TGFβ3；

(c) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化；

(d) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化，其中該構形變化包含兩個單體一起捏合若干度；

(e) 抗-TGFβ2/3 抗體為二價抗體或單價抗體；

(f) 該抗-TGFβ2/3 抗體包含 (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

(g) 抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ2 同源二聚體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，且其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸以下各項

之抗原結合域：(i) 第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347；及 (ii) 第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 (人類 TGFβ2 編號)；

(h) 如 (g) 中之該抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ2 及/或 TGFβ3 胺基酸殘基之 5 埃內；

(i) 其中抗-TGFβ2/3 抗體結合至與 (g) 中實質上類似之 TGFβ3 抗原決定位；及

(j) 抗-TGFβ2/3 抗體並不中和呈單臂形式之 TGFβ2 及/或 TGFβ3。

【0127】 在某些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3。在某些態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體以小於 10 pM 之 K_D 及/或小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50} 結合至 TGFβ2/3。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體以小於約 10 pM、約 9 pM、約 8 pM、約 7 pM、約 6 pM、約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、約 2 pM、或約 1 pM之 K_D 結合至 TGFβ2 及/或 TGFβ3。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體以約 5 pM 之 K_D 結合至 TGFβ2。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體抑制 TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體抑制 TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、約 50 pM、約 40 pM、約 30 pM 或小於約 30 pM。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體抑制 TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM，且/或抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 為約 30 pM。

【0128】 在一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個 HVR：(a) HVR-

H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0129】 在一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個或、全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸抗-TGFβ2/3 抗體序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。在一實施例中，抗體包含 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0130】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。在一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 (a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0131】在另一態樣中，本發明之抗-TGFβ2/3 抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 (iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0132】在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0133】在任一上述實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架(例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架)。在另一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VH：1E、2Q 或 2V、24V、37V 或 37I、48I、49G、67F 或 67V、71K 或 71V、73S 或 73T、缺失 75K 及 76N、78V 或 78F、91F 或 91Y、105P 或 105Q。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VH，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2Q 及 24V、FR2 中之 48I 及 49G、FR3 中之 71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v1、h4A11.v2、

h4A11.v5、h4A11.v6)；(ii) FR1 中之 2Q、FR2 中之 37V、FR3 中之 67F、71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v3、h4A11.v4、4A11.v7、h4A11.v8)；(iii) 缺失 FR1 中之 1E (h4A11.v7.1)；(iv) 缺失 FR3 中之 75K 及 76N (h4A11.v7.2)；(v) 缺失 FR1中之 1E 及 FR3 中之 75K76N (h4A11.v7.3)；(vi) FR1 中之 2V (h4A11.v7.8)；(vi) FR2 中之 37I (h4A11.v7.9)；(vii) FR3 中之 67V (h4A11.v7.10)；(viii) FR3 中之 71V (h4A11.v7.11)；(ix) FR3 中之 73T (h4A11.v7.12)；(x) FR3 中之 78F (h4A11.v7.13)；(xi) FR3 中之 91Y (h4A11.v7.14)；(xii) FR4 中之 105Q (h4A11.v7.15)；(xiii) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、78F、FR4 中之 105Q ((h4A11.v7.16)；(xiv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、91Y、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.17)；(xv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.18)；及 (xvi) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、67V、73T、缺失 FR3 中之 75K 及 76N、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.19. 在另一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：2A 或 2I、4L、36F 或 36Y、43P 或 43A、及 58V 或 58I。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VL，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2A 及 4L 及 FR2 中之 36F (h4A11.v1 及 h4A11.v3)；(ii) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F 及 43P (h4A11.v2 及 h4A11.v4)；(iii) FR1 中之 2A、FR2 中之 36F 及 43P 以及 FR3 中之 58V (h4A11.v5 及 h4A11.v7)；(iv) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F (h4A11.v6 及 h4A11.v8)；(v) FR1 中之 2I (h4A11.v7.4)；(vi) FR2 中之 36Y (h4A11.v7.5)；(vii) FR2 中之 43A (h4A11.v7.6)；(viii) FR3 中之 58I (h4A11.v7.7)；及 (ix) FR1中之 2I、FR2 中之 43A、FR3 中之 58I (h4A11.v7.16-19)。

【0134】在另一態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含重鏈可變域 (VH) 序列，該 VH 序列與選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性。在某些實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 同一性之 VH 序列含有相對於參考序列的取代(例如保守取代)、插入、或缺失，但包含該序列之抗-TGFβ2/3 抗體保留結合 TGFβ2 及 TGFβ3 的能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 27 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外的區域 (即，在 FR 中)。視情況，抗-TGFβ2/3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組的 VH 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0135】在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗-TGFβ2/3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)。在某些實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 同一性之 VL 序列含有相對於參考序列的取代 (例如保守取代)、插入、或缺失，但包含該序列之抗-TGFβ2/3 抗體保留結合 TGFβ2 及 TGFβ3 的能力。在某些實施例

中，在 SEQ ID NO: 26 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入、或缺失發生於 HVR 以外之區域中 (亦即在 FR 中)。視情況，抗-TGFβ2/3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101 組成之群組的 VL 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR ：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0136】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含如上文所提供之任一實施例中之 VH 及如上文所提供之任一實施例中之 VL。在一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的 VH 及 VL 序列：SEQ ID NO: 27/26 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 81/80 (v1)、SEQ ID NO: 81/82 (v2)、SEQ ID NO: 83/80 (v3)、SEQ ID NO: 83/82 (v4)、SEQ ID NO: 81/84 (v5)、SEQ ID NO: 81/85 (v6)、SEQ ID NO: 83/84 (v7)、SEQ ID NO: 86/84 (v7/1)、 、SEQ ID NO: 87/84 (v7.2)、SEQ ID NO: 88/84 (v7.3)、SEQ ID NO: 83/89 (v7.4)、SEQ ID NO: 83/90 (v7.5)、SEQ ID NO: 83/91 (v7.6)、SEQ ID NO: 83/92 (v7.7)、SEQ ID NO: 93/84 (v7.8)、SEQ ID NO: 94/84 (v7.9)、SEQ ID NO: 95/84 (v7.10)、SEQ ID NO: 96/84 (v7.11)、SEQ ID NO: 97/84 (v7.12)、SEQ ID NO: 98/84 (v7.13)、SEQ ID NO: 99/84 (v7.14)、SEQ ID NO: 100/84 (v7.15)、SEQ ID NO: 102/101 (v7.16)、SEQ ID NO: 103/101 (v7.17)、SEQ ID NO: 104/101 (v7.18)、SEQ ID NO: 105/101 (v7.19)、SEQ ID NO: 83/85 (v8)，包括彼等序列之轉譯後修飾。

【0137】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 107、SEQ ID

NO: 109、SEQ ID NO: 112-114、及 SEQ ID NO: 119-130 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32/33 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 107/106 (v1)、SEQ ID NO: 107/108 (v2)、SEQ ID NO: 109/106 (v3)、SEQ ID NO: 109/108 (v4)、SEQ ID NO: 107/110 (v5)、SEQ ID NO: 107/111 (v6)、SEQ ID NO: 109/110 (v7)、SEQ ID NO: 112/110 (v7.1)、SEQ ID NO: 113/110 (v7.2)、SEQ ID NO: 114/110 (v7.3)、SEQ ID NO: 114/115 (v7.4)、SEQ ID NO: 114/116 (v7.5)、SEQ ID NO: 114/117 (v7.6)、SEQ ID NO: 114/118 (v7.7)、SEQ ID NO: 119/110 (v7.8)、SEQ ID NO:120/110 (v7.9)、SEQ ID NO: 121/110 (v7.10)、SEQ ID NO: 122/110 (v7.11)、SEQ ID NO: 123/110 (v7.12)、SEQ ID NO: 124/110 (v7.13)、SEQ ID NO: 125/110 (v7.14)、SEQ ID NO: 126/110 (v7.15)、SEQ ID NO: 127/186 (v7.16)、SEQ ID NO: 128/186 (v7.17)、SEQ ID NO: 129/186 (v7.18)、SEQ ID NO: 130/186 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 114/111 (v8)。

【0138】 在另一態樣中，本發明提供與本文所提供之抗-TGFβ2/3 抗體結合至相同抗原決定位的抗-TGFβ2/3 抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供與包含以下各項之抗-TGFβ2/3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

在某些實施例中，提供結合至跨越 TGFβ2 同源二聚體之抗原決定位的抗-TGFβ2/3 抗體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347 及第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 的抗原結合域，且其中，在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ3 中之相同抗原決定位。TGFβ2 及 TGFβ3 在包含胺基酸位置 368-377 (TGFβ2 編號)之區域處高度保守，由此抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ2 及 TGFβ3 二者中之相同區域。

【0139】 *抗 TGFβ3 抗體*

【0140】 在一態樣中，本發明提供結合至 TGFβ3 之經分離抗體。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3。另外，當前發現，與泛-TGFβ抑制劑相比且與對 TGFβ2 具有特異性之同功型選擇性抗體 (實例 2) 及抗-TGFβ1 選擇性抗體相比，本文所述之抗-TGFβ3 抗體具有改善之安全性特徵 (例如毒性減少)。在臨床前毒理學研究中，已經研究若干 TGFβ 傳訊抑制劑，包括 TGFBR1 (ALK5) 之激酶活性之小分子抑制劑 (例如紮魯替布) 及 TGFβ-TGFBR 相互作用之基於抗體之抑制劑 (例如夫蘇木單抗，一種泛-TGFβ 抗體)。來自不同化學系列之 ALK5 小分子抑制劑之大鼠毒理學研究一致地顯示出血、發炎性、及退化心臟瓣膜病灶以及骨骺發育不良 (Frazier Toxicol Pathol 35, 284–95.2007；Anderton Toxicol Pathol 39: 916, 2011)。在早期臨床研究中，在相對較短時間內施用紮魯替布的量，不完全抑制 ALK5 活性施用紮魯替布的量，且在臨床中尚未發現心臟病。經泛-TGFβ 抗體 1D11 (Lonning 等人，(2011) Current Pharmaceutical Biotechnology, 12, 2176-2189) 治療之小鼠發生組織學病灶、體重減輕、舌之非腫瘤性囊性上皮增生與發炎及牙齒發育不良以及牙齦及食管之上

皮增生。在食蟹猴的研究中，夫蘇木單抗為人源化形式之 GC1008 抗體，可結合至所有三種 TGFβ 同功型且抑制其活性 (對 TGFβ 同功型之親和力與 1D11 抗體相當)，並研究且引起劑量依賴性出血、貧血、以及泌尿、鼻、及膀胱上皮增生。在人類中，夫蘇木單抗治療會引起貧血及出血 (齒齦、鼻、及結膜下)，且角質棘皮瘤 (癌前期鱗狀皮膚病灶) 的發生率增加，但中止治療時會逆轉 (Rice, *JCI* 125:2795 (2015)；Lacouture, *Cancer Immunol Immunother* 64:437 (2015))。CAT-192 (一種主要選擇用於 TGFβ1 之抗體) 具有較高嚴重不良事件率，且在 1-2 期 SSc 研究中觀察到多次胃出血 (Denton *A&R* 56:323 (2007)；亦參見全球資訊網之 tripod.nih.gov/ginas/app/substance/4AR6718OL0)。總而言之，該等觀察表明，出血、心臟病灶、及上皮增生為關於長期慢性藥理學 TGFβ 抑制之重要題。

【0141】 相對於過去嘗試活體內中和 TGFβ 時觀察到的安全性問題，在某些態樣中，本發明提供的抗-TGFβ3 抗體具有改善之安全性特徵 (例如，毒性減少)。舉例而言，在下文之實例 2 中，使用抗-TGFβ3 抗體以最高 50 mg/kg 之劑量 (每週投予三次且總共持續 4 週) 治療之小鼠並無或具有極少副作用產生 (在最高劑量下之骨骺發育不良)，且未觀察到如上文所述之由小分子抑制劑抗-TGFβ1 或泛-TGFβ 抗體引起的嚴重副作用。亦發現，本文所述之抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2/3 及抗-TGFβ2 抗體具有改善之安全性特徵 (實例 2，參見表8)。

【0142】 在某些態樣中，提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：

(a) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少。

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具

有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之該抗-TGFβ3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5 或 5 埃內。

【0143】 在某些態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體以小於 10 pM 之K_D及/或小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50} 結合至 TGFβ3。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體以小於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體以小於約 2 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體具有小於約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM 之基於細胞之 IC_{50}。在一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體抑制 (中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 小於約 20 pM。

【0144】 在另一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少 (參見 Lonning 等人 (2011))。在另一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3 且 (例如) 相對於泛-TGFβ 抑制劑具有改善之安全性特徵，該等泛-TGFβ 抑制劑為 (例如) 闡述於Anderton 等人中之 ALK5 抑制劑及/或闡述於 Lonning 等人 (2011) 中之 1D11 抗體。在另一態樣中，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192/美替木單抗毒性減少。

【0145】在某些態樣中，CAT-192 抗體具有下列重鏈及輕鏈可變胺基酸序列：

VH

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKEL EWVAVISYDGSIKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARTGEYSGYDTDPQYSWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKPTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 184)。

VL

EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIGDDLGWYQQKPGKAPILLI YGTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCLQDSNYPLTFG GGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 185)。

【0146】在任一上述態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序

列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0147】在一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0148】在一實施例中，抗體包含 HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及 HVR-

H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0149】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一實施例中，抗體包含 (a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0150】在另一態樣中，本發明之抗-TGFβ3 抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明之抗-TGFβ3 抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明之抗-TGFβ3 抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明之抗-TGFβ3 抗體包含：(a) VH 域，該 VH 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；

(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，該 VL 域包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0151】 在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗-TGFβ3 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基

酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0152】在某些實施例中，如上文所提供抗-TGFβ3 抗體之任一或多個胺基酸在下列 HVR 位置處經取代：

在 HVR-H2 (SEQ ID NO: 5)中：在位置 N54 (例如 N54S、N54Q) 或 T56 (例如 T56A)處。

【0153】在某些實施例中，取代為如本文所提供之保守取代。

【0154】在任一上述實施例中，抗-TGFβ3 抗體為人源化的。在一些態樣中，本文所提供之已經受一個或多個人源化步驟之抗-TGFβ3 抗體具有類似於親代抗體之 TGFβ 阻斷能力及/或類似於親代抗體之人類 TGFβ 結合，且/或維持溶解性，且/或能夠經表現，而潛在地或實際上衍生自其他 TGFβ3 抗體的變體中，該些能力可能是未知或未被觀察到 (實例 6、表 9 及 10；圖 10、11)。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VH：47L 或 47W；49A、49S、或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其中 VH 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，其中 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 78V (h2A10.v1)；(ii) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；(iv): FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)； (x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及 (xi) FR2 中之 49S、FR3 中之

76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：4L 或 4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V (相對於 SEQ ID NO: 22之 VL 胺基酸序列)。在另一實施例中，抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 VL，其中 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 4L、FR2 中之 38H 及 43Q、FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；(vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及 (vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0155】 在另一態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-50、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變域 (VH) 序列。在另一態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變域 (VH) 序列。在另一態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變域 (VH) 序列。在某些實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性之 VH 序列含有相對於參考序列的取代(例如保守取代)、插入、或缺失，但包含該序列之抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 23 中，共有 1 至

10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失發生在 HVR 以外的區域 (即，在 FR 中)。視情況，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-50、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 組成之群之 VH 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。視情況，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、及 SEQ ID NO: 42-50 組成之群組的 VH 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一特定實施例中，VH 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一特定實施例中，VH 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一特定實施例中，VH 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0156】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)。在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群之胺基酸序列

具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)。在一些態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)。在某些實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 同一性之 VL 序列含有相對於參考序列的取代 (例如保守取代)、插入、或缺失，但包含該序列之抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之能力。在某些實施例中，在 SEQ ID NO: 22 中，共有 1 至 10 個胺基酸被取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入、或缺失發生於 HVR 以外之區域中 (亦即在 FR 中)。視情況，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 組成之群之 VL 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。視情況，抗-TGFβ3 抗體包含選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組的 VL 序列，其包括該序列之轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包含選自以下各項之一個、兩個或三個 HVR ：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0157】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含如上文所提供任一實施例中之 VH 及如上文所提供任一實施例中之 VL。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39

(v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)，包括彼等序列之轉譯後修飾。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 SEQ ID NO: 57/56 之 VH/VL 序列(分別)。

【0158】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-72、SEQ ID NO: 77、及 SEQ ID NO: 79組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78。在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63。在一些實施例中，抗體包含與 SEQ ID NO: 79

具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈胺基酸序列及/或 SEQ ID NO: 78 的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)、及 SEQ ID NO: 79/78 (v4)。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)。

【0159】 在另一實施例中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在一些態樣

中，抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列的 VH/VL 序列。在一些態樣中，該抗體包含與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63。在一些態樣中，抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列。

【0160】在另一實施例中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 54 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 或 SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3) 之胺基酸序列的 VH/VL 序列。在一些態樣中，抗體包含與 SEQ ID NO: 73 或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的完整 H 鏈，且/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 76 組成之群組之胺基酸序列具有至少

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。在一些態樣中，抗體包含 (分別) 包含 SEQ ID NO: 73/58 或 SEQ ID NO: 77/76 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列。

【0161】在另一實施例中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 53 或 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 56 組成之群之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。在另一態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含：VH，其與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 (分別) 包含 SEQ ID NO: 53/36 或 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之胺基酸序列的 VH/VL 序列。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 (分別) 包含 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之胺基酸序列的 VH/VL 序列。在一些態樣中，抗體包含：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 或 79之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈。在其他態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈；且包含與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈。在一些態樣中，抗體包含：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 (分別) 包含 SEQ ID NO: 75/58 或 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列。在某些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 (分別) 包含 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列。

【0162】 在另一態樣中，本發明提供與本文所提供之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗-TGFβ3 抗體。舉例而言，在某些實施例中，提供與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在一實施例中，提供與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID

NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，提供與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。在另一實施例中，提供與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列。

【0163】 在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其與包含 (分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (rat 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)。在另一態樣中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其與包含 (分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (rat 2A10)、SEQ ID NO: 37/36

(v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)。

【0164】在一實施例中，提供一種抗-TGFβ3 抗體，其與包含 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之 VH/VL 序列(分別)的抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位。

【0165】在某些實施例中，提供一種經分離之抗-TGFβ3 抗體，其包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域，其中抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3。

【0166】在一些態樣中，本文提供經分離之抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含：重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列。在某些實施例中，經分離之抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 56

之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈。在其他實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈。

【0167】 在另一實施例中，提供選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 的經分離之抗-TGFβ3 抗體毒性減少。在一些實施例中，在 50 mg/kg 之劑量下，本文所提供之抗-TGFβ3 抗體在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少。1D11 抗體闡述於 Lonning 等人 (Current Pharmaceutical Biotechnology, 2011, 12, 2176-2189) 中且具有下列胺基酸序列：

VH:

QVQLQQSGPELVRPGASVKLSCKASGYIFITYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIFPASGSTNYNEMFEGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGDGNYALDAMDYWGQGTSVTVSS (SEQ ID NO: 160)

VL:

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMHWYQQKSGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNNEDPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO: 161)

【0168】 在本發明之另一態樣中，根據上文任一實施例之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如單特異性抗-TGFβ2 及抗-TGFβ3 抗體以及本文所述之雙特異性抗-TGFβ2/3 抗體)為單株抗體，包括嵌合、人源化或人類抗體。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、二

價抗體或 F(ab')2 片段。在另一實施例中，抗體為全長抗體，例如完整 IgG1 或 IgG4抗體 (較佳為人類 IgG1，且更佳為包含 N297 突變 (如 Kabat 中之 EU 編號，例如 N297A 或 N297G、較佳地 N297G) 之人類 IgG1)、或如本文所定義之其他抗體種類或同型。

【0169】 在另一態樣中，如下文之 1-7 部分中所闡述，根據上文任一實施例之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可單獨或組合地納入任何特徵。

【0170】 *1. 抗體親和性*

【0171】 在某些實施例中，本文所提供之抗體的解離常數 (K_D) 為 ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。

【0172】 在一實施例中，K_D 為藉由放射性標記之抗原結合分析 (RIA) 來量測。在一個態樣中，RIA 是用所關注的抗體的 Fab 形式及其抗原來進行。例如，通過在滴定系列之無標記抗原的存在下用最小濃度的 (^{125}I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體包被之平板捕獲結合抗原，來測量 Fab 對抗原之溶液結合親和性 (參見例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293: 865-881(1999))。為確定測定的條件，用溶於 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 μg/mL 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 包被過夜，然後用溶於 PBS 中的 2% (w/v) 牛血清白蛋白在室溫 (約 23°C) 下將其阻斷。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與目標 Fab 的系列稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 *Cancer Res.* 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將目標 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移之捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育 1 小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當平盤乾燥後，添加

150 μl/孔的閃爍劑 (MICROSCINT-20™；Packard)，並將平盤在 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 上計數十分鐘。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0173】根據另一實施例，K_D 為使用 BIACORE® 表面電漿共振分析來量測。舉例而言，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ) 在 25°C 下利用固定抗原 CM5 晶片以約 10 反應單位 (RU) 來實施分析。在一個態樣中，根據供應商的說明，用 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 *N*-羥基琥珀醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚醣生物感測器晶片 (CM5，BIACORE, Inc.)。用 10 mM 乙酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 μg/ml (~0.2 μM)，然後以 5 μl/分鐘的流速注入，以獲得大約 10 反應單位 (RU) 的偶合蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 在 25°C 下以約 25 μl/min 的流速注入含 0.05% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20™) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。藉由同時擬合締合及解離感測圖，使用簡單之一對一蘭格繆爾 (Langmuir) 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 來計算締合速率 (kon) 及解離速率 (koff)。根據 koff/kon 比率來計算平衡解離常數 (K_D)。參見例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。如果藉由上面的表面電漿共振測定法測得的結合率超過 106 M-1 s-1，則可以使用螢光焠滅技術來測定結合率，該技術可測量螢光發射強度的增加或減少 (激發 = 295 nm；發射= 340 nm，16 nm 帶通) 在 25oC 的 pH 7.2 的 PBS 中 20 nM 抗抗原抗體 (Fab 形式)、在抗原濃度增加的情況下，如在分光光度計中測量，如終止流量分光光度計 (Aviv Instruments) 或帶攪拌光析管 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic)。

【0174】 *2. 抗體片段*

【0175】在某些實施例中，本文提供的抗體是抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如 Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有增加的體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國第 5,869,046 號專利。

【0176】雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003) 中亦描述三功能抗體及四功能抗體。

【0177】單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人單域抗體 (Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如美國第 6,248,516 B1 號專利)。

【0178】抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文所述之完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如*大腸桿菌*或噬菌體) 之產生。

【0179】***3. 嵌合和人源化抗體***

【0180】在某些實施例中，本文所提供之抗體為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利號 4,816,567；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855 (1984)。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定

區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0181】 在某些態樣中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和性。通常，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR 如 CDR (或其部分) 來源於非人抗體，並且 FR (或其部分) 來源於人抗體序列。人源化抗體視情況將包含人恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0182】 人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；US 專利號 5,821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0183】 可以用於人源化的人框架區域包括但不限於：使用「最佳匹配」方法選擇的骨架區域 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區的特定次組的人抗體的共有序列的骨架區域 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89:4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151:2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 骨架區域或人種系骨架區域 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；以及來

源於篩選 FR 庫的骨架區域 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

【0184】 ***4. 人抗體***

【0185】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為人類抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 和 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20: 450-459 (2008)。

【0186】 可透過對轉基因動物投予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人可變區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。亦參見 (例如) 美國專利第 6,075,181 號及第 6,150,584 號 (闡述 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利第 5,770,429 號 (闡述 HUMAB® 技術)；美國專利第 7,041,870 號 (闡述 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開案第 US 2007/0061900 號 (闡述 VELOCIMOUSE® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體的人變可變可被進一步修飾，例如透過與不同的人恆定區結合來修飾。

【0187】 人抗體也可透過基於雜交瘤的方法進行製備。用於生產人單克隆抗體的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤細胞系已有描述。(參見例如：Kozbor *J. Immunol.*，133: 3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*，pp. 51-63 (Marcel Dekker，Inc.，New York，1987)；及 Boerner 等人，*J. Immunol.*，147: 86 (1991)。) 透過人 B 細胞雜交瘤技術產生的人抗體也描述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，103:3557-3562

(2006)。其他方法包括描述於例如以下文獻中的那些：美國專利號 7,189,826 (描述了由雜交瘤細胞系生產單克隆人 IgM 抗體)，及 Ni，*Xiandai Mianyixue*，26(4):265-268 (2006) (描述了人-人雜交瘤)。人雜交瘤技術 (Trioma 技術) 也描述於以下文獻中：Vollmers 和 Brandlein，*Histology and Histopathology*，20(3):927-937 (2005)；及 Vollmers 和 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*，27(3):185-91 (2005)。

【0188】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株可變域序列來產生。然後可以將此等可變域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了從抗體文庫中選擇人抗體的技術。

【0189】 ***5. 來源於文庫之抗體***

【0190】 用於本發明之抗體可透過篩選組合文庫中具有所需之一種或多種活性的抗體來分離。例如，此領域中所公知的多種方法用於產生噬菌體展示文庫並篩選此等文庫中具有所需之結合特性的抗體。此等方法綜述於例如：Hoogenboom 等人，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ，2001) 中，並且進一步描述於例如：McCafferty 等人 *Nature* 348:552-554；Clackson 等人 *Nature* 352: 624-628 (1991)；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992)；Marks 和 Bradbury，收錄於 *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo 主編，Human Press，Totowa，NJ，2003)；Sidhu 等人 *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee 等人 *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004)；及 Lee 等人 *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0191】 在某些噬菌體顯示方法中，藉由聚合酶鏈反應 (PCR) 分別選殖 VH 及 VL 基因譜，且在噬菌體文庫中隨機重組，然後可如以下文獻中所述之

方法來篩選抗原結合噬菌體：Winter等人，Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)。噬菌體通常以單鏈 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗體片段。來自免疫源的文庫無需構建雜交瘤即可向免疫原提供高親和性抗體。或者，可在不進行任何免疫之情況下選殖天然譜(例如來自人類)以向各種非自身以及自身抗原提供抗體之單一來源，如 Griffiths 等人在EMBO J, 12: 725-734 (1993) 中所闡述。最後，亦可藉由選殖幹細胞之未重新排列 V 基因片段，且使用含有隨機序列之 PCR 引子，以編碼高度可變之 CDR3 區，並在活體外完成重新排列完成天然庫，如 Hoogenboom 及 Winter 在 J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992) 中所述。描述人抗體噬菌體文庫的專利公開包括例如：美國第 5,750,373 號專利及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

【0192】 從人抗體庫分離的抗體或抗體片段在本文中被視作人抗體或人抗體片段。

【0193】 ***6. 多特異性抗體***

【0194】 在某些實施例中，本文所提供之抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體是對至少兩個不同位點具有結合特異性的單株抗體。在某些實施例中，結合特異性中之一者為針對 TGFβ 同功型 (例如 TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3、或 TGFβ2/3) 且另一者為針對任何其他抗原。在某些實施例中，結合特異性中之一者為針對一種 TGFβ 同功型 (例如 TGFβ1、TGFβ2、或 TGFβ3) 另一者為針對不同 TGFβ 同功型。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合至單一 TGFβ 同功型內之兩個不同抗原決定位。亦可使用雙特異性抗體將細胞毒性劑定位至表現一種或多種 TGFβ 同功型之細胞中。雙特異性抗體可製成全長抗體或抗體片段。

【0195】製備多特異性抗體的技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對的重組共表現 (參見：Milstein 等人，*Nature* 305: 537，1983；WO 93/08829；及 Traunecker 等人，*EMBO J.* 10: 3655，1991) 和「杵臼」工程化 (參見例如美國第 5,731,168 號專利)。亦可藉由以下方法來製備多特異性抗體：以之靜電轉向效應製備抗體 Fc-異源二聚體分子 (WO 2009/089004A1)；交聯兩個或更多個抗體或片段 (例如參見美國專利第 4,676,980 號；及 Brennan 等人，Science，229: 81，1985)；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體(例如參見 Kostelny 等人，J. Immunol.，148(5): 1547-1553，1992)；使用「二價抗體」技術製備雙特異性抗體片段 (例如參見 Hollinger 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA，90: 6444-6448，1993)；及使用單鏈 Fv (sFv) 二聚體 (例如參見 Gruber 等人，J. Immunol.，152: 5368，1994)；以及如 (例如) Tutt 等人，J. Immunol. 147: 60，1991 中所闡述來製備三特異性抗體。

【0196】本文還包括具有三個或更多個抗原結合位點之工程化抗體，包括「章魚抗體」(Octopus antibodies) (參見例如 US 2006/0025576A1)。

【0197】本文之抗體或片段亦包括「雙重作用 FAb」或「DAF」，其包含結合至一種或多種 TGFβ 同功型 (例如 TGFβ1、TGFβ2、及/或 TGFβ3) 以及另一不同抗原之抗原結合位點 (例如參見 US 2008/0069820)。

【0198】***7. 抗體變體***

【0199】在某些實施例中，涵蓋了本文提供的抗體的胺基酸序列變異體。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可通過將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或通過肽合成來製備抗體之胺基酸序列變體。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如抗原結合特徵。

【0200】 a) 取代、插入和缺失變體

【0201】在某些態樣中，提供了具有一個或多個胺基酸取代的抗體變體。取代誘變的目標位點包括 HVR 和 FR。保守取代顯示於表 1 之「較佳取代」標題下。在表 1 中之「實例性取代」標題下提供更多實質性變化，且下文將參照胺基酸側鏈種類進行進一步闡述。可將胺基酸取代引入目標抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

表 1

原始 殘基	例示性 取代	優選 取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0202】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg;

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0203】非保守性替換需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0204】一種類型的取代變體涉及取代一個或多個親代抗體 (例如，人源化或人抗體) 之高度可變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和性、降低免疫原性) 上具有修飾 (例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 HVR 殘基發生突變，並且變體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性 (例如，結合親和力)。

【0205】可以在 HVR 中進行更改 (例如，取代)，以改善抗體親和力。此等修改可以在 HVR「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷發生突變 (參見例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207: 179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。通過構建並從二級文庫中重新選擇以實現親和力成熟，例如 Hoogenboom 等人在 *Methods in Molecular Biology* 178: 1-37 (O'Brien 等人主編，Human Press，Totowa，NJ (2001)) 中所述。在親和力成熟的一些實施方案中，透過多種方法（例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變）中的任一種將多樣性引入選

擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二文庫。然後篩選該文庫，以識別具有所需之親和性的任何抗體變體。引入多樣性之另一方法為 HVR 定向方式，其中將若干 HVR 殘基(例如，每次 4-6 個殘基)隨機化。可通過例如丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 HVR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0206】 在某些實施例中，取代、插入或缺失可在一個或多個 HVR 內發生，只要這樣的改變實質上不降低抗體結合抗原的能力。例如，可在 HVR 中實施基本上不降低結合親和力的保守修改 (例如，本文所提供之保守性替換)。例如，此等修改可能在 HVR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供的變異體 VH 和 VL 序列的某些實施例中，每個 HVR 保持不變抑或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0207】 鑑定可以靶向誘變的抗體的殘基或區域的可用方法稱為「丙胺酸掃描誘變」，如下列所述：Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 Arg、Asp、His、Lys 和 Glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變體以確定它們是否包含所需之特性。

【0208】 胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之序列，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子之其他插

入變體包括與抗體的 N 端或 C 端融合的酶 (例如，對於 ADEPT) 或提高抗體血清半衰期之多肽。

【0209】 **b) 糖基化變體**

【0210】 在某些實施例中，改變本文提供的抗體以增加或減少抗體發生糖基化之程度。抗體中添加或缺失糖基化位點可透過改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個糖基化位點而方便地實現。

【0211】 當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含支化的雙天線型寡糖，其通常透過 N 鍵連接至 Fc 區域 CH2 域之 Asn297。參見例如 Wright 等人 *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包括各種碳水化合物，例如甘露糖、N-乙酰基葡糖胺 (GlcNAc)、半乳糖和唾液酸以及在雙天線型寡糖結構之「莖」中連接至 GlcNAc 的岩藻糖。在一些實施例中，可對本發明之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0212】 在一個實施例中，提供具有缺少岩藻醣的碳水化合物結構接附 (直接或間接地) 至 Fc 區的抗體變異體。例如，此等抗體中的岩藻糖含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。透過計算 Asn297 糖鏈中岩藻糖的平均含量來測定岩藻糖相對於透過 MALDI-TOF 質譜測得的連接至 Asn 297 的所有糖結構 (例如復合物、雜合和高甘露糖結構) 的總和之含量，例如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬酰胺殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻糖基化變體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻糖基化」或「岩藻糖缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包

括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人 *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人 *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻糖基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻糖基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其是在實例 11 中)；和敲除細胞株，諸如敲除 α-1,6-岩藻糖基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人，*Biotechnol. Bioeng*，94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0213】 在某些實施例中，使本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之 CH2 域中之 N-醣基化位點發生突變以防止醣基化。舉例而言，可藉由誘變 Fc 區之 CH2 域中 EU 索引為位置 297 之胺基酸殘基(例如 N297)來製備具有無醣基化 Fc 區的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體。在某些實施例中，可以藉由改變糖基化共有位點，即位置 297 處的 Asn，隨後是任何胺基酸殘基（在人 IgG 的情況下，Ser）和 Thr，以消除 Fc 區的 CH2 域中的糖基化。糖基化位點可以藉由胺基酸插入、缺失及/或置換進行改變。例如，可以在 Asn 與 Ser 之間或在 Ser 與 Thr 之間插入一個或多個胺基酸殘基以改變原始的糖基化位點，其中該插入未再生 N-糖基化位點。在某些具體實施例中，將人 IgG Fc 的 CH2 域中依 EU 編號在位置 297 之胺基酸殘基（例如，Fc 中的 N-糖基化位點）突變以消除糖基化位點。在某些具體實施例中，依 EU 編號在位置 297 之胺基酸殘基（例如，N297）被改變為 Gly、Ala、Gln、Asp 或 Glu。在一些具體實施例中，依 EU 編

號在位置 297 之胺基酸殘基（例如，N297）被改變為 Gly 或 Ala。在一些具體實施例中，依 EU 編號在位置 297 之胺基酸殘基（例如，N297）被改變為 Gly。在某些其他實施例中，依 EU 編號在位置 299 的胺基酸殘基可以被另一胺基酸取代，例如，Ala、Val 或 Gly。在某些特定實施例中，產生無醣基化 Fc 之突變並不影響同功型選擇性抗-TGFβ 抗體的結構及/或穩定性。

【0214】 在某些實施例中，本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體包含 Fc 區，其中在 CH2 域中 EU 索引為位置 297 之胺基酸殘基發生突變。在某些實施例中，依 EU 編號在位置 297 之胺基酸殘基被改變為 Gly 或 Ala，較佳地改變為 Gly。在某些其他實施例中，依 EU 編號在位置 297 之胺基酸殘基被刪除。在其他實施例中，可以例如藉由去糖基化酶促除去依 EU 編號（例如，N297）在位置 297處與野生型胺基酸殘基相聯的 N-聚糖。合適的糖酵解酶包括但不限於肽-N-糖苷酶 (PNGase)。

【0215】 抗體變異體進一步提供有二分式寡醣，例如，其中連接至抗體之 Fc 區域的雙觸角型寡醣被 GlcNAc 二分。此等抗體變體可具有減少的岩藻糖基化和/或改善的 ADCC 功能。此等抗體變體的實例描述於例如：WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國第 6,602,684 號專利 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)。還提供了在寡糖上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)、WO 1998/58964 (Raju, S.) 及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

【0216】 c) **<u>Fc 區域變體</u>**

【0217】 在某些實施例中，可將一種或多種胺基酸修飾引入本文提供的抗體的Fc區中，從而產生Fc區變異體。Fc 區變異體可包含在一個或多個胺基酸

位置包含胺基酸修飾 (例如取代) 的人 Fc 區序列 (例如人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)。

【0218】在某些實施例中，本發明涉及具有一些但不是全部效應功能的抗體變異體，這使其成為應用 (其中抗體的體內半衰期很重要而某些效應功能 (例如補體和 ADCC) 的是不必要或有害的) 的理想候選藥物。可實施體外及/或體內細胞毒性測定，以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之原代細胞 NK 細胞僅表達 Fc(RIII，而單核細胞則表達 Fc(RI、Fc(RII 及 Fc(RIII。FcR 在造血細胞上之表達匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文 (*Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-492 (1991)) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估目標分子之 ADCC 活性的*體外*分析方法的非限制性實例描述於美國專利號 5,500,362 中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。可替代地，可采用非放射性分析方法 (參見例如：用於流式細胞術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性測定 (CellTechnology，Inc. Mountain View，CA)；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性測定 (Promega，Madison，WI))。用於此等分析的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。*可替代地或另外地*，可在例如 Clynes *等人*在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在體內評估目標分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可實施 CDC 測定 (參見例如：Gazzano-Santoro 等人，*J. Immunol. Methods* 202: 163 (1996)；Cragg, M.S. 等人，*Blood* 101: 1045-

1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie，*Blood* 103: 2738-2743 (2004))。亦可使用本技術領域已知方法來實施 FcRn 結合及*活體內*清除率/半衰期測定(例如參見 Petkova, S.B.等人，*Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769 (2006))。

【0219】 效應子功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國專利號 6,737,056)。此等 Fc 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 和 327 中的兩個或更多個取代的 Fc 變異體，包括所謂的「DANA」 Fc 變異體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代 (美國專利號 7,332,581)。

【0220】 其中描述了某些與 FcR 的結合能力得到改善或減弱的抗體變體。(例如參見美國專利第 6,737,056 號；WO 2004/056312 及 Shields 等人，, *J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0221】 在某些態樣中，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代的 Fc 區域，這些取代改善了 ADCC，例如 Fc 區域的位置 298、333 及/或 334 (殘基的 EU 編號) 處之取代。

【0222】 在某些方面，在 Fc 區域中進行修改，得到修改 (*即*改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0223】 具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人 *J. Immunol.* 117: 587 (1976) 和 Kim 等人 *J. Immunol.* 24: 249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此等 Fc 變體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、

356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如，Fc 區殘基 434 的置換（美國專利號 7,371,826）。

【0224】 另請參見 Duncan & Winter，*Nature* 322: 738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351，其中涉及 Fc 區域變體之其他實例。

【0225】 **d) 胱胺酸工程化抗體變體**

【0226】 在某些實施例中，可能希望創建胱胺酸工程化抗體，例如「thioMAb」，其中抗體之一個或多個殘基被胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。透過用胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 綴合，以形成免疫複合體，如本文進一步所述。在某些態樣中，以下任何一個或多個殘基可被胱胺酸取代：輕鏈的 V205 (Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如美國專利號 7,521,541 所述的方法產生。

【0227】 **e) 抗體衍生物**

【0228】 在某些實施例中，可進一步修飾本文所提供之抗體，以使其包含本技術領域中已知且容易獲得的附加的非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或無規共聚物) 以及右旋糖酐或聚(N-乙烯吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，並且可以為支鏈聚合物或非支鏈聚合

物。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，這些考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0229】 在另一個實施例中，提供了可透過暴露於輻射而選擇性加熱之抗體和非蛋白質部分的複合體。在一個實施例中，非蛋白質部分為碳納米管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

【0230】 B. 重組方法和組成物

【0231】 可以使用重組方法和組成物來製造抗體，例如，如美國專利號 4,816,567 中所述。在一實施例中，提供編碼本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之經分離核酸。此等核酸編碼包含 VL 之胺基酸序列及/或包含抗體之 VH 之胺基酸序列 (例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在一進一步實施例中，提供一個或多個包含此核酸之載體 (例如，表現載體)。在一進一步實施例中，提供包含此核酸之宿主細胞。在此實施例中，宿主細胞包含 (例如，已轉化)：(1) 包含核酸之載體編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列及包含抗體之 VH 之胺基酸序列，或 (2) 包含核酸之第一載體編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列及包含核酸之第二載體編碼包含抗體之 VH 之胺基酸序列。在一個實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞或淋巴樣細胞 (例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。在一實施例中，提供製備同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之方法，其中該方法包含在適於抗體表現之條件下培養包含如上文所提供編碼抗體之核酸的宿主細胞，且視情況自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

【0232】 在重組產生同功型選擇性抗-TGFβ 抗體時，將(例如)如上文所述之編碼抗體的核酸分離並插入一個或多個載體中以在宿主細胞中進一步選殖及/或表現。此等核酸可藉由常規方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

【0233】 適用於克隆或表達編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需糖基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(另見 Charlton，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa，NJ，2003)，第 245-254 頁，其中描述了抗體片段在*大腸桿菌*中之表現。) 在表現後，抗體可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離 ，並可經過進一步純化。

【0234】 除原核生物以外，真核微生物 (如絲狀真菌或酵母菌) 也為合適的抗體編碼載體的克隆或表現宿主，包括其醣基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人糖基化模式的多肽的產生。參見：Gerngross，*Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0235】 用於表現糖基化抗體的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物和昆蟲細胞。已鑑定出許多桿狀病毒株，它們可以與昆蟲細胞結合使用，特定而言用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0236】 植物細胞培養物也可以用作宿主。*參見*例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0237】脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞係。有用哺乳動物宿主細胞系之其他實例為由 SV40 (COS-7) 轉變之猴腎 CV1 系；人類胚胎腎系(如 Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠睾丸支持細胞(如 Mather，*Biol. Reprod.* 23: 243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞)；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人類子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人類肺細胞 (W138)；人類肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞 (如 Mather 等人，*Annals N.Y.Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 所述)；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞系包括中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 $DHFR^-$ CHO 細胞 (Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞系的綜述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

【0238】**C. 分析**

【0239】可藉由本技術領域已知之各種分析對本文所提供之同功型選擇性抗-TGFβ 之物理/化學性質及/或生物活性進行鑑定、篩選、或表徵，且可解析其晶體結構。

【0240】***1. 結合測定及其他測定***

【0241】在一個方面，利用已知方法諸如 ELISA、Western blot 等，檢測本發明之抗體的抗原結合活性。

【0242】在一態樣中，使用酶免疫分析來偵測抗體結合。此技術在本技術領域已眾所周知。參見 Schuurs 及 VanWeemen, *Clinica Chimica Acta*, 81:1-40 (1977)。在此技術中，將酶作為標記施加於抗原或抗體上以鑑定及定位免疫反

應物。本發明包括量測酶標記抗原或酶標記抗體與其免疫反應物之結合程度的任何方法。所用酶種類、使酶連接至免疫學組分之方法、偶聯物純化、以及各種分析原理及方法由 Schuurs 及 VanWeemen 充分闡述於*上文文獻中*。

【0243】 在一態樣中，使用表面電漿共振 (SPR) 量測利用 BIAcore™-T200 儀器來測定抗體結合親和力。在此方法中，應用具有蛋白質 A 之 S 系列 CM5 生物感測器晶片 來捕獲抗體以在每一流動槽上達成大約 100 個反應單位 (RU)，隨後在 25°C 下以 50 μl/min 之流速注射靶抗原於適當緩衝液(例如 HBS-EP緩衝液)中之 3 倍連續稀釋液以供動力學量測。可使用簡單之一對一蘭格繆爾結合模型 (BIAcore T200 評估軟體版本 2.0) 來計算締合速率 (k_{on}) 及解離速率 (k_{off}) 以測定平衡解離常數 (K_D)，該平衡解離常數計算為比率 k_{off}/k_{on}。

【0244】 在另一態樣中，可使用競爭分析來鑑定與本文所述之同功型特異性抗-TGFβ 抗體競爭的抗體。在某些實施例中，此一競爭性抗體結合至與如本文所述之 4A11、6F12、或 2A10抗體及其人源化變體所結合相同之抗原決定位(例如線性或構形抗原決定位)。用於圖譜建立抗體結合的抗原決定位的詳細例示性方法提供於：Morris (1996)「Epitope Mapping Protocols,」 in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)。

【0245】 在實例性競爭分析中，在包含結合至 TGFβ 同功型之第一經標記抗體(例如 4A11、6F12、或 2A10 抗體或其人源化變體，例如如表 5、6、7、12、13、14、19、20、23 及 24中所顯示)及第二未標記抗體(試驗其與第一抗體競爭結合至 TGFβ 同功型之能力)之溶液中培育經固定 TGFβ 同功型(例如 TGFβ1、TGFβ2、或 TGFβ3)。第二抗體可存在於雜交瘤上清液中。作為對照，在包含第一經標記抗體但不包含第二未標記抗體之溶液中培育將經固定 TGFβ 同功型。在允許第一抗體結合至 TGFβ 同功型之條件下培育之後，去除過量之未結合抗體，且量測與經固定 TGFβ 同功型締合之標記的量。若試驗樣本中與

經固定 TGFβ 同功型締合之標記的量相對於對照樣品明顯減少，則指示第二抗體正與第一抗體競爭結合至 TGFβ 同功型。參見 Harlow 和 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0246】在另一實例中，使用放射性免疫分析 (RIA) 來分析抗體結合及/或結合競爭。RIA 為熟知技術。例如參見 Chard,「An Introduction to Radioimmunoassy and Related Techniques」, North-Holland Publishing Company, 1978。可使用許多 RIA 變化形式中之任一者，例如均相 RIA、或異相或固相 RIA、單抗體方法或「雙」抗體方法及直接(正向)或反向夾心式分析。尤佳者為固相系統，其中使抗體共價偶合至不溶性載體，從而抗體及結合複合物在培育之後皆可易於與可溶性游離部分分離。已闡述眾多種固相載體，包括右旋糖酐顆粒、纖維素、連續表面(例如聚苯乙烯或聚丙烯盤)、塑膠管壁、玻璃盤、玻璃顆粒、及諸如此類。顆粒固相廣泛用於各種不同分析且包括於本發明中。藉由諸多技術中之任一者使抗體附接至顆粒，該等技術經設計以在蛋白質與顆粒之間產生不可逆之共價或非共價連接，例如直接或藉由溴化氰活化。其他替代方式為使用包裹於聚丙烯醯胺凝膠之間隙中或結合至磁顆粒之抗體。分析管配備有樣本或標準品、示蹤劑及適當量之固相結合抗體以及洗滌劑，洗滌劑為用以防止顆粒之聚集及示蹤劑之非特異性吸收。在連續混合管之培育期之後，藉由離心來沉降固相；去除上清液且使用緩衝液將固相洗滌兩次或更多次以去除捕集於顆粒內及顆粒之間的游離示蹤劑。然後量測固相(結合部分)上之計數。亦可使用免疫放射分析 (Chards,*同上*，423)。

【0247】***2. 活性分析***

【0248】在一態樣中，提供鑑定具有生物活性之同功型選擇性抗-TGFβ抗體的分析。生物活性可包括(例如)在活體外及/或在活體內結合至且中和一種或多種 TGFβ 同功型之能力。

【0249】在某些實施例中，在活體外分析中試驗本發明抗體之此類生物活性。在一實施例中，可使用在融合至三個 Smad3/4 結合元件 (SBE) 之β-球蛋白最小啟動子之控制下穩定表現人類 TGFβRI、Smad3、Smad4 蛋白及分泌性鹼性磷酸酶 (SEAP) 報告基因之 HEK-Blue™ TGFβ 細胞 (InvivoGen, San Diego, CA) 來評估抗-TGFβ 抗體的阻斷功效。

【0250】在另一實施例中，可使用闡述於 Abe 等人，*Analytical Biochemistry* (1994)；216 (2): 276-284 中之分析來評估本發明抗-TGFβ 抗體的生物活性。簡言之，此分析使用基於水貂肺上皮 (MLE) 細胞之 TGFβ 阻斷分析，其中使用在纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑 1 啟動子下游含有螢光素酶基因的質體來轉染 MLE 細胞。將抗體與每一 TGFβ 同功型 (PeproTech, Rocky Hill, NJ) 在 25°C 下一起培育 1 h，然後添加至接種於 96 孔板中之 75 μL 分析緩衝液 (具有 0.5% 熱滅活 FBS、2 mM L-麩醯胺酸及 0.5%青黴素 (penicillin)-鏈黴素 (streptomycin) 之高葡萄糖 DMEM) 中之 4×10^4 個 MLE報告基因細胞中。抗體及 TGFβ 之最終濃度分別為 0.001 – 200 nM 及 20 pM。將板在 37°C 及 5% CO2 下培育 20 h。根據製造商推薦(雙重螢光素酶報告基因分析系統，Promega) 藉由添加螢火蟲螢光素酶受質來測定細胞中之螢光素酶活性。

【0251】D. 免疫複合體

【0252】本發明亦提供包含本文之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體的免疫共軛物，該抗體偶聯至一種或多種細胞毒性劑(例如化學治療劑或藥物)、生長抑制劑、毒素(例如源於細菌、真菌、植物、或動物之蛋白毒素、酶促活性毒素、或其片段)、或放射性同位素。

【0253】在一些實例中，免疫共軛物為一種抗體-藥物偶聯物 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物偶聯，該等藥物包括 (但不限於) 美登木素 (maytansinoid) 生物鹼 (參見美國專利第 5,208,020 號、第 5,416,064 號及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀 (auristatin)，例如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 及 DF (MMAE 及 MMAF) (參見美國專利第 5,635,483 號及第 5,780,588 號及第 7,498,298 號)；尾海兔素 (dolastatin)；加利車黴素 (calicheamicin) 或其衍生物 (參見美國專利第 5,712,374 號、第 5,714,586 號、第 5,739,116 號、第 5,767,285 號、第 5,770,701 號、第 5,770,710 號、第 5,773,001 號、及第 5,877,296 號；Hinman 等人，*Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環類藥物，例如道諾黴素 (daunomycin) 或阿黴素 (doxorubicin) (參見 Kratz 等人，*Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利第 6,630,579 號)；胺甲蝶呤；長春地辛 (vindesine)；紫杉烷類，例如多西他賽 (docetaxel)、紫杉醇 (paclitaxel)、拉洛紫杉醇 (larotaxel)、特賽紫杉醇 (tesetaxel)、及奧他紫杉醇 (ortataxel)；單端孢黴烯 (trichothecene)；及 CC1065。

【0254】在另一個實施例中，免疫複合體包括綴合至酶活性毒素或其片段的本文所述之抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於銅綠假單胞菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜抑制因子、薑黃素、巴豆毒素、肥皂

草抑製劑、白樹毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚黴素、伊諾黴素和單端孢黴烯族毒素。

【0255】在另一個實施例中，免疫複合體包含綴合至放射性原子以形成放射性複合體的本文所述之抗體。在另一個實施例中，多種放射性同位素可用於產生放射性複合體。實例包括 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素。當放射性複合體用於檢測時，它可能包含用於閃爍顯像研究之放射性原子，例如 tc99m 或 I123，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (也稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0256】抗體和細胞毒性劑之複合體可使用多種雙功能蛋白偶聯劑進行製備，該雙功能蛋白偶聯劑例如 N-琥珀酰亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀酰亞胺基-4-(N-馬來酰亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽 (HCl))、活性酯 (例如雙琥珀酰亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲酰基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，蓖麻毒蛋白免疫毒素可按照 Vitetta 等人 (*Science* 238:1098 (1987)) 所述的方法進行製備。用於將放射性核苷酸綴合至抗體的一種示例性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸根合苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接基、二甲基連接子或含二硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國第 5,208,020 號專利)。

【0257】本文之免疫複合體或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之複合體，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如從 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀酰亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。

【0258】**E. 用於診斷和檢測之方法及組成物**

【0259】在某些實施例中，本文所提供之任一同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可用於偵測生物樣本中之一種或多種 TGFβ 同功型 (例如 TGFβ1、TGFβ2、或 TGFβ3) 之存在。如本文所用的術語「檢測」，涵蓋定量或定性檢測。在某些實施例中，生物樣本包含細胞或組織，例如來自肺、腎、心臟、胰臟、肝、或皮膚之細胞或組織。

【0260】在一實施例中，提供用於診斷或偵測方法中之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體。在另一態樣中，提供偵測生物樣品中是否存在一種或多種 TGFβ 同功型(例如TGFβ1、TGFβ2、或 TGFβ3) 之方法。在某些實施例中，該方法包含使生物樣本與如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體在允許同功型選擇性抗-TGFβ 抗體結合至一種或多種 TGFβ 同功型(例如 TGFβ1、TGFβ2、及/或 TGFβ3) 的條件下接觸，及偵測是否在同功型選擇性抗-TGFβ 抗體與 TGFβ 同功型之間形成複合物。此等方法可為體外或體內方法。在一實施例中，使用抗-TGFβ 抗體來選擇適合使用同功型選擇性抗-TGFβ 抗體進行治療之受試者，其中(例如) TGFβ 同功型為用於選擇患者之生物標記物。

【0261】舉例而言，在下文之實例 4 中證實，與健康對照相比，SSc 患者中之 TGFβ3 表現顯著上調，且另外，在來自特發性肺纖維化 (IPF) 患者之大塊肺生檢樣本的 qPCR 分析中，TGFβ3 及(在較低程度上) TGFβ2 之表現程度顯著

高於對照肺中者，而 IPF 患者中之 TGFβ1 表現平均而言略低於對照。因此，在一些實施例中，可使用 TGFβ 同功型(例如)在特定組織中之表現量來診斷患有該組織之病狀的患者。

【0262】在一些實施例中，可使用 TGFβ2 及/或 TGFβ3 之表現量來鑑定可能對使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如如本文所述之抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)之治療具有反應的患者。在一些實施例中，若患者中之一種或多種或所有選自 TGFβ2、TGFβ3、骨膜蛋白 (POSTN) 及軟骨寡聚基質蛋白 (COMP) 之生物標記物之基線含量(在使用同功型選擇性抗-TGFβ 抗體治療之前)高於參考含量(例如健康或對照受試者)，則確定該患者較可能對使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體的治療具有反應。在一些實施例中，先前已向此一患者投予 IL-6 抑制劑療法，且對該療法具有不充分、最小、或零反應。在一些該等實施例中，IL-6 抑制劑為托珠單抗。

【0263】在一些實施例中，量化生物標記物 (例如 TGFβ2、TGFβ3、COMP 及/或 POSTN) 之血清含量以測定患者是否可能對使用同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之治療具有反應。在一些實施例中，若一種或多種生物標記物 (例如 TGFβ2、TGFβ3、COMP 及/或 POSTN) 在基線下之血清含量高於參考含量(例如在健康受試者中者)，則選擇患者進行治療。在其他實施例中，向鑑定為可能對使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之治療具有反應及/或選擇用於治療之患投予(例如)治療有效量的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體。

【0264】在某些實施例中，若向患者投予包含除本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體外之治療劑的治療，則量化生物標記物(例如 TGFβ2、TGFβ3、COMP 及/或 POSTN) 之血清含量以確定患者發生改善之可能性較小。

【0265】熟習此項技術者熟知如何量測血清生物標記物(例如 TGFβ2、TGFβ3、POSTN 及 COMP) 之含量。TGFβ 同功型序列已提供於上文中。

COMP 及 POSTN 之核酸及胺基酸序列為本技術領域已知且(作為參考)實例性胺基酸序列提供於下文中：

【0266】 人類 POSTN 之規範胺基酸序列為：

MIPFLPMFSLLLLLIVNPINANNHYDKILAHSRIRGRDQGPNVCALQQILG
TKKKYFSTCKNWYKKSICGQKTTVLYECCPGYMRMEGMKGCPAVLPIDHV
YGTLGIVGATTTQRYSDASKLREEIEGKGSFTYFAPSNEAWDNLDSDIRRGLE
SNVNVELLNALHSHMINKRMLTKDLKNGMIIPSMYNNLGLFINHYPNGVVT
VNCARIIHGNQIATNGVVHVIDRVLTQIGTSIQDFIEAEDDLSSFRAAAITSDIL
EALGRDGHFTLFAPTNEAFEKLPRGVLERIMGDKVASEALMKYHILNTLQCS
ESIMGGAVFETLEGNTIEIGCDGDSITVNGIKMVNKKDIVTNNGVIHLIDQVLI
PDSAKQVIELAGKQQTTFTDLVAQLGLASALRPDGEYTLLAPVNNAFSDDTL
SMDQRLLKLILQNHILKVKVGLNELYNGQILETIGGKQLRVFVYRTAVCIENS
CMEKGSKQGRNGAIHIFREIIKPAEKSLHEKLKystQDKRFSTFLSLLEAADLKE
LLTQPGDWTLFVPTNDAFKGMTSEEKEILIRDKNALQNIILYHLTPGVFIGKGF
EPGVTNILKTTQGSKIFLKEVNDTLLVNELKSKESDIMTTNGVIHVVDKLLYP
ADTPVGNDQLLEILNKLIKYIQIKFVRGSTFKEIPVTVYTTKIITKVVEPKIKVIE
GSLQPIIKTEGPTLTKVKIEGEPEFRLIKEGETITEVIHGEPIIKKYTKIIDGVPVEI
TEKETREERIITGPEIKYTRISTGGGETEETLKKLLQEEVTKVTKFIEGGDGHLF
EDEEIKRLLQGDTPVRKLQANKKVQGSRRRLREGRSQ (SEQ ID NO: 162)。

【0267】 編碼人類 POSTN 之核酸序列及其他變體胺基酸序列為本技術領域已知且可參見可獲得於全球資訊網之 uniprot.org/uniprot/Q15063 for Uniprot ID Q15063 處的 Uniprot 資料庫。

【0268】 人類 COMP 之規範胺基酸序列為：

MVPDTACVLLLTLAALGASGQGQSPLGSDLGPQMLRELQETNAALQDV
RELLRQQVREITFLKNTVMECDACGMQQSVRTGLPSVRPLLHCAPGFCFPGV
ACIQTESGARCGPCPAGFTGNGSHCTDVNECNAHPCFPRVRCINTSPGFRCEA
CPPGYSGPTHQGVGLAFAKANKQVCTDINECETGQHNCVPNSVCINTRGSFQ
CGPCQPGFVGDQASGCQRRAQRFCPDGSPSECHEHADCVLERDGSRSCVCA
VGWAGNGILCGRDTDLDGFPDEKLRCPERQCRKDNCVTVPNSGQEDVDRD
GIGDACDPDADGDGVPNEKDNCPLVRNPDQRNTDEDKWGDACDNCRSQKN
DDQKDTDQDGRGDACDDDIDGDRIRNQADNCPRVPNSDQKDSDGDGIGDA
CDNCPQKSNPDQADVDHDFVGDACDSDQDQDGDGHQDSRDNCPTVPNSAQ
EDSDHDGQGDACDDDDDNDGVPDSRDNCRLVPNPGQEDADRDGVGDVCQ
DDFDADKVVDKIDVCPENAEVTLTDFRAFQTVVLDPEGDAQIDPNWVVLNQ
GREIVQTMNSDPGLAVGYTAFNGVDFEGTFHVNTVTDDDYAGFIFGYQDSSS
FYVVMWKQMEQTYWQANPFRAVAEPGIQLKAVKSSTGPGEQLRNALWHT
GDTESQVRLLWKDPRNVGWKDKKSYRWFLQHRPQVGYIRVRFYEGPELVA
DSNVVLDTTMRGGRLGVFCFSQENIIWANLRYRCNDTIPEDYETHQLRQA
(SEQ ID NO: 163)。

【0269】 編碼人類 COMP 之核酸序列及其他變體胺基酸序列為本技術領域已知且可參見可獲得於全球資訊網之uniprot.org/uniprot/P49747 for Uniprot ID P49747 處的 Uniprot 資料庫。

【0270】 可藉由本技術領域已知之任何適宜方法(例如 ELISA、微陣列、或 PCR) 來測定 POSTN 及 COMP 的血清含量。在另一實施例中，可使用如下文在實例 4 中所述之基於 IMPACT 之特異性免疫分析來偵測 POSTN 及 COMP 的蛋白質含量。舉例而言，可根據本技術領域之適宜方法自受試者或患者收集全血，使其凝結，且然後旋轉。使用基於 IMPACT 之特異性免疫分析 (Roche

Diagnostics, Penzberg, Germany) 測定血清生物標記物含量。簡言之，可將樣本與塗覆有對所關注靶蛋白(例如生物標記物，例如 TGFβ2、TGFβ3、COMP 或 POSTN) 具有特異性之生物素化 F(ab')2 抗體片段的 IMPACT 晶片一起培育。在洗滌步驟之後，添加及培育經地高辛 (digoxigenin) 標記之生物標記物特異性偵測抗體。在洗滌之後，添加螢光抗-地高辛-乳膠偶聯物，且可使用電荷耦合性偵測相機來偵測特異性結合的螢光標記。使用由重組蛋白標準品 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 建立之標準曲線及專用軟體 (Roche Diagnostics) 將發散螢光轉變成信號強度。

【0271】 本文所述之任一方法中之核酸可為自基因體 DNA 轉錄之 RNA 或自 RNA 生成之 cDNA。核酸可衍生自脊椎動物，例如哺乳動物。若核酸為直接自特定來源獲得或其為發現於該來源中之核酸的拷貝，則其可視為「衍生自」該來源。

【0272】 核酸包括核酸拷貝，例如源自擴增之拷貝。擴增適用於某些情況下，例如用以獲得所需的材料量，以偵測變化。接著可施以變化偵測方法至擴增子，以測定一些基因之表現 (例如下文所述) 某些。

【0273】 微陣列為一種複用技術，其通常使用數千個核酸探針之陣列系列與 (例如) cDNA 或 cRNA 樣本在高嚴格條件下進行雜交。通常偵測探針-靶雜交並藉由偵測經螢光團-、銀-、或化學發光標記之靶以測定靶中之核酸序列的相對豐度來進行量化。在典型微陣列中，使探針藉由與化學基質 (經由環氧-矽烷、胺基-矽烷、離胺酸、聚丙烯醯胺或其他者) 之共價鍵附接至固體表面。固體表面為 (例如) 玻璃、矽晶片 、或微珠。各種微陣列市面有售，包括彼等 (例如) 由 Affymetrix, Inc. 及 Illumina, Inc 製造者。

【0274】在另一實施例中，可使用意欲用於 cobas e601 (Roche Diagnostics) 上之臨床試驗版本之 Elecsys (Roche Diagnostics) POSTN 免疫分析來量測血清生物標記物含量。

【0275】在一些實施例中，提供測定患有纖維化病狀之受試者之疾病負荷及/或預後的方法。在一些非限制性實施例中，纖維化病狀為 SSc 或 IPF。該方法可包括偵測受試者中之 POSTN 及/或 COMP 之周邊血血清含量。

【0276】偵測蛋白質含量之方法為本技術領域已知。可偵測全血、血漿、或血清之樣本中之蛋白質的表現量。本技術領域已知偵測該等生物樣本中之蛋白質表現量的各種方法，包括各種免疫分析方法。先前已闡述寬範圍之免疫分析技術，例如參見美國專利第 4,016,043 號、第 4,424,279 號及第 4,018,653 號。該等技術包括非競爭性類型之單位點及雙位元點或「夾心式」分析、以及傳統競爭性結合分析。該等分析亦包括使經標記抗體直接結合至靶生物標記物。

【0277】夾心式分析為最有用及常用之分析之一。夾心式分析技術存在諸多變化，且所有變化皆被本發明所涵蓋。簡言之，在典型正向分析中，將未標記抗體固定於固體受質上，且使欲測樣本與結合分子接觸。在經適當的培育期 (例如足以容許形成抗體-抗原複合物之期間) 之後，然後添加對抗原具有特異性的第二抗體，其標記能夠產生偵測信號之報告基因分子，並培育足以形成另一抗體-抗原-經標記抗體複合物的時間。洗掉任何未反應材料，且藉由觀察由報告基因分子產生之信號來測定是否存在抗原。結果可為定性為 (藉由簡單觀察可見信號)，或可為定量的 (藉由與含有已知量之生物標記物的對照樣本進行比較)。

【0278】在其他實施例中，一種或多種 TGFβ 同功型含量上升，可用於診斷測定是否存有或初期存有 TGFβ 相關病症 (例如纖維化或癌症) 所產生的病

況。舉例而言，利用抗-TGFβ 抗體之免疫分析提供此一診斷試驗。可利用各種形式之該等分析且為熟習此項技術者所熟知，包括 RIA、ELISA 及免疫螢光。通常參見 Ruoslahti 等人，M. Enz., 82:803-831 (1982)。或者，可使用核酸探針來偵測及量化用於相同目的之 TGFβ mRNA。該等方法亦在本技術領域眾所周知。

【0279】 在一些實施例中，隨時間監測受試者，且比較生物標記物之起始血清含量與治療期間之後續時間點之含量以評估受試者之疾病負荷是否改變及/或受試者的預後是否改善或惡化。在一些實施例中，若 POSTN 及 COMP 中之一者或兩者之表現量大於健康對照或參考標準品或大於在開始 TGFβ相關病症(例如 IPF 或 SSc) 之治療方案時或在開始該治療方案之前受試者的 POSTN 或 COMP 含量，則受試者之病狀及/或預後之改善可能性較小。

【0280】 在一些態樣中，提供將受試者鑑定為具有高 TGFβ 活性者及/或鑑定為可能受益於使用 TGFβ 同功型抑制劑(例如使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體，例如如本文所述之抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)之治療的方法。在一些態樣中，受試者患有 SSc。在一些態樣中，受試者患有 IPF。在一些態樣中，該方法包含偵測具有下列基因之 18 基因印記組中之一種或多種基因的表現量：PRSS23、PXDN、COL8A1、COL6A3、SERPINE2、TNC、COMP、THBS1、COL11A1、COL1A1、COL5A2、COL1A2、COL4A1、COL4A2、SFRP4、ALPK2、COL5A1、TAGLN。18 基因印記組之基因闡述於下文之表 2 中。在一些態樣中，該方法包含：若 18 基因印記組中之 1 種或更多種、2 種或更多種、3 種或更多種、4 種或更多種、5 種或更多種、6 種或更多種、7 種或更多種、8 種或更多種、9 種或更多種、10 種或更多種、11 種或更多種、12 種或更多種、13 種或更多種、14 種或更多種、15 種或更多種、16 種或更多種、17 種或更多種、或全部 18 種基因之含量高於健康對

照組中的基因量(例如參考值)，則將受試者鑑定為具有高 TGFβ 活性者及/或鑑定為可能受益於使用 TGFβ 同功型抑制劑之治療。在一態樣中，該方法包含：若 18 基因印記組中之 18 種基因中之每一者及全部之含量高於健康對照組中各別基因的含量，則將受試者鑑定為具有高 TGFβ 活性者及/或鑑定為可能受益於使用 TGFβ 同功型抑制劑之治療。

表 2：18 基因印記組

	基因名稱	GenBank® 登錄號(核苷酸)	SEQ ID NO:
1	PRSS23	NM_007173.6	164
2	PXDN	NM_012293.3	165
3	COL8A1	NM_001850.5	166
4	COL6A3	NM_004369.4	167
5	SERPINE2	NM_006216.3	168
6	TNC	NM_002160.4	169
7	COMP	NM_000095.3	170
8	THBS1	NM_003246.4	171
9	COL11A1	NM_001854.4	172
10	COL1A1	NM_000088.4	173
11	COL5A2	NM_000393.5	174
12	COL1A2	NM_000089.4	175
13	COL4A1	NM_001845.6	176
14	COL4A2	NM_001846.4	177
15	SFRP4	NM_003014.4	178
16	ALPK2	NM_052947.4	179
17	COL5A1	NM_000093.5	180
18	TAGLN	NM_001001522.2	181

【0281】在一具體實施例中，若一種或多種選自 SERPINE1、COL1A1、COL1A2、及 COL3A1 之基因之含量高於健康對照組中各別基因的含量 (例如參考值)，則將受試者鑑定為具有高 TGFβ 活性者及/或鑑定為可能受益於使用 TGFβ 同功型抑制劑治療的受試者。此基因組之基因更詳細地闡述於下文之表 3 中。在一些態樣中，該方法包含：若基因 SERPINE1、COL1A1、COL1A2、及 COL3A1 中之 1 者或更多者、2 者或更多者、3 者或更多者、或全部 4 者之含

量相對於健康對照組中各別基因的含量 (例如，參考值)高時，則將受試者為具有高 TGFβ 活性者及/或鑑定為可能受益於使用 TGFβ 同功型抑制劑治療的受試者。

表 3：TGFβ 基因印記

	基因名稱	GenBank® 登錄號(核苷酸)	SEQ ID NO:
1	SERPINE1	NM_000602.5	182
2	COL1A1	NM_000088.4	173
3	COL1A2	NM_000089.4	175
4	COL3A1	NM_000090.4	183

【0282】 在上述實施例的方法中，若相對於對照或參考基因量之表現增加在統計學上為顯著的，則基因表現量可視為有所升高。測定統計學顯著性之方法為本技術領域所熟知。藉由非限制性實例方式，可使用，例如，未配對雙尾學生 t 試驗來測定統計學顯著性。在其他實施例中，若相對於對照或參考基因量之表現，增加至少 2 倍、至少 3 倍或至少 4 倍，則基因表現量可視為升高的。

【0283】 在其他態樣中，提供監測使用 TGFβ 抑制劑(例如如本文所述之抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體)之受試者之治療反應的方法。該方法包括測定一種或多種選自 PRSS23、PXDN、COL8A1、COL6A3、SERPINE2、TNC、COMP、THBS1、COL11A1、COL1A1、COL5A2、COL1A2、COL4A1、COL4A2、SFRP4、ALPK2、COL5A1、TAGLN 之 TGFβ 可誘發基因及/或一種或多種選自 SERPINE1、COL1A1、COL1A2、及 COL3A1 之基因的表現量。在一些實施例中，該方法進一步包含：若一種或多種選自 PRSS23、PXDN、COL8A1、COL6A3、SERPINE2、TNC、COMP、THBS1、COL11A1、COL1A1、COL5A2、COL1A2、COL4A1、COL4A2、SFRP4、ALPK2、COL5A1、TAGLN 之基因及/或一種或多種選自 SERPINE1、

COL1A1、COL1A2、及 COL3A1 之基因之表現量相對於較早時間點的各別含量並未增加，則停止使用 TGFβ 抑制劑之治療，其中所述較早時間點，例如，在使用 TGFβ 抑制劑治療之前或在開始治療時。

【0284】在另一實施例中，提供選擇用於使用 TGFβ 抑制劑 (例如如本文所述之抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體) 進行治療之受試者的方法。該方法可包括偵測受試者中之血清 POSTN 及 COMP 中之一者或兩者的含量，及在血清 POSTN 及 COMP 中之一者或兩者之含量高於健康對照含量時，向受試者投予 TGFβ 抑制劑。在一些實施例中，TGFβ 抑制劑為抗-TGFβ3 抗體，例如抗體 2A10 或其人源化變體，如圖 12-16 或下文實例 1 中之表 5-7 中所顯示。

【0285】在一些實施例中，將受試者為具有高 TGFβ 活性者及/或鑑定為可能受益於使用 TGFβ 同功型抑制劑之治療及/或選擇用於使用 TGFβ 抑制劑進行治療之受試者的方法，包含投予一定療法至受試者。在一些實施例中，該療法為用於治療如本文所述之 TGFβ 相關病症。在一些實施例中，該療法為用於治療如本文所述之纖維化病狀。在一些實施例中，該療法包含投予如本文所述之抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體。在一較佳實施例中，該療法包含投予如本文所述之抗-TGFβ3 抗體 (例如，經分離之抗-TGFβ3 抗體)，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；(b) 抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；(c) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 會阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；(d) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；(e) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；(f) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與

TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389、及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成 (g) 抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性為藉由抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394、及 V398 (人類 TGFβ3 編號)的直接接觸來達成；(h) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(i) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物或食蟹猴中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(j) 抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(k) 抗-TGFβ3 抗體在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；(l) 抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；(m) 抗-TGFβ3 抗體相對於同功型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；(n) 抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(o) 抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域；及 (p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內。

【0286】 在上述實施例之一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36

(v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH/VL 對 ，該 VH/VL 對包含 SEQ ID NO: 52/36 之胺基酸序列(分別)、或 SEQ ID NO: 51/36 或 SEQ ID NO: 55/54 之胺基酸序列(分別)、或 SEQ ID NO: 53/36 或 SEQ ID NO: 57/56 之胺基酸序列(分別)。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 57/56 之胺基酸序列的 VH/VL 對 。

【0287】 在上述實施例之一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)；或 SEQ ID NO: 74/58 之胺基酸序列(分別)、或 SEQ ID NO: 73/58 或 SEQ ID NO: 77/76 之胺基酸序列(分別)、或 SEQ ID NO: 75/58 或 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列(分別)。在一些態樣中，抗-TGFβ3 抗體包含 (分別)包含 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈對。

【0288】 在上述實施例之一些態樣中，該療法包含投予如本文所述之抗-TGFβ2/3 抗體 (例如經分離抗-TGFβ2/3 抗體)，其中該抗體選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3，其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：(a) 抗-TGFβ2/3 抗體相

對於人類 TGFβ1 關於選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之選擇性為藉由該抗體之抗原結合域與 TGFβ2 或 TGFβ3 之胺基酸殘基 E373 (人類 TGFβ2 編號)的直接接觸來達成；(b) 抗-TGFβ2/3 抗體經由別位機制來中和 TGFβ2 及/或 TGFβ3；(c) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化；(d) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化，其中該構形變化包含兩個單體一起捏合若干度；(e) 抗-TGFβ2/3 抗體為二價抗體或單價抗體；(f) 抗-TGFβ2/3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(g) 抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ2 同源二聚體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，且其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸以下各項之抗原結合域：(i) 第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347；及 (ii) 第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 (人類 TGFβ2 編號)；(h) 如 (g) 中之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ2 及/或 TGFβ3 胺基酸殘基之 5 埃內；(i) 其中抗-TGFβ2/3 抗體結合至與 (g) 中相同之 TGFβ3 抗原決定位；及 (j) 抗-TGFβ2/3 抗體並不中和呈單臂形式之 TGFβ2 及/或 TGFβ3。

【0289】 在上述實施例之一些態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 27/26 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 81/80 (v1)、SEQ ID NO: 81/82 (v2)、SEQ ID NO: 83/80 (v3)、SEQ ID NO: 83/82 (v4)、SEQ ID NO: 81/84 (v5)、SEQ ID NO: 81/85

(v6)、SEQ ID NO: 83/84 (v7)、SEQ ID NO: 86/84 (v7/1)、、SEQ ID NO: 87/84 (v7.2)、SEQ ID NO: 88/84 (v7.3)、SEQ ID NO: 83/89 (v7.4)、SEQ ID NO: 83/90 (v7.5)、SEQ ID NO: 83/91 (v7.6)、SEQ ID NO: 83/92 (v7.7)、SEQ ID NO: 93/84 (v7.8)、SEQ ID NO: 94/84 (v7.9)、SEQ ID NO: 95/84 (v7.10)、SEQ ID NO: 96/84 (v7.11)、SEQ ID NO: 97/84 (v7.12)、SEQ ID NO: 98/84 (v7.13)、SEQ ID NO: 99/84 (v7.14)、SEQ ID NO: 100/84 (v7.15)、SEQ ID NO: 102/101 (v7.16)、SEQ ID NO: 103/101 (v7.17)、SEQ ID NO: 104/101 (v7.18)、SEQ ID NO: 105/101 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 83/85 (v8)。

【0290】在上述實施例之一些態樣中，抗-TGFβ2/3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 32/33 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 107/106 (v1)、SEQ ID NO: 107/108 (v2)、SEQ ID NO: 109/106 (v3)、SEQ ID NO: 109/108 (v4)、SEQ ID NO: 107/110 (v5)、SEQ ID NO: 107/111 (v6)、SEQ ID NO: 109/110 (v7)、SEQ ID NO: 112/110 (v7.1)、SEQ ID NO: 113/110 (v7.2)、SEQ ID NO: 114/110 (v7.3)、SEQ ID NO: 114/115 (v7.4)、SEQ ID NO: 114/116 (v7.5)、SEQ ID NO: 114/117 (v7.6)、SEQ ID NO: 114/118 (v7.7)、SEQ ID NO: 119/110 (v7.8)、SEQ ID NO:120/110 (v7.9)、SEQ ID NO: 121/110 (v7.10)、SEQ ID NO: 122/110 (v7.11)、SEQ ID NO: 123/110 (v7.12)、SEQ ID NO: 124/110 (v7.13)、SEQ ID NO: 125/110 (v7.14)、SEQ ID NO: 126/110 (v7.15)、SEQ ID NO: 127/186 (v7.16)、SEQ ID NO: 128/186 (v7.17)、SEQ ID NO: 129/186 (v7.18)、SEQ ID NO: 130/186 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 114/111 (v8)。

【0291】在上述實施例之一些態樣中，該療法包含投予如本文所述之抗-TGFβ2 抗體，例如經分離的抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含：(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之

胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在某些態樣中，所述抗體選擇性中和 TGFβ2。在一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體具有下列性質中之一者或多者：(a) 選擇性中和 TGFβ2；(b) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(c) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；(e) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或 (f) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。

【0292】 在上述實施例之一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 25/24 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 132/131 (v1)、SEQ ID NO: 132/133 (v1.1)、SEQ ID NO: 132/134 (v1.2)、SEQ ID NO: 132/135 (v1.3)、SEQ ID NO: 132/136 (v1.4)、SEQ ID NO: 132/137 (v1.5)、SEQ ID NO: 138/131 (v1.6)、SEQ ID NO: 139/131 (v1.7)、SEQ ID NO: 140/131 (v1.8)、SEQ ID NO: 141/131 (v1.9)、SEQ ID NO: 142/131 (v2)、SEQ ID NO: 132/143 (v3)、及 SEQ ID NO: 142/144 (v4)。

【0293】 在上述實施例之一些態樣中，抗-TGFβ2 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自以下之胺基酸序列：SEQ ID NO: 31/30 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 146/145 (v1)、SEQ ID NO: 146/147 (v1.1)、SEQ ID NO: 146/148 (v1.2)、SEQ ID NO: 146/149 (v1.3)、SEQ ID NO: 146/150 (v1.4)、SEQ ID NO: 146/151 (v1.5)、SEQ ID NO: 152/145 (v1.6)、SEQ ID NO: 153/145 (v1.7)、SEQ ID NO: 154/145 (v1.8)、SEQ ID NO: 155/145 (v1.9)、SEQ ID NO: 156/145 (v2)、SEQ ID NO: 146/157 (v3)、及 SEQ ID NO: 156/158 (v4)。

【0294】本發明診斷及/或治療之實例性病狀及病症，例如，如上所述，包括 TGFβ 相關病症，例如，特徵在於細胞外基質堆積之疾病、由循環 TGFβ 或在局部位點處活化之 TGFβ (包括一種或多種 TGFβ 同功型)引起之疾病、因內源性 TGFβ 產生導致由免疫系統抑制引起之病狀、由嚴重損傷、燒傷、及疾病 (例如病毒或細菌感染) 引起的急性免疫缺陷、由 TGFβ 產生或過度產生所致之多器官全身性疾病、及產生 TGFβ 之腫瘤。在一些實施例中，可使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體診斷的病症包括纖維化疾病(例如如本文所闡述者)。在一些實施例中，纖維化疾病為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛、及/或皮膚之纖維化病症。在一些實施例中，纖維化為如下文之部分 G 中所闡述的纖維化病狀或病症。

【0295】在一些實施例中，可使用本發明抗體診斷之 TGFβ 相關病症為使用抗體 4A11、6F12、及 2A10、或其人源化變體 (例如，如本文所述，例如在圖 12-16 及 18-24 所示) 中之一者或多者來診斷。

【0296】在某些實施例中，提供經標記之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如上述抗體)。標記包括但不限於直接檢測的標記或部分 (例如螢光、髮色、電子緻密、化學發光和放射性標記)，以及間接檢測 (例如，透過酶促反應或分子相互作用) 的部分，例如酶或配體。例示性標記包括但不限於：放射性同位素 ^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H 及 ^{131}I；螢光團，例如稀土螯合物或螢光素及其衍生物；玫瑰紅及其衍生物；丹磺醯基；繖形酮；螢光素酶，例如螢火蟲螢光素酶和細菌螢光素酶 (美國專利號 4,737,456)；螢光素；2,3-二氫鄰苯二甲二酮；辣根過氧化物酶 (HRP)；鹼性磷酸酶；β-半乳糖苷酶；葡糖澱粉酶；溶菌酶；醣類氧化酶，例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脫氫酶；雜環氧化酶，例如尿酸酶和黃嘌呤氧化酶，與採用過氧化氫氧化染料前身 (例如 HRP、乳過

氧化酶或微過氧化酶) 的酶結合使用；生物素/抗生物素蛋白；旋轉標記；噬菌體標記；穩定自由基等。

【0297】 **F. 藥學製劑**

【0298】 在此所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之藥學製劑，可藉由混合具有期望純度之該抗體一種或多種可選之醫藥上可接受之載劑 (Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版，Osol, A.編輯 (1980)) 混合來製備，以製成呈凍乾製劑或水溶液形式。醫藥上可接受之載體在採用的劑量和濃度下通常對受體無毒，其包括但不限於：緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸和蛋胺酸；防腐劑 (例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；苯扎氯銨；苄索銨氯化物；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇和間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑 (例如 EDTA)；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，*例如*鈉；金屬錯合物 (例如鋅蛋白錯合物)；及/或非離子界面活性劑，例如聚乙二醇 (PEG)。本文中例示性醫藥上可接受之載體進一步包括間質藥物分散劑，例如可溶性中性活性透明質酸酶糖蛋白 (sHASEGP)，例如人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及用法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一個方面，sHASEGP 與一種或多種附加的糖胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0299】 例示性凍乾抗體製劑如美國第 6,267,958 號專利所述。水溶性抗體製劑包括美國第 6,171,586 號專利和 WO2006/044908 中所述的那些，後者所述之製劑包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0300】 本文所述之製劑還可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為那些相互無不利影響的具有互補活性成分。舉例而言，可期望進一步提供選自以下各項之治療劑：吡非尼酮、尼達尼布、嗎替麥考酚酯、IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗，例如參見美國專利第 9,539,263 號；沙立蘆人單抗)、抗 CTFG 抗體(例如 FG-3019)、自分泌運動因數抑制劑、JAK 抑制劑、IL-11 抑制劑及血清類澱粉 P (PTX2)。(參見 Raghu 等人，European Respiratory Journal 2012 40: 2819) (FG-309，Ninou 等人 (2018) *Front Med (Lausanne)*；5: 180 (自分泌運動因數抑制劑)。)此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0301】 活性成分可以誘捕在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊)中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、納米顆粒和納米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術公開於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0302】 可以製備緩釋製劑。緩釋製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，*例如*膜或微膠囊。

【0303】 用於*體內*給藥的製劑通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

【0304】 G. 治療方法和組成物

【0305】 當前發現，本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可用於治療方法。長期以來，βTGF 已被視為病理性纖維化之關鍵媒介，但其多種穩態功

能對於研發具有可接受之治療指數的治療性 TGFβ 抑制劑帶來挑戰。儘管三種 TGFβ 同功型能夠調介靶細胞上之類似傳訊活性，但其不同的 LAP 域及表現模式使可得知每一同功型之獨特作用，此可由小鼠及人類中之基因功能喪失證據所證實。儘管不期望受限於任何特定理論或作用機制，但在本文中發現，潛伏性 TGFβ2 及 TGFβ3 之活化界限及機制與 TGFβ1 不同 (例如參見實例 14)；不同於 TGFβ1，TGFβ2 及 TGFβ3 於人類纖維化組織及小鼠肺及肝模型中表現量上升；且使用強效別位抗體對 TGFβ2 及 TGFβ3 之同功型選擇性治療抑制作用，可改善活體內實驗纖維化。該等發現支持將同功型選擇性 TGFβ2 及/或 TGFβ3 抑制作為慢性纖維化病症患者之治療策略。舉例而言，在下文之實例 4 中證實，人類纖維化組織中之 TGFβ2 及/或 TGFβ3 表現量有所升高且 TGFβ3 表現與 IPF 及 SSc (兩種不同纖維化病症)中之 TGFβR 傳訊高度相關，且在實例 5 中闡述博來黴素誘發之肺纖維化的小鼠模型，其中使用 6F12 中和 TGFβ2、使用 2A10 中和 TGFβ3、及使用 6F12 + 2A10 抗體之組合或雙特異性(抗-TGFβ2/3) 4A11 抗體單一療法中和 TGFβ2 及 TGFβ3 二者會減少新膠原蛋白合成。另外，在 FaSScinate 試驗 (皮膚 SSc，參見 Khanna 等人 (2016) *The Lancet*；第 387:10038 卷，第 2630-2640 頁) 中基線處取得之皮膚生檢中，在此證實，與健康對照相比，SSc 患者中之 TGFβ3 表現以及 TGFβ 印記中之一組特定基因的表現顯著上調，且 TGFβ3 表現與TGFβ 印記高度正相關，從而得以支持使用如本文所述之抗-TGFβ3 抗體來抑制 TGβ3 以治療 SSc。另外，實例 16 中之資料顯示，使用針對 TGFβ2 及 TGFβ3 之中和抗體進行治療可減少活體內肺纖維化，且實例 17 中之資料顯示，TGFβ2 及 TGFβ3 抑制可減少活體內肝纖維化。因此，該等資料得以支持抑制 TGFβ2 及/或 TGFβ3 以治療 TGFβ 相關病症，例如但不限於纖維化病狀。

【0306】因此，在某些態樣中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可用於治療 TGFβ 相關病症。TGFβ 相關病症之非限制性具體實例包括神經元病症、神經膠質病症、星狀細胞病症、下丘腦及其他腺體病症、巨噬球病症、上皮病症、基質病症及囊胚腔病症、纖維化、結疤、組織損害 (例如由輻射、及傷口癒合期間之黏連引起)、纖維化皮膚病症 (例如硬皮症、CNS 病理性疤痕組織、真皮結疤、瘢痕瘤結疤、及神經結疤)、腹膜腔、肺、肝、及腎之纖維化疾病 (例如慢性肝纖維化、急性肝損傷、間質性肺與腎纖維化、及肝硬化)、囊性纖維化、血管病症 (例如心臟纖維化)、動脈損傷 (例如動脈粥樣硬化及動脈硬化)、良性及惡性腫瘤、某些不受 TGFβ 抑制之白血病、及惡性腫瘤 (例如肉瘤、癌、及黑色素瘤，包括前列腺黑色素瘤、纖維化黑色素瘤、卵巢黑色素瘤、惡性黑色素瘤、乳癌、肺癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、或子宮頸癌及轉移性癌症、以及消化系統之神經內分泌腫瘤及神經膠母細胞瘤)、血管病變 (angiopathy、vasculopathy)、腎病變、全身性硬化、感染 (例如巨噬球病原體感染及病毒感染，例如 C 型肝炎及 HIV)、免疫學、血管生成、及發炎性病症及缺陷 (例如類風濕性關節炎)、眼部病症、尤其彼等涉及眼部纖維化者 (包括增殖性視網膜病變、視網膜脫離及青光眼後引流術 (例如人眼之神經視網膜、視網膜色素上皮-脈絡膜及玻璃質、及白內障))、骨質疏鬆症、成人呼吸窘迫症候群、後心肌梗塞、血管成形術後再狹窄、腎小球性腎炎、糖尿病相關病狀 (例如高血糖症、糖尿病、糖尿病性腎病、糖尿病性腎病變、糖尿病性神經病變或視網膜病變)、及巨噬球缺陷疾病。

【0307】較佳地，TGFβ 相關病症為纖維化、動脈損傷、感染、類風濕性關節炎、糖尿病或糖尿病性病狀、或惡性腫瘤(例如表現 TGFβ之癌症)，更佳地其中癌症之特徵在於 TGFβ 過度活化。該癌症可過度表現 TGFβ，或替代地其特徵不在於 TGFβ 過度表現。

【0308】在其他態樣中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可用於治療纖維化疾病，例如以下各項之纖維化疾病：肺、肝、腎、皮膚、心臟、胰臟、胃腸道器官、及泌尿生殖道器官；血管組織；及眼部組織，例如角膜組織、視網膜組織、及淚腺組織。在一些實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可用於治療與異常 TGFβ 調控及功能有關之疾病及病症，例如 (但不限於)肺纖維化、腎小球性腎炎及糖尿病性腎病、鬱血性心衰竭、肝硬化、馬方症候群 (Marfan syndrome)、肥厚性瘢痕及 SSc。在某些實施例中，纖維化病狀與自體免疫病狀相關。在其他實施例中，纖維化病狀繼發於損傷(包括輻射、鹼燒傷、物理燒傷、手術、物理創傷、或其組合)。*參見* Niessen 等人，「On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review,」 *Plast.Reconstr.Surg.*104:1435-1458 (1999)；Friedlander M.,「Fibrosis and diseases of the eye,」 *J. Clin. Invest.* 117:576-586 (2007)；Noble 等人，「Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators,」 *J. Clin. Invest.* 122:2756-2762 (2012)；Bahn R. S.,「Graves' ophthalmopathy,」 *N. Engl. J. Med.* 362:726-738 (2010)；Hinz B.,「Formation and function of the myofibroblast during tissue repair,」 *J. Invest. Dermatol.*127:526-537 (2007)；Gauglitz 等人，「Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies,」 *Mol. Med.* 17:113-125 (2011)；Lehmann 等人，「Immune mechanisms in thyroid eye disease,」 *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association* 18:959-965 (2008)；Phan S. H.,「The myofibroblast in pulmonary fibrosis,」 *Chest* 122:286S-289S (2002)；Kuriyan 等人，「The eye and thyroid disease,」 *Curr. Opin. Ophthalmol.* 19:499-506 (2008)。

【0309】可使用本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體治療之實例性纖維化病狀更詳細地闡述於下文中。

【0310】***1. 肺纖維化***

【0311】實例性肺纖維化病狀(亦即肺纖維化)包括但不限於，特發性肺纖維化 (IPF)；特發性肺上葉纖維化(阿米塔尼病)；家族性肺纖維化；繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病為例如類風濕性關節炎、硬皮症、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或慢性氣喘；囊性纖維化；非特異性間質性肺炎 (NSIP)；隱原性組織化肺炎 (COP)；漸進型巨塊纖維化、煤礦工人塵肺病併發症；硬皮症/全身性硬化 (SSc，包括侷限性皮膚 (lcSSc)及瀰漫性皮膚 (dcSSc) 形式及 SSc 相關間質性肺病 (SSc-ILD))；阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎；結締組織疾病相關 ILD (CT-ILD)、漸進型纖維化性 ILD、過敏性肺炎、肺高血壓；肺結核病；矽塵肺；石棉肺；急性肺損傷；及急性呼吸窘迫 (ARD；包括細菌肺炎誘發、創傷誘發、及病毒性肺炎誘發、呼吸機誘發、非肺敗血症誘發者)。

【0312】*2. 肝纖維化*

【0313】實例性肝纖維化病狀 (亦即肝纖維化) 包括但不限於，由所有病因所致之肝硬化；先天性肝纖維化；肥胖症；脂肪肝；酒精誘發性肝纖維化；非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)；膽管損傷；原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)；感染-或病毒誘發性肝纖維化 (例如慢性 B 及 C 型肝炎病毒感染)；囊性纖維化；自體免疫肝炎；壞死性肝炎；原發性硬化性膽管炎；血色素沈積症；膽道系統病症；可歸因於感染之肝功能障礙。

【0314】*3. 心臟纖維化*

【0315】實例性心臟及/或心包膜纖維化病狀 (亦即心臟或心包膜纖維化、或相關血管系統之纖維化) 包括但不限於，心內膜纖維化；心臟異體移植後血管病變 (CAV)；心肌梗塞；心房纖維化；鬱血性心衰竭；動脈硬化；動脈粥樣硬化；血管狹窄；心肌炎；充血性心肌病變；冠狀動脈梗死；靜脈曲張；冠狀動脈狹窄及其他缺血後病狀；及特發性腹膜後纖維化。

【0316】***4. 腎纖維化***

【0317】實例性腎纖維化病狀 (亦即腎纖維化) 包括 (但不限於) 腎小球性腎炎 (包括膜增殖性、瀰漫性增殖性、快速漸進型或硬化性、感染後及慢性形式)；糖尿病性腎小球硬化；局灶節段性腎小球硬化；IgA 腎病變；糖尿病性腎病變；缺血性腎病變、小管間質性腎纖維化、HIV 相關腎病變；膜腎病變；繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎 (例如狼瘡、硬皮症及糖尿病腎小球性腎炎)；特發性膜增殖性腎小球腎炎；系膜增殖性腎小球性腎炎；新月體性腎小球性腎炎；類澱粉變性 (其相對於其他組織尤其影響腎)；自體免疫腎炎；腎小管間質性纖維化；腎動脈硬化；奧爾波特氏症候群；腎病症候群；慢性腎衰竭；慢性腎病、腎小球周圍纖維化/腎小球無腎小管；合併肺尖肺氣腫與基底纖維化症候群 (肺氣腫/纖維化症候群)；腎小球高血壓；腎性纖維化性皮膚病；多囊性腎病；法布裡氏病及腎高血壓。

【0318】***5. 胰臟纖維化***

【0319】實例性胰臟纖維化病狀(亦即胰臟纖維化)包括但不限於，基質重塑性胰臟炎及基質纖維化。

【0320】實例性胃腸道纖維化病狀(亦即胃腸道纖維化)包括但不限於，克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；膠原性結腸炎；結腸直腸纖維化；絨毛萎縮；隱窩增生；息肉形成；癒合性胃潰瘍；及顯微鏡性結腸炎。

【0321】***6. 眼睛纖維化***

【0322】實例性眼睛纖維化病狀包括但不限於，眼纖維化、眼部纖維化、增殖性玻璃體視網膜病變；任何病因之玻璃體視網膜病變；與視網膜功能障礙有關之纖維化；與濕性或乾性黃斑退化有關之纖維化；角膜及結膜結瘢；角膜內皮纖維化；前囊下白內障及後囊混濁；眼睛前段纖維化疾病；角膜基質纖維化 (例如與角膜混濁有關)；小樑網纖維化 (例如與青光眼有關)；眼睛後段

纖維化疾病；纖維血管結瘢 (例如在眼睛之視網膜或脈絡膜血管系統中)；視網膜纖維化；視網膜前纖維化；視網膜神經膠質增生；視網膜下纖維化 (例如與年齡相關性黃斑退化有關)；糖尿病性視網膜病變中之牽引性視網膜脫離伴組織收縮；先天性眼眶纖維化；淚腺纖維化；角膜上皮下纖維化；及格雷夫斯氏眼病。

【0323】 *7. 其他纖維化病症*

【0324】 源自上文所提及病症中之任一者的其他纖維化病症或纖維化包括 (但不限於)：脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化例如中風後纖維化之纖維化、杜興氏肌肉營養不良症、杜普伊特倫氏攣縮 (dupuytren's contracture)、與神經退化性病症諸如阿茲海默氏病或多發性硬化症有關之纖維化；血管再狹窄；子宮纖維化；子宮內膜異位症；卵巢類纖維瘤；佩洛尼氏病；多囊性卵巢症候群；關節黏連性脊椎炎中之疾病相關性肺尖纖維化；手術後黏連、結疤、及由微生物感染 (例如細菌、病毒、寄生蟲、真菌等) 引起之纖維化。皮膚纖維化可包括 (例如且不限於) 硬皮症、瘢痕瘤、及硬斑病。

【0325】 治療方法

【0326】 如本文中所使用，纖維化或纖維化病狀 (例如上文所述) 之治療意欲包括破壞纖維化過程以終止纖維化病狀之進展，減緩纖維化病狀之進展，或使得纖維化病狀消退 (亦即在受影響組織或器官之纖維化程度方面改善患者之健康狀態)。在某些實施例中，在治療早於纖維化病狀發作(亦即在已知或其他預期之纖維化發作之前實施治療)的情形下，則該治療可包括預防纖維化病狀之發生或發作。可由此投予各種活性劑適宜持續時間以控制或終止纖維化病狀之進展或預防其發作。

【0327】 因此，在一些態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，其中纖維化為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛及/或皮膚之纖維化病狀。在一態樣中，

纖維化為選自以下各項之肺纖維化：特發性肺纖維化 (IPF)；特發性肺上葉纖維化(阿米塔尼病)；家族性肺纖維化；繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病為例如類風濕性關節炎、硬皮症、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或慢性氣喘；囊性纖維化；非特異性間質性肺炎 (NSIP)；隱原性組織化肺炎 (COP)；漸進型巨塊纖維化、煤礦工人塵肺病併發症；硬皮症/全身性硬化 (SSc，包括侷限性皮膚 (lcSSc)及瀰漫性皮膚 (dcSSc) 形式及 SSc 相關間質性肺病 (SSc-ILD))；阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎；結締組織疾病相關 ILD (CT-ILD)、漸進型纖維化性 ILD、過敏性肺炎、肺高血壓；肺結核病；矽塵肺；石棉肺；急性肺損傷；及急性呼吸窘迫 (ARD；包括細菌肺炎誘發、創傷誘發、及病毒性肺炎誘發、呼吸機誘發、非肺敗血症誘發者)。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之肝纖維化病狀：由所有病因所致之肝硬化；先天性肝纖維化；肥胖症；脂肪肝；酒精誘發性肝纖維化；非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)；膽管損傷；原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)；感染-或病毒誘發性肝纖維化 (例如慢性 B 及 C 型肝炎病毒感染)；囊性纖維化；自體免疫肝炎；壞死性肝炎；原發性硬化性膽管炎；血色素沈積症；膽道系統病症；可歸因於感染之肝功能障礙。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之心臟及/或心包膜纖維化病狀(亦即心臟或心包膜纖維化、或相關血管系統之纖維化)：心內膜纖維化；心臟異體移植後血管病變 (CAV)；心肌梗塞；心房纖維化；鬱血性心衰竭；動脈硬化；動脈粥樣硬化；血管狹窄；心肌炎；充血性心肌病變；冠狀動脈梗死；靜脈曲張；冠狀動脈狹窄及其他缺血後病狀；及特發性腹膜後纖維化。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之腎纖維化病狀：腎小球性腎炎 (包括膜增殖性、瀰漫性增殖性、快速漸進型或硬化性、感染後及慢性形式)；糖尿病性腎小球硬化；局灶節段性腎小球硬化；IgA 腎病變；糖尿病性腎病變；缺血性腎病變、小管間質性腎纖維化、HIV 相

關腎病變；膜腎病變；繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎 (例如狼瘡、硬皮症及糖尿病腎小球性腎炎)；特發性膜增殖性腎小球腎炎；系膜增殖性腎小球性腎炎；新月體性腎小球性腎炎；類澱粉變性 (其相對於其他組織尤其影響腎)；自體免疫腎炎；腎小管間質性纖維化；腎動脈硬化；奧爾波特氏症候群；腎病症候群；慢性腎衰竭；慢性腎病、腎小球周圍纖維化/腎小球無腎小管；合併肺尖肺氣腫與基底纖維化症候群 (肺氣腫/纖維化症候群)；腎小球高血壓；腎性纖維化性皮膚病；多囊性腎病；法布裡氏病及腎高血壓。在另一態樣中，纖維化為選自基質重塑性胰臟炎及基質纖維化之胰臟纖維化病狀。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之胃腸道纖維化病狀(亦即胃腸道纖維化)：克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；膠原性結腸炎；結腸直腸纖維化；絨毛萎縮；隱窩增生；息肉形成；癒合性胃潰瘍；及顯微鏡性結腸炎。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之眼睛纖維化病狀：眼纖維化、眼部纖維化、增殖性玻璃體視網膜病變；任何病因之玻璃體視網膜病變；與視網膜功能障礙有關之纖維化；與濕性或乾性黃斑退化有關之纖維化；角膜及結膜結瘢；角膜內皮纖維化；前囊下白內障及後囊混濁；眼睛前段纖維化疾病；角膜基質纖維化 (例如與角膜混濁有關)；小樑網纖維化 (例如與青光眼有關)；眼睛後段纖維化疾病；纖維血管結瘢 (例如在眼睛之視網膜或脈絡膜血管系統中)；視網膜纖維化；視網膜前纖維化；視網膜神經膠質增生；視網膜下纖維化 (例如與年齡相關性黃斑退化有關)；糖尿病性視網膜病變中之牽引性視網膜脫離伴組織收縮；先天性眼眶纖維化；淚腺纖維化；角膜上皮下纖維化；及格雷夫斯氏眼病。在另一態樣中，纖維化為選自源自以下各項之纖維化：脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化例如中風後纖維化之纖維化、杜興氏肌肉營養不良症、杜普伊特倫氏攣縮 (dupuytren's contracture)、與神經退化性病症諸如阿茲海默氏病或多發性硬化症有關之纖維化；血管再狹窄；子宮纖維化；子宮內膜異位症；卵巢類纖維瘤；

佩洛尼氏病；多囊性卵巢症候群；關節黏連性脊椎炎中之疾病相關性肺尖纖維化；結疤；涉及皮膚、肺、心臟、腎、及/或腸中之組織的多器官結締組織功能障礙 (例如全身性硬化 (SSc))；皮膚 SSc；及由微生物感染 (例如細菌、病毒、寄生蟲、真菌等) 引起之纖維化。

【0328】 在一實施例中，本發明提供治療 TGFβ 相關病症之方法，其中該方法包括向患有該 TGFβ 相關病症之受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。在一該實施例中，該方法進一步包含向受試者投予有效量之至少一種附加治療劑 (如下文所闡述)。在另一實施例中，本發明提供治療纖維化(例如如上文所述之纖維化病狀)之方法，其中該方法包括向患有該纖維化之受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。在一該實施例中，該方法進一步包含向受試者投予有效量之至少一種附加治療劑 (如下文所闡述)。在另一實施例中，本發明提供在受試者中用於以下用途之方法：抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成。在另一實施例中，該方法包含向受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 以抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊及/或抑制新膠原蛋白合成。使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體的實例性實施例提供於下文中。

【0329】 *治療特發性肺纖維化之方法*

【0330】本發明提供治療特發性肺纖維化 (IPF) 之方法。該方法通常涉及向患有 IPF 之個體投予有效量之本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。在一些實施例中，可藉由手術生檢獲得之肺組織進行在組織病理學評估，尋常性間質性肺炎 (UIP) 進展之逆轉或減緩，來監測該治療的給藥及療效。IPF 之診斷準則已為人所知。Ryu et 等人 (1998) Mayo Clin. Proc. 73:1085-1101。在其他實施例中，IPF 診斷為藉由高解析度電腦斷層攝影術 (HRCT) 來判定確定性或可能性 IPF。在 HRCT 診斷中，發現存在下列特性：(1) 存在網狀異常及/或牽引性支氣管擴張症且在基底及周邊較為突出；(2) 存在蜂窩裂且在基底及周邊較為突出；及 (3) 不存在非典型特徵，例如微結節、支氣管血管周圍結節、變實、孤立 (非蜂窩) 囊腫、毛玻璃衰減 (或者是，若存在，其範圍小於網狀陰影)、及縱隔腺病 (或者是，若存在，未廣泛至利用胸部 X 射線能夠觀察到)。若符合特性 (1)、(2)、及 (3)，則可診斷為 確定性 IPF。若符合特性 (1) 及 (3)，則可診斷為可能性 IPF。在某些較佳實施例中，治療使得肺功能有所增加，例如統計學顯著性增加。肺功能值在本技術領域已眾所周知。下文為可使用肺功能值之一實例。其他肺功能值或其組合屬於本發明範圍內。該等值包括但不限於，FEV (用力呼氣量)、FVC (用力肺活量)、FEF (用力呼氣流量)、Vmax (最大流量)、PEFR (峰值呼氣流速)、FRC (功能殘氣量)、RV (殘氣量)、TLC (肺總量)。FEV 量度藉由在完全吸氣之後立即用力呼氣而在預定時間段內所呼出的空氣量。FVC 量度在完全吸氣之後立即呼出的總空氣量。用力呼氣流量量度在 FVC 期間呼出的空氣量除以時間(以秒表示)。Vmax 為在 FVC 期間量測之最大流量。PEFR 量度在自完全吸氣開始用力呼氣期間之最大流速。RV 為在完全呼氣之後肺中所剩餘的空氣量。

【0331】*治療肝纖維化之方法*

【0332】本發明提供治療肝纖維化之方法，包括減少臨床肝纖維化、減少發生肝纖維化之可能性及減少與肝纖維化有關之參數。在許多實施例中尤其是關於人類的治療。肝纖維化為與肝硬化有關之併發症 (例如，門靜脈高血壓、漸進型肝機能不全、及肝細胞癌) 之前身。減少肝纖維化進而減少該等併發症之發生率。因此，本發明進一步提供減少個體發生與肝硬化有關之併發症可能方法，其為藉由涉及投予有效量之本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)的聯合療法來達成。藉由用於量測肝纖維化及肝功能之諸多充分確立之技術中之任一者來測定使用有效量之本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)進行治療是否可有效減少肝纖維化。藉由分析肝生檢樣本來測定肝纖維化是否減少。肝生檢分析包含評估以下兩個主要組成部分：壞死性發炎，按「等級」評估以量度嚴重程度及進行性疾病活動；及纖維化與實質或血管再建模之病灶，按「等級」評估以反映長期疾病進展。例如參見 Brunt (2000) Hepatol. 31:241-246；及 METAVIR (1994) Hepatology 20:15-20。基於肝生檢分析，指派分數。存在諸多標準化評分系統，其可定量評估纖維化之程度及嚴重程度。該等系統包括 METAVIR、克諾德爾 (Knodell)、朔伊爾 (Scheuer)、Ludwig、及伊沙克 (Ishak) 評分系統。METAVIR 評分系統為基於肝生檢之各種特徵的分析，該等特徵包括纖維化(門靜脈纖維化、中央小葉纖維化、及肝硬化)；壞死(碎塊性及小葉性壞死、嗜酸性收縮、及氣球樣退化)；發炎(門靜脈管發炎、門靜脈淋巴樣聚集體、及門靜脈發炎分佈)；膽管變化；及克諾德爾指數 (Knodell index) (門靜脈周圍壞死、小葉壞死、門靜脈發炎、纖維化、及整體疾病活動之分數)。METAVIR 系統中之每一階段之定義如下：分數：0，無纖維化；分數：1，門靜脈管發生星狀擴大但未形成隔膜；分數：2，門靜脈管擴大且形成稀少隔膜；分數：3，具有許多隔膜但無肝硬化；及分

數：4，肝硬化。克諾德爾評分系統亦稱為肝炎活動指數，其基於下列 4 類組織學特徵之分數來將樣品分類：I.門靜脈周圍及/或橋接壞死；II.小葉內退化及局灶性壞死；III.門靜脈發炎；及 IV.纖維化。在克諾德爾分級系統中，各分數如下：分數：0，無纖維化；分數：1，輕度纖維化(纖維性門靜脈擴張)；分數：2，中等纖維化；分數：3，嚴重纖維化(橋接纖維化)；及分數：4，肝硬化。分數愈高，則肝組織損害愈嚴重。Knodell (1981) Hepatol. 1:431。在朔伊爾評分系統中，各分數如下：分數：0，無纖維化；分數：1，擴大之纖維化門靜脈管；分數：2，門靜脈周圍或門靜脈-門靜脈隔膜，但結構完整；分數：3，結構扭曲之纖維化，但無明顯肝硬化；分數：4，可能性或確定性肝硬化。Scheuer (1991) J. Hepatol. 13:372。伊沙克評分系統闡述於 Ishak (1995) J. Hepatol. 22:696-699中。階段 0，無纖維化；階段 1，一些門靜脈區域發生纖維性擴張，具有或不具有短纖維性隔膜；階段 2，大部分門靜脈區域發生纖維性擴張，具有或不具有短纖維性隔膜；階段 3，大部分門靜脈區域發生纖維性擴張且偶有門靜脈至門靜脈 (P--P) 橋接；階段 4，門靜脈區域發生纖維性擴張且具有明顯橋接 (P--P) 以及門靜脈-中央靜脈 (P--C)；階段 5，明顯橋接 (P-- 及/或 P--C)且偶有結節(不完全肝硬化)；階段 6，可能性或確定性肝硬化。亦可藉由使用 Child-Pugh 評分系統來量測及評估抗纖維化療法之益處，該評分系統包含基於血清膽紅素含量、血清白蛋白含量、凝血酶原時間、腹水之存在及嚴重程度、及腦病變之存在及嚴重程度之異常的多分量點系統。基於該等參數之異常之存在及嚴重程度，患者可歸於臨床疾病嚴重程度增加之以下三個類別之一：A、B、或 C。

【0333】 *治療腎纖維化之方法*

【0334】 腎纖維化之特徵在於過度細胞外基質堆積 (ECM) 組分。據信，TGF 過度產生β 導致發生由 ECM 過度沈積引起之組織纖維化，從而產生疾

病。TGF 之纖維生成作用β 源自基質蛋白合成為同時刺激、基質降解之抑制及促進 ECM 組裝之增強之整聯蛋白表現。本發明提供治療腎纖維化之方法。該方法通常涉及向患有腎纖維化之個體投予本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。如本文中所使用，本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 之「有效量」為用於以下用途的劑量：有效減少腎纖維化；及/或有效減少個體發生腎纖維化之可能性；及/或有效減少與腎纖維化有關之參數；及/或有效減少與腎纖維化有關之病症。在一實施例中，本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)之有效量為與個體在使用同功型選擇性抗-TGFβ 抗體治療前之腎纖維化程度相比足以將腎纖維化減少至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少20約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50% 的量。使用任何已知方法來測定腎中之纖維化是否減少。舉例而言，對腎生檢樣本之 ECM 沈積及/或纖維化之程度實施組織化學分析。本技術領域已知其他方法。例如參見 Masseroli 等人 (1998) Lab. Invest. 78:511-522；美國專利第 6,214,542 號。在一些實施例中，本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 之有效量為與個體在使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 治療前之腎功能基礎值相比使腎功能有效增加至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50% 的量。在一些實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之有效量為與在不使用本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體治療時出現之腎功能降低相比使腎功能降低有效緩慢至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50% 的量。可使用任何已知分析來量

測腎功能，該等分析包括但不限於，血漿肌酸酐含量，其中正常含量通常在約0.6 mg/dL 至約 1.2 mg/dL 之範圍內；肌酸酐清除率，其中在男性中肌酸酐清除率之正常範圍為約 97 mL/分鐘至約 137 mL/分鐘及在女性中約 88 mL/分鐘至約 128 mL/分鐘；腎小球濾過率，自菊糖清除率或其他方法來計算或獲得；血脲氮，其中正常範圍為約 7 mg/dL 至約 20 mg/dL；及尿蛋白含量。本發明亦提供治療個體之腎纖維化之方法，其包含向個體投予同功型選擇性抗-TGFβ 抗體，投予量應有效預防或治療個體之腎纖維化，例如增加血清肌酸酐含量倍增之時間，增加至需要腎臟替代療法 (例如透析或移植) 之晚期腎病的時間，增加存活機率，減少死亡風險，改善疾病負荷或減緩個體中之疾病進展，同時減少通常在無該治療時出現之一種或多種副效應的發生率或嚴重程度。

【0335】 *抗 TGFβ2 抗體*

【0336】 在一些態樣中，上述提供治療 TGFβ 相關病症 (例如 但不限於，纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之方法，該方法包含向患有該 TGFβ 相關病症之受試者投予有效量之具有下列性質中之一者或多者的本發明抗-TGFβ2 抗體：

抗-TGFβ2 抗體：

(a) 選擇性中和 TGFβ2；

(b) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(c) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(e) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或

(f) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少。

【0337】在另一態樣中，本發明提供治療纖維化病狀(例如上述纖維化病狀)之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之具有下列性質中之一者或多者的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體：

【0338】抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2；抗-TGFβ2 以小於 10 pM 之 K_D 結合至 TGFβ2 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；以小於或等於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、約 2 pM、或約 1 pM 之 K_D 結合至 TGFβ2；本文所提供之抗-TGFβ2 抗體具有小於或等於約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、約 50 pM、或約 40 pM 之基於細胞之 IC_{50}。

【0339】在一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之選自下列各項的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體：

(i) 抗-TGFβ2 抗體，其包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個、或全部六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；

(ii) 抗-TGFβ2 抗體，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含 (a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

(iii) 抗-TGFβ2 抗體，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一實施例中，抗體包含 (a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；

(iv) 抗-TGFβ2 抗體，其包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；

(v) 抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) VH 域，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；及

(vi) 抗-TGFβ2 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ

ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0340】在上文任一實施例所述纖維化治療方法中，抗-TGFβ2 抗體可為人源化的。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架(例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架)。在上文任一實施例中，人源化抗-TGFβ2 抗體在 VH 框架中包含一個或多個突變，選自由以下項組成之群組：37 V或 37I、48M 或 48L、49G 或 49A、67L、71K 及 78V、及 105P 或 105R。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含 VH，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(ii) FR2 中之 37V 及 48M 、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v2 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(iv) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(v) FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；(vi) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)；(vii) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(viii) FR2 中之 37V 及 48M、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (6F12.v2 及 h6F12.v4)；(ix) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(x) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(xi): FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；及 (xii) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)。在上文任一實施例中，人源化抗-TGFβ2 抗體在 VL 框架中包含一個或多個突變，選自由以下項組成之群組：43S 或 43A、66G、69T、71F、及 87Y。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含 VL，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v1 及 h6F12.v2)；(ii) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 58V、66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v3 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 43A

(h6F12.v1.1)；(iv) FR3 中之 66G (h6F12.v1.2)；(v) FR3 中之 69T (h6F12.v1.3)；(vi) FR3 中之 71F (h6F12.v1.4)；及 (vii) FR3 中之 87Y (h6F12.v1.5)。

【0341】在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之選自下列各項的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體：

抗-TGFβ2 抗體，其包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變域 (VH) 序列；或 VH 包含一個、兩個或三個選自以下各項之 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；且該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)，或 VL 包含一個、兩個或三個選自以下各項之 HVR：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2 抗體，其包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 25/24 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 132/131 (v1)、SEQ ID NO: 132/133 (v1.1)、SEQ ID NO: 132/134 (v1.2)、SEQ ID NO: 132/135 (v1.3)、SEQ ID NO: 132/136 (v1.4)、SEQ ID NO: 132/137 (v1.5)、SEQ ID NO: 138/131 (v1.6)、SEQ ID NO: 139/131 (v1.7)、SEQ ID NO: 140/131 (v1.8)、

SEQ ID NO: 141/131 (v1.9)、SEQ ID NO: 142/131 (v2)、SEQ ID NO: 132/143 (v3)、及 SEQ ID NO: 142/144 (v4)；或

抗-TGFβ2 抗體，其包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146、及 SEQ ID NO: 152-156 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157、及 SEQ ID NO: 158；

包含完整 H/L 鏈之對抗-TGFβ2 抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31/30 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 146/145 (v1)、SEQ ID NO: 146/147 (v1.1)、SEQ ID NO: 146/148 (v1.2)、SEQ ID NO: 146/149 (v1.3)、SEQ ID NO: 146/150 (v1.4)、SEQ ID NO: 146/151 (v1.5)、SEQ ID NO: 152/145 (v1.6)、SEQ ID NO: 153/145 (v1.7)、SEQ ID NO: 154/145 (v1.8)、SEQ ID NO: 155/145 (v1.9)、SEQ ID NO: 156/145 (v2)、SEQ ID NO: 146/157 (v3)、及 SEQ ID NO: 156/158 (v4)；或

與包含以下各項之抗-TGFβ2 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0342】 *抗-TGFβ2/3 抗體*

【0343】 在一些態樣中，提供治療 TGFβ 相關病症 (例如但不限於，纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之上述方法，

該方法包含向患有該 TGFβ 相關病症 (例如纖維化) 之受試者投予有效量之本發明的同功型選擇性抗-TGFβ2/3 抗體，該抗體選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 且具有下列性質中之一者或多者：

(a) 抗-TGFβ2/3 抗體相對於人類 TGFβ1 關於選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之選擇性為藉由該抗體之抗原結合域與 TGFβ2 或 TGFβ3 之胺基酸殘基 E373 (人類 TGFβ2 編號)的直接接觸來達成；

(b) 抗-TGFβ2/3 抗體經由別位機制來中和 TGFβ2 及/或 TGFβ3；

(c) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化；

(d) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化，其中該構形變化包含兩個單體一起捏合若干度；

(e) 該抗-TGFβ2/3 抗體為二價抗體或單價抗體；

(f) 該抗-TGFβ2/3 抗體包含 (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

(g) 抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ2 同源二聚體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，且其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸以下各項之抗原結合域：(i) 第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347；及 (ii) 第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 (人類 TGFβ2 編號)；

(h) 如 (g) 中之該抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ2 及/或 TGFβ3 胺基酸殘基之 5 埃內；

(i) 其中抗-TGFβ2/3 抗體結合至與 (g) 中實質上類似之 TGFβ3 抗原決定位；及

(j) 抗-TGFβ2/3 抗體並不中和呈單臂形式之 TGFβ2 及/或 TGFβ3。

【0344】 在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之具有下列性質中之一者或多者的抗-TGFβ2/3 抗體：

選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3；以小於 10 pM 之 K_D結合至 TGFβ2 及/或 TGFβ3 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

以小於約 10 pM、約 9 pM、約 8 pM、約 7 pM、約 6 pM、約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、約 2 pM、或約 1 pM之 K_D 結合至 TGFβ2 及/或 TGFβ3；

抑制 TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM；

抑制 TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、約 50 pM、約 40 pM、約 30 pM 或小於約 30 pM；或

抑制 TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM 且抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 為約 30 pM。

【0345】 在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ2/3 抗體：

包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個 HVR 的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b)

HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸抗-TGFβ2/3 抗體序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：至少一個、至少兩個、或全部三個選自以下各項之 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸抗-TGFβ2/3 抗體序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及至少一個、至少兩個、或全部三個選自以下各項之VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0346】 在治療纖維化之上文任一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體可為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架(例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架)。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VH，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2Q 及 24V、FR2 中之 48I 及 49G、FR3 中之 71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v1、h4A11.v2、h4A11.v5、h4A11.v6)；(ii) FR1 中之 2Q、FR2 中之 37V、FR3 中之 67F、71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之

105P (h4A11.v3、h4A11.v4、4A11.v7、h4A11.v8)；(iii) 缺失 FR1 中之 1E (h4A11.v7.1)；(iv) 缺失 FR3 中之 75K 及 76N (h4A11.v7.2)；(v) 缺失 FR1中之 1E 及 FR3 中之 75K76N (h4A11.v7.3)；(vi) FR1 中之 2V (h4A11.v7.8)；(vi) FR2 中之 37I (h4A11.v7.9)；(vii) FR3 中之 67V (h4A11.v7.10)；(viii) FR3 中之 71V (h4A11.v7.11)；(ix) FR3 中之 73T (h4A11.v7.12)；(x) FR3 中之 78F (h4A11.v7.13)；(xi) FR3 中之 91Y (h4A11.v7.14)；(xii) FR4 中之 105Q (h4A11.v7.15)；(xiii) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、78F、FR4 中之 105Q ((h4A11.v7.16)；(xiv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、91Y、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.17)；(xv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.18)；及 (xvi) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、67V、73T、缺失 FR3 中之 75K 及 76N、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.19)。在另一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：相對於 SEQ ID NO: 26 之 VL 胺基酸序列，2A 或 2I、4L、36F 或 36Y、43P 或 43A、及 58V 或 58I。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VL，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2A 及 4L 及 FR2 中之 36F (h4A11.v1 及 h4A11.v3)；(ii) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F 及 43P (h4A11.v2 及 h4A11.v4)；(iii) FR1 中之 2A、FR2 中之 36F 及 43P 以及 FR3 中之 58V (h4A11.v5 及 h4A11.v7)；(iv) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F (h4A11.v6 及 h4A11.v8)；(v) FR1 中之 2I (h4A11.v7.4)；(vi) FR2 中之 36Y (h4A11.v7.5)；(vii) FR2 中之 43A (h4A11.v7.6)；(viii) FR3 中之 58I (h4A11.v7.7)；及 (ix) FR1中之 2I、FR2 中之 43A、FR3 中之 58I (h4A11.v7.16-19)。

【0347】在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ2/3 抗體：

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH 及 VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 27/26 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 81/80 (v1)、SEQ ID NO: 81/82 (v2)、SEQ ID NO: 83/80 (v3)、SEQ ID NO: 83/82 (v4)、SEQ ID NO: 81/84 (v5)、SEQ ID NO: 81/85 (v6)、SEQ ID NO: 83/84 (v7)、SEQ ID NO: 86/84 (v7/1)、SEQ ID NO: 87/84 (v7.2)、SEQ ID NO: 88/84 (v7.3)、SEQ ID NO: 83/89 (v7.4)、SEQ ID NO: 83/90 (v7.5)、SEQ ID NO: 83/91 (v7.6)、SEQ ID NO: 83/92 (v7.7)、SEQ ID NO: 93/84 (v7.8)、SEQ ID NO: 94/84 (v7.9)、SEQ ID NO: 95/84 (v7.10)、SEQ ID NO: 96/84 (v7.11)、SEQ ID NO: 97/84 (v7.12)、SEQ ID NO: 98/84 (v7.13)、SEQ ID NO: 99/84 (v7.14)、SEQ ID NO: 100/84 (v7.15)、SEQ ID NO: 102/101 (v7.16)、SEQ ID NO: 103/101 (v7.17)、SEQ ID NO: 104/101 (v7.18)、SEQ ID NO: 105/101 (v7.19)、SEQ ID NO: 83/85 (v8)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 112-114、及 SEQ ID NO: 119-130 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32/33 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 107/106 (v1)、SEQ ID NO: 107/108 (v2)、SEQ ID NO: 109/106 (v3)、SEQ ID NO: 109/108 (v4)、SEQ ID NO: 107/110 (v5)、SEQ ID NO: 107/111 (v6)、SEQ ID NO: 109/110 (v7)、SEQ ID NO: 112/110 (v7.1)、SEQ ID NO: 113/110 (v7.2)、SEQ ID NO: 114/110 (v7.3)、SEQ ID NO: 114/115 (v7.4)、SEQ ID NO: 114/116 (v7.5)、SEQ ID NO: 114/117 (v7.6)、SEQ ID NO: 114/118 (v7.7)、SEQ ID NO: 119/110 (v7.8)、SEQ ID NO:120/110 (v7.9)、SEQ ID NO: 121/110 (v7.10)、SEQ ID NO: 122/110 (v7.11)、SEQ ID NO: 123/110 (v7.12)、SEQ ID NO: 124/110 (v7.13)、SEQ ID NO: 125/110 (v7.14)、SEQ ID NO: 126/110 (v7.15)、SEQ ID NO: 127/186 (v7.16)、SEQ ID NO: 128/186 (v7.17)、SEQ ID NO: 129/186 (v7.18)、SEQ ID NO: 130/186 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 114/111 (v8)；

與包含以下各項之抗-TGFβ2/3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-

L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

結合至跨越 TGFβ2 同源二聚體之抗原決定位的抗體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347 及第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 的抗原結合域，且其中，在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ3 中之相同抗原決定位。

【0348】 *抗 TGFβ3 抗體*

【0349】 在一些態樣中，提供治療 TGFβ 相關病症 (例如但不限於，纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之上述方法，該方法包含向患有該 TGFβ 相關病症之受試者投予有效量的抗-TGFβ3 抗體，該抗體選擇性中和 TGFβ3 且具有下列性質中之一者或多者：

(a) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 該抗-TGFβ3 抗體相對於功同型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之該抗-TGFβ3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5 或 5 埃內。

【0350】 在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之具有下列性質中之一者或多者的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體：

抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗體以小於 10 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

抗體以小於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、或小於約 2 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3；

抗體具有小於約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

本文所提供之抗體抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 小於約 20 pM；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且具有改善之安全性特徵。

【0351】 在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ3 抗體：

包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個 HVR 的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-

H2，其包含選自 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之

胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0352】在某些實施例中，如上文所提供抗-TGFβ3 抗體之任一或多個胺基酸在下列 HVR 位置處經取代：

在 HVR-H2 (SEQ ID NO: 5)中：在位置 N54 (例如 N54S、N54Q) 或 T56 (例如 T56A)處。

【0353】在某些實施例中，取代為如本文所提供之保守取代。

【0354】在治療纖維化之上文任一實施例中，抗-TGFβ3 抗體可為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含相對於具有 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列之 VH 包含選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VH：47L 或 47W；49A、49S、或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其中 VH 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，其中 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 78V (h2A10.v1)；(ii) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；(iv): FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)； (x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及 (xi) FR2 中之 49S、FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：相對於具有 SEQ ID NO; 22 之胺基酸序列之 VL，4L 或 4M、38H 或

38Q、43A 或 43Q、及 58V。在另一實施例中，抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 VL，其中 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 4L、FR2 中之 38H 及 43Q、FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；(vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及 (vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0355】 在另一態樣中，本發明提供治療纖維化之方法，該方法包含向患有該纖維化之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ3 抗體：

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及 SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、

SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-50、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-72、SEQ ID NO: 77、及 SEQ ID NO: 79 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)、及 SEQ ID NO: 79/78；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列之 VH/VL 序列的抗體；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、

或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 54 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3) 之胺基酸序列 之 VH/VL 序列的抗體；

包含其與 SEQ ID NO: 73或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈的抗體；及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63；

包含與 SEQ ID NO: 73或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈的抗體；及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 76；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 77/76 (h2A10.v3) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

包含以下各項之抗體：VH，其具有與 SEQ ID NO: 53或 57 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 53或 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之胺基酸序列之 VH/VL 序列的抗體；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 79/78 (h2A10.v4) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

與包含 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之VH/VL 序列(分別)之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體；

包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 之抗原結合域的抗體，其中抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

於小鼠中，在 50 mg/kg 之劑量下相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 的抗體毒性減少。

【0356】在治療 TGFβ 相關病症之上述方法的一些態樣中，該方法包含向患有全身性硬化 (SSc) 之受試者投予有效量之選擇性中和 TGFβ3 且具有下列性質中之一者或多者的抗-TGFβ3 抗體：

(a) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 該抗-TGFβ3 抗體相對於功同型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之該抗-TGFβ3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5 或 5 埃內。

【0357】 在另一態樣中，本發明提供治療 SSc 之方法，該方法包含投予向患有 SSc 之受試者有效量之具有下列性質中之一者或多者的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體：

抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗體以小於 10 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

抗體以小於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、或小於約 2 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3；

抗體具有小於約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

本文所提供之抗體抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 小於約 20 pM；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且具有改善之安全性特徵。

【0358】 在另一態樣中，本發明提供治療 SSc 之方法，該方法包含向患有 SSc 之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ3 抗體：

包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個 HVR 的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；及

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0359】 在某些實施例中，如上文所提供抗-TGFβ3 抗體之任一或多個胺基酸在下列 HVR 位置處經取代：

在 HVR-H2 (SEQ ID NO: 5)中：在位置 N54 (例如 N54S、N54Q) 或 T56 (例如 T56A)處。

【0360】 在某些實施例中，取代為如本文所提供之保守取代。

【0361】 在治療 SSc 之方法之上文任一實施例中，抗-TGFβ3 抗體可為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含

有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VH：47L 或 47W；49A、49S、或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其中 VH 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，其中 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 78V (h2A10.v1)；(ii) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；(iv): FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)； (x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及 (xi) FR2 中之 49S、FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：4L 或 4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V。在另一實施例中，抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 VL，其中 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 4L、FR2 中之 38H 及 43Q、FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；(vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及 (vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0362】 在另一態樣中，本發明提供治療 SSc 之方法，該方法包含向患有 SSc 之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ3 抗體：

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及 SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具

有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-50、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54 及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41

(v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-72、SEQ ID NO: 77 及 SEQ ID NO: 79 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO:

58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76 及 SEQ ID NO: 78 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)、及 SEQ ID NO: 79/78 (v4)；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列之 VH/VL 序列的抗體；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至

少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 54 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3) 之胺基酸序列 之 VH/VL 序列的抗體；

包含其與 SEQ ID NO: 73或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈的抗體；及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63；

包含與 SEQ ID NO: 73或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈的抗體；及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 76；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 77/76 (h2A10.v3) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

包含以下各項之抗體：VH，其具有與 SEQ ID NO: 53或 57 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 53或 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之胺基酸序列之 VH/VL 序列的抗體；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺

基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 79/78 (h2A10.v4) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ

ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ

ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3) 及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

與包含 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之VH/VL 序列(分別)之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體；

包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 之抗原結合域的抗體，其中抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

於小鼠中，在 50 mg/kg 之劑量下相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 的抗體毒性減少。

【0363】 在治療 TGFβ 相關病症之上述方法的一些態樣中，該方法包向患有特發性肺纖維化 (IPF) 之受試者含投予有效量之選擇性中和 TGFβ3 且具有下列性質中之一者或多者的抗-TGFβ3 抗體：

(a) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 該抗-TGFβ3 抗體相對於功同型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ

ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之該抗-TGFβ3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5 或 5 埃內。

【0364】在另一態樣中，本發明提供治療 IPF 之方法，該方法包含向患有 IPF 之受試者投予有效量之具有下列性質中之一者或多者的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體：

抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗體以小於 10 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

抗體以小於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、或小於約 2 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3；

抗體具有小於約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

本文所提供之抗體抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 小於約 20 pM；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且具有改善之安全性特徵。

【0365】在另一態樣中，本發明提供治療 IPF 之方法，該方法包含向患有 IPF 之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ3 抗體：

包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個HVR的抗體：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35及SEQ ID NO: 159之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 5之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 34之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 35之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列；及(f) HVR-L3，其包含選自SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；及

包含以下各項之抗體：(a) HVR-H1，其包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含SEQ ID NO: 159之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其

包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0366】在某些實施例中，如上文所提供抗-TGFβ3 抗體之任一或多個胺基酸在下列 HVR 位置處經取代：

在 HVR-H2 (SEQ ID NO: 5)中：在位置 N54 (例如 N54S、N54Q) 或 T56 (例如 T56A)處。

【0367】在某些實施例中，取代為如本文所提供之保守取代。

【0368】在治療 IPF 之方法的上文任一實施例中，抗-TGFβ3 抗體可為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VH：47L 或 47W；49A、49S、或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其中 VH 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，其中 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 78V (h2A10.v1)；(ii) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；(iv): FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)； (x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及 (xi) FR2 中之 49S、FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：4L 或

4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V。在另一實施例中，抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 VL，其中 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 4L、FR2 中之 38H 及 43Q、FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；(vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及 (vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0369】 在另一態樣中，本發明提供治療 IPF 之方法，該方法包含向患有 IPF 之受試者投予有效量之選自下列各項的抗-TGFβ3 抗體：

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及 SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、

SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

包含以下各項之抗體：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-50、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗體：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-72、SEQ ID NO: 77 及 SEQ ID NO: 79 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組的胺基酸序列；

包含完整 H/L 鏈對之抗體，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)、及 SEQ ID NO: 79/78；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列之 VH/VL 序列的抗體；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、

或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 54 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3) 之胺基酸序列 之 VH/VL 序列的抗體；

包含其與 SEQ ID NO: 73或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈的抗體；及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63；

包含與 SEQ ID NO: 73或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之完整 H 鏈的抗體；及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 76；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 77/76 (h2A10.v3) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

包含以下各項之抗體：VH，其具有與 SEQ ID NO: 53或 57 之胺基酸序列至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：VH，其與 SEQ ID NO: 53或 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之胺基酸序列之 VH/VL 序列的抗體；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含以下各項之抗體：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

包含(分別)包含 SEQ ID NO: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 79/78 (h2A10.v4) 之胺基酸序列之完整 H/L 鏈序列的抗體；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

與包含 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之VH/VL 序列(分別)之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體；

包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 之抗原結合域的抗體，其中抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

於小鼠中，在 50 mg/kg 之劑量下相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 的抗體毒性減少。

【0370】 根據治療纖維化之方法之上文任一態樣的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可為單株抗體，包括嵌合、人源化或人類抗體。在一實施例中，同功型選

擇性抗-TGFβ 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab’、scFv、二價抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為全長抗體，例如如本文所述之完整 IgG1 或 IgG4 抗體、較佳地 IgG1、或其他抗體種類或同型。

【0371】 在所提供治療 TGFβ 相關病症之方法的一些態樣中，該方法包含向患有 TGFβ 相關病症之受試者投予有效量之抗-TGFβ3 抗體，該抗體包含：重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR -H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列。在某些實施例中，經分離之抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈。在其他實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈。在一些實施例中，病症為纖維化。在某些實施例中，病症為 SSc。在一些實施例中，病症為 IPF。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體為單株抗體，例如嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體

為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、二價抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在其他實施例中，抗-TGFβ3 抗體為全長抗體，例如如本文所定義之完整 IgG1 或 IgG4 抗體(例如 IgG1)、或其他抗體種類或同型。

【0372】 抗體之藥物及用途

【0373】 如本文中所使用，包含本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之藥物、該等藥物之製造、及本發明之藥物及同功型選擇性抗-TGFβ 抗體用於治療 TGFβ 相關病症的用途可包括破壞 TGFβ 驅動性過程以終止 TGFβ 相關病症之進展，減緩 TGFβ 相關病症之進展，或使 TGFβ 相關病症消退(亦即在受影響組織或器官中之 TGFβ 相關病症程度方面改善受試者(患者)的健康狀態)。在某些實施例中，在該等用途及治療先於 TGFβ 相關病症之發作(亦即，用途或治療實施於已知或其他預期之 TGFβ 相關病症發作之前)，則該用途或治療可包括預防 TGFβ 相關病症之發生或發作。可由此投予各種活性劑適宜持續時間以控制或終止 TGFβ 相關病症之進展或預防其發作。

【0374】 如本文中所使用，包含本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之藥物、該等藥物之製造、及本發明之藥物及同功型選擇性抗-TGFβ 抗體用於治療纖維化或纖維化病狀之用途包括破壞纖維化過程以終止纖維化病狀之進展，減緩纖維化病狀之進展，或使纖維化病狀消退 (亦即在受影響組織或器官之纖維化程度方面改善受試者 (患者) 的健康狀態)。在某些實施例中，在該等用途及治療先於纖維化病狀之發作(亦即，該用途或治療實施於已知或其他預期之纖維化發作之前)，則該用途或治療可包括預防纖維化病狀之發生或發作。可由此投予各種活性劑適宜持續時間以控制或終止纖維化病狀之進展或預防其發作。

【0375】 因此，在一些態樣中，本發明提供包含本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之藥物及/或該藥物或抗體用於治療纖維化之用途，其中纖維化為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛及/或皮膚之纖維化病狀。在一態樣中，纖維化

為選自以下各項之肺纖維化：特發性肺纖維化 (IPF)；特發性肺上葉纖維化(阿米塔尼病)；家族性肺纖維化；繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病為例如類風濕性關節炎、硬皮症、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或慢性氣喘；囊性纖維化；非特異性間質性肺炎 (NSIP)；隱原性組織化肺炎 (COP)；漸進型巨塊纖維化、煤礦工人塵肺病併發症；硬皮症/全身性硬化 (SSc，包括侷限性皮膚 (lcSSc)及瀰漫性皮膚 (dcSSc) 形式及 SSc 相關間質性肺病 (SSc-ILD))；阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎；結締組織疾病相關 ILD (CT-ILD)、漸進型纖維化性 ILD、過敏性肺炎、肺高血壓；肺結核病；矽塵肺；石棉肺；急性肺損傷；及急性呼吸窘迫 (ARD；包括細菌肺炎誘發、創傷誘發、及病毒性肺炎誘發、呼吸機誘發、非肺敗血症誘發者)。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之肝纖維化病狀：由所有病因所致之肝硬化；先天性肝纖維化；肥胖症；脂肪肝；酒精誘發性肝纖維化；非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)；膽管損傷；原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)；感染-或病毒誘發性肝纖維化 (例如慢性 B 及 C 型肝炎病毒感染)；囊性纖維化；自體免疫肝炎；壞死性肝炎；原發性硬化性膽管炎；血色素沈積症；膽道系統病症；可歸因於感染之肝功能障礙。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之心臟及/或心包膜纖維化病狀(亦即心臟或心包膜纖維化、或相關血管系統之纖維化)：心內膜纖維化；心臟異體移植後血管病變 (CAV)；心肌梗塞；心房纖維化；鬱血性心衰竭；動脈硬化；動脈粥樣硬化；血管狹窄；心肌炎；充血性心肌病變；冠狀動脈梗死；靜脈曲張；冠狀動脈狹窄及其他缺血後病狀；及特發性腹膜後纖維化。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之腎纖維化病狀：腎小球性腎炎 (包括膜增殖性、瀰漫性增殖性、快速漸進型或硬化性、感染後及慢性形式)；糖尿病性腎小球硬化；局灶節段性腎小球硬化；IgA 腎病變；糖尿病性腎病變；缺血性腎病變、小管間質性腎纖維化、HIV 相

關腎病變；膜腎病變；繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎 (例如狼瘡、硬皮症及糖尿病腎小球性腎炎)；特發性膜增殖性腎小球腎炎；系膜增殖性腎小球性腎炎；新月體性腎小球性腎炎；類澱粉變性 (其相對於其他組織尤其影響腎)；自體免疫腎炎；腎小管間質性纖維化；腎動脈硬化；奧爾波特氏症候群；腎病症候群；慢性腎衰竭；慢性腎病、腎小球周圍纖維化/腎小球無腎小管；合併肺尖肺氣腫與基底纖維化症候群 (肺氣腫/纖維化症候群)；腎小球高血壓；腎性纖維化性皮膚病；多囊性腎病；法布裡氏病及腎高血壓。在另一態樣中，纖維化為選自基質重塑性胰臟炎及基質纖維化之胰臟纖維化病狀。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之胃腸道纖維化病狀(亦即胃腸道纖維化)：克羅恩氏病；潰瘍性結腸炎；膠原性結腸炎；結腸直腸纖維化；絨毛萎縮；隱窩增生；息肉形成；癒合性胃潰瘍；及顯微鏡性結腸炎。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之眼睛纖維化病狀：眼纖維化、眼部纖維化、增殖性玻璃體視網膜病變；任何病因之玻璃體視網膜病變；與視網膜功能障礙有關之纖維化；與濕性或乾性黃斑退化有關之纖維化；角膜及結膜結瘢；角膜內皮纖維化；前囊下白內障及後囊混濁；眼睛前段纖維化疾病；角膜基質纖維化 (例如與角膜混濁有關)；小樑網纖維化 (例如與青光眼有關)；眼睛後段纖維化疾病；纖維血管結瘢 (例如在眼睛之視網膜或脈絡膜血管系統中)；視網膜纖維化；視網膜前纖維化；視網膜神經膠質增生；視網膜下纖維化 (例如與年齡相關性黃斑退化有關)；糖尿病性視網膜病變中之牽引性視網膜脫離伴組織收縮；先天性眼眶纖維化；淚腺纖維化；角膜上皮下纖維化；及格雷夫斯氏眼病。在另一態樣中，纖維化為選自以下各項之纖維化：脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化例如中風後纖維化之纖維化、杜興氏肌肉營養不良症、杜普伊特倫氏攣縮、與神經退化性病症諸如阿茲海默氏病或多發性硬化症有關之纖維化；血管再狹窄；子宮纖維化；子宮內膜異位症；卵巢類纖維瘤；佩洛尼氏病；多囊性卵巢症候群；

關節黏連性脊椎炎中之疾病相關性肺尖纖維化；結疤；及由微生物感染 (例如細菌、病毒、寄生蟲、真菌等) 引起之纖維化。

【0376】在一實施例中，本發明提供包含本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之藥物及/或該藥物或抗體用於治療 TGFβ 相關病症之用途，其中該用途包括向患有該 TGFβ 相關病症之受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。在一該實施例中，該用途進一步包含向受試者投予有效量之至少一種附加治療劑 (如下文所闡述)。

【0377】在一實施例中，本發明提供包含本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之藥物及/或該藥物或抗體用於治療纖維化(例如如上文所述之纖維化病狀)之用途，其中該用途包括向患有該纖維化之受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。在一該實施例中，該用途進一步包含向受試者投予有效量之至少一種附加治療劑 (如下文所闡述)。

【0378】在另一態樣中，提供如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)，其用作藥物。在其他態樣中，提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)，其用於治療 TGFβ 相關病症(例如纖維化，例如肺(例如 IPF)、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚(例如 SSc) 之纖維化)。在某些實施例中，提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)，其用於治療方法中。在某些實施例中，本發明提供用於治療患有纖維化之受試者之方法中的同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)，該治療方法包含向個體投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。在一該實施例中，該用途進一步包含向個體投予有效量之至少一種附加治療劑 (如下文

所闡述)。在其他實施例中，本發明提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)，其用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊及/或抑制新膠原蛋白合成。在某些實施例中，本發明提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)，其用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊及/或抑制新膠原合成的方法中，該方法包含向受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 以在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成。根據上文任一實施例之「受試者」較佳為人類。

【0379】 在另一態樣中，本發明提供同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)之用途，其用於製造或製備藥物。在一實施例中，該藥物用於治療 TGFβ 相關病症，例如纖維化，例如 (但不限於) 纖維化，例如肺、(例如 IPF)、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚 (例如 SSc) 之纖維化。在另一實施例中，該藥物用於治療纖維化之方法中，該方法包含向患有纖維化之受試者投予有效量之藥物。在一該實施例中，該用途進一步包含向受試者投予有效量之至少一種附加治療劑 (例如，如下文所闡述)。在另一實施例中，該藥物用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳

訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成。在另一實施例中，該藥物用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原合成之方法中，該方法包含向個體投予有效量之藥物以在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成。

【0380】 *抗 TGFβ2 抗體*

【0381】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺 (例如 IPF)、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚 (例如 SSc) 之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之抗-TGFβ2 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ2 抗體：

(a) 選擇性中和 TGFβ2；

(b) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(c) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(d) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(e) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；及/或

(f) 在齧齒類動物中相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑紮魯替布毒性減少；且

其中在一些實施例中，用途、藥物、或方法為用於治療纖維化且其中纖維化為 SSc 或 IPF。

【0382】 在其他態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之抗-TGFβ2 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ2 抗體選擇性中和 TGFβ2；抗-TGFβ2 以小於 10 pM 之 K_D 結合至 TGFβ2 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；以小於或等於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、約 2 pM、或約 1 pM 之 K_D 結合至 TGFβ2；本文所提供之抗-TGFβ2 抗體具有小於或等於約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、約 50 pM、或約 40 pM 之基於細胞之 IC_{50}。

【0383】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如

抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之抗-TGFβ抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ2 抗體包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2 抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列。在另一態樣中，本發明提供一種抗體，其包含 (a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2 抗體包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在一實施例中，抗體包含 (a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含：HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序

列；HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；及 HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2 抗體包含：(a) VH 域，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(i) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(ii) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(iii) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) VL 域，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(i) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(ii) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；及

抗-TGFβ2 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0384】 在上文任一態樣中，同功型選擇性抗-TGFβ 可為人源化的。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架(例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架)。在上文任一實施例中，人源化抗-TGFβ2 抗體在 VH 框架中包含一個或多個突變，選自由以下項組成之群組：37 V或 37I、48M 或 48L、49G 或 49A、67L、71K 及 78V、及 105P 或 105R。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含 VH，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(ii) FR2 中之 37V 及 48M 、FR3 中之 67L、71K 及

78V 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v2 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(iv) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(v) FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；(vi) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)；(vii) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；(viii) FR2 中之 37V 及 48M、FR3 中之 67L、71K 及 78V 以及 FR4 中之 105P (6F12.v2 及 h6F12.v4)；(ix) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；(x) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；(xi): FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；及 (xii) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)。在上文任一實施例中，相對於具有 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 VL，人源化抗-TGFβ2 抗體在VL框架中包含一個或多個突變，選自由以下項組成之群組：43S 或 43A、66G、69T、71F、及 87Y。在一些實施例中，抗-TGFβ2 抗體包含 VL，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：(i) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v1 及 h6F12.v2)；(ii) FR2 中之 43S 及 FR3 中之 58V、66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v3 及 h6F12.v4)；(iii) FR2 中之 43A (h6F12.v1.1)；(iv) FR3 中之 66G (h6F12.v1.2)；(v) FR3 中之 69T (h6F12.v1.3)；(vi) FR3 中之 71F (h6F12.v1.4)；及 (vii) FR3 中之 87Y (h6F12.v1.5)。

【0385】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ2 抗體，其包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變域 (VH) 序列；或 VH 包含一個、兩個或三個選自以下各項之 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；且該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變域 (VL)，或 VL 包含一個、兩個或三個選自以下各項之 HVR：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2 抗體，其包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 25/24 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 132/131 (v1)、SEQ ID NO: 132/133 (v1.1)、SEQ ID NO: 132/134 (v1.2)、SEQ ID NO: 132/135 (v1.3)、SEQ ID NO: 132/136 (v1.4)、SEQ ID NO: 132/137 (v1.5)、SEQ ID NO: 138/131 (v1.6)、SEQ ID NO: 139/131 (v1.7)、SEQ ID NO: 140/131 (v1.8)、SEQ ID NO: 141/131 (v1.9)、SEQ ID NO: 142/131 (v2)、SEQ ID NO: 132/143 (v3)、及 SEQ ID NO: 142/144 (v4)；或

抗-TGFβ2 抗體，其包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146、及 SEQ ID NO: 152-156 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自

由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157、及 SEQ ID NO: 158；

抗-TGFβ2 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31/30 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 146/145 (v1)、SEQ ID NO: 146/147 (v1.1)、SEQ ID NO: 146/148 (v1.2)、SEQ ID NO: 146/149 (v1.3)、SEQ ID NO: 146/150 (v1.4)、SEQ ID NO: 146/151 (v1.5)、SEQ ID NO: 152/145 (v1.6)、SEQ ID NO: 153/145 (v1.7)、SEQ ID NO: 154/145 (v1.8)、SEQ ID NO: 155/145 (v1.9)、SEQ ID NO: 156/145 (v2)、SEQ ID NO: 146/157 (v3)、及 SEQ ID NO: 156/158 (v4)；

與包含以下各項之抗-TGFβ2 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0386】 *抗-TGFβ2/3 抗體*

【0387】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，如本文所闡述選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3之抗-TGFβ2/3 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

(a) 抗-TGFβ2/3 抗體相對於人類 TGFβ1 關於選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之選擇性為藉由該抗體之抗原結合域與 TGFβ2 或 TGFβ3 之胺基酸殘基 E373 (人類 TGFβ2 編號)的直接接觸來達成；

(b) 抗-TGFβ2/3 抗體經由別位機制來中和 TGFβ2 及/或 TGFβ3；

(c) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化；

(d) 抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 同源二聚體中之構形變化，其中該構形變化包含兩個單體一起捏合若干度；

(e) 抗-TGFβ2/3 抗體為二價抗體或單價抗體；

(f) 該抗-TGFβ2/3 抗體包含 (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

(g) 抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ2 同源二聚體，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，且其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸以下各項之抗原結合域：(i) 第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347；及 (ii) 第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 (人類 TGFβ2 編號)；

(h) 如 (g) 中之該抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ2 及/或 TGFβ3 胺基酸殘基之 5 埃內；

(i) 其中抗-TGFβ2/3 抗體結合至與 (g) 中實質上類似之 TGFβ3 抗原決定位；及

(j) 抗-TGFβ2/3 抗體並不中和呈單臂形式之 TGFβ2 及/或 TGFβ3；及

其中在一些實施例中，用途、藥物、或方法為用於治療纖維化且其中纖維化為 SSc 或 IPF。

【0388】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之抗-TGFβ2/3 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3；以小於 10 pM 之 K_D結合至 TGFβ2 及/或 TGFβ3 及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

以小於約 10 pM、約 9 pM、約 8 pM、約 7 pM、約 6 pM、約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、約 2 pM、或約 1 pM之 K_D 結合至 TGFβ2 及/或 TGFβ3；

抑制 TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM；

抑制 TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM、約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、約 50 pM、約 40 pM、約 30 pM 或小於約 30 pM；或

抑制 TGFβ2 之基於細胞之 IC_{50} 為約 250 pM 且抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 為約 30 pM。

【0389】在上文任一態樣中，就如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)作為藥物(及其製造或製備)及/或用於治療方法中(例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化)之用途而言，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可選自：

抗-TGFβ2/3 抗體，其包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸抗-TGFβ2/3 抗體序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2/3 抗體，其包含選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VH HVR 序列：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸抗-TGFβ2/3 抗體序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及選自以下各項之至少一個、至少兩個、或全部三個 VL HVR 序列：(a) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(b) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (c) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2/3 抗體，其包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0390】在上文任一用途中，抗-TGFβ2/3 抗體可為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類

受體框架(例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架)。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VH，其中該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2Q 及 24V、FR2 中之 48I 及 49G、FR3 中之 71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v1、h4A11.v2、h4A11.v5、h4A11.v6)；(ii) FR1 中之 2Q、FR2 中之 37V、FR3 中之 67F、71K、73S、78V 及 91F 以及 FR4 中之 105P (h4A11.v3、h4A11.v4、4A11.v7、h4A11.v8)；(iii) 缺失 FR1 中之 1E (h4A11.v7.1)；(iv) 缺失 FR3 中之 75K 及 76N (h4A11.v7.2)；(v) 缺失 FR1中之 1E 及 FR3 中之 75K76N (h4A11.v7.3)；(vi) FR1 中之 2V (h4A11.v7.8)；(vi) FR2 中之 37I (h4A11.v7.9)；(vii) FR3 中之 67V (h4A11.v7.10)；(viii) FR3 中之 71V (h4A11.v7.11)；(ix) FR3 中之 73T (h4A11.v7.12)；(x) FR3 中之 78F (h4A11.v7.13)；(xi) FR3 中之 91Y (h4A11.v7.14)；(xii) FR4 中之 105Q (h4A11.v7.15)；(xiii) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、78F、FR4 中之 105Q ((h4A11.v7.16)；(xiv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、91Y、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.17)；(xv) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、FR3 中之 67V、73T、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.18)；及 (xvi) FR1 中之 2V、FR2 中之 37I、67V、73T、缺失 FR3 中之 75K 及 76N、FR4 中之 105Q (h4A11.v7.19. 在另一實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：相對於具有 SEQ ID NO: 26之胺基酸序列之 VL，2A 或 2I、4L、36F或 36Y、43P 或 43A、及 58V 或 58I。在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體包含 VL，其中該 VL 包含 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 2A 及 4L 及 FR2 中之 36F (h4A11.v1 及 h4A11.v3)；(ii) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F 及 43P (h4A11.v2 及

h4A11.v4)；(iii) FR1 中之 2A、FR2 中之 36F 及 43P 以及 FR3 中之 58V (h4A11.v5 及 h4A11.v7)；(iv) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F (h4A11.v6 及 h4A11.v8)；(v) FR1 中之 2I (h4A11.v7.4)；(vi) FR2 中之 36Y (h4A11.v7.5)；(vii) FR2 中之 43A (h4A11.v7.6)；(viii) FR3 中之 58I (h4A11.v7.7)；及 (ix) FR1 中之 2I、FR2 中之 43A、FR3 中之 58I (h4A11.v7.16-19)。

【0391】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之抗-TGFβ2/3 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ2/3 抗體包含：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ2/3 抗體包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH及 VL 序列：SEQ ID NO: 27/26 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 81/80 (v1)、SEQ ID NO:

81/82 (v2)、SEQ ID NO: 83/80 (v3)、SEQ ID NO: 83/82 (v4)、SEQ ID NO: 81/84 (v5)、SEQ ID NO: 81/85 (v6)、SEQ ID NO: 83/84 (v7)、SEQ ID NO: 86/84 (v7/1)、、SEQ ID NO: 87/84 (v7.2)、SEQ ID NO: 88/84 (v7.3)、SEQ ID NO: 83/89 (v7.4)、SEQ ID NO: 83/90 (v7.5)、SEQ ID NO: 83/91 (v7.6)、SEQ ID NO: 83/92 (v7.7)、SEQ ID NO: 93/84 (v7.8)、SEQ ID NO: 94/84 (v7.9)、SEQ ID NO: 95/84 (v7.10)、SEQ ID NO: 96/84 (v7.11)、SEQ ID NO: 97/84 (v7.12)、SEQ ID NO: 98/84 (v7.13)、SEQ ID NO: 99/84 (v7.14)、SEQ ID NO: 100/84 (v7.15)、SEQ ID NO: 102/101 (v7.16)、SEQ ID NO: 103/101 (v7.17)、SEQ ID NO: 104/101 (v7.18)、SEQ ID NO: 105/101 (v7.19)、SEQ ID NO: 83/85 (v8)；

抗-TGFβ2/3 抗體包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 112-114、及 SEQ ID NO: 119-130 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186 組成之群組的胺基酸序列；

抗-TGFβ2/3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32/33 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 107/106 (v1)、SEQ ID NO: 107/108 (v2)、SEQ ID NO: 109/106 (v3)、SEQ ID NO: 109/108 (v4)、SEQ ID NO: 107/110 (v5)、SEQ ID NO: 107/111 (v6)、SEQ ID NO: 109/110 (v7)、SEQ ID NO: 112/110 (v7.1)、SEQ ID NO: 113/110 (v7.2)、SEQ ID NO: 114/110 (v7.3)、SEQ ID NO: 114/115 (v7.4)、SEQ ID NO: 114/116 (v7.5)、SEQ ID NO: 114/117 (v7.6)、SEQ ID NO: 114/118 (v7.7)、SEQ ID NO: 119/110 (v7.8)、SEQ ID NO:120/110 (v7.9)、

SEQ ID NO: 121/110 (v7.10)、SEQ ID NO: 122/110 (v7.11)、SEQ ID NO: 123/110 (v7.12)、SEQ ID NO: 124/110 (v7.13)、SEQ ID NO: 125/110 (v7.14)、SEQ ID NO: 126/110 (v7.15)、SEQ ID NO: 127/186 (v7.16)、SEQ ID NO: 128/186 (v7.17)、SEQ ID NO: 129/186 (v7.18)、SEQ ID NO: 130/186 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 114/111 (v8)；

與包含以下各項之抗-TGFβ2/3 抗體結合至相同抗原決定位的抗體：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ2 同源二聚體之片段內的抗原決定位，TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，其中抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347 以及第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 的抗原結合域，且其中在一些實施例中，抗-TGFβ2/3 抗體結合至 TGFβ3 中之相同區域及/或抗原決定位元。

【0392】 *抗 TGFβ3 抗體*

【0393】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、

眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，如本文所闡述選擇性中和 TGFβ3 之抗-TGFβ3 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

(a) 抗-TGFβ3 抗體結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 抗-TGFβ3 抗體結合人類 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與抗-TGFβ3 抗體在重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 該抗-TGFβ3 抗體相對於功同型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之抗-TGFβ3 抗體，其中抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5、或 5 埃內；及

其中在一些實施例中，用途、藥物、或方法為用於治療纖維化且其中纖維化為 SSc 或 IPF。

【0394】 在其他態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、

眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ3 抗選擇性中和 TGFβ3；

抗-TGFβ3 抗體以小於 10 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3及/或具有小於 250 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

抗-TGFβ3 抗體以小於約 5 pM、約 4 pM、約 3 pM、或小於約 2 pM 之 K_D 結合至 TGFβ3；

抗-TGFβ3 抗體具有小於約 200 pM、約 150 pM、約 100 pM、約 75 pM、或約 50 pM 之基於細胞之 IC_{50}；

本文所提供之抗-TGFβ3 抗體抑制(中和) TGFβ3 之基於細胞之 IC_{50} 小於約 20 pM；

抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；及

抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3 且具有改善之安全性特徵；及

其中在一些實施例中，用途、藥物、或方法為用於治療纖維化且其中纖維化為 SSc 或 IPF。

【0395】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如

抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之抗-TGFβ3 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ3 抗體包含選自以下各項之至少一個、兩個、三個、四個、五個或全部六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含選自 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0396】 在某些實施例中，如上文所提供抗-TGFβ3 抗體之任一或多個胺基酸在下列 HVR 位置處經取代：

在 HVR-H2 (SEQ ID NO: 5)中：在位置 N54 (例如 N54S、N54Q) 或 T56 (例如 T56A)處。

【0397】 在某些實施例中，取代為如本文所提供之保守取代。

【0398】 在以上任何實施例中，抗 TGFβ3 抗體可為人源化的。在一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如任一上述實施例中之 HVR，且進一步包含人類受體框架，例如人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VH：47L 或 47W；49A、49S、或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其中 VH 包含 SEQ ID NO: 23 之胺基酸序列，其中 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 78V (h2A10.v1)；(ii) FR2 中之 47L、49A、FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；(iv): FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)； (x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及 (xi) FR2 中之 49S、FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。在另一實施例中，抗-TGFβ3 抗體包含如上

文任一實施例中之 HVR，且進一步包含含有選自由以下項組成之群組之 FR 修飾的 VL：相對於具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列的 VL，4L 或 4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V。在另一實施例中，抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 VL，其中 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：(i) FR1 中之 4L、FR2 中之 38H 及 43Q、FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；(vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及 (vi) FR2 中之 38Q、43A、FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0399】 在上文任一態樣中，就作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 之如本文所述之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 而言，本發明之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可具有下列性質中之一者或多者：

抗-TGFβ3 抗體包含：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及 SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

抗-TGFβ3 抗體包含：重鏈可變域 (VH) 序列，其與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-50、SEQ ID NO: 55、及 SEQ ID NO: 57 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及輕鏈可變域 (VL)，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)選自由以下項組成之群組的 VH/VL 序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、

SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

抗-TGFβ3 抗體包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)；

抗-TGFβ3 抗體包含：完整 H 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-72、SEQ ID NO: 77 及 SEQ ID NO: 79 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其具有選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組的胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)、及 SEQ ID NO: 79/78；

抗-TGFβ3 抗體包含：VH，其與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列 的 VH/VL 序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 (h2A10.v2.N54Q) 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列；

抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含 VH，其與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 54 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3) 之胺基酸序列的 VH/VL 序列；

抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 73 或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的完整 H 鏈，及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63；

抗-TGFβ3 抗體包含與 SEQ ID NO: 73 或 77 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性的完整 H 鏈，及/或抗-TGFβ3 抗體包含與選自由以下項組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 76；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 73/58 (h2A10.v2.N54S) 或 SEQ ID NO: 77/76 (h2A10.v3) 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：VH，其與 SEQ ID NO: 53 或 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含：VH，其與 SEQ ID NO: 53 或 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；及 VL 胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之胺基酸序列的 VH/VL 序列；

抗-TGFβ3 抗體包含：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含：完整 H 鏈，其與 SEQ ID NO: 74 或 79 之胺基酸序列具有至少 95% 的序列同一性；及/或完整 L 鏈胺基酸序列，其與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的序列同一性；

抗-TGFβ3 抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 75/58 (h2A10.v2.T56A) 或 SEQ ID NO: 79/78 (h2A10.v4) 之胺基酸序列的完整 H/L 鏈序列；

抗-TGFβ3 抗體與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體與包含以下各項之抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列；及 (c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；

抗-TGFβ3 抗體與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)；

抗-TGFβ3 抗體與包含(分別)選自由以下項組成之群組之 VH/VL 序列的抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位：SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.t56A)、SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 55/54 (h2A10.v3)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)；

抗-TGFβ3 抗體與包含 SEQ ID NO: 57/56 (h2A10.v4) 之 VH/VL 序列(分別)的抗-TGFβ3 抗體結合至相同抗原決定位；

抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398 的抗原結合域，其中抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3；

抗-TGFβ3 抗體選擇性中和 TGFβ3 且在小鼠中相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

於小鼠中，抗體在 50 mg/k 之劑量下，相對於泛-TGFβ 抗體 1D11，抗-TGFβ3 毒性減少。

【0400】 根據上文任一用途 (例如作為用於治療纖維化之藥物) 之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體可為單株抗體，包括嵌合、人源化或人類抗體。在一實施例中，同功型選擇性抗-TGFβ 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab'、scFv、二價抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為全長抗體，例如如本文所定義之完整 IgG1 或 IgG4、較佳是 IgG1 抗體或其他抗體類別或同型抗體。

【0401】 在本文所提供之任一態樣中，對於使用抗-TGFβ3 抗體作為藥物 (及其製造或製備或用途) 及/或用於治療方法中、及/或用於在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成 (例如用於治療纖維化，例如肺、肝、胰臟、心臟、腎、眼睛、及/或皮膚之纖維化) 而言，抗-TGFβ3 抗體如本文所述之選擇性中和 TGFβ3 者且包含：重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID

NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。在一些實施例中，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VH。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的 VL。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈。在其他實施例中，抗-TGFβ3 抗體進一步包含與 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈。在一些實施例中，病症為纖維化。在某些實施例中，病症為 SSc。在一些實施例中，病症為 IPF。在某些實施例中，抗-TGFβ3 抗體為單株抗體，例如嵌合、人源化或人類抗體。在一些實施例中，抗-TGFβ3 抗體為抗體片段，例如 Fv、Fab、Fab’、scFv、二價抗體或 $F(ab')_2$ 片段。在其他實施例中，抗-TGFβ3 抗體為全長抗體，例如如本文所定義之完整 IgG1 或 IgG4 抗體(例如 IgG1)、或其他抗體種類或同型。

【0402】 藥學製劑之用途

【0403】 在另一態樣中，本發明提供包含本文所提供之任一同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)的藥學製劑，其(例如)用於上述治療方法、用途及藥物中之任一者中。在一實施例中，藥學

製劑包含本文所提供之任一同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)及醫藥上可接受之載劑。在另一實施例中，藥學製劑包含本文所提供之任一同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體，例如具有如圖 12-16 及 18-24 或表 5、6、7、12、13、14、19、20、23 及 24 中之任一者中所顯示之 VL 及 VH 胺基酸序列的抗體) 及至少一種附加治療劑，如下文所闡述。

【0404】 組合療法

【0405】 本發明的抗體可單獨或與其他藥劑組合使用於治療。例如，本發明之抗體可以與至少一種附加治療劑聯合施用。在一些實施例中，治療劑為選自吡非尼酮、尼達尼布、嗎替麥考酚酯、IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗、沙立蘆人單抗)、抗 CTFG 抗體 (例如 FG-3019)、自分泌運動因數抑制劑、JAK 抑制劑、IL-11 抑制劑及血清類澱粉 P (PTX2)。參見 Raghu 等人，European Respiratory Journal 2012 40: 2819) (FG-309, Ninou 等人(2018) *Front Med (Lausanne)*；5: 180 (自分泌運動因數抑制劑)。在一較佳實施例中，向有需要之受試者組合投予抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)與托珠單抗。在一較佳實施例中，有需要之受試者為患有 SSc 的患者。在一些實施例中，抗-TGFβ 抗體為選擇性中和 TGFβ3 之抗-TGFβ3 抗體。托珠單抗投予至個體的治療劑量，可例如與本發明之抗-TGFβ3 抗體 (或抗-TGFβ2 或抗-TGFβ2/3 抗體) 組合，闡述於美國專利第 9,539,263 號中，且包括例如每劑量為約 162 mg之劑量，且投予方式以每週或每兩週投予，其中較佳投予途徑為經皮下。

【0406】 在某些實施例中，向受試者合併投予本發明之抗-TGFβ 抗體與用於治療 IPF 之治療劑。先前已闡述作為治療 IPF 之候選藥物或藥劑的某些治療劑。該等治療劑已闡述於公開文獻中且綜述於 (例如) Rafli等人，J.

Thorac.Dis (2013) 5(1):48-73 中。該等藥劑包括：具有抗氧化、免疫抑制及/或抗發炎活性之藥劑，例如 N-乙醯基半胱按酸；具有抗纖維化、抗發炎及/或抗氧化活性之藥劑，例如吡非尼酮，其為已批準臨床用於治療 IPF 之經口投予之吡啶；或針對 αvβ6 整聯蛋白(例如 STX-100) 之抗體；抑制結締組織生長因數 (CTGF) 之藥劑，例如抗 CTGF 抗體 (例如 Fg-3019)；抑制生長抑制素受體之藥劑，例如生長抑制素類似物 (例如 SOM230、奧曲肽 (octreotide))；抑制 IL-13、IL-4 及 CCL2 之藥劑，例如抗 IL13 抗體 (例如 QAX576、塔羅基奴單抗 (tralokinumab)、萊布基珠單抗 (lebrikizumab))、抗 IL4 抗體、組合抗 IL13/抗-IL4 藥劑 (例如雙特異性抗 IL13/抗-IL4 抗體，例如 SAR156597)、抗 IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗、沙立蘆人單抗)、抗 CCL2 抗體 (例如 CNTO888)；具有抗血管生成、免疫調節及/或抗發炎活性之藥劑，例如沙立度胺 (thalidomide)或米諾四環素 (minocycline)；抑制離胺醯基氧化酶樣 2 (LOXL2) 之藥劑，例如抗 LOXL2 抗體 (例如 GS-6624 [司妥佐單抗 (simtuzumab)])；抑制血管生成之藥劑，例如酪胺酸激酶抑制劑、BIBF 1120、四硫鉬酸鹽；抑制細胞外基質沈積及/或破壞膠原蛋白沈積之藥劑，例如去氧羥四環素 (doxycycline)；靶向腎素-血管緊張素系統之藥劑，例如氯沙坦 (losartan)；及具有抗增殖及/或抗纖維化活性之其他藥劑，例如一氧化碳。

【0407】 上面提到的此等聯合療法涵蓋聯合施用 (其中兩種或多種治療劑包含在同一或單獨的醫藥組成物中)，以及單獨施用，在這種情況下，本發明之抗體的施用可在施用一種或多種附加治療劑之前、同時和/或之後發生。在一實施例中，投於同功型選擇性抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 及投於附加治療劑 (例如抗-IL-6 抑制劑，例如托珠單抗、沙立蘆人單抗) 彼此發生在約一個月內、或約一週、兩週或三週內、或約一天、二天、三天、四天、五天、或六天內。

【0408】在一具體實施例中，組合療法包含向需要該組合療法之受試者(例如診斷為患有 TGFβ 相關病症 (例如纖維化，例如 IPF、COPD、PF-ILD (例如 SSc)、肝纖維化 (例如肝硬化或慢性肝纖維化、或本文所述之其他纖維化病狀或癌症)) 之患者) 投予治療有效量之本發明抗-TGFβ 抗體 (例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 和一藥劑，其選自由以下項組成之群組：N-乙醯基半胱按酸；具有抗纖維化、抗發炎及/或抗氧化活性之藥劑，例如吡非尼酮，其為已批準臨床用於治療 IPF 之經口投予之吡啶；或針對 αvβ6 整聯蛋白之抗體 (例如 STX-100)；抑制結締組織生長因數 (CTGF) 之藥劑，例如抗 CTGF 抗體 (例如 FG-3019)；抑制生長抑制素受體之藥劑，例如生長抑制素類似物 (例如 SOM230、奧曲肽)；抑制 IL-13、IL-4 及 CCL2 之藥劑，例如抗 IL13 抗體 (例如 QAX576、塔羅基奴單抗、萊布基珠單抗)、抗IL4抗體、組合抗 IL13/抗-IL4 藥劑 (例如雙特異性抗 IL13/抗-IL4 抗體，例如 SAR156597)、抗IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗、沙立蘆人單抗)、抗 CCL2 抗體 (例如 CNTO888)；具有抗血管生成、免疫調節、及/或抗發炎活性之藥劑，例如沙立度胺或米諾四環素；抑制離胺醯基氧化酶樣 2 (LOXL2) 之藥劑，例如抗 LOXL2 抗體 (例如 GS-6624 [司妥佐單抗])；抑制血管生成之藥劑，例如酪胺酸激酶抑制劑、BIBF 1120、四硫鉬酸鹽；抑制細胞外基質沈積及/或破壞膠原蛋白沈積之藥劑，例如去氧羥四環素；靶向腎素-血管緊張素系統之藥劑，例如氯沙坦；及具有抗增殖及/或抗纖維化活性之其他藥劑，例如一氧化碳。

【0409】投予及調配

【0410】本發明之免疫複合體 (及任何附加治療劑) 可透過任何合適的方式給藥，包括腸胃外、肺內和鼻內給藥，並且如果需要局部治療，則可以採用病灶內給藥。腸胃外輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下給藥。給藥可透過任何合適的途徑進行，例如透過注射，例如靜脈內或皮下注射，部分

取決於短暫給藥還是長期給藥。在較佳實施例中，經皮下或靜脈內來投予本文所述之抗-TGFβ 抗體。本文中考慮各種給藥方案，其包括但不限於在多種時間點單次或多次給藥、快速注射給藥和脈衝輸注。

【0411】 本發明之抗體將按照與良好醫學實踐一致的方式進行配製、給藥和施用。在此情況下，需要考慮因素包括欲治療之特定病症、欲治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症原因、遞送藥劑之部位、投予用途、投予日程及醫療人員已知之其他因素。該抗體並非必須、但可以視情況與一種或多種目前用於預防或治療所述疾病之藥劑一起配製。此等其他治療劑的有效量取決於存在於調製劑中存在的抗體量、病症或治療的類型以及上文討論的其他因素。這些藥物通常以與本文中所述相同的劑量和給藥途徑，或本文中所述劑量的約 1% 至 99%，或以經驗上/臨床上確定為適當的任意劑量和透過任意途徑使用。

【0412】 對於疾病的預防或治療，本發明之抗體的適當劑量 (單獨使用或與一種或多種附加治療劑組合使用) 將取決於待治療的疾病的類型、抗體的類型、疾病的嚴重度和病程、為了預防或是治療的目的施用該抗體、之前的治療、患者的臨床病史和對該抗體的反應及主治醫師的判斷。在一次或一系列的治療中適宜地對患者施用抗體。根據疾病的類型和嚴重程度不同，約 1 μg/kg 至 15 mg/kg (例如 0.1 mg/kg – -10 mg/kg) 的抗體可為例如透過一次或多次分開的施用或透過連續輸注來對患者施用的初始候選劑量。根據上述因素，一種典型的日劑量可在約 1 μg/kg 至 100 mg/kg 或更多的範圍內。對於在幾天或更長時間內重複給藥，視病症而定，治療通常將持續直至出現所需的疾病症狀抑制。抗體的一種例示性劑量將在從 0.05 mg/kg 至約 10 mg/kg 的範圍內。因此，可以對患者施用約 0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg 或 10 mg/kg 中的一種或多種劑量 (或其任意組合)。該等劑量可間歇投予，例如每週或每三週投予 (例如使得

患者接受約 2 至約 20 個、或例如約 6 個劑量的抗體)。可以施用初始較高的負荷劑量，然後施用一種或多種較低的劑量。但是，可以使用其他劑量方案。藉由習用技術和測定很容易監測此治療的進展。

【0413】 根據上文任一實施例之「受試者」或「個體」可為人類。應當可理解的是，可使用本發明之免疫共軛物代替或補充同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體) 來完成上述製劑或治療方法中之任一者。

【0414】 **H. 製成品**

【0415】 本發明的另一方面提供包含用於治療、預防及/或診斷上述疾病的製成品。製成品包括容器及容器上或與容器相關的標籤或包裝說明書。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以由多種材料例如玻璃或塑膠形成。該容器可容納組成物，該組成物本身或與有效治療、預防和/或診斷疾病的另一組成物結合使用，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可透過皮下注射針頭穿孔的塞子的靜脈內溶液袋或小管)。組成物中的至少一種活性劑為本發明之抗體。標籤或包裝說明書指示該組成物用於治療所選擇的疾病。此外，該製品可以包括 (a) 其中包含有組成物的第一容器，其中，該組成物包含本發明之抗體；及 (b) 其中包含有組成物的第二容器，其中，組成物包含其他細胞毒性或其他治療劑。本發明之此實施例中的製成品可以進一步包含指示組成物可以用於治療具體疾病的包裝說明書。可替代地或另外地，製成品可以進一步包含第二 (或第三) 容器，該容器包含藥學上可接受之緩衝劑，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、Ringer 溶液和葡萄糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

【0416】 應理解，上文任一製品可包括本發明之免疫共軛物來代替或補充同功型選擇性抗-TGFβ 抗體(例如抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體)。

【0417】 **III. 所列舉實施例**

【0418】 實施例 1.一種經分離之抗轉形生長因子β3 (TGFβ3) 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：

(a) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區特異性結合；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 該抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之該 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 該抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之該 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與該抗-TGFβ3 抗體在該重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 該抗-TGFβ3 抗體相對於功同型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之該抗-TGFβ3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5 或 5 埃內。

【0419】 實施例 2.一種經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID

NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0420】 實施例 3.如實施例 1 或 2 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 CDR-H2 。

【0421】 實施例 4.如實施例 1 至 3 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及 SEQ ID NO 42-50 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變區 (VH) 胺基酸序列。

【0422】 實施例 5.如實施例 1 至 4 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的 VH 胺基酸序列：SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO 37、及 SEQ ID NO 42-50。

【0423】 實施例 6.如實施例 1 至 5 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整重 (H) 鏈胺基酸序列。

【0424】 實施例 7.如實施例 1 至 6 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的 完整重 (H) 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、及 SEQ ID NO: 65-72。

【0425】 實施例 8.如實施例 1 至 7 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變區 (VL) 胺基酸序列。

【0426】 實施例 9.如實施例 1 至 8 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整輕 (L) 鏈胺基酸序列。

【0427】 實施例 10.如實施例 1 至 9 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63。

【0428】 實施例 11.如實施例 1 至 10 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、及 SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)。

【0429】 實施例 12.如實施例 1 至 11 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID

NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)。

【0430】 實施例 13.如實施例 1 至 10 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含含有一或多個選自由以下項組成之群組之框架修飾的 SEQ ID NO: 22 之 VL：4L 或 4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V。

【0431】 實施例 14.如實施例 1 至 10 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：

(i) FR1 中之 4L，FR2 中之 38H 及 43Q，FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；

(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；

(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；

(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；

(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；

(vi) FR2 中之 38Q、43A，FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；

(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及

(vi) FR2 中之 38Q、43A，FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0432】 實施例 15.如實施例 1 至 10、13 及 14 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含含有一或多個之選自由以下項組成之群組之框架修飾 的 SEQ ID NO: 23 之 VH：47L 或 47W；49A、49S 或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。

【0433】 實施例 16.如實施例 15 之抗-TGFβ3 抗體，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：

(i) FR2 中之 47L、49A，FR3 中之 78V (h2A10.v1)；

(ii) FR2 中之 47L、49A，FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；

(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；

(iv)：FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；

(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；

(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；

(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；

(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；

(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)；

(x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及

(xi) FR2 中之 49S，FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0434】 實施例 17.如實施例 13 或 15 之包含 VL 之抗體，其中該 VL 保留框架 I 中位置 4 處之白胺酸 (L) 及框架 II 中位置 47 處之白胺酸 (L)。

【0435】 實施例 18.如實施例 15 或 17 之抗體，其中該 VH 保留 r2A10 之 VH 中之框架 III 中位置 73 處的 D。

【0436】 實施例 19.如實施例 1 或 2 之抗-TGFβ3 抗體，其中該 TGFβ3 抗體包含具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列的 CDR-H2。

【0437】 實施例 20.如實施例 19 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。

【0438】 實施例 21.如實施例 19 或 20 抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 52 之VH 胺基酸序列。

【0439】 實施例 22.如實施例 19 至 21中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列 。

【0440】實施例 23.如實施例 19 至 22 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 74 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0441】實施例 24.如實施例 19 至 23 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0442】實施例 25.如實施例 19 至 24 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組之 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36 及 SEQ ID NO: 38-41。

【0443】實施例 26.如實施例 19 至 25 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0444】實施例 27.如實施例 19 至 26 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63。

【0445】實施例 28.如實施例 19 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 之胺基酸序列的 VH/VL 對。

【0446】實施例 29.如實施例 19 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 74/58 之胺基酸序列。

【0447】實施例 30.如實施例 1 或 2 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列的 CDR-H2。

【0448】實施例 31.如實施例 30 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 51 或 55 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。

【0449】實施例 32.如實施例 30 或 31 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 51或 55 之 VH 胺基酸序列。

【0450】實施例 33.如實施例 30 至 32 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 73 或 77 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈 胺基酸序列。

【0451】實施例 34.如實施例 30 至 33 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 73 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0452】實施例 35.如實施例 30 至 33 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 77 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0453】實施例 36.如實施例 30 至 35 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0454】實施例 37.如實施例 30 至 36 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組之 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41。

【0455】實施例 38.如實施例 30 至 37 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0456】實施例 39.如實施例 30 至 38 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63。

【0457】實施例 40.如實施例 30 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對(分別)包含 SEQ ID NO: 51/36 或 SEQ ID NO: 55/54 之胺基酸序列。

【0458】實施例 41.如實施例 30 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 73/58 或 SEQ ID NO: 77/76 之胺基酸序列。

【0459】實施例 42.如實施例 1 或 2 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列的 CDR-H2。

【0460】實施例 43.如實施例 42 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 53 或 57 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。

【0461】實施例 44.如實施例 42 或 43 抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 53 之VH 胺基酸序列。

【0462】實施例 45.如實施例 42 或 43 抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 57 之VH 胺基酸序列。

【0463】實施例 46.如實施例 42 至 45 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 75 或 79 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。

【0464】實施例 47.如實施例 42 至 46 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 75 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0465】實施例 48.如實施例 42 至 46 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 79 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0466】實施例 49.如實施例 42 至 48 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0467】實施例 50.如實施例 42 至 49 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41。

【0468】實施例 51.如實施例 42 至 50 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0469】實施例 52.如實施例 42 至 51 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0470】實施例 53.如實施例 42 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 53/36 或 SEQ ID NO: 57/56 之胺基酸序列的 VH/VL 對。

【0471】實施例 54.如實施例 42 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 75/58 或 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列。

【0472】實施例 55.一種抗-TGFβ3 抗體，其包含：

(a) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 中之一

者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之該 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之該 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或

(c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之該 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之該 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。

【0473】 實施例 56.一種經分離之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：

(a) 該抗-TGFβ2/3 抗體相對於人類 TGFβ1 關於選擇性中和 TGFβ2 及 TGFβ3 之選擇性是藉由該抗體之抗原結合域與胺基酸殘基 E373 TGFβ2 或 TGFβ3 (人類 TGFβ2 編號) 的直接接觸來達成；

(b) 該抗-TGFβ2/3 抗體經由別位機制來中和 TGFβ2 及/或 TGFβ3；

(c) 該抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 及/或 TGFβ3 同源二聚體中之構形改變；

(d) 該抗-TGFβ2/3 抗體誘發 TGFβ2 及/或 TGFβ3 同源二聚體中之構形改變，其中該構形改變包含兩個單體一起捏縮若干度；

(e) 該抗-TGFβ2/3 抗體為二價抗體或單價抗體；

(f) 該抗-TGFβ2/3 抗體包含 (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中

CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；

(g) 該抗-TGFβ2/3 抗體與 TGFβ2 同源二聚體特異性結合，該 TGFβ2 同源二聚體具有第一及第二 TGFβ2 單體，且其中該抗-TGFβ2/3 抗體包含直接接觸以下各項之抗原結合域：(i) 該第一 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345 及 A347；及 (ii) 該第二 TGFβ2 單體之胺基酸殘基 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376 及 S377 (人類 TGFβ2 編號)；

(h) 如 (g) 中之該抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ2 及/或 TGFβ3 胺基酸殘基之 5 埃內；

(i) 其中該抗-TGFβ2/3 抗體與如 (g) 中 TGFβ3 上之相同抗原決定位特異性結合；及

(j) 該抗-TGFβ2/3 抗體不中和呈單價形式之 TGFβ2 及/或 TGFβ3。

【0474】 實施例 57.如實施例 56 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含具有與選自由 SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105 組成之群組之胺基酸序列至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。

【0475】 實施例 58.如實施例 56 或 57 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的 VH 胺基酸序列：SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 86-88、SEQ ID NO: 93-100、及 SEQ ID NO: 102-105。

【0476】 實施例 59.如實施例 56 至 58 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 109、SEQ

ID NO: 112-114、及 SEQ ID NO: 119-130 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。

【0477】 實施例 60.如實施例 56 至 59 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0478】 實施例 61.如實施例 56 至 60 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組之 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 89-92、及 SEQ ID NO: 101。

【0479】 實施例 62.如實施例 56 至 61 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0480】 實施例 63.如實施例 56 至 62 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 108、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 115-118、及 SEQ ID NO: 186。

【0481】 實施例 64.如實施例 56 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 27/26 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 81/80 (v1)、SEQ ID NO: 81/82 (v2)、

SEQ ID NO: 83/80 (v3)、SEQ ID NO: 83/82 (v4)、SEQ ID NO: 81/84 (v5)、SEQ ID NO: 81/85 (v6)、SEQ ID NO: 83/84 (v7)、SEQ ID NO: 86/84 (v7.1)、SEQ ID NO: 87/84 (v7.2)、SEQ ID NO: 88/84 (v7.3)、SEQ ID NO: 83/89 (v7.4)、SEQ ID NO: 83/90 (v7.5)、SEQ ID NO: 83/91 (v7.6)、SEQ ID NO: 83/92 (v7.7)、SEQ ID NO: 93/84 (v7.8)、SEQ ID NO: 94/84 (v7.9)、SEQ ID NO: 95/84 (v7.10)、SEQ ID NO: 96/84 (v7.11)、SEQ ID NO: 97/84 (v7.12)、SEQ ID NO: 98/84 (v7.13)、SEQ ID NO: 99/84 (v7.14)、SEQ ID NO: 100/84 (v7.15)、SEQ ID NO: 102/101 (v7.16)、SEQ ID NO: 103/101 (v7.17)、SEQ ID NO: 104/101 (v7.18)、SEQ ID NO: 105/101 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 83/85 (v8)。

【0482】 實施例 65.如實施例 56 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 32/33 (兔 4A11)、SEQ ID NO: 107/106 (v1)、SEQ ID NO: 107/108 (v2)、SEQ ID NO: 109/106 (v3)、SEQ ID NO: 109/108 (v4)、SEQ ID NO: 107/110 (v5)、SEQ ID NO: 107/111 (v6)、SEQ ID NO: 109/110 (v7)、SEQ ID NO: 112/110 (v7.1)、SEQ ID NO: 113/110 (v7.2)、SEQ ID NO: 114/110 (v7.3)、SEQ ID NO: 114/115 (v7.4)、SEQ ID NO: 114/116 (v7.5)、SEQ ID NO: 114/117 (v7.6)、SEQ ID NO: 114/118 (v7.7)、SEQ ID NO: 119/110 (v7.8)、SEQ ID NO:120/110 (v7.9)、SEQ ID NO: 121/110 (v7.10)、SEQ ID NO: 122/110 (v7.11)、SEQ ID NO: 123/110 (v7.12)、SEQ ID NO: 124/110 (v7.13)、SEQ ID NO: 125/110 (v7.14)、SEQ ID NO: 126/110 (v7.15)、SEQ ID NO: 127/186 (v7.16)、SEQ ID NO: 128/186 (v7.17)、SEQ ID NO: 129/186 (v7.18)、SEQ ID NO: 130/186 (v7.19)、及 SEQ ID NO: 114/111 (v8)。

【0483】 實施例 66.如實施例 56 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 26 之胺基酸序列 VL ，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下

項組成之群組之框架修飾：2A 或 2I、4L、36F 或 36Y、43P 或 43A、及 58V 或 58I。

【0484】實施例 67.如實施例 56 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：

(i) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F (h4A11.v1 及 h4A11.v3)；

(ii) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F 及 43P (h4A11.v2 及 h4A11.v4)；

(iii) FR1 中之 2A，FR2 中之 36F 及 43P，以及 FR3 中之 58V (h4A11.v5 及 h4A11.v7)；

(iv) FR1 中之 2A 及 4L 以及 FR2 中之 36F (h4A11.v6 及 h4A11.v8)；

(v) FR1 中之 2I (h4A11.v7.4)；

(vi) FR2 中之 36Y (h4A11.v7.5)；

(vii) FR2 中之 43A (h4A11.v7.6)；

(viii) FR3 中之 58I (h4A11.v7.7)；及

(ix) FR1 中之 2I，FR2 中之 43A，FR3 中之 58I (h4A11.v7.16-19)。

【0485】實施例 68.如實施例 56 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列的 VH ，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組之框架修飾：缺失 1E、2Q 或 2V、24V、37V 或 37I、48I、49G、67F 或 67V、71K 或 71V、73S 或 73T、缺失 75K 及 76N、78V 或 78F、91F 或 91Y、105P 或 105Q。

【0486】實施例 69.如實施例 56 或 68 之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：

(i) FR1 中之 2Q 及 24V，FR2 中之 48I 及 49G，FR3 中之 71K、73S、78V 及 91F，以及 FR4 中之 105P (h4A11.v1、h4A11.v2、h4A11.v5、h4A11.v6)；

(ii) FR1 中之 2Q，FR2 中之 37V，FR3 中之 67F、71K、73S、78V 及 91F，以及 FR4 中之 105P (h4A11.v3、h4A11.v4、h4A11.v7、h4A11.v8)；

(iii) 缺失 FR1 中之 1E (h4A11.v7.1)；

(iv) 缺失 FR3 中之 75K 及 76N (h4A11.v7.2)；

(v) 缺失 FR1 中之 1E 及 FR3 中之 75K76N (h4A11.v7.3)；

(vi) FR1 中之 2V (h4A11.v7.8)；

(vi) FR2 中之 37I (h4A11.v7.9)；

(vii) FR3 中之 67V (h4A11.v7.10)；

(viii) FR3 中之 71V (h4A11.v7.11)；

(ix) FR3 中之 73T (h4A11.v7.12)；

(x) FR3 中之 78F (h4A11.v7.13)；

(xi) FR3 中之 91Y (h4A11.v7.14)；

(xii) FR4 中之 105Q (h4A11.v7.15)；

(xiii) FR1 中之 2V，FR2 中之 37I，FR3 中之 67V、73T、78F、FR4 中之 105Q ((h4A11.v7.16)；

(xiv) FR1 中之 2V，FR2 中之 37I，FR3 中之 67V、73T、91Y，FR4 中之 105Q (h4A11.v7.17)；

(xv) FR1 中之 2V，FR2 中之 37I，FR3 中之 67V、73T，FR4 中之 105Q (h4A11.v7.18)；及

(xvi) FR1 中之 2V，FR2 中之 37I，FR3 中之 67V、73T、缺失 75K 及 76N，FR4 中之 105Q (h4A11.v7.19)。

【0487】實施例 70.一種經分離之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含：

(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及

(b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0488】實施例 71.如實施例 70 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ2。

【0489】實施例 72.如實施例 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體：

(a) 相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(b) 相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物中之毒性減少；

(c) 相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫布替布毒性減少；且/或

(d) 相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布在齧齒類動物中毒性減少。

【0490】實施例 73.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。

【0491】實施例 74.如實施例 73 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的 VH 胺基酸序列：SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 132、及 SEQ ID NO: 138-142。

【0492】實施例 75.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146、及 SEQ ID NO: 152-156 組成之

群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。

【0493】 實施例 76.如實施例 75 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 H 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 31、SEQ ID NO: 146、及 SEQ ID NO: 152-156。

【0494】 實施例 77.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0495】 實施例 78.如實施例 77 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組之 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 131、SEQ ID NO: 133-137、SEQ ID NO: 143、及 SEQ ID NO: 144。

【0496】 實施例 79.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157、及 SEQ ID NO: 158 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0497】 實施例 80.如實施例 79 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 30、SEQ ID NO: 145、SEQ ID NO: 147-151、SEQ ID NO: 157、及 SEQ ID NO: 158。

【0498】 實施例 81.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 25/24 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 132/131 (v1)、SEQ ID NO: 132/133

(v1.1)、SEQ ID NO: 132/134 (v1.2)、SEQ ID NO: 132/135 (v1.3)、SEQ ID NO: 132/136 (v1.4)、SEQ ID NO: 132/137 (v1.5)、SEQ ID NO: 138/131 (v1.6)、SEQ ID NO: 139/131 (v1.7)、SEQ ID NO: 140/131 (v1.8)、SEQ ID NO: 141/131 (v1.9)、SEQ ID NO: 142/131 (v2)、SEQ ID NO: 132/143 (v3)、及 SEQ ID NO: 142/144 (v4)。

【0499】 實施例 82.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該完整 H/L 鏈對包含選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31/30 (兔 6F12)、SEQ ID NO: 146/145 (v1)、SEQ ID NO: 146/147 (v1.1)、SEQ ID NO: 146/148 (v1.2)、SEQ ID NO: 146/149 (v1.3)、SEQ ID NO: 146/150 (v1.4)、SEQ ID NO: 146/151 (v1.5)、SEQ ID NO: 152/145 (v1.6)、SEQ ID NO: 153/145 (v1.7)、SEQ ID NO: 154/145 (v1.8)、SEQ ID NO: 155/145 (v1.9)、SEQ ID NO: 156/145 (v2)、SEQ ID NO: 146/157 (v3)、及 SEQ ID NO: 156/158 (v4)。

【0500】 實施例 83.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列的 VL ，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組的框架突變：43S 或 43A、66G、69T、71F、及 87Y。

【0501】 實施例 84.如實施例 83 之抗-TGFβ2 抗體，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：

(i) FR2 中之 43S 以及 FR3 中之 66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v1 及 h6F12.v2)；

(ii) FR2 中之 43S 以及 FR3 中之 58V、66E、69P、71Y 及 87F (h6F12.v3 及 h6F12.v4)；

(iii) FR2 中之 43A (h6F12.v1.1)；

(iv) FR3 中之 66G (h6F12.v1.2)；

(v) FR3 中之 69T (h6F12.v1.3)；

(vi) FR3 中之 71F (h6F12.v1.4)；及

(vii) FR3 中之 87Y (h6F12.v1.5)。

【0502】實施例 85.如實施例 70 或 71 之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體包含含有 SEQ ID NO: 25 之胺基酸序列的 VH ，該胺基酸序列包含一或多個選自由以下項組成之群組的框架突變：37V 或 37I、48M 或 48L、49G 或 49A、67L、71K 及 78V、及 105P 或 105R。

【0503】實施例 86.如實施例 85 之抗-TGFβ2 抗體，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架突變：

(i) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；

(ii) FR2 中之 37V 及 48M，FR3 中之 67L、71K 及 78V，以及 FR4 中之 105P (h6F12.v2 及 h6F12.v4)；

(iii) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；

(iv) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；

(v) FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；

(vi) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)；

(vii) FR2 中之 37V、48M 及 49G 以及 FR4 中之 105P (h6F12.v1 及 h6F12.v3)；

(viii) FR2 中之 37V 及 48M，FR3 中之 67L、71K 及 78V，以及 FR4 中之 105P (6F12.v2 及 h6F12.v4)；

(ix) FR2 中之 37I (h6F12.v1.6)；

(x) FR2 中之 48L (h6F12.v1.7)；

(xi)：FR2 中之 49A (h6F12.v1.8)；及

(xii) FR4 中之 105R (h6F12.v1.9)。

【0504】 實施例 87.如實施例 1 至 55 中任一項之抗-TGFβ3 抗體、或如實施例 56 至 68 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體，其中該抗體與人類 TGFβ3 特異性結合。

【0505】 實施例 88.如實施例 1 至 55 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體特異性結合至不成熟及成熟形式之 TGFβ3 二者。

【0506】 實施例 89.如實施例 56 至 68 中任一項之抗-TGFβ2/3 抗體、或如實施例 70 至 83 中任一項之抗-TGFβ2 抗體，其中該抗體與人類 TGFβ2 特異性結合。

【0507】 實施例 I-1.一種經分離之抗轉形生長因子β3 (TGFβ3) 抗體，其中該抗體選擇性中和 TGFβ3，且其中該抗體包含下列特徵中之一者或多者：

(n) 該抗-TGFβ3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35 及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(a) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區特異性結合；

(b) 該抗-TGFβ3 抗體之結合立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力；

(c) 該抗-TGFβ3 抗體與 TGFβ3 之結合阻斷 TGFBR2 結合且抑制 TGFBR1/TGFBR2 傳訊受體與 TGFβ3 之結合；

(d) 該抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之該 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394；

(e) 該抗-TGFβ3 抗體直接接觸人類 TGFβ3 之該 β6/β7 髮夾區中之胺基酸殘基 R394 且 TGFβ3 之殘基 R394 與該抗-TGFβ3 抗體在該重鏈 CDR2 中形成離子鹽橋；

(f) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ1 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 T387、L389 及 T395 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(g) 該抗-TGFβ3 抗體相對於 TGFβ2 對 TGFβ3 之同功型選擇性是藉由該抗-TGFβ3 抗體之抗原結合域與 TGFβ3 之胺基酸殘基 R325、R394 及 V398 (人類 TGFβ3 編號) 的直接接觸來達成；

(h) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 抗體 1D11 毒性減少；

(i) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 抗體 1D11 在齧齒類動物或食蟹獼猴中之毒性減少；

(j) 該抗-TGFβ3 抗體相對於泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(k) 該抗-TGFβ3 抗體相對於該泛-TGFβ 小分子抑制劑高倫替布毒性減少；

(l) 該抗-TGFβ3 抗體相對於抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 毒性減少；

(m) 該抗-TGFβ3 抗體相對於功同型選擇性抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ2/3 抗體毒性減少；

(o) 該抗-TGFβ3 抗體包含直接接觸人類 TGFβ3 上之胺基酸殘基 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397 及 V398 的抗原結合域；及

(p) 如 (o) 中之該抗-TGFβ3 抗體，其中該抗原結合域位於該等 TGFβ3 胺基酸殘基之 15-8、8、8-5、7-5、6-5 或 5 埃內。

【0508】 實施例 I-2.一種經分離之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35、及 SEQ ID NO: 159 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列。

【0509】 實施例 I-3.如實施例 I-1 或 I-2 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-53、SEQ ID NO: 55 及 SEQ ID NO: 57 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的重鏈可變區 (VH) 胺基酸序列。

【0510】 實施例 I-4.如實施例 I-1 至 I-3 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的 VH 胺基酸序列：SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42-53、SEQ ID NO: 55 及 SEQ ID NO: 57。

【0511】 實施例 I-5.如實施例 I-1 至 I-4 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-75、SEQ ID NO: 77、及 SEQ ID NO: 79 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 完整重 (H) 鏈 胺基酸序列。

【0512】 實施例 I-6.如實施例 I-1 至 I-5 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整重 (H) 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO:

29、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 65-75、SEQ ID NO: 77 及 SEQ ID NO: 79。

【0513】 實施例 I-7.如實施例 I-1 至 I-6 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56 組成之群組的胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的輕鏈可變區 (VL) 胺基酸序列。

【0514】 實施例 I-8.如實施例 I-1 至 I-7 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組之 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38-41、SEQ ID NO: 54、及 SEQ ID NO: 56。

【0515】 實施例 I-9.如實施例 I-1 至 I-8 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整輕 (L) 鏈胺基酸序列。

【0516】 實施例 I-10.如實施例 I-1 至 I-9 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63、SEQ ID NO: 76、及 SEQ ID NO: 78。

【0517】 實施例 I-11.如實施例 I-1 至 I-10 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 23/22 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 37/36 (v1)、SEQ ID NO: 37/38 (v1.1)、SEQ ID NO: 37/39 (v1.2)、SEQ ID NO: 37/40 (v1.3)、SEQ ID NO: 37/41 (v1.4)、SEQ ID NO: 42/36 (v1.5)、SEQ ID NO: 43/36 (v1.6)、SEQ ID

NO:44/36 (v1.7)、SEQ ID NO: 45/36 (v2)、SEQ ID NO: 45/38 (v2.1)、SEQ ID NO: 45/39 (v2.2)、SEQ ID NO: 45/40 (v2.3)、SEQ ID NO: 45/41 (v2.4)、SEQ ID NO: 46/36 (v2.5)、SEQ ID NO: 47/36 (v2.6)、SEQ ID NO: 48/36 (v2.7)、SEQ ID NO: 49/36 (v2.8)、SEQ ID NO: 50/36 (v2.9)、SEQ ID NO: 51/36 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 52/36 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 53/36 (h2A10.v2.T56A)、SEQ ID NO: 55/54 (v3)、及 SEQ ID NO: 57/56 (v4)。

【0518】 實施例 I-12.如實施例 I-1 至 I-11 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對,，該完整 H/L 鏈對包含 (分別) 選自由以下項組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 73/58 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 74/58 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 75/58 (h2A10.v2.T56A)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)、及 SEQ ID NO: 79/78 (v4)。

【0519】 實施例 I-13.如實施例 I-1 至 I-10 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含含有一或多個選自由以下項組成之群組之框架修飾的 SEQ ID NO: 22 之 VL：4L 或 4M、38H 或 38Q、43A 或 43Q、及 58V。

【0520】 實施例 I-14.如實施例 I-1 至 I-10 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該 VL 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：

(i) FR1 中之 4L，FR2 中之 38H 及 43Q，FR3 中之 58I (h2A10.v1 及 h2A10.v2)；

(ii) FR1 中之 4M (h2A10.v1.1 及 h2A10.v2.1)；

(iii) FR2 中之 38Q (h2A10.v1.2 及 h2A10.v2.2)；

(iv) FR2 中之 43A (h2A10.v1.3 及 h2A10.v2.3)；

(v) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；

(vi) FR2 中之 38Q、43A，FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)；

(vii) FR3 中之 58V (h2A10.v1.4 及 h2A10.v2.4)；及

(vi) FR2 中之 38Q、43A，FR3 中之 58V (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0521】實施例 I-15.如實施例 I-1 至 I-10、 I-13、及 I-14 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含含有一或多個選自由以下項組成之群組之框架修飾的 SEQ ID NO: 23 之 VH：47L 或 47W；49A、49S 或 49G；73D 或 73N；及 76N、78D 或 78L、78A、或 78V。

【0522】實施例 I-16.如實施例 I-15 之抗-TGFβ3 抗體，其中該 VH 包含一組選自由以下項組成之群組的框架修飾：

(i) FR2 中之 47L、49A，FR3 中之 78V (h2A10.v1)；

(ii) FR2 中之 47L、49A，FR3 中之 73D、76S、78V (h2A10.v2)；

(iii) FR2 中之 47W (h2A10.v1.5)；

(iv)：FR2 中之 49G (h2A10.v1.6)；

(v) FR3 中之 78A (h2A10.v1.7)；

(vi) FR2 中之 47W (h2A10.v2.5)；

(vii) FR2 中之 49S (h2A10.v2.6)；

(viii) FR3 中之 73N (h2A10.v2.7)；

(ix) FR3 中之 76N (h2A10.v2.8)；

(x) FR3 中之 78L (h2A10.v2.9)；及

(xi) FR2 中之 49S，FR3 中之 76N、78L (h2A10.v3 及 h2A10.v4)。

【0523】實施例 I-17.如實施例 I-13 或 I-15 之包含 VL 之抗體，其中該 VL 保留框架 I 中位置 4 處之白胺酸 (L) 及框架 II 中位置 47 處之白胺酸 (L)。

【0524】實施例 I-18.如實施例 I-15 或 I-17 之抗體，其中該 VH 保留 r2A10 之 VH 中之框架 III 中位置 73 處的 D。

【0525】實施例 I-19.如實施例 I-1 至 I-12 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具有SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 CDR-H2 。

【0526】實施例 I-20.如實施例 I-1 至 I-12 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗-TGFβ3 抗體包含具有 SEQ ID NO: 159 之胺基酸序列的 CDR-H2。

【0527】實施例 I-21.如實施例 I-20 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具與 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列 。

【0528】實施例 I-22.如實施例 I-20 或 I-21 之抗-TGFβ3 抗體，其中，該抗體包含 SEQ ID NO: 52 之 VH 胺基酸序列。

【0529】實施例 I-23.如實施例 I-20 至 I-22 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 74 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。

【0530】實施例 I-24.如實施例 I-20 至 I-23 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含SEQ ID NO: 74 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0531】實施例 I-25.如實施例 I-20 至 I-24 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0532】實施例 I-26.如實施例 I-20 至 I-25 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組之 VL 胺基酸序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、及 SEQ ID NO: 38-41。

【0533】實施例 I-27.如實施例 I-20 至 I-26 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與選自由 SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63 組成之群組之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0534】實施例 I-28.如實施例 I-20 至 I-27 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含選自由以下項組成之群組的完整 L 鏈胺基酸序列：SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 58、及 SEQ ID NO: 60-63。

【0535】實施例 I-29.如實施例 I-20 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 52/36 之胺基酸序列的 VH/VL 對。

【0536】實施例 I-30.如實施例 I-20 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對 (分別) 包含 SEQ ID NO: 74/58 之胺基酸序列。

【0537】實施例 I-31.如實施例 I-1 至 I-12 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列的 CDR-H2。

【0538】實施例 I-32.如實施例 I-31 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 55 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列。

【0539】實施例 I-33.如實施例 I-31 或 I-32 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 55 之 VH 胺基酸序列。

【0540】實施例 I-34.如實施例 I-31 至 I-33 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 77 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至

少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈 胺基酸序列。

【0541】 實施例 I-35.如實施例 I-31 至 I-34 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 77 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0542】 實施例 I-36.如實施例 I-31 至 I-35 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 54 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VL 胺基酸序列。

【0543】 實施例 I-37.如實施例 I-31 至 I-37 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 54 之 VL 胺基酸序列。

【0544】 實施例 I-38.如實施例 I-31 至 I-37 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0545】 實施例 I-39.如實施例 I-31 至 I-38 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 76 之完整 L 鏈胺基酸序列。

【0546】 實施例 I-40.如實施例 I-31 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 VH/VL 對，該 VH/VL 對(分別)包含 SEQ ID NO: 55/54 之胺基酸序列。

【0547】 實施例 I-41.如實施例 I-31 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 77/76 之胺基酸序列。

【0548】 實施例 I-42.如實施例 I-1 至 I-12 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列的 CDR-H2。

【0549】 實施例 I-43.如實施例 I-42 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含具與 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的 VH 胺基酸序列 。

【0550】實施例 I-44.如實施例 I-42 或 I-43 之抗-TGFβ3 抗體，其中，該抗體包含 SEQ ID NO: 57 之 VH 胺基酸序列。

【0551】實施例 I-45.如實施例 I-42 至 I-44 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 H 鏈胺基酸序列。

【0552】實施例 I-46.如實施例 I-42 至 I-45 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含SEQ ID NO: 79 之完整 H 鏈胺基酸序列。

【0553】實施例 I-47.如實施例 I-42 至 I-46 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的VL 胺基酸序列。

【0554】實施例 I-48.如實施例 I-42 至 I-47 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO: 56 之VL 胺基酸序列。

【0555】實施例 I-49.如實施例 I-42 至 I-48 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含與 SEQ ID NO: 76 之胺基酸序列具有至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100% 序列同一性的完整 L 鏈胺基酸序列。

【0556】實施例 I-50.如實施例 I-42 至 I-49 中任一項之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含SEQ ID NO: 76 之完整 L 鏈胺基酸序列。

【0557】實施例 I-51.如實施例 I-42 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含(分別)包含 SEQ ID NO: 57/56 之胺基酸序列的 VH/VL 對。

【0558】實施例 I-52.如實施例 I-42 之抗-TGFβ3 抗體，其中該抗體包含完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對(分別)包含 SEQ ID NO: 79/78 之胺基酸序列。

【0559】實施例 I-53.一種抗-TGFβ3 抗體，其包含：

(a) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 中之一

者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之該 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之該 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或

(c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之該 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之該 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。

【0560】 實施例 90.如實施例 1 至 89、或實施例 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其為單株抗體。

【0561】 實施例 91.如實施例 1 至 89、或實施例 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其為人類、人源化、或嵌合抗體。

【0562】 實施例 92.如實施例 1 至 89、或實施例 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其為抗體片段。

【0563】 實施例 93.如實施例 1 至 89、或實施例 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其包含為 IgG1 或 IgG4 同型之人類 Fc 區。

【0564】 實施例 94.如實施例 93 之抗體，其包含為 IgG1 同型之人類 Fc 區。

【0565】 實施例 95.如實施例 93 或 94 之抗體，其中該 Fc 區包含修飾以去除胺基酸殘基位置 N297 (如 Kabat 中之 EU 編號)處之醣基化位點。

【0566】 實施例 96.如實施例 95 之抗體，其中該修飾為選自 N297G 或 N297A 之突變。

【0567】 實施例 97.如實施例 96 之抗體，其中該修飾為突變 N297G。

【0568】 實施例 98.如實施例 93 至 97 中任一項之抗體，其中修飾該 Fc 區以去除效應功能。

【0569】 實施例 99.如實施例 1 至 98、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其中該抗體具有約 230-260 μg/ml 之 Cmax 及/或約 15 天至 16 天之半衰期 ($t_{½}$)。

【0570】 實施例 100.一種經分離核酸，其編碼 如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體。

【0571】 實施例 101.一種宿主細胞，其包含如實施例 100 之核酸。

【0572】 實施例 102.一種產生抗體之方法，其包含培養如實施例 101 之宿主細胞，從而產生該抗體。

【0573】 實施例 103.如實施例 102 之方法，其進一步包含自該宿主細胞回收該抗體。

【0574】 實施例 104.一種抗體，其藉由如實施例 102 或 103 之方法來產生。

【0575】 實施例 105.一種免疫共軛物，其包含 如實施例 1 之抗體及細胞毒性劑。

【0576】 實施例 I-105.一種免疫共軛物，其包含 如實施例 1 至 89、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體、及細胞毒性劑。

【0577】 實施例 106.一種藥學製劑，其包含 如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體、或如實施例 105 之免疫共軛物、或如實施例 I-105 之免疫共軛物及醫藥上可接受之載劑。

【0578】 實施例 107.如實施例 106 之包含抗體之藥學製劑，其進一步包含附加治療劑。

【0579】 實施例 108.如實施例 107 之藥學製劑，其中該附加治療劑為選自由以下項組成之群組：吡非尼酮、尼達尼布、嗎替麥考酚酯、IL-6 抑制劑(例

如托珠單抗)、抗 CTFG 抗體(例如 FG-3019)、自分泌運動因數抑制劑、JAK 抑制劑、IL-11 抑制劑、及 PTX2。

【0580】 實施例 109.如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其用作藥物。

【0581】 實施例 110.如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其用於治療 TGFβ 相關病症。

【0582】 實施例 111.如實施例 1 之抗體及如實施例 70 之抗體，其組合用於治療 TGFβ 相關病症。

【0583】 實施例 112.如實施例 110或 111 之抗體，其中該 TGFβ 相關病症為纖維化。

【0584】 實施例 113.如實施例 112 之抗體，其中該纖維化為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛、及/或皮膚之纖維化病狀。

【0585】 實施例 114.如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體，其用以製造用於抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成的藥物。

【0586】 實施例 115.一種如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體之用途，其用以製造用於治療受試者之 TGFβ 相關病症的藥物。

【0587】 實施例 116.如實施例 115 之用途，其中該 TGFβ 相關病症為纖維化，其中視情況，該纖維化為肺、肝、心臟、腎、胰臟、眼睛、及/或皮膚之纖維化病狀。

【0588】 實施例 117.一種如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體之用途，其用以製造用於抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-

TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成的藥物。

【0589】 實施例 118.一種治療患有 TGFβ 相關病症之受試者之方法，該方法包含向有需要之受試者投予有效量之 如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體、或向受試者投予如實施例 106 之藥學製劑。

【0590】 實施例 119.一種在受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD 傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊、及/或抑制新膠原蛋白合成之方法，其包含向有需要之受試者投予有效量之 如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體以在該受試者中抑制 TGFBR 依賴性 SMAD傳訊、抑制 TGFβ-TGFBR 傳訊複合物之組裝、抑制經由 TGFBR1/R2 複合物之 TGFβ 傳訊、抑制由內皮醣蛋白促進之經由 TGFBR2/ALK1 複合物的 TGFβ 傳訊及/或抑制新膠原合成。

【0591】 實施例 120.如實施例 118 或 119 之方法，其進一步包含向該受試者投予附加治療劑。

【0592】 實施例 121.如實施例 120 之方法，其中該附加治療劑為選自由以下項組成之群組：吡非尼酮、尼達尼布、麥考酚酸嗎乙酯、IL-6 抑制劑 (例如托珠單抗、沙立蘆人單抗)、抗 CTFG 抗體 (例如 FG-3019)、自分泌運動因數抑制劑、及 PTX2。

【0593】 實施例 122.如實施例 118 至 121 中任一項之方法，其包含向該受試者投予有效量之如請求項 1 之抗-TGFβ3 抗體及有效量之如實施例 70 之抗-TGFβ2 抗體。

【0594】實施例 123.如實施例 118 至 122 中任一項之方法，其中該受試者患有為纖維化之 TGFβ 相關病症。

【0595】實施例 124.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由以下項組成之群組之肺部纖維化：特發性肺纖維化 (IPF)、特發性肺上葉纖維化 (阿米塔尼病)、家族性肺纖維化、肺纖維化 (例如繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該等全身性發炎性疾病為例如類風濕性關節炎、硬皮症、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 或慢性氣喘)、囊性纖維化、非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱原性組織化肺炎 (COP)、漸進型巨塊纖維化、硬皮症/全身性硬化 (SSc，包括侷限性皮膚 (lcSSc) 及瀰漫性皮膚 (dcSSc) 形式及 SSc 相關間質性肺病 (SSc-ILD))、阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎、結締組織疾病相關 ILD (CT-ILD)、過敏性肺炎、肺高血壓、肺結核病、矽塵肺、石棉肺、急性肺損傷、及急性呼吸窘迫 (ARD，包括細菌性肺炎誘發、創傷誘發、及病毒性肺炎誘發、呼吸機誘發、非肺敗血症誘發者)。

【0596】實施例 125.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由以下項組成之群組之肝纖維化病狀：肝硬化、先天性肝纖維化、肥胖症、脂肪肝、酒精誘發性肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化 (PBC)、原發性硬化性膽管炎 (PSC)、感染-或病毒誘發性肝纖維化 (例如慢性 B 及 C 型肝炎病毒感染)、囊性纖維化、自體免疫肝炎、壞死性肝炎、原發性硬化性膽管炎、血色素沈積症、膽道系統病症及可歸因於感染之肝功能障礙。

【0597】實施例 126.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由以下項組成之群組的心臟及/或心包膜纖維化病狀：心內膜心肌纖維化、心臟異體移植後血管病變 (CAV)、心肌梗塞、心房纖維化、鬱血性心衰竭、動脈硬化、動

脈粥樣硬化、血管狹窄、心肌炎、充血性心肌病變、冠狀動脈梗死、靜脈曲張、冠狀動脈狹窄及其他缺血後病狀、及特發性腹膜後纖維化。

【0598】實施例 127.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由以下項組成之群組之腎纖維化病狀：腎小球性腎炎 (包含膜增殖性、瀰漫性增殖性、快速漸進型或硬化性、感染後及慢性形式)、糖尿病性腎小球硬化、局灶節段性腎小球硬化、IgA 腎病變、糖尿病性腎病變、缺血性腎病變、小管間質性腎纖維化、HIV 相關腎病變、膜腎病變、繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎 (例如狼瘡、硬皮症及糖尿病腎小球性腎炎)、特發性膜增殖性腎小球腎炎、系膜增殖性腎小球性腎炎、新月體性腎小球性腎炎、類澱粉變性 (其相對於其他組織尤其影響腎)、自體免疫腎炎、腎小管間質性纖維化、腎動脈硬化、奧爾波特氏症候群、腎病症候群、慢性腎衰竭、慢性腎病、腎小球周圍纖維化/腎小球無腎小管、合併肺尖肺氣腫與基底纖維化症候群 (肺氣腫/纖維化症候群)、腎小球高血壓、腎性纖維化性皮膚病、多囊性腎病、法布裡氏病、及腎高血壓。

【0599】實施例 128.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由基質重塑性胰臟炎及基質纖維化組成之群組的胰臟纖維化病狀。

【0600】實施例 129.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由以下項組成之群組的胃腸道纖維化病狀：克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、結腸直腸纖維化、絨毛萎縮、隱窩增生、息肉形成、癒合性胃潰瘍、及顯微鏡性結腸炎。

【0601】實施例 130.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自由以下項組成之群組的眼睛纖維化病狀：眼纖維化、眼部纖維化、增殖性玻璃體視網膜病變、任何病因之玻璃體視網膜病變、與視網膜功能障礙有關之纖維化、與濕性或乾性黃斑退化有關之纖維化、角膜及結膜結瘢、角膜內皮纖維化、前囊

下白內障及後囊混濁、眼睛前段纖維化疾病、角膜基質纖維化 (例如與角膜混濁有關)、小樑網纖維化 (例如與青光眼有關)、眼睛後段纖維化疾病、纖維血管結瘢 (例如在眼睛之視網膜或脈絡膜血管系統中)、視網膜纖維化、視網膜前纖維化、視網膜神經膠質增生、視網膜下纖維化 (例如與年齡相關性黃斑退化有關)、糖尿病性視網膜病變中之牽引性視網膜脫離伴組織收縮、先天性眼眶纖維化、淚腺纖維化、角膜上皮下纖維化、及格雷夫斯氏眼病。

【0602】 實施例 131.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為選自源自脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化例如中風後纖維化之纖維化、杜興氏肌肉營養不良症、與神經退化性病症諸如阿茲海默氏病或多發性硬化症有關之纖維化、血管再狹窄、子宮纖維化、子宮內膜異位症、卵巢類纖維瘤、佩洛尼氏病、多囊性卵巢症候群、關節黏連性脊椎炎中之疾病相關性肺尖纖維化、結瘢、及由微生物感染 (例如細菌、病毒、寄生蟲、真菌) 引起之纖維化。

【0603】 實施例 132.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為 SSc。

【0604】 實施例 133.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為 IPF。

【0605】 實施例 134.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為慢性阻塞性肺病 (COPD)。

【0606】 實施例 135.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為漸進型纖維化性間質性肺病 (PF-ILD)。

【0607】 實施例 136.如實施例 135 之方法，其中該 PF-ILD 為選自由以下項組成之群組的疾病或病狀：非特異性間質性肺炎 (NSIP)、隱原性組織化肺炎 (COP)、漸進型巨塊纖維化、煤礦工人塵肺病併發症、硬皮症/全身性硬化、阻塞性細支氣管炎合併組織化肺炎、結締組織疾病相關性 ILD (CT-ILD)、及過敏性肺炎。

【0608】實施例 137.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為肝硬化或慢性肝纖維化。

【0609】實施例 138.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為胃腸道纖維化，例如腸纖維化，視情況選自由以下項組成之群組：與克羅恩氏病有關之纖維化、潰瘍性結腸炎、膠原性結腸炎、結腸直腸纖維化、絨毛萎縮、隱窩增生、息肉形成、癒合性胃潰瘍、及顯微鏡性結腸炎。

【0610】實施例 139.如實施例 123 之方法，其中該纖維化為眼睛纖維化病狀、源自脊髓損傷、纖維化或中樞神經系統纖維化之纖維化、或與神經退化性病症有關之纖維化。

【0611】實施例 140.如實施例 118 至 139 中任一項之方法，其中該抗體為抗-TGFβ2 抗體。

【0612】實施例 141.如實施例 140 之方法，其中該抗-TGFβ2 抗體包含：

(a) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 18 之胺基酸序列；及 (b) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 20 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列。

【0613】實施例 142.如實施例 118 至 139 中任一項之方法，其中該抗體為抗-TGFβ3 抗體。

【0614】實施例 143.如實施例 142 之方法，其中該抗-TGFβ3 抗體包含：

(a) (i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 35 中之一者之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列；及 (ii) 輕

鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；

(b) VH/VL 對，該 VH/VL 對之該 VH 包含 SEQ ID NO: 57 之胺基酸序列，且該 VH/VL 對之該 VL 包含 SEQ ID NO: 56 之胺基酸序列；或

(c) 完整 H/L 鏈對，該 H/L 鏈對之該 H 鏈包含 SEQ ID NO: 79 之胺基酸序列且該 H/L 鏈對之該 L 鏈包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。

【0615】 實施例 144.如實施例 118 至 139 中任一項之方法，其中該抗體為抗-TGFβ2/3 抗體。`

【0616】 實施例 145.如實施例 144 之方法，其中該抗-TGFβ2/3 抗體包含：(i) 重鏈 CDR，其包含 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3，其中 CDR-H1 具有 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列，CDR-H2 具有 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列，且 CDR-H3 具有 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；及 (ii) 輕鏈 CDR，其包含 CDR-L1、CDR-L2 及 CDR-L3，其中 CDR-L1 具有 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；CDR-L2 具有 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，且 CDR-L3 具有 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列。

【0617】 實施例 146.一種將受試者診斷為患有 SSc 之方法，該方法包含偵測由 PRSS23、PXDN、COL8A1、COL6A3、SERPINE2、TNC、COMP、THBS1、COL11A1、COL1A1、COL5A2、COL1A2、COL4A1、COL4A2、SFRP4、ALPK2、COL5A1 及 TAGLN 組成之 18-基因印記組中之該等基因的表現量，及在該等基因量經測定相對於健康對照組或參考基因印記中之基因量升高時將該受試者診斷為患有 SSc。

【0618】 實施例 147.如實施例 146 之方法，其中若相對於該健康對照組或參考基因印記之表現增加在統計學上為顯著的、視情況相對於該健康對照組

或參考基因印記至少增加兩倍、或至少增加三倍、或至少增加四倍，則基因量為升高的。

【0619】實施例 148.一種監測使用抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體之受試者的治療反應之方法，該方法包含測定來自該受試者之樣品中 TGFβ 可誘發基因的表現量，該 TGFβ 可誘發基因選自由 serpine1、col1a1、col1a2 及 col3a1 所組成之群組，其中該受試者已接受投予該抗-TGFβ2 抗體及/或該抗-TGFβ3 抗體一次或多次。

【0620】實施例 149.如實施例 148 之方法，其中若該一種或多種 TGFβ 可誘發基因之表現量相比該一種或多種 TGFβ 可誘發基因之治療前水平顯著減少，則該受試者經測定對使用該抗-TGFβ2 抗體及/或抗-TGFβ3 抗體之治療具有反應，其中視情況該方法進一步包含在該一種或多種 TGFβ 可誘發基因之表現量經測定顯著減少時再投予該抗-TGFβ2 抗體及/或該抗-TGFβ3 抗體。

【0621】實施例 150.如實施例 148 或 149 之方法，其中向該受試者投予該抗-TGFβ2 抗體作為單一療法。

【0622】實施例 151.如實施例 148 或 149 之方法，其中向該受試者投予該抗-TGFβ3 抗體作為單一療法。

【0623】實施例 152.如實施例 148 之方法，其中該一種或多種 TGFβ 可誘發基因之該表現量為藉由 qPCR 或微陣列分析來測定。

【0624】實施例 153.如實施例 100 至 152 中任一項之方法或用途，其中該受試者為人類。

【0625】實施例 154.一種套組，其包含 如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體。

【0626】實施例 I-155.一種治療有需要之受試者之 TGFβ相關病症之方法，該方法包含：

測得來自該受試者之樣本包含升高含量之一種或多種生物標記物；及

向該受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體。

【0627】實施例 I-156. 一種選擇用於患有自體免疫或發炎性疾病之受試者之療法之方法，其包含：

測定該受試者之一種或多種生物標記物的含量；及

基於該一種或多種生物標記物之該含量來選自藥物，其中在該生物標記物中之一者或多者之含量有所升高時該所選藥物為同功型選擇性抗-TGFβ 抗體。

【0628】實施例 I-157. 一種治療有需要之受試者之 TGFβ 相關病症之方法，其包含向該受試者投予有效量之同功型選擇性抗-TGFβ 抗體，其中在開始投予之前，該受試者具有升高含量之一種或多種生物標記物。

【0629】實施例 I-158. 如實施例 I-155 至 I-157 中任一項之方法，其中該一種或多種生物標記物為選自由以下項組成之群組：TGFβ2、TGFβ3、骨膜蛋白 (POSTN)、及軟骨寡聚基質蛋白質 (COMP)。

【0630】實施例 I-159. 如實施例 I-155 至 I-157 中任一項之方法，其中該一種或多種生物標記物為選自由以下項組成之群組：PRSS23、PXDN、COL8A1、COL6A3、SERPINE2、TNC、COMP、THBS1、COL11A1、COL1A1、COL5A2、COL1A2、COL4A1、COL4A2、SFRP4、ALPK2、COL5A1、及 TAGLN。

【0631】實施例 I-160. 如實施例 I-155 至 I-157 中任一項之方法，其中該一種或多種生物標記物為選自由以下項組成之群組：SERPINE1、COL1A1、COL1A2、及 COL3A1。

【0632】實施例 I-161. 如實施例 I-155 至 I-160 中任一項之方法，其中來自該受試者之樣本中之一種或多種生物標記物之該含量有所升高，其中該樣本為皮膚、肺、或血樣。

【0633】實施例 I-162. 如實施例 I-158 之方法，其中該樣本為血清樣本。

【0634】實施例 I-160. 如實施例 I-155 至 I-159 中任一項之方法，其中該同功型選擇性抗-TGFβ 抗體為抗-TGFβ2、抗-TGFβ2/3、或抗-TGFβ3 抗體。

【0635】實施例 I-161. 如實施例 I-155 至 I-160 中任一項之方法，其中該等升高之生物標記物為骨膜蛋白及 COMP 中之一者或兩者。

【0636】實施例 I-162. 如實施例 I-155 至 I-161 中任一項之方法，其中該病症為纖維化病症。

【0637】實施例 I-163. 如實施例 I-162 之方法，其中該纖維化病症為肺纖維化、肝纖維化病狀、心臟及/或心包膜纖維化病狀、腎纖維化病狀、胰臟纖維化病狀、胃腸道纖維化病狀、眼睛纖維化病狀、或源自脊髓損傷/纖維化或中樞神經系統纖維化之纖維化。

【0638】實施例 I-164. 如實施例 I-162 之方法，其中該纖維化病症為選自由以下項組成之群組：IPF、SSc、COPD、及PF-ILD。

【0639】實施例 I-165. 如實施例 I-155 至 I-164 中任一項之方法，其中該升高含量為相對於健康個體或對照組，且其中該升高為統計學顯著的，視情況相對於健康個體或對照組增加至少兩倍、或增加至少三倍、或增加至少四倍。

【0640】實施例 I-166. 如實施例 I-155 至 I-164 中任一項之方法，其中該受試者對抗 IL-6 抑制劑療法無反應。

【0641】實施例 1-167。如實施例 I-166 之方法，其中該抗 IL-6 療法為托珠單抗。

【0642】實施例 I-168. 如實施例 I-155 至 I-167 中任一項之方法，其中該同功型選擇性抗-TGFβ為如實施例 1 至 99、或 I-1 至 I-53 中任一項之抗體。

【0643】IV. 實例

【0644】以下為本發明之方法和組成物的實例。應當理解，鑒於上文給出的一般描述，可以實施各種其他實施例。

【0645】實例 1：同功型選擇性 TGFβ 抗體之生成及篩選

【0646】材料與方法：

【0647】***兔抗人類 TGFβ 單株抗體之生成***

【0648】使用人類 TGFβ2 及 TGFβ3 同功型 (Peprotech) 對新西蘭白兔實施免疫且使用與公開文獻 (*Offner 等人，PLoS ONE 9(2), 2014*) 相關之改善方案分離單一 B 細胞。簡言之，藉由使用 Lympholyte®-M (Cedarlane 實驗室) 對自耳動脈收集之血液 (使用 PBS 1:1 稀釋) 實施密度離心來分離兔周邊血單核細胞 (PBMC)。在使用 PBS 洗滌之後，將 PBMC 再懸浮於具有補充物之培養基 RPMI中並轉移至 6 孔板中以經由非特異性黏附於板上來去除巨噬球及單核球。然後收集非黏附細胞以藉由免疫螢光染色使用生物素化抗兔 CD11b 抗體、抗兔 T 淋巴球抗體 (AbD Serotec, BioRad) 及抗兔 IgM (BD Bioscience) 來富集 B 細胞，從而根據製造商說明書經由 MACS 管柱 (Miltenyl Biotec) 來進一步耗竭兔骨髓樣細胞、T 細胞及 IgM B 細胞。下列工作流程包括使用經 FITC 標記之山羊抗兔 IgG 抗體 (Serotec, BioRad)、經 APC 標記之人類 TGFβ1 (Innova Biosciences) 及 經 RPE 標記之人類 TGFβ2/3 (Innova Biosciences) 將兔 IgG+及人類 TGFβ2/3+反應性 B 細胞分選至單一孔中。針對人類 TGFβ2/3 同功型結合對 B 細胞培養上清液實施一級 ELISA篩選，且溶解 B 細胞並儲存於-80°C下。在分子選殖中，藉由 PCR 擴增人類 TGFβ2/3 特異性 B 細胞之輕鏈及重鏈可變區並選殖至表現載體中，如公開文獻 (*Offner 等人，PLoS ONE 9(2), 2014*) 中所闡

述。使每一重組兔單株抗體表現於 Expi293 細胞 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 中且隨後使用蛋白質 A 純化。然後對經純化抗人類 TGFβ2/3 抗體實施阻斷功能表徵、親和力測定。

【0649】 ***大鼠抗人類 TGFβ 雜交瘤抗體之產生***

【0650】 每兩週使用 100μg 人類 TGFβ2 或 TGFβ3 蛋白 (Peprotech) 對斯普拉-道來大鼠 (Sprague Dawley rat) (Charles River, Hollister, CA) 實施免疫，該等蛋白質與 RIBI佐劑 (Sigmal, St. Louis, MO) 混合並注射於尾巴基部處，或不完全弗羅因德氏佐劑 (Incomplete Freund's Adjuvant) (BD) 混合並分配至以下多個部位：I.P.、尾巴基部 S.C.、頸背 s.c.、及兩個後踝 s.c.。在最後一次免疫化之後三天收穫多個淋巴結。使用磁力分離 (Miltenyi Biotec, San Diego, CA)自淋巴球純化來自該等大鼠之 IgM 陰性 B 細胞，且經由電融合 (Harvard Apparatus, Holliston, MA) 與 Sp2ab 小鼠骨髓瘤細胞 (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY) 融合。在37°C、7% CO2 下於培養基 C (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada)中過夜培育經融合細胞，然後平鋪至含有補充有 HAT (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 之培養基 E (StemCell Technologies, Vancouver, BC, Canada) 的 6 孔板中並在 37°C、7% CO2 下培育三天。收集 TGFβ2 雜交瘤並使用抗大鼠 IgG (Sigma-Aldrich) 分選，且使用抗大鼠 IgG (Sigma-Aldrich)及經標記人類 TGFβ3-PE 藉由 Lightning-Link R-PE 抗體標記套組 (Novus, Centennial, CO) 分選 TGFβ3 雜交瘤。

【0651】 ***基於細胞之 HEKBlue TGFβ 阻斷分析***

【0652】 使用在融合至三個 Smad3/4 結合元件 (SBE) 之β-球蛋白最小啟動子之控制下穩定表現人類 TGFβRI、Smad3、Smad4 蛋白及分泌性鹼性磷酸酶 (SEAP) 報告基因之 HEK-Blue™ TGFβ 細胞 (InvivoGen, San Diego, CA) 來評估自經人類 TGFβ1、TGFβ2 及 TGFβ3 之成熟受體結合域免疫化之大鼠及兔生成

之單株抗體的阻斷功效。將抗體與每一 TGFβ 同功型 (PeproTech, Rocky Hill, NJ) 在 25°C 下一起培育 1 h，然後添加至接種於 96 孔板中之 100 μL 分析緩衝液 (具有 10% 熱滅活 FBS、2 mM L-麩醯胺酸 及 0.5%青黴素-鏈黴素之高葡萄糖 DMEM) 中之 4.5 × 104 個 HEK-Blue™ TGF-β 細胞中。抗體及 TGFβ 之最終濃度分別為 0.001 – 200 nM 及 20 pM。將板在 37°C 及 5% CO_2 下培育 18 - 22 h。藉由 QUANTI-Blue™ 分析根據製造商說明書 (InvivoGen) 來測定細胞上清液中之 SEAP 含量。泛-TGFβ mAb 分別以 0.72 nM、2.2 nM、及 0.026 nM 之低細胞功效 (IC50) 中和 TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3。

【0653】***ELISA 篩選***

【0654】使用酶聯免疫吸附分析 (ELISA) 篩選候選純系與 TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3 之結合。首先，使用塗覆緩衝液 (50mM 碳酸鹽，pH 9.6) 以 1 μg/ml 將每一 TGFβ 同功型 (Peprotech) 固定至 Grenier Bio-One 384 孔 ELISA 板之孔中；50 μL/孔且在 4°C 下培育過夜。然後使用 100 μl/孔 (PBS/0.5% Tween20) 之 ELISA 稀釋緩衝液將經塗覆 ELISA 板洗滌 3 次。接下來，使用 100 μl/孔之 ELISA 稀釋緩衝液將 ELISA 板阻斷一小時。在阻斷之後，棄除緩衝液且將樣本及對照自 96 孔板添加至 384 孔板 (50 μl/孔)中。然後將含有樣本之 ELISA 板在室溫下培育 30 分鐘，同時在振盪器時振盪板。接下來，使用 100ul/孔之洗滌緩衝液 (PBS/0.05% TWEEN 20, 20X Stock Hyclone SH3A649-01) 將板洗滌三次。然後將經稀釋 HRP 偶聯物 (Peroxidase AffiniPure Goat Anti-Rat IgG (H+L) Jackson ImmunoResearch 實驗室，INC.112-035-003，以 1:10000 稀釋，50 μl/孔)添加至每一孔中且將 ELISA 板在室溫下培育 30 分鐘。在培育之後，使用洗滌緩衝液 (100 μl/孔)將板洗滌 3 次且然後添加受質 (BIOFX TMB 受質 TMBW-1000-01，50ul/孔)。在室溫下培育 5 分鐘之後，添加終止溶液

(BIOFX 終止試劑 LBSP-1000-01，50 μl/孔)。最後，在 659 nm 下讀取板之吸光度。

【0655】結果：

【0656】針對結合經由直接 ELISA 及表面電漿共振 (SPR)、及針對抑制如上文所闡述報告基因細胞系 (HEKBlue SMAD2/3 SEAP 報告基因)中成熟受體結合域誘發性 TGFβR 依賴性傳訊之能力來篩選自經人類 TGFβ1、TGFβ2 及 TGFβ3 之成熟受體結合域免疫化之大鼠及兔生成的單株抗體。在展現結合至 TGFβ2 之 96 個初始兔純系及結合至 TGFβ3 之 85 個純系中，選擇 48 個純系以供進一步篩選。對於兔抗體而言，使用 FACSAria Fusion 分選儀 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) 將 1,995 個 IgG+ TGFβ2 雜交瘤 及 2,660 個 IgG+TGFβ3+ 雜交瘤單細胞分選至 96 孔板中。在平鋪之後 7 天，藉由 ELISA 針對人類 TGFβ2 或 TGFβ3 蛋白來篩選上清液。收穫藉由 ELISA 證實結合至各別抗原之 28 個 TGFβ2 雜交瘤及 48 個 TGFβ3 雜交瘤之上清液並藉由蛋白質 G (GammaBind Plus, GE Healthcare, Pittsburgh, PA) 純化。在 28 個 TGFβ2+ 純系中，4 個純系顯示針對 TGFβ2 之功能阻斷，包括 6F12。在 48 個 TGFβ3+ 純系中，28 個純系顯示針對人類 TGFβ3 之功能阻斷，包括 2A10。

【0657】使用 TGFβ2 (mAb 6F12 (大鼠))、TGFβ3 (mAb 16C10 (兔)及 2A10 (大鼠))之選擇性來鑑定強力抑制性抗體 (K_D < 10 pM且基於細胞之 IC_{50} <250 pM)，且鑑定結合至 TGFβ2 及 TGFβ3 二者且抑制其活性之雙特異性抗體 (mAb 4A11 (兔))，但該等抗體皆不結合至或抑制 TGFβ1 (參見下文之表 4)。

【0658】該等抗體對於所選 TGFβ 同功型之相對功效相當於或優於「泛-TGFβ」抗體 1D11 之活性 (Dasch, JR 等人，J. Immunol. 142: 1536-41 (1989)) (參見下文之表 4)。值得注意地，TGFβ2 特異性抗體 6F12 阻斷細胞中之 TGFβ2 依賴性報告基因活性之功效幾乎為 1D11 之 100 倍 (IC_{50}：40 pM 對 3.6 nM)。

【0659】另外，人類及小鼠成熟 TGFβ2 之間存在三個胺基酸之差異，且 6F12 及 4A11 以類似親和力結合至兩種肽(圖 S5A) 且針對二者具有類似抑制性功效(圖 55)。

表 4：同功型選擇性 TGFβ 抗體之功效

功能	克隆	25°C 下親和力 (nM)			37°C 下阻斷 (nM)		
		TGFb1	TGFb2	TGFb3	TGFb1	TGFb2	TGFb3
TGFb1 阻斷劑	21D1	0.008	> 5	> 5	0.013	> 200	> 200
	20C8	0.001	> 25	> 25	0.13	> 70	> 70
	39A3	0.085	0.7	> 25	0.03	> 70	> 70
	40F8	0.003	> 25	> 25	0.02	> 70	> 70
TGFβ1 IHC 試劑	Rb3.22.C6	0.022	> 5	> 5	0.5	69.3	> 70
	Rb3.23.B6	0.021	> 5	> 5	20.4	29.5	> 70
	Rb3.32.F8	> 5	> 5	> 5	3.58	> 70	> 70
TGFb2 阻斷劑	6F12	> 15	< 0.001	> 15	> 600	0.04	> 600
	36C5	> 25	0.003	4.9	> 200	0.002	> 200
	1C3	0.25	< 0.004	> 25	> 200	0.002	> 200
	9B10	> 25	0.003	0.21	> 200	0.018	> 200
	31E12	> 25	0.003	29	> 200	0.015	> 200
	19D3	> 25	0.005	> 25	> 200	0.015	> 200
	1G10	3.9	0.007	> 25	> 200	0.011	> 200
TGFβ2 IHC 試劑	Rb2.14.F11	> 5	0.004	0.521	> 67	0.05	> 67
	Rb2.20.F10	> 5	0.007	> 5	NA		
TGFb3 IHC 試劑及 TGFb3 阻斷劑	Rb1.9A8	> 15	> 15	0.014	> 200	> 200	3.0
	Rb2.15A7	> 15	> 15	0.006	> 200	> 200	0.4
	Rb2.16C10	> 15	0.19	< 0.003	> 200	> 200	0.1
TGFb3 阻斷劑	2A10	1.6	0.046	< 0.002	> 600	193	0.02
	Rb1.9A10	0.025	0.723	0.026	> 200	> 200	0.4
	Rb1.25D11	> 15	> 15	0.012	> 200	> 200	50
TGFb1&2 阻斷劑	Rb1.22C7	0.036	0.006	6.1	3.64	0.04	> 200
TGFb2&3 阻斷劑	Rb1.34E4	> 15	0.002	0.004	> 200	0.37	1.8
	Rb2.14D7	> 15	0.006	> 15	> 200	0.02	14
	Rb2.13G11	> 15	0.143	> 15	> 200	0.42	28.3
	Rb1.7H10	> 15	< 0.001	0.004	> 200	1.1	2.1
	Rb2.15C2	1.9	0.23	0.41	> 200	2.83	4.2
	Rb1.4A11	> 15	0.008	0.005	> 600	0.25	0.03
	Rb2.11E6	> 15	0.11	0.019	> 200	5.5	0.3

	32F10	0.05	0.04	0.1	> 200	0.04	0.96
Pan TGFb 阻斷劑	1D11	0.038	0.009	0.007	0.5	3.6	0.04
	Rb1.16D9	< 0.001	< 0.001	0.084	0.01	0.01	4.86
	Rb1.14E9	0.002	< 0.001	0.009	1.44	0.02	1.77
	Rb2.19H8	0.005	0.003	0.007	11	0.02	0.12
	11A8	0.015	0.004	0.003	0.36	0.015	0.017

【0660】 單株抗體之序列提供於下文之表 5-7 中。

表 5：抗-TGFβ 同功型選擇性單株抗體之 CDR 序列

	CDR H1	**CDR H2**	**CDR H3**	**CDR L1**	**CDR L2**	**CDR L3**
2A10 (抗-TGFβ3)	SYGMS (SEQ ID NO: 4)	DIVSKTYNYT TYYSDSVKD (SEQ ID NO: 5)	APGGSF DY (SEQ ID NO: 6)	RASQSV SISRFNL MH (SEQ ID NO: 7)	RASNLAS (SEQ ID NO: 8)	QHSRESP WT (SEQ ID NO: 9)
4A11 (抗-TGFβ2/3)	SYTVN (SEQ ID NO: 10)	YISYGGSAYY ASWANG (SEQ ID NO: 11)	HMQVG GAPTGS MAAFDP (SEQ ID NO: 12)	QSSQSV YNNNYL S (SEQ ID NO: 13)	GASTLTS (SEQ ID NO: 14)	AGGYSGS SDKYA (SEQ ID NO: 15)
6F12 (抗-TGFβ2)	TYNVH (SEQ ID NO: 16)	LIWNTGGTRY NSALKS (SEQ ID NO: 17)	DPVPNK WHFDF (SEQ ID NO: 18)	LASEDIY SNLA (SEQ ID NO: 19)	DARSLQD (SEQ ID NO: 20)	QQHHAYP FT (SEQ ID NO: 21)

表 6：同功型選擇性抗-TGFβ 單株抗體之重鏈及輕鏈可變區序列

mAb	**VH**	**VL**
2A10	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASG FDFNSYGMSWVRQAPGKGLDLVADI VSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISRDDS QSMVYLQMDNLKTEDTALYYCTVAP GGSFDYWGQGVMVTVSS (SEQ ID NO: 23)	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQS VSISRFNLMHWYQHKPGQQPKLLIY RASNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTIN PVQADDLATYYCQHSRESPWTFGGG TKLEIK (SEQ ID NO: 22)
6F12	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSG FSLTTYNVHWVRQPPGKGLEWMGLI WNTGGTRYNSALKSRLSISKDTSKSQ VFLRMNSLQTEDTATYYCARDPVPN KWHFDFWGPGTMVTVSS (SEQ ID NO: 25)	DIQMTQSPASLSASLGETVTIECLASE DIYSNLAWYQQKPGKSPQLLIYDARS LQDGVPSRFSGSESGPQYSLEINSLQS EDAVTYFCQQHHAYPFTFGSGTKLEI K (SEQ ID NO: 24)

4A11	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFS LSSYTVNWVRQAPGKGLEWIGYISYG GSAYYASWANGRFTISKTSATVDLKI TSPTTEDTATYFCARHMQVGGAPTGS MAAFDPWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 27)	AAVLTQTPSPVSAAVGGTVSISCQSS QSVYNNNYLSWFQQKPGQPPKLLIY GASTLTSGVPSRFKGSGSGTQFTLTIS DVQCDDAATYYCAGGYSGSSDKYA FGGGTEVVVK (SEQ ID NO: 26)

表 7：同功型選擇性抗-TGFβ 單株抗體之完整重鏈及輕鏈序列

mAb	**完整 H 鏈**	**完整 L 鏈**
2A10	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAASGFDFNSY GMSWVRQAPGKGLDLVADIVSKTYNYTTYYS DSVKDRFTISRDDSQSMVYLQMDNLKTEDTAL YYCTVAPGGSFDYWGQGVMVTVSSAKTTAPS VYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSS TWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPC PPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCK VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGK TELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 29)	DIVLTQSPALAVSLGQRATI SCRASQSVSISRFNLMHWY QHKPGQQPKLLIYRASNLA SGIPARFSGSGSGTDFTLTIN PVQADDLATYYCQHSRESP WTFGGGTKLEIKRADAAPT VSIFPPSSEQLTSGGASVVC FLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDS TYSMSSTLTLTKDEYERHN SYTCEATHKTSTSPIVKSFN RNEC (SEQ ID NO: 28)
6F12	QVQLKESGPGLVQPSQTLSLTCTVSGFSLTTYN VHWVRQPPGKGLEWMGLIWNTGGTRYNSAL KSRLSISKDTSKSQVFLRMNSLQTEDTATYYCA RDPVPNKWHFDFWGPGTMVTVSSAKTTAPSV YPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSS TWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPC PPCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIV TCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQ THREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCK VNNKDLGAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPE EEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGK TELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNW VERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK (SEQ ID NO: 31)	DIQMTQSPASLSASLGETVT IECLASEDIYSNLAWYQQK PGKSPQLLIYDARSLQDGV PSRFSGSESGPQYSLEINSLQ SEDAVTYFCQQHHAYPFTF GSGTKLEIKRADAAPTVSIF PPSSEQLTSGGASVVCFLNN FYPKDINVKWKIDGSERQN GVLNSWTDQDSKDSTYSM SSTLTLTKDEYERHNSYTC EATHKTSTSPIVKSFNRNEC (SEQ ID NO: 30)

4A11	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLSSYTVN WVRQAPGKGLEWIGYISYGGSAYYASWANGR FTISKTSATVDLKITSPTTEDTATYFCARHMQV GGAPTGSMAAFDPWGPGTLVTVSSGQPKAPSV FPLAPCCGDTPSSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTW NSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVVSVTSSS QPVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSKPTCPPP ELLGGPSVFIFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQDDPEVQFTWYINNEQVRTARPPLREQQFNS TIRVVSTLPIAHQDWLRGKEFKCKVHNKALPA PIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVS LTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPA VLDSDGSYFLYNKLSVPTSEWQRGDVFTCSVM HEALHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO: 33)	AAVLTQTPSPVSAAVGGTV SISCQSSQSVYNNNYLSWF QQKPGQPPKLLIYGASTLTS GVPSRFKGSGSGTQFTLTIS DVQCDDAATYYCAGGYSG SSDKYAFGGGTEVVVKGD PVAPTVLIFPPAADQVATGT VTIVCVANKYFPDVTVTWE VDGTTQTTGIENSKTPQNS ADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKEYTCKVTQGTTSVVQS FNRGDC (SEQ ID NO: 32)

【0661】 實例 2：使用同功型選擇性。抗-TGFβ 單株抗體抑制 TGFβ2 及 TGFβ3 之不同毒性特徵

【0662】 *TGFβ2* 及 *TGFβ3* 之組成型種系敲除物不能存活於圍產期(因二者中之發育缺陷 (包括唇裂) 及 *TGFβ2* 敲除物中之心血管缺陷)，且泛-TGFβ 抑制劑具有如上文所詳述之實質性毒性。為評估抑制 TGFβ2、TGFβ3、或二者之潛在毒性，如下所述使用 6F12、2A10、及 4A11 實施 4 週毒理學研究：

【0663】 ***TGFb3 (2A10)：***

【0664】 在先導性毒理學研究中，以以下劑量每週三次 (TIW) 向 CD-1 小鼠投予 2A10 mAb 且持續 4 週 (總共 12 個劑量)：0 (對照)、10 mg/kg 及 50 mg/kg I.P.TIW、及 50 mg/kg I.V.TIW，該等劑量為於由磷酸鹽緩衝鹽水組成之載體中。將雄性及雌性 (n=5/性別/組) 指派至使用所有劑量值之毒性組且在給藥期結束時 (第 29 天) 安排驗屍。自對照 (n=6 隻雄性/組) 及 2A10 mAb 治療組 (n=9 隻雄性/組) 中之其他小鼠收集用於毒性動力學評估之血液。評估準則包括下列參數：臨床觀察、體重、臨床病理學 (血液學及臨床化學)、解剖病理學、及毒性動力學。

【0665】 隨著劑量自 10 mg/kg 增至 50 mg/kg，2A10 AUC 暴露大致以劑量比例性方式增加。

【0666】 所有動物皆存活至排定驗屍，且並無 2A10 相關臨床觀察、體重效應、或臨床病理學變化。歸因於 2A10 之發現限於可見於高劑量之小鼠子組 (50 mg/kg 性之 6 隻小鼠) 中之骨骺發育不良。總而言之，以 10 mg/kg 及 50 mg/kg TIW 向 CD-1 小鼠投予 2A10 mAb 4 週可充分耐受且 2A10 相關發現為高劑量下之有限骨骺發育不良。

【0667】 ***TGFb2 (6F12)：***

【0668】 在先導性毒理學研究中，以 0 (對照)、10 mg/kg、及 50 mg/kg I.P.之劑量 (於由磷酸鹽緩衝鹽水組成之載體中) 每週三次 (TIW) 向 CD-1 小鼠投予 6F12 mAb 且持續 4 週 (總共 12 個劑量)。將雄性及雌性 (n=5/性別/組) 指派至使用所有劑量值之毒性組且在給藥期結束時 (第 29 天) 安排驗屍。自 6F12 mAb 治療組中之其他小鼠 (n=9 隻雄性/組) 收集用於毒性動力學評估之血液。評估準則包括下列參數：臨床觀察、體重、臨床病理學 (血液學及臨床化學)、解剖病理學、及毒性動力學。

【0669】 隨著劑量自 10 mg/kg 增至 50 mg/kg，6F12 AUC 暴露大致以劑量比例性方式增加。

【0670】 所有動物在 10 mg/kg 下皆存活至排定驗屍且在 10 mg/kg 及 50 mg/kg 下並無 6F12 相關臨床觀察。

【0671】 10 mg/kg 及 50 mg/kg 下之 6F12 相關發現包括雌性中之嗜中性球及淋巴球發生最小至輕度增加且具有指示慢性發炎之腹膜腔發炎的組織病理學相關症狀及 ALT 及 AST 有所增加且並無組織病理學相關症狀。50 mg/kg 下之其他 6F12 相關發現包括毒性動力學組中之 3 隻小鼠因體重降低 20% 以上而在早期安樂死 (觀察於第 8 天) 以及在兩個性別中球蛋白發生最小至輕度增加且白

蛋白對球蛋白比相應地降低。毒性組中之所有小鼠皆存活至第 29 天之排定驗屍，且未觀察到體重變化。

【0672】總而言之，在 10 mg/kg 及 50 mg/kg 下觀察到，以 10 mg/kg 及 50 mg/kg TIW 向 CD-1 小鼠投予 6F12 mAb 4 週的發現與慢性發炎一致。

【0673】***TGFb2/3 (4A11)：***

【0674】在先導性毒理學研究中，以 0 (對照)、10 mg/kg 及 50 mg/kg I.P.、及 50 mg/kg I.V. 之劑量 (於由磷酸鹽緩衝鹽水組成之載體中) 每週三次 (TIW) 向 CD-1 小鼠投予 4A11 mAb 且持續 4週 (總共 12 個劑量)。將雄性及雌性 (n=5/性別/組) 指派至使用所有劑量值之毒性組且在給藥期結束時 (第 29 天) 安排驗屍。自對照 (n=6 隻雄性/組) 及 4A11 mAb 治療組 (n=9 隻雄性/組) 中之其他小鼠收集用於毒性動力學評估之血液。評估準則包括下列參數：臨床觀察、體重、臨床病理學 (血液學及臨床化學)、解剖病理學、及毒性動力學。

【0675】10 mg/kg 及 50 mg/kg 下之主要毒理學發現包括 3 隻小鼠死亡 (1 隻在 10 mg/kg 向且 2 隻在 50 mg/kg 向)及腹股溝/陰囊疝氣。50 mg/kg 下之其他主要發現包括後肢功能損失之臨床觀察、直腸周圍漿膜出血及血腹之系統病理學發現、心血管 (升主動脈及心肌) 中之動脈周圍炎/動脈炎以及腔壁及間質出血、及骨骼肌之退化及壞死。

【0676】總而言之，以 10 mg/kg 及 50 mg/kg TIW 向 CD-1 小鼠投予 4A11 mAb 4 週會引起 10 mg/kg 及 50 mg/kg 下之死亡以及在所有劑量下及在心血管系統中於 50 mg/kg 下疝氣的不良病理學發現。

【0677】毒性研究發現匯總於下文之表 8 中。

表 8：毒理學研究結果

同功型靶 (純系)	主要毒理學發現
TGFβ2 (6F12)	10 mg/kg 腹膜腔發炎且具有相應臨床病理學變化(嗜中性球及淋巴球增加、球蛋白增加) 50 mg/kg 腹膜腔發炎且具有相應臨床病理學變化(嗜中性球及淋巴球增加、球蛋白增加)
TGFβ3 (2A10)	10 mg/kg 無毒性發現 50 mg/kg 骨骺發育不良 (較少)
TGFβ2/3 (4A11)	10 mg/kg 死亡 疝氣-腹股溝/陰囊 骨骺發育不良 (較少) 毛囊增生及發育不良 (較少) 50 mg/kg 死亡 疝氣-腹股溝/陰囊 出血-直腸周圍漿膜出血、血腹 心血管(升主動脈及心肌) -動脈周圍炎/動脈炎、腔壁及間質出血 骨骼肌-退化及壞死 後肢功能損失

【0678】 實例 3：使用抗-TGFβ 單株抗體之鼠類 PK 研究

【0679】 材料與方法：

【0680】 使抗-TGFβ 抗體之 Fab 區融合至之具有 LALA-PG 突變之小鼠 IgG2a 之 Fc 區以減弱活體內小鼠研究的效應功能(參見 Lo, M.等人，Journal of Biological Chemistry 292, 3900–3908 (2017)；Schlothauer, T.等人，Protein Engineering Design and Selection 29, 457–466 (2016))。

【0681】 結果：

【0682】使抗-TGFβ 抗體之 Fab 區融合至具有 LALA-PG 突變之小鼠 IgG2a 之 Fc 區以減弱活體內小鼠研究的效應功能。在 C57/B6 小鼠單劑量藥物動力學研究中，該等嵌合抗體展現線性藥物動力學以及劑量依賴性累積且並無抗藥物抗體形成之證據。具有最大活體外功效之抗體 (6F12 (抗-TGFβ2)；2A10 (抗-TGFβ3)；及 4A11 (雙重特異性抗-TGFβ2/3) 皆展現約 95% 之活體內生物可用度及大約 4 mL/天/kg 清除率，,而 16C10 (功效略小之抗-TGFβ3 抗體)則展現大約 2 mL/天/kg 之清除率(圖 2)。

【0683】實例 4：人類纖維化組織 中之 TGFβ2 及 TGFβ3 表現量有所升高且 TGFβ3 表現與 IPF 及 SSc 中之 TGFβR 傳訊高度相關

【0684】材料與方法：

【0685】***組織分離 (IPF) 及 RNA 分析***

【0686】先前已闡述人類組織之 RNA 分析 (Depianto, DJ 等人，*Thorax*.2015 Jan;70(1):48-56；Chandriani, S 等人，*J Immunol*. 2014 Jul 1;193(1):111-9)。簡言之，在 University of California, San Francisco Lung Center 處於生檢或肺移植時自 IPF 患者獲得人類組織。自未由Northern California Transplant Donor Network使用之肺獲得未患病正常肺組織。自速凍肺樣本分離 RNA。藉由遵循製造商建議 (Agilent, Santa Clara, CA) 來實施微陣列分析。

【0687】***SSc 皮膚相關 TGFβ 基因組及印記分數之匯出：***

【0688】藉由對經 5 ng/ml 人類 TGFβ1 (RnD systems) 或對照介質刺激 24 小時之原代人類肺纖維母細胞實施 RNA 定序來鑑定 TGFβ 反應性基因。使用 R 程式語言及來自 Bioconductor 專案之套裝程式 (參見全球資訊網之 bioconductor.org) 處理定序資料將其在基因量上表示為正規化讀數/千鹼基/百萬讀數 (nRPKM)。自 NCBI Gene Expression Omnibus 下載先導性 SSc 及正常對照皮膚生檢微陣列資料組 (GSE58095)。為鑑定在 SSc 皮膚中上調且潛在地歸因於

纖維母細胞中之 TGFβ 活性的基因組，進行 4 向對比以比較在活體外 (藉由 TGFβ 增加 ≥ 4 倍) 及在 SSc 與 HC (在疾病中增加 ≥ 50%) 中顯著失調之基因。此候選基因組顯示於圖 5B 中。在來自 FaSScinate 皮膚生檢之微陣列資料組中評估基因組 (關於FaSSCinate 研究之闡述，參見 Khanna 等人 (2016) *The Lancet*；第 387:10038 卷，第 2630-2640 頁)，且修正至如上文表 2 中所顯示 18 種基因之核心印記組，從而所有基因對第一主要組分具有均勻貢獻 (對於 PC1 負載 > 0.7)。使用第一主要組分負載定義此基因組之複合基因表現得分以將 18 基因印記之集合表現簡化為每一受試者的單一連續變數。

【0689】 ***ScRNAseq***

【0690】 人類肺組織之製備：

【0691】 自具有尋常性間質性肺炎之病理學診斷及藉由多學科討論及臨床資料評審所指定之一致 IPF 臨床診斷的患者獲得外植肺組織。在支氣管肺泡灌洗之後，將新鮮肺外植組織儲存於濕冰上之完整培養基中過夜。在 HBSS 中洗滌組織且然後在消解緩衝液 (HBSS、2.5mg/mL 膠原蛋白酶 D、100 μg/mL DNase) 中充分切碎。將經切碎組織在 37°C 下搖晃 45 分鐘。將剩餘組織材料轉移至新鮮消解緩衝液中並在 37°C 下再搖晃 45 分鐘。合併來自兩輪消解之單一細胞並用於下游分析。使用 gentleMACS 解離器 (Miltenyi Biotec) 處理剩餘組織以將其他細胞釋放至單細胞懸浮液中。然後過濾此製劑並添加至先前分離之細胞中。

【0692】 細胞群體之 FACS 分離：

【0693】 測定總細胞數並再懸浮於適當體積之補充有 2mM EDTA 及 2% 胎牛血清 (FBS) 的 1x PBS 中。根據製造商方案使用 Miltenyi Biotec FcR 阻斷試劑來實施 FcR 阻斷。然後使用抗體混合劑(包括 CD45-BUV395、EPCAM-PE、CD31-BV605、及 Live/Dead-Efluor 780)在冰上將細胞染色 30 分鐘且然後使用

補充 PBS 緩衝液洗滌 3 次。收集以下 5 個細胞群體以供下游 scRNA-seq：未分選活細胞、$CD45^+$、$CD45^-/EPCAM^+$、$CD45^-/CD31^+$、及 $CD45^-/CD31^-/EPCAM^-$(三陰性)。

【0694】 單細胞 RNA-seq：

【0695】 在 10x Genomics 平臺上使用鉻單細胞 3'庫及凝膠珠粒套組 v2 遵循製造商使用指南 (10x Genomics) 來實施單細胞 RNA-seq。使用細胞密度來估算逆轉錄 (RT) 主混合物中所需之單細胞懸浮液體積以在每一樣本中達成約 6,000 個細胞。遵循製造商使用指南 (10x Genomics) 來製備 cDNA 及庫。藉由 Bioanalyzer 高敏感性 DNA 套組 (Agilent Technologies) 來描述庫並使用 Kapa 庫量化套組 (Kapa Biosystems) 量化。在 HiSeq4000 (Illumina) 之一個泳道中遵循製造商定序說明書 (10x Genomics) 對每一庫定序。

【0696】 定序資料處理：

【0697】 使用 Cell Ranger v2.1.0 (10X Genomics, Pleasanton CA) 來比對原始定序讀數與 GRCh38 人類參考，對基因特徵計數，過濾空液滴，使細胞群集，且鑑定群集標記物基因。使用 Loupe Cell Browser v3.1 (10X Genomics, Pleasanton CA) 對 Cell Ranger 之 tSNE 結果實施視覺化。

【0698】 ***pSMAD3 之免疫組織化學及 TGFβ3 的原位雜交***

【0699】 在經福馬林 (formalin) 固定之石蠟包埋切片上使用兔單株抗體 (EP823Y, 0.76 μg/ml；Abcam) 實施磷酸-SMAD3 之免疫組織化學分析。簡言之，將切片去石蠟並用於在自動化染色平臺 (Bond RX；Leica Biosystems) 上使用用於抗原修復 (ER2；Leica Biosystems)、偵測結合之一級抗體(抗兔 PowerVision 聚合物-HR；Leica Biosystems) 之專屬試劑進行免疫組織化學分析。使用 DAB 目測信號。

【0700】 ***血清骨膜蛋白及 COMP 含量之量化***

【0701】經由標準靜脈穿刺技術在血清分離管中自患者及 25 歲且性別匹配的健康對照收集全血，使其凝結 30 分鐘，且在 4℃ 旋轉 10 分鐘。收集血清並儲存於 -70℃ 下直至分析。使用基於 IMPACT 之特異性免疫分析 (Roche Diagnostics, Penzberg, Germany) 測定軟骨寡聚基質蛋白 (COMP) 含量。簡言之，將樣本與塗覆有生物素化 COMP F(ab')2 抗體片段之 IMPACT 晶片一起培育。在洗滌步驟之後，添加經地高辛標記之生物標記物特異性偵測抗體並培育。在洗滌之後，添加螢光抗-地高辛-乳膠偶聯物，且使用電荷耦合性偵測相機來偵測特異性結合的螢光標記。使用由重組蛋白標準品 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 建立之標準曲線及專用軟體 (Roche Diagnostics) 將發散螢光轉變成信號強度。COMP 之敏感度為 0·25 ng/mL。使用意欲用於 cobas e601 (Roche Diagnostics) 上之臨床試驗版本之 Elecsys (Roche Diagnostics) 骨膜蛋白免疫分析來測定血清骨膜蛋白含量。

【0702】結果：

【0703】在來自特發性肺纖維化 (IPF) 患者之大塊肺生檢樣本的 qPCR 分析中，TGFβ3 及(在較低程度上) TGFβ2 之表現程度顯著高於對照肺中者，而 IPF 患者中之 TGFβ1 表現平均而言略低於對照(圖 3A)。免疫組織化學分析揭示，與對照相比，IPF 組織中之核磷酸-SMAD2/3染色大量增加，尤其為在纖維母細胞病灶中，該等纖維母細胞病灶中為用於在組織學上診斷尋常性間質性肺炎 (UIP，IPF 標誌)之經活化纖維母細胞及肌纖維母細胞的病症性區域(圖 3B)。因大塊 IPF 肺組織中之基因表現差異可反映樣本的細胞學組成，故接下來尋求在單細胞基礎上使用單細胞 RNA 定序 (scRNAseq) 來表徵 TGFβ 同功型的細胞來源。來自 IPF 肺之 scRNAseq 資料的全域基因表現模式可區分多種細胞譜系，包括造血(巨噬球、淋巴球、漿母細胞、肥大細胞)、上皮 (AEC2 及基底、

纖毛、及分泌性支氣管上皮細胞)、間質(纖維母細胞、肌纖維母細胞、平滑肌)、及血管(內皮)細胞類型。

【0704】 TGFβ1 以最高程度廣泛表現於造血細胞、內皮細胞、及肌纖維母細胞中。TGFβ2 具有較大限制且主要偵測於上皮源細胞中。TGFβ3 表現高度限於間質細胞(纖維母細胞、肌纖維母細胞、及平滑肌細胞)中。TGFβR 依賴性靶基因之表現揭示不同模式，其中 SERPINE1 表現於纖維母細胞、巨噬球、及內皮細胞中，骨膜蛋白 (POSTN) 表現於肌纖維母細胞及內皮細胞中，且 COL1A1 及 COMP 表現於肌纖維母細胞中並與 TGFβ3 較大程度地重疊(圖 4A)。pSMAD3 之雙重免疫組織化學及 TGFβ3 之原位雜交揭示，纖維母細胞病灶中之諸多肌纖維母細胞共表現 TGFβ3 及核 pSMAD3 (圖 4B)，從而表明在 UIP 病灶中，TGFβ3 可以自分泌或旁分泌方式驅動 TGFβR 依賴性傳訊。

【0705】 在 FaSScinate 試驗中之基線時獲取的皮膚生檢中，與健康對照相比，SSc 患者中之 TGFβ3 表現顯著上調，而 TGFβ1 及 TGFβ2 含量為相當的(圖 5A)。為評估 TGFβ 傳訊對 SSc 皮膚中之差異性表現基因的潛在貢獻，衍生可歸因於對 TGFβ 傳訊具有反應之纖維母細胞且在 SSc 皮膚中失調的基因組。考慮到已知存在於 SSc 患者之皮膚生檢中之基因表現特徵的巨大異質性，可假設在任一既定時間時僅 SSc 小組之子組顯示高 TGFβ 活性特徵。

【0706】 使用 18 基因 TGFβ 印記，對 SSc 患者實施 k 平均值群集且鑑定兩個群集–「TGFβ-高」群集，其中基因組之許多成員顯示較高表現量；「TGFβ-低」 群集，其中基因組之大部分成員具有較低表現值。

【0707】 TGFβ3 表現與 TGFβ 可誘發印記與高度正相關 (Spearman rho = 0.92, $p < 0.0001$)，而其他兩種 TGFβ 同功型與該分數不相關(圖 6A 及圖 6B)。

【0708】 TGFβ 可誘發皮膚基因印記亦與兩種編碼可溶性分泌 ECM 組分 POSTN 及 COMP 之基因的表現量高度相關。POSTN 及 COMP (由該等基因編

碼之蛋白質)可作為可溶性生物標記物偵測於周邊血血清中且其含量與同時收集之血樣中的皮膚生檢 TGFβ 基因印記顯著相關(圖 6B)。另外，血清骨膜蛋白及 COMP 含量與改善羅德南皮膚分數 (MRSS) 顯著相關，該改善羅德南皮膚分數為用於 SSc 試驗中之全身性皮膚纖維化的臨床指數(圖 6C)。為評估皮膚 TGFβ 活性與疾病進展之間的關為，評估 48 週研究過程中之 MRSS 變化且發現，TGFβ 印記「高」患者之改善可能性小於 TGFβ 印記「低」患者，不論治療指派如何(托珠單抗與安慰劑對研究中之 MRSS 結果量測並無顯著益處；圖 7)。總而言之，該等資料表明，經分離皮膚生檢中之 TGFβ3 表現及傳訊活性反映了 SSc 中的整體疾病負荷及預後。因此，該等資料得以支持 TGFβ3 抑制作為治療 IPF 及 SSc 之靶以及使用血清骨膜蛋白及 COMP 蛋白含量或組織 TGFβ 印記基因表現量作為 TGFβ3 活性的生物標記。

【0709】實例 5：同功型選擇性抗-TGFβ2 及 TGFβ3 抗體在肺纖維化模型中之活體內活性

【0710】材料與方法：

【0711】***博來黴素施用***

【0712】在博來黴素研究中，基於研究前身重量隨機分配成年小鼠 (>12 週) 以最小化實驗組與對照組之間之差異。對於氣管內 (I.T.) 給藥而言，在誘發室中使用異氟醚將所有小鼠輕微麻醉。在麻醉後，自該室取出動物，手動約束，打開動物之嘴且將舌頭放置一旁。使含有 50 微升無菌可注射等滲鹽水或博來黴素 (0.70 U/kg (DNC# 0703-3155-01；TEVA)，於 50 µl 無菌等滲鹽水中) 之 1 ml 注射器連接至 24 號胃管灌食針。將胃管灌食針插入氣管中且經氣管內遞送載體或博來黴素之劑量。在遞送之後，連續監測動物直至完全清醒及走動。

【0713】對於促纖維化基因表現分析而言，在博來黴素遞送後 14天獲取動物。自小鼠全肺收穫 RNA 且藉由 RT-qPCR 測定基因表現。

【0714】為量測肺中之膠原蛋白沈積，在博來黴素投予之後 24 天獲取小鼠。使用氘化水標記來評估研究中之新膠原蛋白合成 (Blaauboer ME 等人，*Matrix Biol.* 2013;32(7-8):424-31.)。在研究中，在博來黴素遞送之後第 9 天藉由以 2 個相隔 4 小時之分開劑量經腹膜腔內注射 35 ml/kg氘化水(目錄號：DLM-4-99.8-1000；Cambridge Isotope 實驗室)來開始標記。然後，以水瓶形式隨意提供於飲用水中之 8% 氘化水直至研究結束。

【0715】如先前所闡述來分析羥基脯胺酸中之氘化水納入 (Gardner JL 等人，*Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(6):G1695-705)。藉由代謝溶液實施質譜術分析。將新羥基脯胺酸含量表示為「μg/肺」。

【0716】***基因表現***

【0717】藉由分析公開資料組來對博來黴素誘發之小鼠肺纖維化模型進行基因表現分析，該公開資料組可經由 GEO 系列登錄號 GSE37635 獲得 (參見全球資訊網之 ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE37635) (同樣參見 Blaauboer, 2013, Matrix Biol 32, 424-431)。

【0718】***RNA 定序***

【0719】為對小鼠博來黴素模型中之不同肺細胞群體實施 RNAseq 研究，在博來黴素投予之後第 14 天收穫小鼠全肺 。鹽水對照組具有 5 隻小鼠，且博來黴素組具有 8 隻小鼠。在蛋白酶消解之後藉由下列先前公開方案分離單一細胞 (Sun T 等人，2019, JCI Insight；Jun 18;5(14):e128674)。在洗滌之後，藉由經純化大鼠抗小鼠 CD16/CD32 抗體 (目錄號：553142；BD Biosciences) 阻斷細胞並使用針對 CD45 (目錄號：17-0451-82, eBioscience)、EpCAM (目錄號：11-5791-82, eBioscience)、及 CD31 (目錄號：25-0311-82, eBioscience) 之抗體染

色。基於細胞表面標記物來分選每一小鼠之以下 4 個細胞群體：白血球 ($CD45^+$；$EpCAM^-$)；上皮細胞 ($CD45^-$, $EpCAM^+$)；內皮細胞 ($CD45^-$；$EpCAM^-$；$CD31^+$) 及纖維母細胞(三陰性)。使用 RNeasy Mini 套組 (目錄號：74106；Qiagen) 自經分選細胞純化 RNA。使用 0.5 μg 總 RNA 作為使用 TruSeq RNA 樣本製備套組 v2 (Illumina, San Diego CA) 來製備庫之輸入材料，使用片段分析儀及庫量化套組 (KAPA Biosystems, Wilmington MA) 進行品質控制。複用庫且然後在 Illumina HiSeq2500 上定序以生成 30M 單端 50 鹼基對讀數。使用 GSNAP 短讀數比對儀 (Wu 及 Nacu, 2010)將定序讀數映射至參考小鼠基因體 (GRCm38)，且指派至 RefSeq 基因模型。以正規化讀數/千鹼基/百萬總讀數 (nRPKM) 形式量測表現。

【0720】 ***條件化敲除物***

【0721】 兩種靶向構築體分別靶向 *Tgfb2* 或 *Tgfb3* 基因座中之外顯子 6。使用 Adeno-FLP 處理陽性 ES 純系以去除 ES 細胞階段之 PGK 新黴素 (neomycin) 選擇標記物。創建兩個 loxP 位點以側接各別 cKO 小鼠中之 TGFβ2 或 β3 基因座中的外顯子 6。

【0722】 ***qPCR***

【0723】 自經他莫昔芬 (tamoxifen) 治療之小鼠分離肺基因體 DNA 並藉由定量 PCR 進行評估(對 *Tert*)。外顯子 3 位於敲入基因座之外側且用作實驗對照。

【0724】 結果：

【0725】 通常肺纖維化之活體內齧齒類動物模型中使用氣管內 (I.T.) 博來黴素攻擊。博來黴素選擇性損害肺泡上皮細胞，從而觸發先天性免疫反應，隨後使纖維母細胞分化成肌纖維母細胞並沈積 ECM。不同於慢性、漸進型病狀 (例如 IPF)，博來黴素模型具有以下特定階段：損傷、發炎、纖維化、及(在幼

小動物中)消退。為測定 TGFβ 同功型表現在此模型中是否相關且在哪個階段相關，在 i.t. 博來黴素施用後之不同時間點評估小鼠中的肺基因表現。

【0726】 為評估此模型中之 TGFβ 同功型表現的動力學，在 i.t. 博來黴素施用後之不同時間點，基於公開轉錄組學資料組 (Blaauboer 之上文文獻) 評估小鼠中的肺基因表現。儘管經博來黴素攻擊之小鼠中的 *Tgfb1* 表現在任一時間點並不實質上升高且在第 21 及 28 天實際上略有降低，但在博來黴素施用之後於攻擊後第 7 天及第 14 天 *Tgfb2* 及 *Tgfb3* 表現實質上有所增加 (圖 8A、圖 8B、圖 8C)。此模式同與纖維生成及 TGFβ 傳訊有關之基因(例如 Serpine1、Fn1、及 Col1a1) 的誘發充分重疊 (圖 8D、圖 8E、圖 8F)。

【0727】 *Tgfb2* 及 *Tgfb3* 在模型纖維化階段期間之顯著上調與 IPF 肺中所觀察的表現模式一致 (圖 3A)。為進一步表徵在此模型中負責表現每一 TGFβ 同功型之具體細胞類型，在博來黴素投予之後第 14 天於多種纖維化相關基因達到峰值時對經分選肺細胞群體實施 RNAseq。與來自人類 IPF 肺組織之 scRNAseq 資料 (圖 4A) 一致，白血球 ($CD45^+$) 具有最高 *Tgfb1* 表現量。在博來黴素處理之後，*Tgfb2* 及 *Tgfb3* 主要表現於纖維母細胞中 ($CD45^-$, $EpCAM^-$ $CD31^-$)；*Tgfb2* 亦誘發於上皮細胞中且 TGFβR 可誘發基因 *Col1a1* 及 *Serpine1* 主要誘發於纖維母細胞中。儘管在博來黴素處理後之任一個別細胞群體中未觀察到 *Tgfb3* 之實質性上調，但 *Tgfb3* 在大塊肺組織中之顯著上調 (圖 8A、圖 8B、圖 8C) 歸因於在彼等時間點增加比例之表現 *Tgfb3* 的纖維母細胞。

【0728】 因 *Tgfb2* 或 *Tgfb3* 之組成型缺失會引起胚胎或圍產期致死，故藉由分別在 Tgfb2 ($Tgfb2^{fl/fl}$) 及 Tgfb3 ($Tgfb3^{fl/fl}$)中引入 loxP 位點來生成該等基因之可誘發敲除物以研究其在成年動物之博來黴素誘導性肺纖維化中的作用。$Tgfb2^{fl/fl}$, $Tgfb3^{fl/fl}$, 及 $Tgfb2^{fl/fl}/Tgfb3^{fl/fl}$ 雜交至$ROSA\text{-}CreER^{T2}$，且向 12-16 週齡小鼠投用他莫昔芬以缺失各別 TGFβ 等位基因 (單一條件化 KO 小鼠稱為

TGFβ2.cKO 及 TGFβ3.cKO，且雙重靶向小鼠稱為 TGFβ2/3.cDKO)。在他莫昔芬治療之後長達 6 週時於 cKO 動物中未觀察到嚴重異常或發病。為評估 TGFβ2 及 TGFβ3 在肺纖維化中之作用，在博來黴素投予之前 2 週開始使用他莫昔芬治療成年 cKO 動物。在博來黴素投予之後第 9-24 天，投予氘化飲用水以使得能夠藉由量測氘化羥基脯胺酸來測定全肺中之新膠原蛋白合成。在 TGFβ2.cKO 及 TGFβ3.cKO 小鼠中以及在TGFβ2/3.cDKO 小鼠中，新膠原蛋白合成顯著減少，從而表明 TGFβ2 及 TGFβ3 二者皆有助於此模型中的纖維生成(圖 52A 及圖 52B)。

【0729】 TGFβ2 及 TGFβ3 在模型「纖維化」階段期間之顯著上調反映了在 IPF 肺中所觀察之同功型分佈。因此，將第 14 天之 TGFβR 誘發性靶基因表現及第 24 天之膠原累積優先作為在研究過程中使用抗-TGFβ 抗體之預防性治療背景中的關鍵讀出以評估其活體內活性及功效(示意圖，圖 9A)。

【0730】 在以 10 mg/kg 每週投用三次時，使用 6F12 僅抑制 TGFβ2、使用2A10 僅抑制 TGFβ3、或使用 6F12 + 2A10 之組合或 4A11 單一療法抑制二者會減少在博來黴素後第 9-23 天投予於飲用水中之 D_2O 之動物中的新膠原蛋白合成 (反映為在肺羥基脯胺酸中納入氘) (圖 9B)。作為較近端藥效動力學讀出，在單獨動物小組中，在博來黴素後第 14 天纖連蛋白-1 (*fn1*) 之肺基因表現由 6F12、2A10、6F12 + 2A10 之組合、或 4A11 顯著減少。然而，16C10 (一種功效較小之 TGFβ3 抗體) 對肺 *fn1* 表現並無效應 (圖 9C)。針對其他 TGFβ 可誘發基因(包括 *serpine1* 、*col1a1* 、*col1a2* 、及 *col3a1*) 觀察到類似效應。儘管僅投予抗-TGFβ2 抗體或抗-TGFβ3 抗體會減少基因表現及膠原合成，但經由共投予 6F12+2A10 之二者組合或僅投予 4A11 在多個實驗中具有優良數值，從而表明 TGFβ2 及 TGFβ3 二者有助於此模型中之纖維生成，且 6F12、2A10、及 4A11 抗體可*在活體內*抑制 TGFβ 同功型(圖 9D 及圖 9E)。

【0731】實例 6：抗-TGFβ3 mAb 2A10 之人類化

【0732】材料與方法：

【0733】***藉由 BIAcore 量測抗體親和力***

【0734】對於所有人源化 2A10 抗體之結合親和力測定而言，使用 BIAcore™-T200 儀器實施表面電漿共振 (SPR) 量測。簡言之，首先施加具有蛋白質 A 之 S 系列 CM5 生物感測器晶片 來捕獲每一人源化 2A10 變體以在每一流動槽上達成大約 100 個反應單位 (RU)，隨後在 25°C 下以 50 μl/min 之流速注射人類 TGFβ1、TGFβ2 或 TGFβ3 於 HBS-EP 緩衝液(0.01M HEPES (pH 7.4)、0.15M NaCl、3mM EDTA 及 0.05% v/v 表面活性劑 P20) 中之 3 倍連續稀釋液 (0.02nM 至 5nM) 以供動力學量測。使用簡單一對一蘭格繆爾結合模型 (BIAcore T200 評估軟體版 2.0) 來計算締合速率 (k_{on}) 及解離速率 (k_{off}) 以測定平衡解離常數 (KD)，該平衡解離常數計算為比率 k_{off}/k_{on}。

【0735】**基於細胞之 HEKBlue TGFβ 阻斷分析**

【0736】使用在融合至三個 Smad3/4 結合元件 (SBE) 之β-球蛋白最小啟動子之控制下穩定表現人類 TGFβRI、Smad3、Smad4 蛋白及分泌性鹼性磷酸酶 (SEAP) 報告基因之 HEK-Blue™ TGFβ 細胞 (InvivoGen, San Diego, CA) 來評估 2A10 的阻斷功效。將2A10 與每一 TGFβ 同功型 (PeproTech, Rocky Hill, NJ) 在 25°C 下一起培育 1 h，然後添加至接種於 96 孔板中之 100 μL 分析緩衝液(具有 10% 熱滅活 FBS、2 mM L-麩醯胺酸 及 0.5%青黴素-鏈黴素之高葡萄糖 DMEM) 中之 4.5 × 104 個 HEK-Blue™ TGF-β 細胞中。抗體及 TGFβ 之最終濃度分別為 0.001 – 200 nM 及 20 pM。將板在 37°C 及 5% CO_2 下培育 18 - 22 h。藉由 QUANTI-Blue™ 分析根據製造商說明書 (InvivoGen) 來測定細胞上清液中之 SEAP 含量。泛-TGFβ mAb 分別以 0.72 nM、2.2 nM、及 0.026 nM 之低細胞功效 (IC50) 中和 TGFβ1、TGFβ2、及 TGFβ3。

【0737】結果：

【0738】***2A10 之人類化：***

【0739】2A10 人類化步驟 1：人類框架中之大鼠 2A10 CDR 移植：

【0740】單株抗體 2A10 為人源化的，如下文所闡述。殘基號為根據 Kabat 等人 (Sequences of proteins of immunological interest，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。對於 2A10 抗體人源化而言，將來自大鼠 2A10 (r2A10) 抗體之超變區改造至人類種系 IGKV1D-39 及 IGHV3-49 受體框架中以生成人源化 2A10 形式 1 (h2A10.v1)，且改造至人類種系 IGKV1D-39 及 IGHV3-23 受體框架中以生成人源化 2A10 形式 2 (h2A10.v2)。具體而言，自 r2A10 輕鏈可變域 (VL)，將位置 24-34 (L1)、50-56 (L2)及 89-97 (L3)移植至 IGKV1D-39 中。自 r2A10 重鏈可變域 (VH)，將位置 26-35 (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3) 分別移植至 IGHV3-49 及 IGHV3-23 中。

【0741】另外，在 h2A10.v1 中之大鼠序列中，保留 VL 之框架 I 中之位置 4、框架 II中之位置 38 及 43、框架 III 中之位置 58 與 VH 之框架 II 中之位置 47 及 49 以及框架 III 中之位置 78。如同 h2A10.v1，在 h2A10.v2 中之大鼠序列中，亦保留 VH 之框架 III 兩個其他位置 (73 及 76)。發現彼等殘基為用作「游標」區之框架殘基之一部分，該游標區可調節 CDR 結構且微調抗原擬合。例如參見 Foote 及 Winter, J. Mol. Biol. 224: 487-499 (1992)。該等 CDR 定義包括根據以下各項所定義之位置：序列超變性 (Wu, T. T. 及 Kabat, E. A. (1970))、結構位置 (Chothia, C. 及 Lesk, A. M. (1987))及抗原抗體接觸參與性 (MacCallum 等人，*J. Mol. Biol.* 262**:** 732-745 (1996)).

【0742】在 BIAcore 中對兩種主要人源化形式實施人類 TGFβ 同功型結合且結果指示，h2A10.v2 在保留人類 TGFβ3 結合方面與 r2A10 的可比性大於

h2A10.v1 (表 9)。有趣的是，在人源化之後，與 r2A10 相比，兩種人源化形式皆顯示人類 TGFβ2 結合下降。

【0743】2A10 人類化步驟 2：框架精修：

【0744】在人源化 2A10 框架精修中，藉由使用來自種系序列之相應人類殘基取代人源化 2A10 之游標區處的每一大鼠殘基來生成較人源化 2A10 變體。然後藉由 BIAcore 中之人類 TGFβ 同功型結合及 HEKBlue 中之阻斷功效來評估每一變體以闡明其重要性。

【0745】在 h2A10.v1 中，該等框架精修變體為 h2A10.v1.1 (VL: L4M)、h2A10.v1.2 (VL: H38Q)、h2A10.v1.3 (VL: Q43A)、h2A10.v1.4 (VL: I58V)、h2A10.v1.5 (VH: L47W)、h2A10.v1.6 (VH: A49G)、h2A10.v1.7 (VH: V78A) (表 9)。在純化中，h2A10.v1 之一些框架精修變體往往具有表現 (h2A10.v1.1)及聚集(對於 h2A10.v1.3、h2A10.v1.4、h2A10.v1.6，單體< 95%) 問題。因此，決定繼續使用 h2A10.v2 變體。

【0746】在 h2A10.v2 中，該等框架精修變體為 h2A10.v2.1 (VL: L4M)、h2A10.v2.2 (VL: H38Q)、h2A10.v2.3 (VL: Q43A)、h2A10.v2.4 (VL: I58V)、h2A10.v2.5 (VH: L47W)、h2A10.v2.6 (VH: A49S)、h2A10.v2.7 (VH: D73N)、h2A10.v2.8 (VH: S76N)、h2A10.v2.9 (VH: V78L)。不同於 h2A10.v1 變體，所有 h2A10.v2 變體皆在純化中具有良好表現及行為(單體 > 99%)。在 BIAcore 結合研究中，大部分變體似乎與親代 h2A10.v2 相同，只是 h2A10.v2.1 (VL: L4M) 及 h2A10.v2.7 (VH: D73N) 變體之 TGFβ3 結合略有下降 (2-3倍)且 h2A10.v2.5 (VH: L47W) 變體之 TGFβ3 結合較顯著地下降 (385 倍) (表 9)。令人吃驚地，在細胞 HEKBlue TGFβ 阻斷研究中，h2A10.v2.5 (VH: L47W) 及 h2A10.v2.7 (VH: D73N) 二者皆顯示 TGFβ3 阻斷顯著損失 (>10 倍)，但不包含 h2A10.v2.1 (VL: L4M) (表 9)。總而言之，可測得，h2A10.v2 之游標區處之所有大鼠殘基可經人

類種系殘基代替，VL 之框架 I 中之位置 4、VH 之框架 II 中之位置 47 及框架 III 中之位置 73 除外。

表 9: h2A10.v1 及 h2A10.v2 框架精修變體表徵匯總

2A10變體	人類框架	框架突變	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)			SEC
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TCFβ2	TCFβ3	單體 (*)
大鼠 2A10	-	-	> 5000	62.8	1.2	> 200	70	0.01	-
h2A10.v1	$K_{1D-39}H_{3-49}$	-	-	-	-	-	-	-	88.9
h2A10.v1.1	$K_{1D-39}H_{3-49}$	LC: L4M	無表現			-	-	-	-
H2A10.v1.2	$K_{1D-39}H_{3-49}$	LC: H38Q	-	-	-	-	-	-	97.7
h2A10.v1.3	$K_{1D-39}H_{3-49}$	LC: Q43A	-	-	-	-	-	-	92.0
h2A10.v1.4	$K_{1D-39}H_{3-49}$	LC: I58V	-	-	-	-	-	-	90.1
h2A10.v1.5	$K_{1D-39}H_{3-49}$	HC: L47W	-	-	-	-	-	-	98.6
h2A10.v1.6	$K_{1D-39}H_{3-49}$	HC: A49G	-	-	-	-	-	-	94.0
h2A10.v1.7	$K_{1D-39}H_{3-49}$	HC: V78A	-	-	-	-	-	-	96.5
h2A10.v2	$K_{1D-39}H_{3-23}$	-	> 5000	314	1.3	> 200	> 200	0.01	99.6
h2A10.v2.1	$K_{1D-39}H_{3-23}$	LC: L4M	> 5000	238	3.1	> 200	> 200	0.01	99.4
h2A10.v2.2	$K_{1D-39}H_{3-23}$	LC: H38Q	> 5000	124	1.2	> 200	> 200	0.01	99.5
h2A10.v2.3	$K_{1D-39}H_{3-23}$	LC: Q43A	> 5000	242	1.5	> 200	> 200	0.01	99.5
h2A10.v2.4	$K_{1D-39}H_{3-23}$	LC: I58V	> 5000	190	2.1	> 200	> 200	0.01	99.5
h2A10.v2.5	$K_{1D-39}H_{3-23}$	HC: L47W	> 5000	2820	500	> 200	> 200	27.4	99.6
h2A10.v2.6	$K_{1D-39}H_{3-23}$	HC: A49S	> 5000	249	1.5	> 200	> 200	0.01	99.8
h2A10.v2.7	$K_{1D-39}H_{3-23}$	HC: D73N	> 5000	921	3.2	> 200	> 200	0.12	99.5
h2A10.v2.8	$K_{1D-39}H_{3-23}$	HC: S76N	> 5000	365	1.2	> 200	> 200	0.01	99.6
h2A10.V2.9	$K_{1D-39}H_{3-23}$	HC: V78L	> 5000	768	0.7	> 200	> 200	0.01	99.6

【0747】 2A10 人類化步驟 3：固定 CDR-H2 N-連接之醣基化位點 ($N^{54}Y^{55}T^{56}$)

【0748】 在 h2A10.v2 中，將 CDR-H2 中之潛在 N-連接之醣基化位點 ($N^{54}Y^{55}T^{56}$) 鑑定為潛在易感性。應用兩種方式來解決此問題，一種方式為將位置 54 處之 Asn 取代為親核性 Ser (h2A10.v2.N54S) 或其同系 Gln (h2A10.v2.N54Q)，另一方式為保留位置 54 處之 Asn，但將位置 56 處之 Thr 取代為較小殘基 Ala (h2A10.v2.T56A)。所有三種變體皆在純化中具有良好表現及行為 (單體 > 99%) (表 10)。然而，在 BIAcore 分析中，與親代 h2A10.v2 相比，

僅 h2A10.v2.T56A 變體保留類似人類 TGFβ3 結合，而其他兩種變體顯示輕微下降 (< 2 倍)。儘管具有結合差異，然而，觀察到全部三種變體之人類 TGFβ3 阻斷並無差異。

表 10：h2A10.v2 CDR-H2 $N^{54}Y^{55}T^{56}$ 變體表徵匯總

2A10變體	人類框架	框架突變	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)			SEC
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	單體 (*)
h2A10.v2	$K_{1D-39}H_{3-23}$	-	> 5000	314	1.3	> 200	> 200	0.01	99.6
h2A10.v2.N54S	$K_{1D-39}H_{3-23}$	-	> 5000	425	2.4	> 200	> 200	0.01	99.5
h2A10.v2.N54Q	$K_{1D-39}H_{3-23}$	-	> 5000	378	2.5	> 200	> 200	0.01	99.6
h2A10.v2.T56A	$K_{1D-39}H_{3-23}$	-	> 5000	247	1.0	> 200	> 200	0.01	99.6

【0749】2A10 人類化步驟 4：最終形式生成

【0750】藉由組合來自框架精修及 CDR-H2 N-連接之醣基化位點修復之結果，基於 h2A10.v2 之進一步改造來生成最終兩種人源化 2A10 形式 h2A10.v3 及 h2A10.v4。兩種形式皆保留 r2A10 中 VL 之框架 I 位置 4 處之 L及 VH 之框架 II位置 47 處之 L、框架 III 位置 73 處的 D。將衍生自 r2A10 之游標區處之其他 6 個框架殘基變為相應人類種系殘基，亦即 VL 之 框架 II 中位置 38 處之 Q 及位置 43 處之 A、框架 III 中位置 58 處之 V；及 VH 之框架 II 中位置 49 處之 S、框架 III 之位置 76 處之 N 及位置 78 處之 L。兩種形式之間之唯一差異為 CDR-H2 N-連接之醣基化位點，亦即 h2A10.v3 中之 $S^{54}Y^{55}T^{56}$ 及 h2A10.v4 中之 $^{54}Y^{55}A^{56}$ 。然而，此差異在功能上較為顯著，此乃因在 BIAcore TGFβ3 結合及 HEKBlue TGFβ3 阻斷分析中，h2A10.v4 似乎優於 h2A10.v3 且與親代 r2A10 相當(表 11)。

【0751】總而言之，2A10 之人類化過程極具挑戰性。大鼠源 2A10人類化中之難題包括第 1 步驟 (將 2A10 CDR 移植於最接近人類 VH/VL 框架對上) 處

抗體表現之意外困難及框架精修之第 2 步驟處的變體穩定性問題 (參見圖 10、圖 11)。

表 11：h2A10.v3 及 h2A10.v4 表徵匯總

2A10變體	人類框架	框架突變	BIAcore (pM)			HEKBIue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)			SEC
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	單體 (*)
大鼠 2A10	-	-	> 5000	62.8	12	> 200	70	0.01	-
h2A10.v3	$K_{1D-39}H_{3-23}$	LC: H38Q, Q43A I58V HC: A49S, S76N V78L	> 5000	482	2.6	> 200	> 200	0.05	99.7
h2A10.v4	$K_{1D-39}H_{3-23}$	LC: H38Q, Q43A I58V HC: A49S, S76N V78L	> 5000	300	1.9	> 200	> 200	0.01	100

【0752】人源化 2A10 抗體變體之序列 (所選變體之 CDR、可變區、及完整序列) 顯示於下文之表 12、表 13、及表 14 中，且序列比對顯示於圖 12、圖 13、圖 14、圖 15、及圖 16 中。

表 12: 人源化 2A10 變體之重鏈及輕鏈 CDR 胺基酸序列

	CDR-H1	**CDR-H2**	**CDR-H3**	**CDR-L1**	**CDR-L2**	**CDR-L3**
H2A10.v2.N54Q	SYGMS (SEQ ID NO: 4)	DIVSKTYQYTTYYSDSVKD (SEQ ID NO: 159)	APGGSFDY (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSISRFNLMH (SEQ ID NO: 7)	RASNLAS (SEQ ID NO: 8)	QHSRESPWT (SEQ ID NO: 9)
h2A10.v3	SYGMS (SEQ ID NO: 4)	DIVSKTYSYTTYYSDSVKD (SEQ ID NO: 34)	APGGSFDY (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSISRFNLMH (SEQ ID NO: 7)	RASNLAS (SEQ ID NO: 8)	QHSRESPWT (SEQ ID NO: 9)
h2A10.v4	SYGMS (SEQ ID NO: 4)	DIVSKTYNYATYYSDSVKD (SEQ ID NO: 35)	APGGSFDY (SEQ ID NO: 6)	RASQSVSISRFNLMH (SEQ ID NO: 7)	RASNLAS (SEQ ID NO: 8)	QHSRESPWT (SEQ ID NO: 9)

表 13: 人類化2A10 變體之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列

	VH	VL
h2A10.v1	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIVYLQMNSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 37)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSISRFNLMHWYQHKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v1.1	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 37)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSISRFNLMHWYQHKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 38)
h2A10.v1.2	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 37)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSISRFNLMHWYQQKPGKQPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
h2A10.v1.3	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 37)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSISRFNLMHWYQHKPGKAPKLLIYRASNLASGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 40)
h2A10.v1.4	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 37)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSISRFNLMHWYQHKPGKQPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 41)
h2A10.v1.5	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLEWVADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIVYLQMNSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 42)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v1.6	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVGDIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIVYLQMNSLKTEDTAVYY	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)

	CTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 43)	
h2A10. v1.7	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTAS GFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELV ADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTIS RDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYY CTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 44)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10. v2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELV ADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTIS RDDSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYY CTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 45)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10. v2.1	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 45)	與 v1.1 相同 (SEQ ID NO: 38)
h2A10. v2.2	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 45)	與 v1.2 相同 (SEQ ID NO: 39)
h2A10. v2.3	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 45)	與 v1.3 相同 (SEQ ID NO: 40)
h2A10. v2.4	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 45)	與 v1.4 相同 (SEQ ID NO: 41)
h2A10. v2.5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFDFNSYGMSWVRQAPGKGLEWV ADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTIS RDDSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYY CTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 46)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10. v2.6	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVS DIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISR DDSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYC TVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 47)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10. v2.7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELV ADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTIS RDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYY	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)

	CTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 48)	
h2A10.v2.8	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 49)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v2.9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYNYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 50)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v2.N54S	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYSYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 51)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v2.N54Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYQYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 52)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v2.T56A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 36)
h2A10.v3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVSDIVSKTYSYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 55)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSVSISRFNLMHWYQQKPGKAPKLLIYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 54)

h2A10.v4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFDFNSYGMSWVRQAPGKGLELVS DIVSKTYNYATYYSDSVKDRFTISR DDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CTVAPGGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 57)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QSVSISRFNLMHWYQQKPGKAPKLL IYRASNLASGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQHSRESPWTFG GGTKVEIK (SEQ ID NO: 56)

表 14: 人源化 2A10 變體之完整重鏈及輕鏈序列

	完整 H 鏈	**完整 L 鏈**
h2A10.v1	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIVYLQMNS LKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 59)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ HKPGKQPKLLIYRASNLASG IPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHSRESPWTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 58)
h2A10.v1.1	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 59)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ HKPGKQPKLLIYRASNLASG IPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHSRESPWTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 60)
h2A10.v1.2	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 59)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ QKPGKQPKLLIYRASNLASG

		IPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHSRESPWTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)
h2A10. v1.3	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 59)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ HKPGKAPKLLIYRASNLASG IPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHSRESPWTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62)
h2A10. v1.4	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 59)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ HKPGKQPKLLIYRASNLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHSRESPWTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 63)
h2A10. v1.5	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLEWVADIVSKTY NYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIVYLQM NSLKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)

	NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64)	
h2A10. v1.6	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVGDIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIVYLQMNS LKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 65)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v1.7	EVQLVESGGGLVQPGPSLRLSCTASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSIAYLQMNS LKTEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)

	FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 66)	
h2A10. v2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 67)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v2.1	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 67)	與 v1.1 相同 (SEQ ID NO: 60)
h2A10. v2.2	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 67)	與 v1.2 相同 (SEQ ID NO: 61)
h2A10. v2.3	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 67)	與 v1.3 相同 (SEQ ID NO: 62)
h2A10. v2.4	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 67)	與 v1.4 相同 (SEQ ID NO: 63)
h2A10. v2.5	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLEWVADIVSKTY NYTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQM NSLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)

	PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 68)	
h2A10. v2.6	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVSDIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 69)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v2.7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDNSKSTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 70)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v2.8	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKNTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)

	GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 71)	
h2A10. v2.9	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 72)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v2.N54 S	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYS YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)

	PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 73)	
h2A10. v2.N54 Q	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYQ YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v2.T56 A	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVADIVSKTYN YATYYSDSVKDRFTISRDDSKSTVYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 75)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 58)
h2A10. v3	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVSDIVSKTYS YTTYYSDSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ QKPGKAPKLLIYRASNLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHSRESPWTF

	GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 77)	GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 76)
h2A10. v4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDF NSYGMSWVRQAPGKGLELVSDIVSKTYN YATYYSDSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTVAPGGSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 79)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCRASQSVSISRFNLMHWYQ QKPGKAPKLLIYRASNLASG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQHSRESPWTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 78)

【0753】 實例 7：2A10 人源化變體之食蟹猴 PK 研究

【0754】 材料與方法：

【0755】 將 8 隻在實驗上幼稚之雌性食蟹猴(*長尾猴 (Macaca fascicularis)*，柬埔寨血統)指派至兩個組中之一者 (n=4/組)。在開始研究時(第 –1 天)，動物約為4歲且重約 2.5–4 kg，且僅在研究中使用表現為健康且並無明顯異常之動物。向組 1 或 2 中之動物分別給予單一 10 mg/kg I.V.濃注劑量之抗-TGFβ3 h2A10.v3 或 h2A10.v4。經由前臂中之頭靜脈投予劑量。在直至

投藥後最多 43 天之不同時間點，收集血清樣本 (n = 4/時間點) 並藉由 ELISA 方法分析血清試驗物品之濃度。

【0756】 藉由 ELISA 方法測定投用 10 mg/kg 抗-TGFβ3變體 h2A10.v3 及 h2A10.v4 之動物的血清濃度。使用稀釋於塗覆緩衝液 (0.05 M 碳酸鹽/碳酸氫鹽緩衝液，pH 9.6) 中之 0.5 μg/mL 綿羊抗人類 IgG 抗體 (Binding Site, San Diego, CA, USA) 塗覆 384 孔板並在 4°C 下培育過夜。使用洗滌緩衝液 (於 PBS 緩衝液中之 0.5% Tween-20, pH 7.4) 將板洗滌 3 次並使用阻斷緩衝液 (PBS/0.5% BSA/15 ppm Proclin, pH 7.4)在室溫 (RT) 下處理 1 至 2 小時。使用洗滌緩衝液將板再洗滌 3 次且然後將稀釋於樣本稀釋劑 (PBS/0.5% BSA/0.05% Tween 20/5mM EDTA/0.25% CHAPS/ 0.35M NaCl/15 ppm Proclin, pH 7.4) 中之樣本添加孔中，並在室溫下培育 2 小時。第二天，使用洗滌緩衝液將板洗滌 6 次。將在分析緩衝液 (PBS/0.5% BSA/15 ppm Proclin/0.05% Tween 20, pH7.4) 中稀釋至 100 ng/mL 之偵測抗體山羊抗人類 IgG (H+L) -辣根過氧化物酶 (HRP) (Bethyl Laboratories, Inc., Montgomery, TX, USA) 添加至孔中並在室溫下於振盪器上培育 1 小時。使用洗滌緩衝液將板洗滌 6 次並使用 TMB 過氧化物酶受質 (Moss Inc., Pasadena, Maryland) 顯影 20 分鐘，隨後添加 1 M 磷酸以停止反應。在 450 nm 與參考波長 620 nm 下量測吸光度。自標準曲線之 4 參數擬合外推樣本濃度。可報告分析範圍為 0.156 – 10 ng/mL。最低要求稀釋度為 1:100 且最小可量化濃度為 16ng/mL。

【0757】 結果：

【0758】 在單一 I.V.濃注劑量之 10 mg/kg 抗-TGFβ3 h2A10.v3 後，平均清除率 (CL) 為 4.35 mL/天/kg，C_{max} 為 238 μg/mL，暴露量 (AUCinf) 為 2400

天 • μg/mL，終末半衰期 ($t_{1/2}$, λz) 為 15.1 天，穩態分佈體積 (V_{ss}) 為 88.2 mL/kg。h2A10.v3 顯示特徵在於首先為快速分佈期且隨後為較緩慢消除期的表觀雙相分佈(圖 17)。

【0759】 在單一 I.V.濃注劑量之 10 mg/kg 抗-TGFβ3 h2A10.v4 後，分別地，平均清除率 (CL) 為 4.21 mL/天/kg，C_{max} 為 252 μg/mL，暴露量 (AUCinf) 為 2470 天 • μg/mL，終末半衰期 ($t_{1/2}$, λz) 為 16.0天，穩態分佈體積 (V_{ss}) 為 79.1 mL/kg。2A10.v4 顯示特徵在於首先為快速分佈期且隨後為較緩慢消除期的表觀雙相分佈。

【0760】 抗-TGFβ3 變體 h2A10.v3 及 h2A10.v4 在以 10 mg/kg 進行單一 I.V.濃注投予後之藥物動力學為如在食蟹猴中針對人類 IgG1 單株抗體所預計且類似於典型 IgG1 及 IgG4 單株抗體的藥物動力學。

【0761】 PK 資料匯總於下文之表 15 中。

表 15: 食蟹猴 PK 研究之結果

PK 參數	2A10.v3； 10 mg/kg IV；(n = 4)	2A10.v4 10 mg/kg IV；(n = 4)
C_{max} (μg/mL)	238 ± 2.26	252 ± 6.96
AUCinf (天 • μg/mL)	2400 ± 539	2470 ± 559
CL (mL/kg/天)	4.35 ± 1.05	4.21 ± 0.952
$t_{1/2}$, λz (天)	15.1 ± 2.26	16.0 ± 5.63
V_{ss} (mL/kg)	88.2 ± 6.40	79.1 ± 9.63

【0762】 實例 8：4A11 (雙重特異性抗-TGFβ2/3 抗體) 之人類化

【0763】 材料與方法：

【0764】 ***藉由 BIAcore 量測抗體親和力***

【0765】使用 SPR 量測利用 BIAcore™-T200 儀器對所有人源化 4A11 抗體實施結合親和力測定，如上文在實例 6 (2A11 Ab 實例) 中所闡述。

【0766】**基於細胞之 HEKBlue TGFβ 阻斷分析**

【0767】如上文在實例 6 中所闡述來實施基於細胞之 HEKBlue TGFβ3 阻斷分析。

【0768】結果：

【0769】***4A11 之人類化：***

【0770】4A11 人類化步驟 1：兔 4A11 CDR 在人類框架上之移植：

【0771】如下文所闡述對兔 B 細胞源單株抗體 4A11 實施人源化。殘基號為根據 Kabat et al., *Sequences of proteins of immunological interest*, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)。

【0772】首先比對兔 4A11 (Rbt 4A11) 抗體之可變區與所有人類種系。將四個輕鏈人類種系 (IGKV4-1、IGKV1D-39、IGKV3-20、IGKV2-24) 及兩個重鏈人類種系 (IGHV3-48、IGHV4-59) 分別鑑定為用於移植 Rbt 4A11 輕鏈及重鏈超變區 (CDR) 之最接近受體框架。具體而言，將 Rbt 4A11 輕鏈可變域 (VL) 中之位置 24-34 (L1)、50-56 (L2) 及 89-97 (L3) 移植至 IGKV4-1、IGKV1D-39、IGKV3-20 及 IGKV2-24 中。將 Rbt 4A11 重鏈可變域 (VH) 中之位置 26-35 (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3) 分別移植至 IGHV3-48 及 IGHV4-59 中。

【0773】藉由改組不同移植受體框架來生成以下 8 種人源化變體：藉由 IGKV4-1 及 IGHV3-48 生成人源化 4A11 形式 1 (h4A11.v1)；藉由 IGKV1D-39 及 IGHV3-48 生成人源化 4A11 形式 2 (h4A11.v2)；藉由 IGKV4-1 及 IGHV4-59 生成人源化 4A11 形式 3 (h4A11.v3)；藉由 IGKV1D-39 及 IGHV4-59 生成人源化 4A11 形式 4 (h4A11.v4)；藉由 IGKV3-20 及 IGHV3-48 生成人源化 4A11 形式 5 (h4A11.v5)；藉由 IGKV2-24 及 IGHV3-48 生成人源化 4A11 形式 6

(h4A11.v6)；藉由 IGKV3-20 及 IGHV4-59 生成人源化 4A11 形式 7 (h4A11.v7)；藉由 IGKV2-24 及 IGHV4-59 生成人源化 4A11 形式 8 (h4A11.v8) (表 16)。

【0774】 除移植於上述最接近受體框架上之 CDR 外，進行下列其他修飾：

【0775】 **輕鏈框架：**

【0776】 h4A11.v1 及 h4A11.v3 使用相同 IGKV4-1 受體框架，保留 Rbt 4A11 之 VL 中框架 I 中之位置 2 及 4 以及框架 II 中之位置 36 處的兔殘基。

【0777】 h4A11.v2 及 h4A11.v4 使用相同 IGKV1D-39 受體框架，保留 Rbt 4A11 之 VL 中框架 I 中之位置 2 及 4 以及框架 II 中之位置 36及 43 處的兔殘基。

【0778】 h4A11.v5 及 h4A11.v7 使用相同 IGKV3-20 受體框架，保留 Rbt 4A11 之 VL 中框架 I 中之位置 2、框架 II 中之位置 36及 43 以及框架 III 中之位置 58 處的兔殘基。

【0779】 h4A11.v6 及 h4A11.v8 使用相同 IGKV2-24 受體框架，保留 Rbt 4A11 之 VL 中框架 I 中之位置 2 及 4 以及框架 II 中之位置 36 處的兔殘基。

【0780】 **重鏈框架：**

【0781】 h4A11.v1、h4A11.v2、h4A11.v5、h4A11.v6 使用相同 IGHV3-48 受體框架，保留 Rbt 4A11 之 VH 中框架 I 中之位置 2 及 24、框架 II 中之位置 48 及 49、框架 III 中之位置 71、73、78 及 91 以及框架 IV 中之位置 105 處的兔殘基。

【0782】 h4A11.v3、h4A11.v4、h4A11.v7、h4A11.v8 使用相同 IGHV4-59 受體框架，保留 Rbt 4A11 之 VH 中框架 I 中之位置 2、框架 II 中之位置 37、框架 III 中之位置 67、71、73、78 及 91 以及框架 IV 中之位置 105 處的兔殘基。

【0783】發現所有該等殘基皆為用作「標」區之框架殘基的一部分，該標區可調節 CDR 結構且微調抗原擬合。例如參見 Foote 及 Winter, J. Mol. Biol. 224: 487-499 (1992)。該等 CDR 定義包括根據以下各項所定義之位置：序列超變性 (Wu, T. T. 及 Kabat, E. A. (1970))、結構位置 (Chothia, C. 及 Lesk, A. M. (1987))及抗原抗體接觸參與性 (MacCallum 等人，*J. Mol. Biol.* 262**:** 732-745 (1996)).

【0784】對所有 8 種人源化 4A11 變體進一步實施 BIAcore 以測定人類 TGFβ 同功型結合親和力，且實施基於細胞之 HEKBlue 分析以評估人類 TGFβ 同功型阻斷功效。儘管大部分變體之人類 TGFβ2&3 結合略有下降 (3-10 倍)，但人類 TGFβ2&3 阻斷之下降程度更為明顯及顯著 (表 16)。在所有 8 種人源化形式中，僅 h4A11.v7 保留與 Rbt 4A11 相當之人類 TGFβ2&3 阻斷，但人類 TGFβ2&3 結合下降數倍。因此，將此純系繼續用於下一人類化步驟，亦即框架精修。

表 16：4A11 人類化步驟 1 變體表徵匯總

4A11 人源化變體	人類框架	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFp 阻斷 IC50 (nM)		
		TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Rbt 4A11	-	> 5000	1.6	≤1.2	> 200	0.09	0.06
h4A11.v1	$K_{4\text{-}1}H_{3\text{-}48}$	> 5000	4.6	14.4	> 200	> 200	> 200
h4A11.v2	$K_{1D\text{-}39}H_{3\text{-}48}$	> 5000	1.4	13.3	> 200	> 200	> 200
h4A11.v3	$K_{4\text{-}1}H_{4\text{-}59}$	> 5000	9.6	12.1	> 200	3.9	0.23
h4A11.v4	$K_{1D\text{-}39}H_{4\text{-}59}$	> 5000	10.0	10.1	> 200	1.9	0.08
h4A11.v5	$K_{3\text{-}20}H_{3\text{-}48}$	> 5000	12.1	13.9	> 200	> 200	1.4
h4A11.v6	$K_{2\text{-}24}H_{3\text{-}48}$	> 5000	8.4	12.5	> 200	> 200	6.7
h4A11.v7	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	> 5000	6.3	9.7	> 200	0.09	0.03
h4A11.v8	$K_{2\text{-}24}H_{4\text{-}59}$	> 5000	8.2	14.1	> 200	> 200	0.66

【0785】4A11 人類化步驟 2：h4A11.v7 框架精修：

【0786】在 h4A11.v7 之框架精修中，生成三種變體 (v7.1 – v7.3) 以刪除自步驟 1 人類化引入之胺基酸插入。接下來，藉由使用相應人類種系殘基取代 h4A11.v7 之游標區處的每一兔殘基來生成其他人源化變體 (v7.4 – v7.15)。為測定需要保留之殘基，然後藉由 BIAcore 評估與每一變體之 TGFβ 同功型之結合且在基於細胞之 HEKBlue 分析中評估阻斷功效。

【0787】在 h4A11.v7 中，該等框架精修變體為 h4A11.v7.1 (VH: 缺失 E1)、h4A11.v7.2 (VH: 缺失 K75 及 N76)、h4A11.v7.3 (VH: 缺失 E1、K75 及 N76)、h4A11.v7.4 (VL: A2I)、h4A11.v7.5 (VL: F36Y)、h4A11.v7.6 (VL: P43A)、h4A11.v7.7 (VL: V58I)、h4A11.v7.8 (VH: Q2V)、h4A11.v7.9 (VH: V37I)、h4A11.v7.10 (VH: F67V)、h4A11.v7.11 (VH: K71V)、h4A11.v7.12 (VH: S73T)、h4A11.v7.13 (VH: V78F)、h4A11.v7.14 (VH: F91Y)、h4A11.v7.15 (VH: P105Q) (表 17)。

【0788】大部分變體在結合及功效分析中之表現與親代 h4A11.v7 類似或略有改善，只是對 h4A11.v7.11 (VH: K71V) 具有重大影響，其中 TGFβ2 結合 (6 倍)及 TGFβ3 結合略有下降 (2 倍)，且 TGFβ2 阻斷 (>2000 倍)及 TGFβ3 阻斷 (118 倍)具有顯著較大之損失。一種變體具有較小影響：h4A11.v7.5 (VL: F36Y)，其中 TGFβ2 結合及阻斷下降近 2 倍，且以下兩種變體具有微小影響：h4A11.v7.13 (VH: V78F)，其中 TGFβ2 結合下降 2.5 倍；h4A11.v7.14 (VH: F91Y)，其中 TGFβ2 阻斷下降 4 倍(表 17)。總而言之，經測定，h4A11.v7 之游標區處的所有兔殘基可經人類種系殘基代替，VH 之框架 III 中之主要位置 71、VL 之框架 II 中之次要位置 36 及/或 VH 之框架 III 中之子次要位置 78 及 91 除外。

表 17：4A11 人類化步驟 2 變體表徵匯總

h4A11.v7 變體	人類框架	框架突變	BIAcore (pM)			HEKBlue TGβF 阻斷 IC50 (nM)		
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Rbt 4A11	-	-	> 5000	1.6	≤1.2	> 200	0.09	0.06
h4A11.v7	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	-	> 5000	6.3	9.7	> 200	0.09	0.03
h4A11.v7.1	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: 缺失 E1	na	na	na	> 33	0.09	0.03
h4A11.v7.2	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: 缺失 K75 及 N76	na	na	na	> 33	0.03	0.01
h4A11.v7.3	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: 缺失 E1、K75 及 N76	na	na	na	> 33	0.03	0.03
h4A11.v7.4	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	LC: A2I	> 5000	6.4	4.3	> 200	0.01	0.05
h4A11.v7.5	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	LC: F36Y	> 5000	9.2	9.3	> 200	0.16	0.04
h4A11.v7.6	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	LC: P43A	> 5000	5.8	6.5	> 200	0.01	0.01
h4A11.v7.7	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	LC: V58I	> 5000	6.3	6.1	> 200	0.04	0.04
h4A11.v7.8	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: Q2V	> 5000	4.5	5.3	> 200	0.06	0.03
h4A11.v7.9	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: V37I	> 5000	4.9	5.7	> 200	0.08	0.02
h4A11.v7.10	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: F67V	> 5000	5.6	6.8	> 200	0.02	0.02
h4A11.v7.11	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: K71V	> 5000	40.1	21.4	> 200	> 200	3.53
h4A11.v7.12	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC:S73T	> 5000	6.0	6.5	> 200	0.01	0.03
h4A11.v7.13	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: V78F	> 5000	15.9	8.9	> 200	0.03	0.05
h4A11.v7.14	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: F91Y	> 5000	4.9	5.5	> 200	0.35	0.04
h4A11.v7.15	$K_{3\text{-}20}H_{4\text{-}59}$	HC: P105Q	> 5000	4.7	4.8	> 200	0.09	0.02

【0789】4A11 人類化步驟 3：最終形式之生成及選擇

【0790】根據來自 h4A11.v7 框架精修之結果，首先藉由使用相應人類種系殘基代替游標區處之 h4A11.v7 不重要框架殘基來生成 h4A11.v7.18，該等代替如下：在 VL 中，框架中之位置 2 處之 A 至 I、框架 II 中之位置 43 處之 P 至 A 及框架 III 中之位置 58 處之 V 至 I；及在 VH 中，框架 I 中之位置 2 處之 Q 至 V、框架 II 中之位置 37 處之 V 至 I、框架 III 中之位置 67 處之 F 至 V、框架 III 中之位置 73 處之 S 至 T、框架 IV 中之位置 105 處之 P 至 Q (表 18)。與所有上述取代一起，亦使用相應人類種系殘基代替 h4A11.v7 中之兩個其他子次要框架殘基 (VH 之框架 III 中之 V78 或 F91) 以生成其他 2 種人源化形式 h4A11.v7.16 (VH: V78F) 及 h4A11.v7.17 (VH: F91Y)藉由在 VH 之框架 III 中缺

失 K75 及 N76 來生成另一人源化形式 h4A11.v7.19，該缺失有益於改善 h4A11.v7 (上文之表 17：h4A11.v7.2 及 h4A11.v7.3) 之框架精修中之 TGFβ2 & 3 阻斷。

【0791】有趣的是，藉由比較所有 4 種最終人源化形式發現，不僅在人類 TGFβ2 及 TGFβ3 結合方面且亦在人類 TGFβ2 及 TGFβ3 阻斷方面，僅 h4A11.v7.19 表現為優於 h4A11.v7 且與親代 Rbt 4A11 相當。

表 18：4A11 人類化步驟 3 變體表徵匯總

h4A11.v7 變體	人類框架	框架突變	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)		
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Rbt 4A11		-	> 5000	1.6	≤1.2	> 200	0.09	0.06
h4A11.v7	$K_{3-20}H_{4-59}$	-	> 5000	6.3	9.7	> 200	0.09	0.03
h4A11.v7.16	$K_{3-20}H_{4-59}$	LC: A2I, P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, V78F, P105Q	> 5000	4.9	6.6	> 200	0.09	0.13
h4A11.v7.17	$K_{3-20}H_{4-59}$	LC: A2I,P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, F91Y, P105Q	> 5000	≤1.3	3.2	> 200	0.16	0.17
h4A11.v7.18	$K_{3-20}H_{4-59}$	LC: A2I,P43A, V58I HC: Q2V, V37I, F67V, S73T, P105Q	> 5000	≤1.1	4.6	> 200	0.09	0.11
h4A11.v7.19	$K_{3-20}H_{4-59}$	LC: A2I,P43A, V58I HC: Q2V、V37I、F67V、S73T、缺失 $K^{75}N^{76}$、P105Q	> 5000	≤1.0	≤1.3	> 200	0.05	0.09

【0792】4A11 變體之胺基酸序列提供於下文之表 19 及表 20 中，且序列比對顯示於圖 18、圖 19、圖 20、及圖 21 中。

表 19: 人類化 4A11 變體之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列

	VH	VL
h4A11.v1	EQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFSLSSYTVNWVRQAPGKGLEWI	DAVLTQSPDSLAVSLGERATINC QSSQSVYNNNYLSWFQQKPGQP

	GYISYGGSAYYASWANGRFTISKD SAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYFC ARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSS (SEQ ID NO: 81)	PKLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCAG GYSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 80)
h4A11.v2	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 81)	DAQLTQSPSSLSASVGDRVTITCQ SSQSVYNNNYLSWFQQKPGKPP KLLIYGASTLTSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCAGGY SGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 82)
h4A11.v3	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS KNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 83)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 80)
h4A11.v4	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 83)	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 82)
h4A11.v5	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 81)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQ SSQSVYNNNYLSWFQQKPGQPP RLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v6	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 81)	DAVLTQTPLSSPVTLGQPASISCQ SSQSVYNNNYLSWFQQRPGQPPR LLIYGASTLTSGVPDRFSGSGAGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 85)
h4A11.v7	與 V3 相同 (SEQ ID NO: 83)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.1	QQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTG FSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIGY ISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSK NQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 86)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.2	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)

	QVSLKLSSVTAADTAVYFCARHM QVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLVT VSS (SEQ ID NO: 87)	
h4A11.v7.3	QQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTG FSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIGY ISYGGSAYYASWANGRFTISKDSSQ VSLKLSSVTAADTAVYFCARHMQ VGGAPTGSMAAFDPWGPGTLVTV SS (SEQ ID NO: 88)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.4	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 83)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQ SSQSVYNNNYLSWFQQKPGQPP RLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 89)
h4A11.v7.5	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 83)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQ SSQSVYNNNYLSWYQQKPGQPP RLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 90)
h4A11.v7.6	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 83)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQ SSQSVYNNNYLSWFQQKPGQAP RLLIYGASTLTSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 91)
h4A11.v7.7	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 83)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQ SSQSVYNNNYLSWFQQKPGQPP RLLIYGASTLTSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 92)
h4A11.v7.8	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS KNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 93)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)

h4A11.v7.9	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWIRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS KNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 94)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.10	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRVTISKDS SKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAR HMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTL VTVSS (SEQ ID NO: 95)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.11	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISVDSS KNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 96)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.12	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDTS KNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 97)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.13	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS KNQFSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSS (SEQ ID NO: 98)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.14	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS KNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR HMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTL VTVSS (SEQ ID NO: 99)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)
h4A11.v7.15	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWVRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRFTISKDSS	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 84)

	KNQVSLKLSSVTAADTAVYFCARH MQVGGAPTGSMAAFDPWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO: 100)	
h4A11.v7.16	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWIRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRVTISKDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYFCAR HMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 102)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCQ SSQSVYNNNYLSWFQQKPGQAP RLLIYGASTLTSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCAGG YSGSSDKYAFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 101)
h4A11.v7.17	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWIRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRVTISKDT SKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR HMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 103)	與 v7.16 相同 (SEQ ID NO: 101)
h4A11.v7.18	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWIRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRVTISKDT SKNQVSLKLSSVTAADTAVYFCAR HMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO: 104)	與 v7.16 相同 (SEQ ID NO: 101)
h4A11.v7.19	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVT GFSLSSYTVNWIRQPAGKGLEWIG YISYGGSAYYASWANGRVTISKDT SQVSLKLSSVTAADTAVYFCARHM QVGGAPTGSMAAFDPWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO: 105)	與 v7.16 相同 (SEQ ID NO: 101)
h4A11.v8	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 83)	與 v6 相同 (SEQ ID NO: 85)

表 20：人源化 4A11 變體之完整重鏈及輕鏈序列

	完整 H 鏈	**完整 L 鏈**
h4A11.v1	EQQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFSLSS YTVNWVRQAPGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSAKNSVYLQMNSLRAEDT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV	DAVLTQSPDSLAVSLGERAT INCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGQPPKLLIYGASTLTSGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQA EDVAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN

	NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 107)	NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 106)
h4A11. v2	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 107)	DAQLTQSPSSLSASVGDRVTI TCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGKPPKLLIYGASTLTSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCAGGYSGSSDKYA FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 108)
h4A11. v3	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 109)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 106)
h4A11. v4	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 109)	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 108)

h4A11.v5	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 107)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATL SCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGQPPRLLIYGASTLTSGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 110)
h4A11.v6	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 107)	DAVLTQTPLSSPVTLGQPASI SCQSSQSVYNNNYLSWFQQ RPGQPPRLLIYGASTLTSGVP DRFSGSGAGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAGGYSGSSDK YAFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 111)
h4A11.v7	與 v3 相同 (SEQ ID NO: 109)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11.v7.1	QQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSSY TVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRFTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)

	WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 112)	
h4A11. v7.2	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSSQVSLKLSSVTAADTAV YFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 113)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11. v7.3	QQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSSY TVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRFTISKDSSQVSLKLSSVTAADTAVY FCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY GSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11. v7.4	與 v7.3 相同 (SEQ ID NO: 114)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGQPPRLLIYGASTLTSGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI

		FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)
h4A11. v7.5	與 v7.3 相同 (SEQ ID NO: 114)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATL SCQSSQSVYNNNYLSWYQQ KPGQPPRLLIYGASTLTSGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)
h4A11. v7.6	與 v7.3 相同 (SEQ ID NO: 114)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATL SCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGQAPRLLIYGASTLTSGVP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 117)
h4A11. v7.7	與 v7.3 相同 (SEQ ID NO: 114)	EAVLTQSPGTLSLSPGERATL SCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGQPPRLLIYGASTLTSGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE

		VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 118)
h4A11.v7.8	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 119)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11.v7.9	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWIRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRFTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 120)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11.v7.10	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRVTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)

	AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 121)	
h4A11. v7.11	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISVDSSKNQVSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 122)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11. v7.12	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)

	DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 123)	
h4A11. v7.13	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSSKNQFSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 124)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11. v7.14	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGPG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 125)	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)
h4A11. v7.15	EQQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWVRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYA SWANGRFTISKDSSKNQVSLKLSSVTAADT AVYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	與 v5 相同 (SEQ ID NO: 110)

	AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 126)	
h4A11. v7.16	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWIRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 127)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATL SCQSSQSVYNNNYLSWFQQ KPGQAPRLLIYGASTLTSGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCAGGYSGSSDKY AFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 186)
h4A11. v7.17	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWIRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTA VYYCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD	與 v7.16 相同 (SEQ ID NO: 186)

	KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 128)	
h4A11. v7.18	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWIRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTA VYFCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 129)	與 v7.16 相同 (SEQ ID NO: 186)
h4A11. v7.19	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVTGFSLSS YTVNWIRQPAGKGLEWIGYISYGGSAYYAS WANGRVTISKDTSQVSLKLSSVTAADTAVY FCARHMQVGGAPTGSMAAFDPWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK (SEQ ID NO: 130)	與 v7.16 相同 (SEQ ID NO: 186)
h4A11. v8	與 v7.3 相同 (SEQ ID NO: 114)	與 v6 相同 (SEQ ID NO: 111)

【0793】 實例 9：6F12 (抗-TGFβ2) 之人類化

【0794】 材料與方法：

【0795】***藉由 BIAcore 量測抗體親和力***

【0796】使用 SPR 量測利用 BIAcore™-T200 儀器對所有人源化 4A11 抗體實施結合親和力測定，如上文在實例 6 (2A11 Ab 實例) 中所闡述。

【0797】**基於細胞之 HEKBlue TGFβ 阻斷分析**

【0798】如上文在實例 6 中所闡述來實施基於細胞之 HEKBlue TGFβ3 阻斷分析。

【0799】結果：

【0800】***6F12 人類化步驟 1：人類框架中之大鼠 6F12 CDR 移植***

【0801】單株抗體 6F12 為人源化的，如下文所闡述。殘基號為根據 Kabat 等人之*上述文獻*。

【0802】首先比對大鼠 6F12 (r6F12) 抗體之可變區與所有人類種系。將兩個輕鏈人類種系 (IGKV1-5、IGKV3-15) 及兩個重鏈人類種系 (IGHV2-26、IGHV4-59) 分別鑑定為用於移植 r6F12 輕鏈及重鏈超變區 (CDR) 之最接近受體框架。具體而言，將 r6F12 輕鏈可變域 (VL) 之位置 24-34 (L1)、50-56 (L2) 及 89-97 (L3) 移植至 IGKV1-5 及 IGKV3-15 中。將 r6F12 重鏈可變域 (VH) 之位置 26-35 (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3) 分別移植至 IGHV2-26 及 IGHV4-59 中。

【0803】另外，藉由改組不同移植受體框架來生成以下總共 4 種人源化變體：藉由 IGKV1-5 及 IGHV2-26 生成人源化 6F12 形式 1 (h6F12.v1)；藉由 IGKV1-5 及 IGHV4-59 生成人源化 6F12 形式 2 (h6F12.v2)；藉由 IGKV3-15 及 IGHV2-26 生成人源化 6F12 形式 3 (h6F12.v3)；藉由 IGKV3-15 及 IGHV4-59 生成人源化 6F12 形式 4 (h6F12.v4)。除移植於上述最接近受體框架上之 CDR 外，對於輕鏈框架而言，h6F12.v1 及 h6F12.v2 使用相同 IGKV1-5 受體框架，保留 r6F12 之 VL 中框架 II 中之位置 43 及框架 III 中之位置 66、69、71 及 87 處的大鼠殘基；h6F12.v3 及 h6F12.v4 使用相同 IGKV3-15 受體框架，保留

r6F12 之 VL 中框架 II 中之位置 43 及框架 III 中之位置 58、66、69、71 及 87 處的大鼠殘基。對於重鏈框架而言，h6F12.v1 及 h6F12.v3 使用相同 IGHV2-26 受體框架，保留 r6F12 之 VH 中框架 II 中之位置 37、48 及 49 及框架 IV 中之位置 105 處的大鼠殘基；h6F12.v2 及 h6F12.v4 使用相同 IGHV4-59 受體框架，保留 r6F12 之 VH 中框架 II 之位置 37 及 48、框架 III 中之位置 67、71 及 78 及框架 IV 中之位置 105 處的大鼠殘基。發現所有該等殘基皆為用作「標」區之框架殘基的一部分，該標區可調節 CDR 結構且微調抗原擬合。例如參見 Foote 及 Winter, J. Mol. Biol. 224: 487-499 (1992)。該等 CDR 定義包括藉由以下各項所定義之位置：序列超變性 (Wu, T. T. 及 Kabat, E. A. (1970))、結構位置 (Chothia, C. 及 Lesk, A. M. (1987)) 及抗原抗體接觸參與性 (MacCallum 等人，J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))。

【0804】 對所有 4 種人源化 6F12 變體進一步實施 BIAcore 以測定人類 TGFβ 同功型結合親和力且實施基於細胞之 HEKBlue 分析以評估人類 TGFβ 同功型阻斷功效。在 BIAcore 分析中，儘管所有 4 種人源化 6F12 變體皆顯示與親代 r6F12 相當之選擇性及類似的人類 TGFβ2 結合，但結合親和力超出儀器偵測限值，且因此結果不能用於測定進行使用之變體。有趣的是，在基於細胞之 HEKBlu 功效分析中，結果指示，所有變體之人類 TGFβ2 阻斷皆下降約 2.5-5 倍，h6F12.v3 除外 (表 21)。

表 21：6F12 人類化步驟 1 變體表徵匯總

6F12 人源化變體	人類框架	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)		
		TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
r6F12	-	> 5000	≤0.5	> 5000	> 200	0.004	> 200
h6F12.v1	$K_{1-5}H_{2-26}$	> 5000	≤0.5	> 5000	> 200	0.02	> 200
h6F12.v2	$K_{1-5}H_{4-59}$	> 5000	≤0.5	> 5000	> 200	0.01	> 200
h6F12.v3	$K_{3-15}H_{2-26}$	> 5000	≤0.5	> 5000	> 200	0.005	> 200

h6F12.v4	$K_{3-15}H_{4-59}$	> 5000	≤0.5	> 5000	> 200	0.02	> 200

【0805】 ***6F12 人類化步驟 2：h6F12.v1 框架精修***

【0806】 在人源化 6F12 框架精修中，藉由使用來自種系序列之相應人類殘基取代 h6F12.v1 之游標區處的每一大鼠殘基來生成其他人源化 6F12 變體。因儀器限制並不藉由 BIAcore 評估每一變體，但藉由基於細胞之 HEKBlue 分析進行評估以測定人類 TGFβ 同功型阻斷功效。

【0807】 該等框架精修變體為 h6F12.v1.1 (VL: S43A)、h6F12.v1.2 (VL: E66G)、h6F12.v1.3 (VL: P69T)、h6F12.v1.4 (VL: Y71F)、h6F12.v1.5 (VL: F87Y)、h6F12.v1.6 (VH: V37I)、h6F12.v1.7 (VH: M48L)、h6F12.v1.8 (VH: G49A) 及 h6F12.v1.9 (VH: P105R)。大部分變體在功效分析中之表現與親代 h6F12.v1 類似或略有改善，只是對 h6F12.v1.6 (VH: V37I) 及 h6F12.v1.9 (VH: P105R) 具有重大影響，其中 TGFβ2 阻斷下降約 5-8 倍。以下兩種變體具有較小影響：h6F12.v1.5 (VL: F87Y) 及 h6F12.v1.8 (VH: G49A)，其中 TGFβ2 阻斷分別下降 2 倍及下降 4 倍(表 22)。總而言之，經測定，h6F12.v1 之游標區處之所有大鼠殘基皆可經人類種系殘基代替，VH 之框架 II 中之主要位置 37 及框架 IV 中之位置 105 以及 VL 之框架 III 中之次要位置 87 及 VH 之框架 II 中之位置 49 除外。

表 22：6F12 人類化步驟 2 變體表徵匯總

h6F12.v1 變體	人類框架	框架突變	HEKBlue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)		
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
大鼠 6F12	-	-	> 200	0.004	> 200
h6F12.v1	$K_{1-5}H_{2-26}$	-	> 200	0.02	> 200
h6F12.v1.1	$K_{1-5}H_{2-26}$	LC:S43A	> 200	0.02	> 200
h6F12.v1.2	$K_{1-5}H_{2-26}$	LC:E66G	> 200	0.02	> 200
h6F12.v1.3	$K_{1-5}H_{2-26}$	LC: P69T	> 200	0.01	> 200
h6F12.v1.4	$K_{1-5}H_{2-26}$	LC: Y71F	> 200	0.02	> 200
h6F12.v1.5	$K_{1-5}H_{2-26}$	LC: F87Y	> 200	0.04	> 200

h6F12.v1.6	$K_{1-5}H_{2-26}$	HC: V37I	> 200	0.11	> 200
h6F12.v1.7	$K_{1-5}H_{2-26}$	HC: M48L	> 200	0.03	> 200
h6F12.v1.8	$K_{1-5}H_{2-26}$	HC: G49A	> 200	0.08	> 200
h6F12.v1.9	$K_{1-5}H_{2-26}$	HC: P105R	> 200	0.16	> 200

【0808】 6F12 變體之序列提供於下文之表 23 及表 24 中，且序列比對顯示於圖 22、圖 23、及圖 24中。

表 23：人類化 6F12 變體之重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列

	VH	**VL**
h6F12.v1	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLTTYNVHWVRQPPGKALEWMGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDPVPNKWHFDFWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQPDDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 131)
h6F12.v1.1	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQPDDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 133)
h6F12.v1.2	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSGSGPEYTLTISSLQPDDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 134)
h6F12.v1.3	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGTEYTLTISSLQPDDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 135)
h6F12.v1.4	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEFTLTISSLQPDDFATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 136)
h6F12.v1.5	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASEDIYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYTLT

		ISSLQPDDFATYYCQQHHAYPFTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 137)
h6F12. v1.6	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGF SLTTYNVHWIRQPPGKALEWMGLIW NTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYYCARDPVPNK WHFDFWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 138)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 131)
h6F12. v1.7	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGF SLTTYNVHWVRQPPGKALEWLGLIW NTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYYCARDPVPNK WHFDFWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 139)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 131)
h6F12. v1.8	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGF SLTTYNVHWVRQPPGKALEWMALIW NTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYYCARDPVPNK WHFDFWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 140)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 131)
h6F12. v1.9	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTVSGF SLTTYNVHWVRQPPGKALEWMGLIW NTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQV VLTMTNMDPVDTATYYCARDPVPNK WHFDFWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO: 141)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 131)
h6F12. v2	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGF SLTTYNVHWVRQPPGKGLEWMGLIW NTGGTRYNSALKSRLTISKDTSKSQV SLKLSSVTAADTAVYYCARDPVPNK WHFDFWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 142)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 131)
h6F12. v3	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 132)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLA SEDIYSNLAWYQQKPGQSPRLLIY DARSLQDGVPARFSGSESGPEYTL TISSLQSEDFAVYFCQQHHAYPFTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 143)
h6F12. v4	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 142)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLA SEDIYSNLAWYQQKPGQSPRLLIY

		DARSLQDGVPARFSGSESGPEYTL TISSLQSEDFAVYFCQQHHAYPFTF GQGTKVEIK (SEQ ID NO: 144)

表 24: 人源化 6F12 變體之完整重鏈及輕鏈序列

	完整 H 鏈	完整 L 鏈
h6F12.v1	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLTTYNVHWVRQPPGKALEW MGLIWNTGGTRYNSALKSRLTIS KDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARDPVPNKWHFDFWGPGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASED IYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQ DGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQPDDF ATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 145)
h6F12.v1.1	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASED IYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYDARSL QDGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQPDD FATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 147)
h6F12.v1.2	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASED IYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQ DGVPSRFSGSGSGPEYTLTISSLQPDDF ATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRT

		VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 148)
h6F12. v1.3	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASED IYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQ DGVPSRFSGSESGTEYTLTISSLQPDDF ATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 149)
h6F12. v1.4	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASED IYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQ DGVPSRFSGSESGPEFTLTISSLQPDDF ATYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 150)
h6F12. v1.5	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 146)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCLASED IYSNLAWYQQKPGKSPKLLIYDARSLQ DGVPSRFSGSESGPEYTLTISSLQPDDF ATYYCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 151)
h6F12. v1.6	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLTTYNVHWIRQPPGKALEW MGLIWNTGGTRYNSALKSRLTIS KDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARDPVPNKWHFDFWGPGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 145)

	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 152)	
h6F12. v1.7	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLTTYNVHWVRQPPGKALEW LGLIWNTGGTRYNSALKSRLTISK DTSKSQVVLTMTNMDPVDTATY YCARDPVPNKWHFDFWGPGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO: 153)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 145)
h6F12. v1.8	EVTLKESGPVLVKPTETLTLTCTV SGFSLTTYNVHWVRQPPGKALEW MALIWNTGGTRYNSALKSRLTIS KDTSKSQVVLTMTNMDPVDTAT YYCARDPVPNKWHFDFWGPGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 145)

	GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 154)	
h6F12. v1.9	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCL ASEDIYSNLAWYQQKPGKSPKLLI YDARSLQDGVPSRFSGSESGPEYT LTISSLQPDDFATYFCQQHHAYPF TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 155)	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 145)
h6F12. v2	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGFSLTTYNVHWVRQPPGKGLEW MGLIWNTGGTRYNSALKSRLTIS KDTSKSQVSLKLSSVTAADTAVY YCARDPVPNKWHFDFWGPGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 145)

	PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 156)	
h6F12.v3	與 v1 相同 (SEQ ID NO: 146)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLASEDIYSNLAWYQQKPGQSPRLLIYDARSLQDGVPARFSGSESGPEYTLTISSLQSEDFAVYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 157)
h6F12.v4	與 v2 相同 (SEQ ID NO: 156)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCLASEDIYSNLAWYQQKPGQSPRLLIYDARSLQDGVPARFSGSESGPEYTLTISSLQSEDFAVYFCQQHHAYPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 158)

【0809】 實例 10：同功型選擇性抗-TGFβ 抗體之結構表徵

【0810】 材料與方法

【0811】 自 CHO 細胞表現 Fab。自 Peprotech (Rocky Hill, NJ) 購買人類 TGFβ2 及 TGFβ3。將 Fab 及 TGFβ2/3 以 1:1.5 比率在冰上混合 30 分鐘，自 HiLoad Superdex S200 16/600 管柱 (GE healthcare life science) 在 25 mM Tris (pH7.5)、及 50 mM NaCl 中分離複合物。將樣本濃縮至 10 mg/ml 以供結晶。使用蒸氣擴散方法來生長晶體。將1 μl 蛋白質與 1 μl 母液在 500 μl 孔溶液中混合。使 2A10 TGFβ3 在 25% PEG 1000、及 0.1M Hepes (pH 7.5) 中結晶。使 4A11v2 / TGFβ2 複合物在 15% PEG 4000、及 0.1 M 二甲基胂酸鈉 (pH 6) 中結晶。使 4A11v7 及 TGFβ2 複合物在 30% PEG 1000、及 0.1M Tris (pH8.5) 中結晶。使用 20%甘油對晶體進行低溫保護並在資料收集之前冷凍於液氮中。

【0812】結果：

【0813】***2A10/β3***

【0814】在 2.5Å 下 解析 2A10v4 Fab (表現於 CHO 中)及成熟二聚體形式之人類 TGFβ3 (A301-S412，表現於*大腸桿菌*中，且購自 Peprotech (Rocky Hill, NJ)) 的晶體結構，其中精修統計學中之 R/Rfree 分別為 22.6% 及 27.1% (表 25)。

表 25: TGFβ3/2A10v4 結構之資料收集及精修統計學

	TGFβ3/2A10v4
資料收集	APS 24-IDC
空間群	I2
晶胞尺寸	
a, *b*, *c* (Å)	133.94, 47.20, 200.83
α, *β*, *γ* (°)	90, 101.68, 90
解析度 (Å)	49.17-2.50 (2.59-2.50)
R_{sym} 或 R_{merge}	0.109 (1.367)
$I/\sigma I$	11.0 (1.1)
完整度 (%)	99.3 (98.9)
冗餘度	5.6 (5.4)
CC1/2	0.996 (0.514)
精修	
解析度 (Å)	49.17-2.50
反射數 (總數/試驗數)	42938 2096
R_{work} / R_{free}	22.3/26.9%
原子數	
蛋白	7869
水	161
B 因子	
蛋白	62.6
水	47.8
均方根偏差	
鍵長 (Å)	0.010
鍵角 (°)	1.22

*圓括號中之值為針對具有最高解析度之外殼。

【0815】圖 25 中之結構顯示，每一 TGFβ3 二聚體與兩個 2A10 Fab 結合。2A10結合至 TGFβ3 之 β6/β7 髮夾區。2A10/TGFβ3 結構與結合至 TGFBR1 及 TGFBR2 之 TGFβ1 之結構的比較 (圖 26) (同樣參見 Radaev JBC 2011, PDB 3KFD) 指示，2A10 Fab 將立體阻斷 TGFBR2 (而非 TGFBR1) 結合 TGFβ3 之能力。因 TGFβ 與 TGFBR1 及 TGFBR2 之傳訊複合物已知會協同組裝 (TGFβ 首先結合至 TGFBR2，隨後募集 TGFBR1)，故預計阻斷 TGFBR2 結合即足以完全防止 R1/R2 傳訊受體結合至 TGFβ3。2A10 之結合模式不同於泛-TGFβ 抗體夫蘇木單抗，後者經由阻斷 TGFBR1 及 TGFBR2 結合之抗原決定位結合至所有 TGFβ 同功型 (PDB ID 4KV5、4KXZ、3EO1、3KFD)。

【0816】2A10 所結合之 TGFβ3 上抗原決定位展示於圖 28 及圖 29 中，且以所發現觸點之列表形式匯總於表 26 中。由 2A10 接觸之 TGFB3 殘基(在 5.0Å 內)為 R325、K331、W332、H334、E335、T387、I388、L389、Y391、V392、G393、R394、P396、K397、及 V398。如可自圖 28 看到，大部分抗原決定位為由 TGFβ3 之 β6 及 β7 鏈(包括 β 髮夾區)貢獻。此 β 髮夾含有 R394，該殘基與 2A10 具有最大數量之接觸(參見表 26) 且亦與 2A10 重鏈 CDR2 中之 Asp50 形成離子鹽橋。TGFβ3 抗原決定位自另一角度顯示於圖 29 中，該圖較佳地標註了 TGFβ3 中之 2A10 與 325-335 環之間的接觸。

表 26: TGFβ3 及抗-TGFβ3 mAb 2A10 上之接觸殘基

TGFβ3 胺基酸殘基	**輕鏈**	**重鏈**
R325		Y32
K331		D28
		S31
W332		Y53
H334	R50	P96
		G97

		G98
E335	F30	
	R50	
	N53	
T387	S28	
	R29	
	F30	
I388	F30	
L389	I27d	
	F30	
	L32	
Y391	L32	Y53
	H34	P96
	S91	G97
	W96	G98
V392		Y53
G393		V52
		Y53
R394	S91	G33
	S94	M34
	W96	S35
		D50
		I51
		V52
		Y58
		A95
		G97
P396	I27d	
	L32	
	S91	
	R92	
	E93	
K397	I27d	
V398	I27d	
	S28	
	F30	

【0817】2A10 互補位顯示於圖 30 中。重鏈及輕鏈二者皆向 TGFβ3 結合貢獻相對相等之表面積。約 885 Å2 之隱埋表面積 (BSA) 為由輕鏈貢獻，且約 805 Å2 之 BSA 為由重鏈貢獻，且在2A10 與 TGFβ3 之間的界面中總共約 1690Å2 (結構中之結合至二聚體之兩個 Fab 的平均值)。考慮到與 TGFβ3 上之延伸之 β6/β7 抗原決定位組合之抗體互補位的凹表面，所有 6 個 CDR 皆接觸 TGFβ3 (圖 30 及表 26)。TGFβ3 Arg394 (其與 2A10 重鏈中之 Asp50 形成關鍵接觸)幾乎完全隱埋於抗體互補位之中心中，從而接觸 2A10 輕鏈 CDR H3 及全部三個重鏈 CDR。延伸之 15 殘基輕鏈 CDR L1 對於與 β6/β7 鏈之相互作用作出主要貢獻，且較短之富甘胺酸 CDR H3 有助於產生使 β6/β7 髮夾接近且與 CDR H2 D50 相互作用的空間。該等獨特相互作用有助於闡釋以下事實：輕鏈 BSA 大於重鏈 BSA，此對於抗體抗原相互作用而言較不尋常。

【0818】對於該等同功型中之每一者，可以不同方式達成相對於 TGFβ1 及 TGFβ2 對 TGFβ3 之選擇性。對於人類 TGFβ1 而言，2A10 抗原決定位附近或之內之 TGFβ1 與 TGFβ3 之間存在三個胺基酸差異。該等殘基 T387P (意指該殘基為 TGFβ3 中之「T」(人類 TGFβ3 編號)及 TGFβ1 中之 P (TGFβ1 中之 P365))、L389V、及 T395K 表明，沿 β6 鏈之殘基 (T387P、L389V) 在 2A10 結合中發揮較大作用(圖 31)。在 TGFβ3 中，T395 並不與 2A10 在晶體結構中直接相互作用，因此此殘基變為離胺酸之效應並不明瞭。

【0819】對於 TGFβ2 而言，位於 2A10 抗原決定位之內或附近之 TGFβ2 與 TGFβ3 之間存在 4 個胺基酸變化。在該 4 個殘基 (R325K (意指該殘基為 TGFβ3 中之「R」及 TGFβ2 中之 K (人類 TGFβ3 編號)、V392I、R394K、V398I) 中，三個可破壞與 2A10 之有效接觸 (圖 32)。TGFβ3 R325 與重鏈殘基 Y32 形成氫鍵，此情形在變為離胺酸時將發生改變。在位置 V398 處變為異白胺酸可對 2A10 引入立體衝突。最重要的是，高度接觸性 R394 殘基之變化 (變

為 TGFβ2 中之離胺酸) 亦可以不利方式改變與 2A10 之相互作用化學。考慮到抗原決定位中之位置及保守變化性質，在位置 392 處使用異白胺酸取代纈胺酸預計不會對結合具有較大效應。總而言之，結合至 TGFβ3 之 2A10 之結構有力地指示 2A10 如何在 TGFβ 同功型之間達成高選擇性。

【0820】***4A11/TGFβ2***

【0821】 為較佳地理解人源化 4A11 純系之間之功能差異的原因，使用如上文針對 2A10 所述之方法解析結合至成熟形式之人類 TGFβ2 之兩種 4A11 形式 v2 及 v7 的結構。使 V2 及 v7 分別人源化成 VL1VH3 及 VL3VH4 框架。圖 33 顯示兩種結構。在 2.9Å 解析度下解析 4A11v2/TGFβ2 且統計學 R/Rfree 為 23/30%，而在 1.91Å 下解析 4A11v7/TGFβ2 且統計學 R/Rfree 為 20.5/24.4% (表 27)。每一 TGFβ2 二聚體與共用幾乎相同之抗原決定位之兩個 4A11 Fab 結合。儘管該等複合物之整體結構極為類似，但 4A11v7 在不同空間群中結晶且第二 Fab 與 TGFβ2 之結合肘角略有不同。

表 27：TGFβ2/4A11 結構之資料收集及精修統計學

	TGFβ2/4A11v2	**TGFβ2/4A11v7**
資料收集	ALS 5.0.2	APS 22ID
空間群	P2 21 21	P1
晶胞尺寸		
a, *b*, *c* (Å)	60.15, 103.48, 196.25	64.42, 85.11, 112.73
α, *β*, *γ* (°)	90, 90, 90	112.73, 99.15, 97.32
解析度 (Å)	49.06-2.90 (30.8-2.90)	82.97-1.91 (20.1-1.91)
R_{sym} 或 R_{merge}	0.075 (0.640)	0.073 (0.494)
$I / \sigma I$	11.6 (1.9)	8.5 (2.5)
完整度 (%)	98.8 (99.7)	90.5 (88.7)
冗餘度	4.0(4.3)	2.8 (2.9)
CC1/2	0.998 (0.663)	0.997 (0.877)
精修		
解析度 (Å)	45.95-2.90	82.97-1.91

反射數 (總數/試驗數)	27587 1335	161613 8036
R_{work} / R_{free}	25.6/29.5%	20.5/24.4%
原子數		
蛋白	7597	16444
水	-	708
B 因子		
蛋白	79.0	41.7
水	-	42.4
均方根偏差		
鍵長 (Å)	0.008	0.10
鍵角 (°)	1.05	1.19

*圓括號中之值為針對具有最高解析度之外殼。

【0822】4A11 抗原決定位發現於 TGFβ2 二聚體下側，其中兩個 Fab 結合至兩個相同抗原決定位，如針對對稱同源二聚體所預計(圖 34)。4A11 抗原決定位涵蓋一個 TGFβ2 單體中之 TGFβ2 殘基 V313、Q314、D315、R320、L322、Y323、R328、D329、F345、及 A347 以及第二 TGFβ2 單體中之 N368、T369、I370、N371、P372、E373、A374、S375、A376、及 S377 (圖 35 及表 28 及 29)。對於 4A11v2/TGFβ2 結構而言，約 1760Å2 之表面積被隱埋，且對於 4A11v7/TGFβ2 結構而言，約 1950Å2 之表面積被隱埋。4A11 抗原決定位位於 α 螺旋帽之中心(殘基 359-372)。在抗原決定位內，TGFβ1/2/3 之間存在顯著之序列保守性，但發現於 TGFβ1 (而非 TGFβ2/3) 中之一大差異在於在位置 373 處自麩胺酸變為甘胺酸 (人類 TGFβ2 編號) (圖 35)。此麩胺酸殘基位於 4A11 抗原決定位之中心處，且與 CDR-H1 T33 形成極性接觸。自麩胺酸變為甘胺酸將破壞此極性相互作用且去除大量側鏈引入性表面積。

表 28: TGFβ2 鏈 A 及 4A11 Mab 上之接觸殘基

TGFβ2 鏈 A	**4A11 輕鏈**	**4A11 重鏈**
V313		S28 S30 S31

Q314		S28 S30
D315		S28 L29 S30 S73
R320		S30
P321		Y53 G102 G103
L322		Y53 G103
Y323		G103 A104 P105
R328	Y30 N31	P105
D329	Y30	
F345		Y53 G54
A347		G54

表 29：TGFβ2 鏈 B 及 4A11 Mab 上之接觸殘基

TGFβ2 鏈 B	**輕鏈**	**重鏈**
N368	G96 K100	S56 Y58
T369	S95 G96 S97 K100	Y58
I370	Y30 Y94 S95 G96 K100	
N371	Y30 Y94	Y50

	S95 K100	
P372	A30 A34 G93 Y94 S95 K100 Y101	Y50
E373	Y101	T33 Y50 Y53 H98 Q100 V101 G102 G103 G107 S108
A374	K100	S52 Y53 G54 S56 Y58 S52
S375		Y53 G54 G55 S56 G54
A376		G55 S56 G55
S377		S56

【0823】如圖 34 中所顯示，4A11 抗原決定位遠離 TGFBR1/TGFBR2 結合位點，且任一 4A11 分子皆不立體競爭受體結合。而是，4A11 Fab 表現為誘發 TGFβ2 中之構形變化，從而使得兩個單體一起「捏合」若干度(圖 36)。結合

4A11 之 TGFβ2 與結合至 TGFBR1 及 TGFBR2 之 TGFβ3 的對比表明，至少一個 TGFβ2 單體之受體結合位點由該構形變化損壞(圖 37)。晶體結構中之該等明顯變化指示，4A11 使用別位機制藉由破壞一個或兩個受體結合位點的構形來抑制 TGFβ2/3 傳訊。重要的是，需要 4A11 IgG 分子之二價結合來誘發 TGFβ2/3 中之此構形變化，且由此抑制 TGFβ2/3 傳訊。不同於受體阻斷抗體，在阻斷 TGFβ 二聚體上之一個 R1/R2 受體結合位點可阻斷傳訊的情形下，4A11 之單臂結合不可能充分抑制傳訊。考慮到抗原決定位位置，全 4A11 IgG 分子之二價結合亦可立體防止結合 IgG 之 TGFβ2/3 分子足夠接近任何 TGFB 受體的膜。

【0824】在 4A11 之人類化過程中，應注意，諸多抗體框架序列導致抗體親和力與基於細胞之分析中之 IC_{50} 之間不相關。舉例而言，4A11v2 對 TGFβ2 具有皮莫耳親和力，但在基於細胞之分析中損失所有活性，而 4A11v7 與 v2 具有類似之活體外親和力，但在基於細胞之分析中保留極強效之活性。如先前所提及，V2 及 v7 分別人源化成具有顯著序列差異之 VL1VH3 及 VL3VH4 框架。由此更仔細地研究框架殘基可能如何影響 4A11 與 TGFβ2 二聚體形成二價複合物之能力(圖 38)。

【0825】4A11v2 及 v7 與 TGFβ2 之結構顯示，重鏈框架在結構中緊密靠近，且實際上相互作用以形成界面。彼等框架區內之殘基可由此影響 4A11 IgG 分子形成二價複合物之能力。此 HC/HC 框架界面之仔細檢驗表明，v2 框架殘基之界面包容性小於針對 v7 所見者(圖 39)。舉例而言，HC 位置 19 為 v2 中之精胺酸及 v7 中之絲胺酸，且 HC 位置 81 為 v2 中之麩醯胺酸及 v7 中之離胺酸。在 v2 中，R19 及 Q81 緊密靠近，從而形成看似熵不利之接觸，且並無穩定之極性相互作用。在 v7 中，S19 殘基為 K81 伸出空間且與 Ser79 形成 H 鍵。另外，v2 具有兩個不形成明顯有效接觸之龐大殘基 (Y79 及 N82a)。重要

的是，該等位置在 v7 中為較小殘基 (S79 及 S82a)，其可容許 HC 框架界面以較包容方式結合至一起。儘管 v7 中之該等 HC 框架接觸似乎並不特別互補，但其包容性(較小程度不利)似乎大於兩條 v2 重鏈之間的框架接觸。該等相互作用似乎不利，此乃因空間龐大且隱埋較大撓性側鏈具有潛在熵損失。

【0826】 對 v2 及 v7 結構中之 HC/HC 框架相互作用之隱埋表面積的計算表明，v7 HC/HC 接觸較為互補，從而進一步證實上述分析。在 4A11v2/TGFβ2 結構中，HC/HC 界面(鏈 D 及鏈 F) 隱埋大約 660Å2 之表面積。對於 4A11v7/TGFβ2 結構而言，在晶體之不對稱單元中存在兩種 2:2 複合物，且在兩組 HC/HC 框架相互作用之間，隱埋 1050 Å2 (鏈 D/F) 及 730Å2 (鏈 B/H)。兩種 2:2 複合物之間之此較大差異可能為藉由晶體堆積假像引起，但整體趨勢表明 v7 HC/HC 界面較大，從而表明接觸區域較為互補。在結晶實驗背景中亦重要的是應提及，蛋白質濃度極高 (>10 mg/mL) 且在彼等濃度下可克服非互補 HC/HC 框架相互作用之排斥效應且形成二價複合物。在基於較低濃度溶液之實驗 (例如基於細胞之分析或在活體內) 之背景中，由框架誘發之排斥效應可導致單價結合優於二價結合。

【0827】 該等框架差異之意義對於闡釋 4A11v2 對 v7 之基於細胞之活性的差異較為重要 (圖 40)。若處於低濃度下，則 v2 不能以二價方式結合至 TGFβ2/3 二聚體，此抗體將不在 TGFβ 中誘發阻斷第二受體位點及抑制傳訊所需之構形變化。對於 v7 而言，框架接觸允許二價結合至 TGFβ2/3 二聚體，且由此此抗體可誘發阻斷受體四聚體形成且由此可抑制傳訊之構形變化。此資料皆指示 4A11 抗體 對 TGFβ2/3 之別位抑制的新穎機制，該機制並不依賴於受體之空間阻斷(干擾)，而為需要至 TGFβ 二聚體之二價結合來阻斷傳訊。

【0828】 實例 11：與泛 TGFβ 1D11 抗體之安全性對比

【0829】在此實例中，以以下劑量每週三次 (TIW) 向 CD-1 小鼠投予 2A10 mAb (具有 2A10.v4 可變區與鼠類 IgG1 Fc 區之抗體)或泛-TGFβ 抗體 1D11 並持續 4 週(總共 12 個劑量)：0 (對照)、10 mg/kg 及 50 mg/kg I.P.TIW、及 50 mg/kg I.V.TIW，該等劑量為於由磷酸鹽緩衝鹽水組成之載體中。將雄性及雌性指派至使用所有劑量值之毒性組且在給藥期結束時 (第 29 天) 安排驗屍。自對照及 2A10/2A10v4 mAb 治療組 (n=9 隻雄性/組)中之其他小鼠收集用於毒性動力學評估之血液。評估準則包括下列參數：臨床觀察、體重、臨床病理學(血液學及臨床化學)、解剖病理學、及毒性動力學。

【0830】測定 AUC 暴露，且預計其會隨著劑量自 10 mg/kg 增至 50 mg/kg 大致以劑量比例性方式增加。

【0831】預計並無與 2A10 或 2A10.v4 相關之臨床觀察、體重效應、或臨床病理學變化，而預計在經 1D11 抗體治療之小鼠中具有指示毒性增加的該等相關臨床觀察、體重效應、或臨床病理學變化，例如組織學病灶、體重減輕、舌之非腫瘤性囊性上皮增生與發炎及牙齒發育不良以及牙齦及食管之上皮增生，如 Lonning 等人 (2011) Current Pharmaceutical Biotechnology, 12, 2176-2189 中所闡述。

【0832】實例 12：與抗-TGFβ1 選擇性抗體為安全性對比

【0833】在此實例中，以以下劑量每週三次 (TIW) 向 CD-1 小鼠各投予 2A10 mAb (具有融合至鼠類 IgG1 Fc 區之 2A10.v4 可變區之抗體)或抗-TGFβ1 抗體 CAT-192 (美替木單抗) (具有融合至鼠類 IgG1 Fc 之可變區) 並持續 4 週(總共 12 個劑量)：0 (對照)、10 mg/kg 及 50 mg/kg I.P.TIW、及 50 mg/kg I.V.TIW，該等劑量為於由磷酸鹽緩衝鹽水組成之載體中。將雄性及雌性指派至使用所有劑量值之毒性組且在給藥期結束時 (第 29 天) 安排驗屍。自對照及 2A10/2A10v4 mAb 治療組 (n=9 隻雄性/組)中之其他小鼠收集用於毒性動力學評

估之血液。評估準則包括下列參數：臨床觀察、體重、臨床病理學(血液學及臨床化學)、解剖病理學、及毒性動力學。

【0834】測定 AUC 暴露，且預計其會隨著劑量自 10 mg/kg 增至 50 mg/kg 大致以劑量比例性方式增加。

【0835】預計並無與 2A10 或 2A10.v4 相關之臨床觀察、體重效應、或臨床病理學變化，而預計在經 CAT-192 治療之小鼠中具有指示毒性增加之該等相關臨床觀察、體重效應、或臨床病理學變化，如 Denton *A&R* 56:323 (2007) 中所闡述。

【0836】實例 13：全長 TGFβ3 條件化培養基抑制活體外肺泡球形成

【0837】材料與方法

【0838】***肺細胞分離***

【0839】遵循先前之公開方案來分離肺細胞(參見 Rock 等人，2011 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America of America *108*, E1475-1483)。破壞組織且在肺膨脹之後收集單細胞，並在 37°C 使用蛋白酶溶液混合劑 (於 DMEM/F12 中之 5 U/ml 分散酶、450 U/ml I 型膠原蛋白酶、4 U/ml 彈性酶及 0.33 U/ml DNaseI) 消解 45 分鐘且頻繁攪動。然後藉由含有 10% 胎牛血清 (FBS, Invitrogen) 之 DMEM 洗滌細胞並再懸浮於 ACK 溶解緩衝液中 3 分鐘以溶解紅血球。在洗滌之後，藉由經純化大鼠抗小鼠 CD16/CD32 抗體(目錄號：553142；BD Biosciences) 阻斷細胞並使用 CD45 (目錄號：17-0451-82, eBioscience)、EpCAM (目錄號：11-5791-82, eBioscience) 之抗體進行染色。在 BD FACSAria Fusion 細胞分選儀 (BD Biosciences) 基於下列標記物來分選 AEC2 細胞：$CD45^-$；$EpCAM^+$；及 $tdTomato^+$。藉由 Flowjo 軟體分析資料。

【0840】***AEC 3-D 類器官培養***

【0841】藉由遵循先前之公開方案且在進行較小修改下來實施 AEC 類器官培養(參見 Barkauskas, 2013 JCI *123*, 3025-3036；Sun T 等人，2019, JCI Insight；Jun 18;5(14):e128674)。以 1:10 比率混合經分選 AEC2 細胞與人類基質細胞 NHLF (目錄號：CC-2512；Lonza Walkersville Inc. USA)。將細胞再懸浮於 MTEC/Plus 及低生長因子基質膠(目錄號：356231；BD Biosciences) 之預冷凍 1:1 混合培養基中。將 10^4 個 AEC2 細胞及 10^5 個 NHLF 細胞置於 24 孔 0.4-μm transwell insert (目錄號：3470; Costar) 中之 90μl混合培養基中。將 500 μl MTEC/Plus 培養基添加至下部室中。每隔一天更換培養基。在培養 12-14 天之後，藉由倒置螢光顯微鏡評估類器官。

【0842】***顯微術***

【0843】將整個類器官培養影像捕獲於 Nikon Ti-E Perfect Focus 倒置顯微鏡上。藉由使用電動載物台自多點採集自動拼接多個毗鄰圖框來生成大影像。藉由 ImageJ 軟體分析影像。

【0844】***分泌蛋白質體庫篩選***

【0845】分泌蛋白質體庫為在哺乳動物表現載體上表現個別人類 cDNA 之質體的集合體，其含有約 1,700 種編碼分泌蛋白之個別全長基因。為鑑定可涉及肺泡類器官系統中之 AEC 生物學的因子，首先將庫分成 96 個子庫，其中每一子庫含有約 10-20 種個別質體。藉由遵循製造商建議使用 Lipofectamine 2000 (目錄號：11668019, ThermoFisher) 將每一子庫質體池瞬時轉染至 293T 細胞中。兩天後收集條件化培養基，保持於 4℃ 直至用於肺泡球培養。在培養結束時鑑定陽性子庫。在第二輪篩選期間，生成來自每一陽性子庫中之個別質體的條件化培養基並進行試驗。最後鑑定負責類器官培養表型之陽性單一基因。

【0846】結果

【0847】藉由增殖及增生 2 型肺泡上皮細胞 (AEC2) 且隨後分化成 1 型肺泡上皮細胞 (AEC1) 來維持及修復肺泡上皮。為研究 AEC 生物學，採用 3-D 肺泡球類器官培養系統，其中在他莫昔芬誘發之後自 *Sftpc-CreER^{T2}; Rosa26R-tdTm* 小鼠分離原基分佈之 AEC2 並與肺纖維母細胞在基質膠中一起共培養。在約 14 天之後，形成衍生自個別 AEC2 之球狀體，其具有 AEC2 外層及含有自 AEC2 祖細胞分化之 AEC1 的內腔。此系統先前用於鑑定在肺泡修復期間作為 AEC2-AEC1 分化之調控因子的 TAZ (參見 Sun, T.等人 (2019).JCI Insight；Jun 18;5(14):e128674)。為鑑定影響肺泡上皮細胞增殖之潛在分泌因子，使用攜帶大約 1,700 種編碼分泌蛋白之個別人類基因的表現質體庫來實施篩選。將此質體庫瞬時轉染至 293T 細胞中(首先以池形式 (10-20 種個別質體/池)且隨後個別地)，在兩天後收穫條件化培養基，並將條件化培養基添加至肺泡球培養物中。來自經編碼全長 TGFβ3 之構築體轉染之細胞的條件化培養基完全抑制肺泡球形成。與之相比，儘管使用相同之轉染條件及表現載體，來自經全長 TGFβ1 轉染之細胞的條件化培養基並無效應。先前研究已顯示，TGFβ1 之受體結合域(「成熟」形式)可促進原代 2 型肺泡上皮細胞 (AEC2) 在活體外及活體內的細胞凋亡。實際上，重組成熟形式之 TGFβ1 或 TGFβ3 在該等實驗中抑制肺泡球形成。因此，在所用培養條件下，全長 LAP 相關 TGFβ1 為惰性的，但全長 LAP 相關 TGFβ3 為活性的，從而表明，「潛伏性」 TGFβ3 具有固有活性及/或其可由呈現於此培養系統中之獨特機制活化，該機制與針對 TGFβ1 所述不同。

【0848】實例 14：全長 TGFβ2 及 TGFβ3 可獨立於活體外整聯蛋白結合來激活 TGFβR 依賴性傳訊

【0849】因整聯蛋白結合為確立之 TGFβ1 活化機制且在肺泡球模型中觀察到 TGFβ1 及 TGFβ3 之差異性活性，故接下來尋求測定 TGFβ3 活化之整聯蛋白依賴性。使用 2 細胞*活體外*報告基因系統，其中將編碼全長 TGFβ1 或

TGFβ3 之表現載體與編碼 αv 及 β6 整聯蛋白之表現載體一起共轉染至 293T 細胞中，並與驅動 SMAD 依賴性啟動子元件下游之螢光素酶表現的報告基因細胞系(「MLEC」)一起共培養(參見 Abe 等人，1994；Anal Biochem, 216, 276-284)。儘管全長 TGFβ1 需要共表現 αvβ6 整聯蛋白以誘發報告基因活性，但發現全長 TGFβ3 穩定地誘發報告基因活性而無需共轉染 αv及 β6 整聯蛋白構築體。共表現 αvβ6 會進一步增加全長 TGFβ3 依賴性報告基因活性，且此進一步增加藉由使 TGFβ3 之 LAP 中之 RGD 整聯蛋白結合基序突變成 RGE 來減弱(圖 41)。

【0850】 與來自上述肺泡球實驗之所觀察效應一致，來自經全長 TGFβ3 (而非 TGFβ1) 轉染之細胞之上清液穩定地誘發報告基因活性(圖 42)。使用來自全長 TGFβ2 轉染細胞之上清液觀察到類似報告基因誘發；因 TGFβ2 缺乏 RGD 基序(圖 1)，故其活化可能為整聯蛋白獨立性(圖 42)。在酸化步驟(其中自潛伏複合物釋放 TGFβ 之受體結合域)之後，該三個上清液之總 TGFβ 活性相當(圖 42)。為排除該等效應對所用報告基因細胞系具有特異性之可能性，分別作為替代 TGFβ 報告基因及轉染受體細胞系來評估 HEK-Blue (InvivoGen) 及 SCOS-7 細胞。在兩種情形下觀察到 TGFβ2 及/或 TGFβ3 之高「固有」活性(圖 43A 及圖 43B)。

【0851】 在潛伏性 TGFβ1 之整聯蛋白 αvβ6 調介之活化期間，需要細胞骨架張力來傳遞力。為降低其他細胞骨架依賴性整聯蛋白活性之可能關聯性，使用細胞鬆弛素 D 處理此培養系統以抑制肌動蛋白聚合，從而減少 TGFβ1 及 TGFβ3 之整聯蛋白 αvβ6 調介的活化。然而，TGFβ3 之「固有」活性保持不受影響(圖 44)，從而表明此活性為整聯蛋白獨立性。

【0852】 在高爾基體 (Golgi apparatus) 中，TGFβ1 之前肽(前 TGFβ1) 由弗林蛋白酶以蛋白水解方式裂解，從而形成 SLC。此蛋白水解消解對於生成功能

性 TGFβ1 至關重要。所有三種 TGFβ 同功型皆具有保守弗林蛋白酶裂解位點(RKKR 或 RHRR，圖 1)。為評估在該系統中此蛋白酶裂解對於 TGFβ2/3 活性之需求，使每一 TGFβ 同功型中之弗林蛋白酶裂解位點發生突變。經突變全長 TGFβ2 及 β3 完全損失其固有活性(圖 45)。因此，如同 TGFβ1，TGFβ2/3 活性需要弗林蛋白酶裂解，但 SLC 之細胞外活化機制不同。為評估「固有」TGFβ2 及 TGFβ3 活性之動力學，在使用轉染上清液處理之後於正常人類肺纖維母細胞 (NHLF) 中評估磷酸-SMAD2，且觀察到與經重組 TGFβ 受體結合域處理之細胞類似的動力學，其中 pSMAD2 峰值出現於刺激之後約 1 h (圖 46)。

【0853】 為降低存在於經轉染細胞之條件化培養基中之其他因子可有助於 TGFβ2 及 TGFβ3 活化的可能性，生成重組全長 TGFβ 同功型。為改善表現及穩定性且促進純化，使人類 IgG1 (「Fc」) 之恆定域在框內 N-末端融合至每一同功型 (Fc-FL-TGFβ1、2、及 3)。與在條件化培養基中觀察之效應一致，經純化重組 Fc-FL-TGFβ1 並不激活 MLEC 中之報告基因活性。然而，Fc-FL-TGFβ2 及 Fc-FL-TGFβ3 穩定地誘發報告基因活性(圖 47)，該等報告基因活性抑制由其各別同功型特異性抗體抑制(圖 48)。

【0854】 先前研究顯示，來自 TGFβ1 之重組 LAP (LAP1)可在活體外及活體內強烈抑制 TGFβ1、2、及 3 的受體結合域(可能藉由將其重構成 SLC)。儘管 TGFβ 同功型之受體結合域高度同源，但 LAP 域較為不同(圖 49)。因此，假設來自 TGFβ1、2、及 3 之 LAP (分別為 LAP1、LAP2 及 LAP3) 可具有差異性抑制能力。生成人類 IgG1 與人類 LAP1、2、及 3 (Fc-LAP1、Fc-LAP2、及 Fc-LAP3) 之重組 N-末端融合蛋白。針對每一 Fc-LAP 觀察到在實質上不同之中和能力。與使用條件化培養基及重組全長 TGFβ 蛋白之觀察一致，Fc-LAP1 抑制全部三種 TGFβ 同功型之受體結合域的功效大於 Fc-LAP2 或 Fc-LAP3 (圖 50A、50B 及 50C 及圖 51)。總而言之，該等資料顯示，LAP1、2、及 3 抑制

TGFβ 活性之相對功效不同且可闡釋針對 TGFβ1 觀察不到之全長 TGFβ2 及 TGFβ3 的「固有」活性。

【0855】總而言之，該等資料顯示，FL-TGFβ2 及 TGFβ3 可具有不同於 TGFβ1 之活化機制及界限。儘管 FL-TGFβ1 可由 αvβ6 整聯蛋白之異位表現來活化且 FL-TGFβ3 之活性可由 αvβ6 整聯蛋白結合來增加，但 FL-TGFβ2 及 FL-TGFβ3 二者似乎皆具有「固有」活性且/或由尚未鑑定之機制活化。LAP1、LAP2、及 LAP3 之生物化學抑制功效不同，其中 LAP1 針對每一受體結合同功型之生物化學 IC50 低於 LAP2 及 LAP3 幾個數量級。考慮到潛伏性 TGFβ1 之活化界限遠高於潛伏性 TGFβ2 或 TGFβ3，故該等機制觀察表明，TGFβ2 及 TGFβ3 基因表現較TGFβ1 基因表現更可能反映其在組織中之活性。

【0856】TGFβ1、TGF2、及 TGF3 之受體結合域高度同源，且具有 83-90% 之胺基酸類似性。全部三種同功型之二聚體受體結合域皆結合至 TGFβR1 及 TGFβR2 之異源二聚體受體複合物對；該四聚體受體複合物然後經由 TGFβR1 (亦稱為 ALK5) 之受體酪胺酸激酶 (RTK) 活性激活細胞內傳訊。在規範 TGFβR 傳訊中，ALK5 使 SMAD2 及 SMAD3 磷酸化，後兩者然後與 SMAD4 締合，易位至細胞核中，且引導基因轉錄。其他非-SMAD 依賴性傳訊路徑(例如 MAP 激酶、AKT、JAK-STAT、及 NFκB)可在某些背景中活化於 TGFβR 下游 (Derynck, 2019 Science signaling *12*)。生物化學及結構研究已顯示，TGFβ-TGFβR 傳訊複合物之組裝具有細微的同功型特異性差異：TGFβ1 及 TGFβ3 較強烈地結合至 TGFβR2 且在與 TGFβR2 複合時僅與 TGFβR1 形成強相互作用，而 TGFβ2 僅較弱地結合至 TGFβR1 及 TGFβR2，且親合力可驅動完全複合物形成 (Radaev, 2010, JBC *285*, 14806-14814)。TGFβ1 及 TGFβ2 以促進結合至 TGFβR1 及 TGFβR2 之「閉合」結構結晶，而 TGFβ3 可採用呈晶體形式之類似「閉合」或低序「開放」結構，此可使得配體-受體複合物之組裝親合力

有所不同。另外，TGFβR3 (β聚醣，一種非傳訊受體)可促進 TGFβ2 結合至 TGFβR1/2 複合物，但似乎並不在 TGFβ1 或 TGFβ3 受體結合中發揮類似作用 (del Re, 2004 JBC *279*, 22765-22772)。本文所證實之 4A11 別位抑制機制的結構分析表明，結合至 TGFβ2 或 TGFβ3 二聚體之二價抗體以阻止同時結合至兩阻受體異源二聚體之形式來約束 TGFβ (圖 7)。最後，儘管傳訊複合物之組裝具有該等差異，但 TGFβ1、2、及 3 之重組受體結合域皆能夠在基於細胞之活體外分析中誘發類似程度的 TGFβR 依賴性 SMAD 傳訊。因此，內源性 TGFβ 同功型之活體內活性之任何生物差異源於其表現模式及自 SLC 或 LLC 之釋放機制之差異的可能性大於其受體結合域差異。

【0857】 論述

【0858】 TGFβ1、2、及 3 之 LAP 域的同源性實質上小於受體結合域，其中僅具有 42-56% 之胺基酸類似性。所有三種同功型皆在 LAP 與受體結合域之間具有保守弗林蛋白酶裂解位點 (RKKR 或 RHRR)，且具有保守「緊固」序列 (YYAKE)。TGFβ1 及 TGFβ3 具有 RGD 整聯蛋白結合序列，但 TGFβ2 在該位點處具有 R-S 取代且尚未顯示經由整聯蛋白結合來活化。已針對 TGFβ1 來解析包括 LAP 及受體結合域之 SLC 的結構，但並未針對 TGFβ2 或 3 進行解析。與 TGFβR2 相互作用之 TGFβ1 之受體結合域的「指」區由「潛伏套索」屏蔽，該潛伏套索為 LAP 之 α1 螺旋與 α2 螺旋之間與緊固序列締合的環。在全部三種同功型中，LAP α1 螺旋之 C-末端序列高度保守，其中離胺酸殘基 (GQILSKL) 與 TGFβ1 之緊固體中之兩個保守酪胺酸 (**YY**AKE) 相互作用；另外，丙胺酸 (YYAKE) 與靠近 LAP 之 C-末端之 α5 螺旋中在三種同功型之間保守的精胺酸相互作用 (Shi 等人，2011; Nature *474*, 343-349)。

【0859】 三種 TGFβ LAP 同功型之潛伏套索顯示一定程度的序列多樣性，其中在 TGFβ1 中具有 6 個脯胺酸，在 TGFβ2 中具有 5 個脯胺酸，且在

TGFβ3 中具有 4 個脯胺酸，且 TGFβ2 及 TGFβ3 中之套索的長度分別較短於 TGFβ1 的 1 及 2 個殘基。三種同功型之間關於 RGD 整聯蛋白結合位點具有實質性序列差異：TGFβ2 具有不可能結合整聯蛋白之 SGD 序列，且在 β9 鏈與 β10 鏈之間長於 TGFβ1 9 個殘基；TGFβ3 具有 RGD 且在 β9 鏈與 β10 鏈之間長於 TGFβ1 3 個殘基；且 TGFβ2 及 TGFβ3 中之 β4 及 β5 鏈以及 β7 及 β8 鏈之間的環實質上長於 TGFβ1 中者。儘管尚未闡明該等區域之結構-功能關為，但其可有助於理解與 TGFβ1 相比 TGFβ2 及 TGFβ3 之 LAP 域的不同活化模式及/或抑制功效。雜合功能損失突變已闡述於與洛伊-迪茨症候群 (Loeys-Dietz syndrome) 有關之 *TGFB2* 及 *TGFB3* 基因之 LAP 域中的關鍵殘基中 (參見 Lindsay, 2012 Nature Genetics；*44*, 922-927；Bertoli-Avella, 2015 J Am Coll Cardiol *65*, 1324-1336；Schepers, 2018 Human Mutation *39*, 621-634)，該等殘基暗指兩種基因中之弗林蛋白酶裂解位點、TGFβ2 中之緊固體、及 TGFβ3 中之 RGD 整聯蛋白結合位點，從而表明該等保守基序對於 TGFβ2 及 TGFβ3 之至少一些功能較為重要。儘管在本文中顯示全長 TGFβ2 及 TGFβ3 攜帶「固有」活性，但此活性保持依賴於弗林蛋白酶裂解且在 TGFβ3 之情形下可由整聯蛋白結合予以增強。與 LAP 而非受體結合域賦予活化特異性之觀點一致，本文顯示，TGFβ1 之 LAP 可強力抑制全部三種同功型，而 TGFβ2 及 TGFβ3 之 LAP 的抑制性顯著較小。

【0860】實例 15：抗-TGFβ 同功型特異性抗體在 C57BL/6 小鼠中之藥物動力學

【0861】在 1 或 10 mg/kg 之單一靜脈內 (IV) 劑量或 10 mg/kg 之腹膜腔內 (IP) 劑量後，於雌性 C57BL/6 小鼠中表徵三種嵌合抗體 (6F2、2A10、及 4A11) 之藥物動力學 (PK)。所有三種抗體皆顯示有益 PK 特徵，且具有特徵在於較短分佈期及隨後之較長消除期的表觀雙相分佈。在 1 mg/kg 與 10 mg/kg 之間觀察

線性及劑量比例性 (C_{max}及 AUC (濃度-時間曲線下面積)) PK，其中所有小組中之清除率介於 3.5 mL/天/kg 至 4.9 mL/天/kg 之間。與以 10 mg/kg IV 投予之後的 AUC_{last}及 C_{max} 相比，在以 10 mg/kg 單一 IP 投予 6F2 及 4A11 後，AUC_{last} ≥97% 且 C_{max} 為約 50-60%。資料顯示於下文之**表 30** 中。

表 30：抗-TGFβ同功型特異性抗體在 C57BL/6 小鼠中之 PK

抗體	特異性	途徑	劑量 (mg/kg)	C_{max} (g/mL)	AUC_{last} (天*μg/mL)	CL (mL/天/kg)	$T_{1/2,\lambda z}$ (天)
6F12	TGFβ2	IV	1	23.3	104	4.89	10.2
		IV	10	273	1163	3.88	15.5
		IP	10	134	1197	3.58	17.5
2A10	TGFβ3	IV	10	305	1910	3.56	13.1
4A11	TGFβ2/3	IV	1	18.1	118	4.58	10.6
		IV	10	233	1486	4.16	9.2
		IP	10	133	1456	4.39	5.5

C_{max} =最大觀察濃度；AUC_{last} =自時間= 0 至最後可量測濃度之時間的血清濃度對時間曲線下面積；CL =清除率；$T_{1/2,\lambda z}$ =終末半衰期

【0862】實例 16：同功型選擇性抗-TGFβ2 及 TGFβ3 抗體在肺纖維化模型中之活體內活性

【0863】材料與方法

【0864】***肺基因體 DNA 分離及定量 PCR***

【0865】使用 DNeasy 血液/組織套組(目錄號：69506；Qiagen) 自小鼠全肺分離基因體 DNA。藉由 qPCR 使用 Taqman 拷貝數分析 (Applied Biosystems) 來量化TGFβ DNA 含量。將臨限循環值 (Ct) 正規化至內部參考 Tert (ΔCT)。藉由 2–ΔΔCT 方法計算基因體 DNA 含量。使用來自 Applied Biosystems 之下列 Taqman 分析：

Tgfb2 外顯子 3 (Mm00035180_cn)

Tgfb2 外顯子 6 (Mm00035822_cn)

Tgfb3 外顯子 3 (Mm00381025_cn)

Tgfb3 外顯子 6 (Mm00381036_cn)

及 Tert (4458373)。

【0866】 ***博來黴素誘發模型中之小鼠肺纖維化的組織學分析***

【0867】 整體包埋經福爾馬林固定之小鼠肺樣本 (5 個葉片) 且每一動物處理成 1 個載玻片，使用 H&E 或馬松氏三色染色劑 (Masson's Trichrome) 染色。或者，藉由免疫組織化學使用抗膠原蛋白 III 抗體 (目錄號：ab7778, Abcam) 來評估纖維化。根據下列準則對肺纖維化程度進行評分：

(A) 間質性纖維化模式–病灶數：0，未偵測到；1，≤ 10；2，≤ 15；3，> 15/所有切片，但有所不同；4，多病灶並生或局部擴展；5，擴散

(B)間質性纖維化—病灶大小：0，未偵測到；1，最大病灶≤約 2 個肺泡腔之面積；2，最大病灶≤約 4個肺泡腔之面積；3，並生(> 4 個顯著肺泡腔)；4，局部擴展(整個葉片之 60-90 %)；5，擴散(整個葉片之> 90%)；

(C)總分數：病灶數×病灶大小

【0868】 結果

【0869】 為評估抗-TGFβ2 (6F12) 及抗-TGFβ3(2A10) 抗體之活體內抗纖維生成效應，預防性治療小鼠並在博來黴素投予之後第 14 天於彼等基因表現之達到峰值時檢驗肺中之 TGFβ 誘發的基因表現。在使用任一抗體治療之小鼠中，Serpine1、Fn1、及 Col1a1 表現皆顯著減少 (圖 53A 及 53B)。抗體 4A11 強力抑制 TGFβ2 及 TGFβ3 同功型二者之活體外活性(上文之表 30)。在活體內，與 6F12 及 2A10 之組合相比，4A11 治療會減少第 24 天之新膠原蛋白累積 (圖 53C)。對 4A11 實施劑量滴定且在每週三次或一次之 10 mg/kg 劑量下觀察到相當的療效，但在 3 mg/kg/週下之療效則不同 (圖 53C)。第 24 天之肺病理學檢驗顯示，高劑量 4A11 治療組中之疾病分數及膠原累積顯著小於對照組 (圖 53D

及 53E)。總而言之，該等資料顯示，使用 TGFβ2 及 TGFβ3 之中和抗體進行治療可減少活體內肺纖維化。

【0870】實例 17：TGFβ2 及 TGFβ3 有助於肝纖維化

【0871】材料與方法

【0872】***CCl4 模型***

【0873】每週三次向 8-10 週齡雄性 C57BL/6J 小鼠 (Jackson West) 經腹膜腔內注射 0.5ml/kg 體重之四氯化碳 (Sigma-Aldrich,#319961，以 1:6 v/v 稀釋於玉米油中)或玉米油 (Sigma-Aldrich) 且持續 6 週。每週三次使小鼠接受 10 mg/kg 之抗-TGFb2/3 (4A11)-mIgG2a-LALAPG 抗體或對照(抗-gp120-mIgG2a-DANA) 且持續 6 週。在最終 CCl_4 注射之後 72 小時將動物處死且收集全肝及血清以供組織學及分子分析。

【0874】***小鼠組織之 RNA 分離及定量 RT-PCR***

【0875】分離全小鼠肺(博來黴素研究)或小鼠肝葉 (CCl_4 研究)。使用 gentleMACS解離器 (Miltenyi Biotec) 處理組織以供組織均質化。使用 RNeasy 微型套組(目錄號：74106；Qiagen) 自組織均質物提取 RNA。藉由 RT-qPCR 使用 Taqman RNA-to-C_T 1-Step 套組(目錄號：4392938; Applied Biosystems) 量化基因表現量。在 QuantStudio 6 Flex 即時 PCR 系統 (ThermoFisher) 運行反應。將臨限循環值 (Ct) 正規化至管家基因 GAPDH (ΔCT)。藉由 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法計算相對基因表現量。

【0876】使用來自Applied Biosystems 之下列 Taqman 基因表現分析套組：

Serpine (Mm00435858_m1)

Fn1 (Mm01256744_m1)

Col1a1 (Mm00801666_g1)

Col3a1 (Mm01254476_m1)

Tgfb1 (Mm01178820_m1)

Tgfb2 (Mm00436955_m1)

Tgfb3 (Mm00436960_m1)

Gapdh 小鼠 (目錄號：4352661)。

【0877】***CCl4 模型中之小鼠肝纖維化之組織學分析***

【0878】處理經福爾馬林固定之小鼠肝樣本。對於每一動物而言，使用 H&E 將一個切片染色且使用三色染色劑將一個切片染色。在不瞭解組身份下，基於先前之公開方法針對結構破壞程度及纖維化程度對病灶進行評分 (Zhao 等人，2008 Pathol Int *58*, 580-588)。

【0879】結果

【0880】為將上文實例 16 之觀察擴展至肺纖維化之外，自比較輕度纖維化與晚期纖維化之公開資料組 (GSE49541, (Murphy 等人，2013 Gastroenterology 145, 1076-1087；Moylan等人，2014 Hepatology 59, 471-482)) 評估人類 NAFLD/NASH 患者樣本中之 TGFβ 同功型基因表現。類似於 IPF 肺組織，*TGFB1* 之表現量在各疾病嚴重程度之間為相當的，而 *TGFB2* 及 *TGFB3* 在較晚期纖維化疾病患者之肝中顯著增加 (圖 54A)。在四氯化碳 (CCl_4) 誘發之小鼠肝損傷及纖維化模型中，在 CCl_4 攻擊 6 週之後觀察到 *Tgfb2*及 *Tgfb3* (而非 *Tgfb1*) 表現的上調(圖 54B)。抗-TGFβ2/3 抗體 (4A11) 治療會顯著減少 CCl_4 攻擊小鼠中之膠原蛋白基因表現及組織學疾病分數 (圖 54C 及 54D)。組織學檢驗顯示，與對照相比，4A11 治療組中之纖維化適度減少。總而言之，該等資料表明，TGFβ2 及 TGFβ3 抑制可減少活體內肝纖維化。

【0881】實例 18：TGFβ2 及 TGFβ3 阻斷並不促進結腸炎模型中之與泛抗-TGFβ 阻斷有關之增強的免疫反應

【0882】材料與方法

【0883】向 8-10 週齡 C57BL/6 小鼠 (Envigo) 經口接種 0.2ml $1X10^9$ cfu/ml 肝螺桿菌 (Helicobacter Hepaticus) 懸浮液連續兩天。每週使用 1mg/小鼠之抗-IL10R 抗體(目錄號：BE0050, BioXCell) 治療小鼠以誘發結腸炎。為試驗抗-TGFβ 抗體之效應，每週三次使小鼠接受 10 mg/kg 之泛抗-TGFβ (1D11)、抗-TGFβ2/3 (4A11) 或對照抗體直至研究結束。在第 24 天對動物實施安樂死，且分離小鼠腸，稱重並按指示繼續使用。

【0884】藉由遵循製造商建議(目錄號：130-097-410, Miltenyi) 自盲腸及近端結腸分離小鼠之腸固有層。測定總細胞數且使用針對 CD3e (目錄號：553064, BD Biosciences)、CD4 (目錄號：553729, BD Biosciences)、CD8 (目錄號：553036, BD Biosciences)、CD11b (目錄號：553312, BD Biosciences)、Ly6G (目錄號：551460, BD Biosciences)、Ly6C (目錄號：1760-09, Southern Biotech) 之抗體將細胞染色。藉由 Flowjo 軟體分析資料。

【0885】圖 56D 提供在每一組 (3-5/組)中之剩餘小鼠之固有層中的免疫細胞數量，如藉由流式細胞術使用其表面標記物所測定：T 細胞 (CD3+；CD4+或 CD8+)；顆粒球 (「Gra」，CD11b+；Ly6G+)；單核球 (「mono」，CD11b+；Ly6C+)。*$P < 0.05$, **$P < 0.01$, NS, $P>0.05$，此為根據單因子 ANOVA 與鄧奈特氏試驗。資料代表平均值 ± SEM。為清楚起見，統計欄未在實驗組之間缺乏標稱顯著差異之圖形中顯示。

【0886】結果

【0887】TGFβ 傳訊在免疫反應之調控中發揮關鍵作用。關於 TGFβ 傳訊之基因或藥理學阻斷的先前研究顯示，在多個器官中發生過度發炎及白血球浸潤，從而產生嚴重不良毒性 (M. J. Anderton 等人，Toxicol Pathol **39**, 916-924 (2011)；M. S. Mitra 等人，Tox Sci, **175**, 24-34 (2020)；J. C. Marie 等人，

Immunity **25**, 441-454 (2006)；M. O. Li 等人，*Immunity* **25**, 455-471 (2006)。為評估 TGFβ2 及 TGFβ3 阻斷對全身性免疫反應之貢獻，採用經*肝螺桿菌*感染之 IL-10R 阻斷結腸炎模型 (圖 56A)。通常使用此模型來評估免疫反應失調與腸微生物區系 (人類發炎性腸病 (IBD) 之兩個主要組成部分) 之關聯 (M. C. Kullberg 等人，*Infection and immunity* **66**, 5157-5166 (1998)；M. C. Kullberg 等人，*Infection and immunity* **69**, 4232-4241 (2001)；M. C. Kullberg 等人，, *JEM* **203**, 2485-2494 (2006))。與先前發現一致，使用抗 IL10R 抗體治療之經*肝螺桿菌*感染之小鼠發生結腸炎。使用泛-抗-TGFβ 抗體 (1D11) 進行治療會促進發炎增加，如藉由結腸重量增加、發炎性細胞介素表現、及免疫細胞浸潤所證實(圖 56B-56D)。使用保留 TGFβ1 之抗-TGFβ2/3 抗體 (4A11) 治療之小鼠並不展現關於彼等參數之發炎增加。該等結果表明，選擇性 TGFβ2/3 阻斷不會誘發如使用泛-TGFβ 阻斷所觀察之毒性發炎性反應。

****

【0888】儘管為了清楚理解起見，藉由圖示和實例的方式對上述發明進行了詳細描述，但是這些描述和實例不應被解釋為限製本發明的範圍。本文引用的所有專利和科學文獻的公開內容均以引用的方式明確納入其全部內容。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 （GENENTECH, INC.）

<120> 同功型選擇性抗-TGF-β 抗體及其使用方法

<130> P35791-WO

<140> TW 110109833
<141> 2021-03-18

<150> US 63/044,478
<151> 2020-06-26

<150> US 62/991,806
<151> 2020-03-19

<160> 188

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 390
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Pro Pro Ser Gly Leu Arg Leu Leu Pro Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1               5                  10                  15


Trp Leu Leu Val Leu Thr Pro Gly Arg Pro Ala Ala Gly Leu Ser Thr
            20                  25                  30


Cys Lys Thr Ile Asp Met Glu Leu Val Lys Arg Lys Arg Ile Glu Ala
        35                  40                  45


Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Ala Ser Pro Pro Ser
    50                  55                  60


Gln Gly Glu Val Pro Pro Gly Pro Leu Pro Glu Ala Val Leu Ala Leu
65                  70                  75                  80


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

Pro Glu Pro Glu Ala Asp Tyr Tyr Ala Lys Glu Val Thr Arg Val Leu
100 105 110

Met Val Glu Thr His Asn Glu Ile Tyr Asp Lys Phe Lys Gln Ser Thr
115 120 125

His Ser Ile Tyr Met Phe Phe Asn Thr Ser Glu Leu Arg Glu Ala Val
130 135 140

Pro Glu Pro Val Leu Leu Ser Arg Ala Glu Leu Arg Leu Leu Arg Leu
145 150 155 160

Lys Leu Lys Val Glu Gln His Val Glu Leu Tyr Gln Lys Tyr Ser Asn
165 170 175

Asn Ser Trp Arg Tyr Leu Ser Asn Arg Leu Leu Ala Pro Ser Asp Ser
180 185 190

Pro Glu Trp Leu Ser Phe Asp Val Thr Gly Val Val Arg Gln Trp Leu
195 200 205

Ser Arg Gly Gly Glu Ile Glu Gly Phe Arg Leu Ser Ala His Cys Ser
210 215 220

Cys Asp Ser Arg Asp Asn Thr Leu Gln Val Asp Ile Asn Gly Phe Thr
225 230 235 240

Thr Gly Arg Arg Gly Asp Leu Ala Thr Ile His Gly Met Asn Arg Pro
245 250 255

Phe Leu Leu Leu Met Ala Thr Pro Leu Glu Arg Ala Gln His Leu Gln
260 265 270

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp Thr Asn Tyr Cys Phe Ser Ser
275 280 285

Thr Glu Lys Asn Cys Cys Val Arg Gln Leu Tyr Ile Asp Phe Arg Lys
290 295 300

Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His Glu Pro Lys Gly Tyr His Ala Asn
305 310 315 320

Phe Cys Leu Gly Pro Cys Pro Tyr Ile Trp Ser Leu Asp Thr Gln Tyr
325 330 335

Ser Lys Val Leu Ala Leu Tyr Asn Gln His Asn Pro Gly Ala Ser Ala
340 345 350

Ala Pro Cys Cys Val Pro Gln Ala Leu Glu Pro Leu Pro Ile Val Tyr
355 360 365

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

Arg Ser Cys Lys Cys Ser
385 390

<210> 2
<211> 414
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Met His Tyr Cys Val Leu Ser Ala Phe Leu Ile Leu His Leu Val Thr
1 5 10 15

Val Ala Leu Ser Leu Ser Thr Cys Ser Thr Leu Asp Met Asp Gln Phe
20 25 30

Met Arg Lys Arg Ile Glu Ala Ile Arg Gly Gln Ile Leu Ser Lys Leu
35 40 45

Lys Leu Thr Ser Pro Pro Glu Asp Tyr Pro Glu Pro Glu Glu Val Pro
50 55 60

```
Pro Glu Val Ile Ser Ile Tyr Asn Ser Thr Arg Asp Leu Leu Gln Glu
65                  70                  75                  80

Lys Ala Ser Arg Arg Ala Ala Ala Cys Glu Arg Glu Arg Ser Asp Glu
                85                  90                  95

Glu Tyr Tyr Ala Lys Glu Val Tyr Lys Ile Asp Met Pro Pro Phe Phe
            100                 105                 110

Pro Ser Glu Asn Ala Ile Pro Pro Thr Phe Tyr Arg Pro Tyr Phe Arg
        115                 120                 125

Ile Val Arg Phe Asp Val Ser Ala Met Glu Lys Asn Ala Ser Asn Leu
    130                 135                 140

Val Lys Ala Glu Phe Arg Val Phe Arg Leu Gln Asn Pro Lys Ala Arg
145                 150                 155                 160

Val Pro Glu Gln Arg Ile Glu Leu Tyr Gln Ile Leu Lys Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Leu Thr Ser Pro Thr Gln Arg Tyr Ile Asp Ser Lys Val Val Lys Thr
            180                 185                 190

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

Glu Trp Leu His His Lys Asp Arg Asn Leu Gly Phe Lys Ile Ser Leu
    210                 215                 220

His Cys Pro Cys Cys Thr Phe Val Pro Ser Asn Asn Tyr Ile Ile Pro
225                 230                 235                 240

Asn Lys Ser Glu Glu Leu Glu Ala Arg Phe Ala Gly Ile Asp Gly Thr
                245                 250                 255

Ser Thr Tyr Thr Ser Gly Asp Gln Lys Thr Ile Lys Ser Thr Arg Lys
            260                 265                 270
```

Lys Asn Ser Gly Lys Thr Pro His Leu Leu Leu Met Leu Leu Pro Ser
275 280 285

Tyr Arg Leu Glu Ser Gln Gln Thr Asn Arg Arg Lys Lys Arg Ala Leu
290 295 300

Asp Ala Ala Tyr Cys Phe Arg Asn Val Gln Asp Asn Cys Cys Leu Arg
305 310 315 320

Pro Leu Tyr Ile Asp Phe Lys Arg Asp Leu Gly Trp Lys Trp Ile His
325 330 335

Glu Pro Lys Gly Tyr Asn Ala Asn Phe Cys Ala Gly Ala Cys Pro Tyr
340 345 350

Leu Trp Ser Ser Asp Thr Gln His Ser Arg Val Leu Ser Leu Tyr Asn
355 360 365

Thr Ile Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Ser Gln Asp
370 375 380

Leu Glu Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Ile Gly Lys Thr Pro Lys Ile
385 390 395 400

Glu Gln Leu Ser Asn Met Ile Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
405 410

<210> 3
<211> 412
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Met Lys Met His Leu Gln Arg Ala Leu Val Val Leu Ala Leu Leu Asn
1 5 10 15

Phe Ala Thr Val Ser Leu Ser Leu Ser Thr Cys Thr Thr Leu Asp Phe
20 25 30

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

Ser Lys Leu Arg Leu Thr Ser Pro Pro Glu Pro Thr Val Met Thr His
50 55 60

Val Pro Tyr Gln Val Leu Ala Leu Tyr Asn Ser Thr Arg Glu Leu Leu
65 70 75 80

Glu Glu Met His Gly Glu Arg Glu Glu Gly Cys Thr Gln Glu Asn Thr
85 90 95

Glu Ser Glu Tyr Tyr Ala Lys Glu Ile His Lys Phe Asp Met Ile Gln
100 105 110

Gly Leu Ala Glu His Asn Glu Leu Ala Val Cys Pro Lys Gly Ile Thr
115 120 125

Ser Lys Val Phe Arg Phe Asn Val Ser Ser Val Glu Lys Asn Arg Thr
130 135 140

Asn Leu Phe Arg Ala Glu Phe Arg Val Leu Arg Val Pro Asn Pro Ser
145 150 155 160

Ser Lys Arg Asn Glu Gln Arg Ile Glu Leu Phe Gln Ile Leu Arg Pro
165 170 175

Asp Glu His Ile Ala Lys Gln Arg Tyr Ile Gly Gly Lys Asn Leu Pro
180 185 190

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

Arg Glu Trp Leu Leu Arg Arg Glu Ser Asn Leu Gly Leu Glu Ile Ser
210 215 220

Ile His Cys Pro Cys His Thr Phe Gln Pro Asn Gly Asp Ile Leu Glu
225 230 235 240

Asn Ile His Glu Val Met Glu Ile Lys Phe Lys Gly Val Asp Asn Glu
245 250 255

Asp Asp His Gly Arg Gly Asp Leu Gly Arg Leu Lys Lys Gln Lys Asp
260 265 270

His His Asn Pro His Leu Ile Leu Met Met Ile Pro Pro His Arg Leu
275 280 285

Asp Asn Pro Gly Gln Gly Gly Gln Arg Lys Lys Arg Ala Leu Asp Thr
290 295 300

Asn Tyr Cys Phe Arg Asn Leu Glu Glu Asn Cys Cys Val Arg Pro Leu
305 310 315 320

Tyr Ile Asp Phe Arg Gln Asp Leu Gly Trp Lys Trp Val His Glu Pro
325 330 335

Lys Gly Tyr Tyr Ala Asn Phe Cys Ser Gly Pro Cys Pro Tyr Leu Arg
340 345 350

Ser Ala Asp Thr Thr His Ser Thr Val Leu Gly Leu Tyr Asn Thr Leu
355 360 365

Asn Pro Glu Ala Ser Ala Ser Pro Cys Cys Val Pro Gln Asp Leu Glu
370 375 380

Pro Leu Thr Ile Leu Tyr Tyr Val Gly Arg Thr Pro Lys Val Glu Gln
385 390 395 400

Leu Ser Asn Met Val Val Lys Ser Cys Lys Cys Ser
405 410

<210> 4
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 4
Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 5
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 5
Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 6
Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 7
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Ser Arg Phe Asn Leu Met His
1 5 10 15

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 8
Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 9
Gln His Ser Arg Glu Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 10
Ser Tyr Thr Val Asn
1 5

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 11
Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
1 5 10 15

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 12
His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp
1 5 10 15

Pro

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

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 13
Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 14
Gly Ala Ser Thr Leu Thr Ser
1 5

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

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

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 16
Thr Tyr Asn Val His
1 5

<210> 17
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 17
Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 18
Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 19
Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 20
Asp Ala Arg Ser Leu Gln Asp
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 21
Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 22
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 22
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
50 55 60

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

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

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

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Val Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 24
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 25
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 25
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 26
Ala Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

<210> 27
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 27
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
20 25 30

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

Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
50 55 60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Met
85 90 95

Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 217

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 28

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

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

Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
        35                  40                  45

Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
    50                  55                  60

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

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

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala
            100                 105                 110

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

Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
145                 150                 155                 160

Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
                165                 170                 175
```

Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
180 185 190

Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
195 200 205

Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 29
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 29
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
245 250 255

Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
260 265 270

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
275 280 285

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
290 295 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 30
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 30

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 31
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 31
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser
180 185 190

Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser
195 200 205

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser
245 250 255

Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp
260 265 270

Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr
275 280 285

Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val
290 295 300

Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu
305 310 315 320

Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Gly Ala Pro Ile Glu Arg
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val
340 345 350

Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr
355 360 365

Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr
370 375 380

Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys
405 410 415

Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu
420 425 430

Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 32
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

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

Gly Thr Val Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Gly Asp Pro Val Ala Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ala Ala Asp
115 120 125

Gln Val Ala Thr Gly Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr
130 135 140

Phe Pro Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr
145 150 155 160

Thr Gly Ile Glu Asn Ser Lys Thr Pro Gln Asn Ser Ala Asp Cys Thr
165 170 175

Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser
180 185 190

His Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val
195 200 205

Gln Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
210 215

<210> 33
<211> 445

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 33

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
            20                  25                  30

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

Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
    50                  55                  60

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

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Met
                85                  90                  95

Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp
            100                 105                 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gln Pro Lys Ala Pro
        115                 120                 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Cys Gly Asp Thr Pro Ser Ser Thr
    130                 135                 140

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Leu Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Thr Trp Asn Ser Gly Thr Leu Thr Asn Gly Val Arg Thr Phe Pro
                165                 170                 175
```

Ser Val Arg Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Ser
180 185 190

Val Thr Ser Ser Ser Gln Pro Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala
195 200 205

Thr Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Ala Pro Ser Thr Cys Ser Lys
210 215 220

Pro Thr Cys Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Asp Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Thr Trp Tyr Ile Asn Asn Glu Gln Val Arg Thr Ala Arg Pro Pro
275 280 285

Leu Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu
290 295 300

Pro Ile Ala His Gln Asp Trp Leu Arg Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val His Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Arg Gly Gln Pro Leu Glu Pro Lys Val Tyr Thr Met Gly Pro Pro
340 345 350

Arg Glu Glu Leu Ser Ser Arg Ser Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Asn
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Lys Asn Gly Lys
370 375 380

Ala Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Ala Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Leu Tyr Asn Lys Leu Ser Val Pro Thr Ser Glu Trp Gln
405 410 415

Arg Gly Asp Val Phe Thr Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 34
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 34
Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Ser Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 35
Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 36
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 36
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro
35 40 45

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

<210> 37
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro
35 40 45

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

<210> 39
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 39
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro
35 40 45

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

<210> 40
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 40
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

<210> 41
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 41
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro
35 40 45

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

<210> 42
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 45
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 46
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 47
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 48

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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 49
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 50
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 51
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 52
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 53
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 54
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

<210> 55
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 55
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 56
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 57
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 58

```
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro
        35                  40                  45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160
```

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 59
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 59
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 60
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 60

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

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

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro
        35                  40                  45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
```

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 61
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 61
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro
35 40 45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 62
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 63
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 63

```
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
            20                  25                  30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gln Pro
        35                  40                  45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190
```

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 64
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 64
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 65
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 65
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 66
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 67
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 67
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 68
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 68
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 69
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 69
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Asn Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 70
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 70
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 71
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 71

```
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205
```

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 72
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 72
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 73
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 73

```
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 74
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 74
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 75
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 75

```
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
            20                  25                  30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 76
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 76
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 77
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 77
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 78
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 78
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 Gln Ser Val Ser Ile Ser
20 25 30

Arg Phe Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 79
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 79
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 Asp Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Cys Thr Val Ala Pro Gly Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 80
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 80

Asp	Ala	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	Gln	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asn	Asn
			20					25					30		

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

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

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

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

Ser	Ser	Asp	Lys	Tyr	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 81
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 81
Glu Gln 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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

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

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 82
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 82
Asp Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 83
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 83
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 84
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 84
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
35 40 45

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 85
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 85

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
        35                  40                  45

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

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

Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
                85                  90                  95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 86
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 86

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

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
20 25 30

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

Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
65 70 75 80

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

His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp
100 105 110

Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 87
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His
85 90 95

Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 88
Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
1 5 10 15

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
20 25 30

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

Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
50 55 60

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

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Met
85 90 95

Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 89
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 89
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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
35 40 45

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 90
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 90
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 91
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 91
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 92
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 92
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
35 40 45

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 93
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 94
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 94
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 95
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 95
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 96
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 96
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 97
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 97
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 98
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 98
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 99
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 99
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 100
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 100
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 101
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 101
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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 102
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 102
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 103
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 103
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 104
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 104
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 105
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 105
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His
85 90 95

Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 106
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 106
Asp Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 107
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 107
Glu Gln 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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

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

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 108
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 108

```
Asp Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 109
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 109
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 110
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 110

```
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
        35                  40                  45

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190
```

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 111
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 111
Asp Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
35 40 45

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

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

Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Ser Gly
85 90 95

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 112
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 112
Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
1 5 10 15

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
20 25 30

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

Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
65 70 75 80

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

His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp
100 105 110

Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 113
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 113

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
    50                  55                  60

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

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His
                85                  90                  95

Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
            100                 105                 110

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
```

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 114
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 114
Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
1 5 10 15

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
20 25 30

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

```
Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn Gly
    50                  55                  60

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

Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Met
                85                  90                  95

Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro Trp
            100                 105                 110

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

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

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
                165                 170                 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
            180                 185                 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
        195                 200                 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
    210                 215                 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225                 230                 235                 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
                245                 250                 255
```

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 115
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 115
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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
35 40 45

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 116
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 116
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 117
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 117
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 118
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 118

```
Glu Ala 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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
            20                  25                  30

Asn Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu
        35                  40                  45

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 119
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 119
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 120
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 120

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
    50                  55                  60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
```

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 121
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 121
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 122
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 122

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
    50                  55                  60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
```

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 123
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 123
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 124
<211> 455

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 124

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
    50                  55                  60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
```

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 125
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 125
Glu Gln Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 126
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 126

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
    50                  55                  60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
```

```
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225                 230                 235                 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
                245                 250                 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
            260                 265                 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
        275                 280                 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
        355                 360                 365
```

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 127
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 127
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 128
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 128

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
    50                  55                  60

Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
            100                 105                 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
```

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 129
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 129
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

Gly Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg His Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe
100 105 110

Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 130
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 130
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Tyr Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
50 55 60

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

Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His
85 90 95

Met Gln Val Gly Gly Ala Pro Thr Gly Ser Met Ala Ala Phe Asp Pro
100 105 110

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

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 131
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 132
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 132
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 133
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 134
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 134
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 135
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 136
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 137
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 138
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 138
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 139
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 140
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 141
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 141
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Arg Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 142
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 143
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 144
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 144
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 145
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 145
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 146
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 146

```
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65                  70                  75                  80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
            100                 105                 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 147
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 147
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 148
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 148

```
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 149
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 149
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 150
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 150
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 151
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 151

```
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 152
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 152
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 153
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 153
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 154
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 154
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 Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Ala Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 155
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 155
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 Leu Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Asn
            20                  25                  30

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

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln His His Ala Tyr Pro Phe
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 156
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 156

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Leu Ile Trp Asn Thr Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Pro Val Pro Asn Lys Trp His Phe Asp Phe Trp Gly Pro Gly
            100                 105                 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160
```

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 157
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 157
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 158
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 158

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
```

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 159
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 159
Asp Ile Val Ser Lys Thr Tyr Gln Tyr Thr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 160
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 160
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Asp Gly Asn Tyr Ala Leu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 161
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 161
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 Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser 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 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 162
<211> 836
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162
Met Ile Pro Phe Leu Pro Met Phe Ser Leu Leu Leu Leu Leu Ile Val
1 5 10 15

Asn Pro Ile Asn Ala Asn Asn His Tyr Asp Lys Ile Leu Ala His Ser
20 25 30

Arg Ile Arg Gly Arg Asp Gln Gly Pro Asn Val Cys Ala Leu Gln Gln
35 40 45

Ile Leu Gly Thr Lys Lys Lys Tyr Phe Ser Thr Cys Lys Asn Trp Tyr
50 55 60

Lys Lys Ser Ile Cys Gly Gln Lys Thr Thr Val Leu Tyr Glu Cys Cys
65 70 75 80

Pro Gly Tyr Met Arg Met Glu Gly Met Lys Gly Cys Pro Ala Val Leu
85 90 95

Pro Ile Asp His Val Tyr Gly Thr Leu Gly Ile Val Gly Ala Thr Thr
100 105 110

Thr Gln Arg Tyr Ser Asp Ala Ser Lys Leu Arg Glu Glu Ile Glu Gly
115 120 125

Lys Gly Ser Phe Thr Tyr Phe Ala Pro Ser Asn Glu Ala Trp Asp Asn
130 135 140

```
Leu Asp Ser Asp Ile Arg Arg Gly Leu Glu Ser Asn Val Asn Val Glu
145                 150                 155                 160

Leu Leu Asn Ala Leu His Ser His Met Ile Asn Lys Arg Met Leu Thr
                165                 170                 175

Lys Asp Leu Lys Asn Gly Met Ile Ile Pro Ser Met Tyr Asn Asn Leu
            180                 185                 190

Gly Leu Phe Ile Asn His Tyr Pro Asn Gly Val Val Thr Val Asn Cys
        195                 200                 205

Ala Arg Ile Ile His Gly Asn Gln Ile Ala Thr Asn Gly Val Val His
    210                 215                 220

Val Ile Asp Arg Val Leu Thr Gln Ile Gly Thr Ser Ile Gln Asp Phe
225                 230                 235                 240

Ile Glu Ala Glu Asp Asp Leu Ser Ser Phe Arg Ala Ala Ala Ile Thr
                245                 250                 255

Ser Asp Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Asp Gly His Phe Thr Leu Phe
            260                 265                 270

Ala Pro Thr Asn Glu Ala Phe Glu Lys Leu Pro Arg Gly Val Leu Glu
        275                 280                 285

Arg Ile Met Gly Asp Lys Val Ala Ser Glu Ala Leu Met Lys Tyr His
    290                 295                 300

Ile Leu Asn Thr Leu Gln Cys Ser Glu Ser Ile Met Gly Gly Ala Val
305                 310                 315                 320

Phe Glu Thr Leu Glu Gly Asn Thr Ile Glu Ile Gly Cys Asp Gly Asp
                325                 330                 335

Ser Ile Thr Val Asn Gly Ile Lys Met Val Asn Lys Lys Asp Ile Val
            340                 345                 350
```

Thr Asn Asn Gly Val Ile His Leu Ile Asp Gln Val Leu Ile Pro Asp
355 360 365

Ser Ala Lys Gln Val Ile Glu Leu Ala Gly Lys Gln Gln Thr Thr Phe
370 375 380

Thr Asp Leu Val Ala Gln Leu Gly Leu Ala Ser Ala Leu Arg Pro Asp
385 390 395 400

Gly Glu Tyr Thr Leu Leu Ala Pro Val Asn Asn Ala Phe Ser Asp Asp
405 410 415

Thr Leu Ser Met Asp Gln Arg Leu Leu Lys Leu Ile Leu Gln Asn His
420 425 430

Ile Leu Lys Val Lys Val Gly Leu Asn Glu Leu Tyr Asn Gly Gln Ile
435 440 445

Leu Glu Thr Ile Gly Gly Lys Gln Leu Arg Val Phe Val Tyr Arg Thr
450 455 460

Ala Val Cys Ile Glu Asn Ser Cys Met Glu Lys Gly Ser Lys Gln Gly
465 470 475 480

Arg Asn Gly Ala Ile His Ile Phe Arg Glu Ile Ile Lys Pro Ala Glu
485 490 495

Lys Ser Leu His Glu Lys Leu Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ser Thr Phe
500 505 510

Leu Ser Leu Leu Glu Ala Ala Asp Leu Lys Glu Leu Leu Thr Gln Pro
515 520 525

Gly Asp Trp Thr Leu Phe Val Pro Thr Asn Asp Ala Phe Lys Gly Met
530 535 540

Thr Ser Glu Glu Lys Glu Ile Leu Ile Arg Asp Lys Asn Ala Leu Gln
545 550 555 560

Asn Ile Ile Leu Tyr His Leu Thr Pro Gly Val Phe Ile Gly Lys Gly
565 570 575

Phe Glu Pro Gly Val Thr Asn Ile Leu Lys Thr Thr Gln Gly Ser Lys
580 585 590

Ile Phe Leu Lys Glu Val Asn Asp Thr Leu Leu Val Asn Glu Leu Lys
595 600 605

Ser Lys Glu Ser Asp Ile Met Thr Thr Asn Gly Val Ile His Val Val
610 615 620

Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Ala Asp Thr Pro Val Gly Asn Asp Gln Leu
625 630 635 640

Leu Glu Ile Leu Asn Lys Leu Ile Lys Tyr Ile Gln Ile Lys Phe Val
645 650 655

Arg Gly Ser Thr Phe Lys Glu Ile Pro Val Thr Val Tyr Thr Thr Lys
660 665 670

Ile Ile Thr Lys Val Val Glu Pro Lys Ile Lys Val Ile Glu Gly Ser
675 680 685

Leu Gln Pro Ile Ile Lys Thr Glu Gly Pro Thr Leu Thr Lys Val Lys
690 695 700

Ile Glu Gly Glu Pro Glu Phe Arg Leu Ile Lys Glu Gly Glu Thr Ile
705 710 715 720

Thr Glu Val Ile His Gly Glu Pro Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Lys Ile
725 730 735

Ile Asp Gly Val Pro Val Glu Ile Thr Glu Lys Glu Thr Arg Glu Glu
740 745 750

Arg Ile Ile Thr Gly Pro Glu Ile Lys Tyr Thr Arg Ile Ser Thr Gly
755 760 765

Gly Gly Glu Thr Glu Glu Thr Leu Lys Lys Leu Leu Gln Glu Glu Val
770 775 780

Thr Lys Val Thr Lys Phe Ile Glu Gly Gly Asp Gly His Leu Phe Glu
785 790 795 800

Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Leu Gln Gly Asp Thr Pro Val Arg Lys
805 810 815

Leu Gln Ala Asn Lys Lys Val Gln Gly Ser Arg Arg Arg Leu Arg Glu
820 825 830

Gly Arg Ser Gln
835

<210> 163
<211> 757
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163
Met Val Pro Asp Thr Ala Cys Val Leu Leu Leu Thr Leu Ala Ala Leu
1 5 10 15

Gly Ala Ser Gly Gln Gly Gln Ser Pro Leu Gly Ser Asp Leu Gly Pro
20 25 30

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

Arg Glu Leu Leu Arg Gln Gln Val Arg Glu Ile Thr Phe Leu Lys Asn
50 55 60

Thr Val Met Glu Cys Asp Ala Cys Gly Met Gln Gln Ser Val Arg Thr
65 70 75 80

Gly Leu Pro Ser Val Arg Pro Leu Leu His Cys Ala Pro Gly Phe Cys
85 90 95

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

Pro Cys Pro Ala Gly Phe Thr Gly Asn Gly Ser His Cys Thr Asp Val
115 120 125

Asn Glu Cys Asn Ala His Pro Cys Phe Pro Arg Val Arg Cys Ile Asn
130 135 140

Thr Ser Pro Gly Phe Arg Cys Glu Ala Cys Pro Pro Gly Tyr Ser Gly
145 150 155 160

Pro Thr His Gln Gly Val Gly Leu Ala Phe Ala Lys Ala Asn Lys Gln
165 170 175

Val Cys Thr Asp Ile Asn Glu Cys Glu Thr Gly Gln His Asn Cys Val
180 185 190

Pro Asn Ser Val Cys Ile Asn Thr Arg Gly Ser Phe Gln Cys Gly Pro
195 200 205

Cys Gln Pro Gly Phe Val Gly Asp Gln Ala Ser Gly Cys Gln Arg Arg
210 215 220

Ala Gln Arg Phe Cys Pro Asp Gly Ser Pro Ser Glu Cys His Glu His
225 230 235 240

Ala Asp Cys Val Leu Glu Arg Asp Gly Ser Arg Ser Cys Val Cys Ala
245 250 255

Val Gly Trp Ala Gly Asn Gly Ile Leu Cys Gly Arg Asp Thr Asp Leu
260 265 270

Asp Gly Phe Pro Asp Glu Lys Leu Arg Cys Pro Glu Arg Gln Cys Arg
275 280 285

Lys Asp Asn Cys Val Thr Val Pro Asn Ser Gly Gln Glu Asp Val Asp
290 295 300

Arg Asp Gly Ile Gly Asp Ala Cys Asp Pro Asp Ala Asp Gly Asp Gly
305 310 315 320

Val Pro Asn Glu Lys Asp Asn Cys Pro Leu Val Arg Asn Pro Asp Gln
325 330 335

Arg Asn Thr Asp Glu Asp Lys Trp Gly Asp Ala Cys Asp Asn Cys Arg
340 345 350

Ser Gln Lys Asn Asp Asp Gln Lys Asp Thr Asp Gln Asp Gly Arg Gly
355 360 365

Asp Ala Cys Asp Asp Asp Ile Asp Gly Asp Arg Ile Arg Asn Gln Ala
370 375 380

Asp Asn Cys Pro Arg Val Pro Asn Ser Asp Gln Lys Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Asp Gly Ile Gly Asp Ala Cys Asp Asn Cys Pro Gln Lys Ser Asn Pro
405 410 415

Asp Gln Ala Asp Val Asp His Asp Phe Val Gly Asp Ala Cys Asp Ser
420 425 430

Asp Gln Asp Gln Asp Gly Asp Gly His Gln Asp Ser Arg Asp Asn Cys
435 440 445

Pro Thr Val Pro Asn Ser Ala Gln Glu Asp Ser Asp His Asp Gly Gln
450 455 460

Gly Asp Ala Cys Asp Asp Asp Asp Asp Asn Asp Gly Val Pro Asp Ser
465 470 475 480

Arg Asp Asn Cys Arg Leu Val Pro Asn Pro Gly Gln Glu Asp Ala Asp
485 490 495

Arg Asp Gly Val Gly Asp Val Cys Gln Asp Asp Phe Asp Ala Asp Lys
500 505 510

Val Val Asp Lys Ile Asp Val Cys Pro Glu Asn Ala Glu Val Thr Leu
515 520 525

Thr Asp Phe Arg Ala Phe Gln Thr Val Val Leu Asp Pro Glu Gly Asp
530 535 540

Ala Gln Ile Asp Pro Asn Trp Val Val Leu Asn Gln Gly Arg Glu Ile
545 550 555 560

Val Gln Thr Met Asn Ser Asp Pro Gly Leu Ala Val Gly Tyr Thr Ala
565 570 575

Phe Asn Gly Val Asp Phe Glu Gly Thr Phe His Val Asn Thr Val Thr
580 585 590

Asp Asp Asp Tyr Ala Gly Phe Ile Phe Gly Tyr Gln Asp Ser Ser Ser
595 600 605

Phe Tyr Val Val Met Trp Lys Gln Met Glu Gln Thr Tyr Trp Gln Ala
610 615 620

Asn Pro Phe Arg Ala Val Ala Glu Pro Gly Ile Gln Leu Lys Ala Val
625 630 635 640

Lys Ser Ser Thr Gly Pro Gly Glu Gln Leu Arg Asn Ala Leu Trp His
645 650 655

Thr Gly Asp Thr Glu Ser Gln Val Arg Leu Leu Trp Lys Asp Pro Arg
660 665 670

Asn Val Gly Trp Lys Asp Lys Lys Ser Tyr Arg Trp Phe Leu Gln His
675 680 685

Arg Pro Gln Val Gly Tyr Ile Arg Val Arg Phe Tyr Glu Gly Pro Glu
690 695 700

Leu Val Ala Asp Ser Asn Val Val Leu Asp Thr Thr Met Arg Gly Gly
705 710 715 720

Arg Leu Gly Val Phe Cys Phe Ser Gln Glu Asn Ile Ile Trp Ala Asn
725 730 735

Leu Arg Tyr Arg Cys Asn Asp Thr Ile Pro Glu Asp Tyr Glu Thr His
740 745 750

Gln Leu Arg Gln Ala
755

<210> 164
<211> 3713
<212> DNA
<213> 智人

<400> 164
gcactcggct gtgcggcggg gcaggcatgg gagccgcgcg ctctctcccg gcgcccacac 60

ctgtctgagc ggcgcagcga gccgcggccc gggcgggctg ctcggcgcgg aacagtgctc 120

ggcatggcag ggattccagg gctcctcttc cttctcttct ttctgctctg tgctgttggg 180

caagtgagcc cttacagtgc cccctggaaa cccacttggc ctgcataccg cctccctgtc 240

gtcttgcccc agtctaccct caatttagcc aagccagact ttggagccga agccaaatta 300

gaagtatctt cttcatgtgg accccagtgt cataagggaa ctccactgcc cacttacgaa 360

gaggccaagc aatatctgtc ttatgaaacg ctctatgcca atggcagccg cacagagacg 420

caggtgggca tctacatcct cagcagtagt ggagatgggg cccaacaccg agactcaggg 480

tcttcaggaa agtctcgaag gaagcggcag atttatggct atgacagcag gttcagcatt 540

tttgggaagg acttcctgct caactaccct ttctcaacat cagtgaagtt atccacgggc 600

tgcaccggca ccctggtggc agagaagcat gtcctcacag ctgcccactg catacacgat 660

ggaaaaacct atgtgaaagg aacccagaag cttcgagtgg gcttcctaaa gcccaagttt 720

aaagatggtg gtcgaggggc caacgactcc acttcagcca tgcccgagca gatgaaattt 780

cagtggatcc gggtgaaacg cacccatgtg cccaagggtt ggatcaaggg caatgccaat 840

gacatcggca tggattatga ttatgccctc ctggaactca aaaagcccca caagagaaaa 900

tttatgaaga ttggggtgag ccctcctgct aagcagctgc caggggggcag aattcacttc 960

tctggttatg acaatgaccg accaggcaat ttggtgtatc gcttctgtga cgtcaaagac 1020

gagacctatg acttgctcta ccagcaatgc gatgcccagc caggggccag cgggtctggg 1080

gtctatgtga ggatgtggaa gagacagcag cagaagtggg agcgaaaaat tattggcatt 1140

ttttcagggc accagtgggt ggacatgaat ggttccccac aggatttcaa cgtggctgtc 1200

agaatcactc ctctcaaata tgcccagatt tgctattgga ttaaaggaaa ctacctggat 1260

tgtagggagg ggtgacacag tgttccctcc tggcagcaat taagggtctt catgttctta 1320

ttttaggaga ggccaaattg ttttttgtca ttggcgtgca cacgtgtgtg tgtgtgtgtg 1380

tgtgtgtgta aggtgtctta taatctttta cctatttctt acaattgcaa gatgactggc 1440

tttactattt gaaaactggt ttgtgtatca tatcatatat catttaagca gtttgaaggc 1500

atacttttgc atagaaataa aaaaaatact gatttggggc aatgaggaat atttgacaat 1560

taagttaatc ttcacgtttt tgcaaacttt gatttttatt tcatctgaac ttgtttcaaa 1620

gatttatatt aaatatttgg catacaagag atatgaattc ttatatgtgt gcatgtgtgt 1680

tttcttctga gattcatctt ggtggtgggt ttttttgttt ttttaattca gtgcctgatc 1740

tttaatgctt ccataaggca gtgttcccat ttaggaactt tgacagcatt tgttaggcag 1800

aatattttgg atttggaggc atttgcatgg tagtctttga acagtaaaat gatgtgttga 1860

ctatactgat acacatatta aactatacct tatagtaaac cagtatccca agctgctttt 1920

agttccaaaa atagtttctt ttccaaaggt tgttgctcta ctttgtagga agtctttgca 1980

tatggccctc ccaactttaa agtcatacca gagtggccaa gagtgtttat cccaaccctt 2040

ccatttaaca ggatttcact cacatttctg gaactagcta tttttcagaa gacaataatc 2100

agggcttaat tagaacaggc tgtatttcct cccagcaaac agttgtggcc acactaaaaa 2160

caatcatagc attttacccc tggattatag cacatctcat gttttatcat ttggatggag 2220

taatttaaaa tgaattaaat tccagagaac aatggaagca ttgcctggca gatgtcacaa 2280

cagaataacc acttgtttgg agcctggcac agtcctccag cctgatcaaa aattattctg 2340

catagttttc agtgtgcttt ctgggagcta tgtacttctt caatttggaa acttttctct 2400

ctcatttata gtgaaaatac ttggaagtta ctttaagaaa accagtgtgg ccttttttccc 2460

tctagcttta aaagggccgc ttttgctgga atgctctagg ttatagataa acaattaggt 2520

ataatagcaa aaatgaaaat tggaagaatg caaaatggat cagaatcatg ccttccaata 2580

aaggccttta cacatgtttt atcaatatga ttatcaaatc acagcatata cagaaaagac 2640

ttggacttat tgtatgtttt tattttatgg ctctcggcct aagcacttct ttctaaatgt 2700

atcggagaaa aaatcaaatg gactacaagc acgtgtttgc tgtgcttgca ccccaggtaa 2760

acctgcattg tagcaatttg taaggatatt cagatggagc actgtcactt agacattctc 2820

tgggggattt tctgcttgtc tttcttgagc tttttggaag gataattctg ataaggcact 2880

caagaaacgt acaaccacag tgctttcttc aaatcatatg agaaatacta tgcatagcaa 2940

ggagatgcag agccgccagg aaaattctga gttccagcac aattttcttt ggaatctaac 3000

aggaatctag cctgaggaag aagggaggtc tccatttcta tgtctggtat ttgggggttt 3060

tgtttgtttt tgctttagct tggtgaaaaa aagttcactg aacaccaaga ccagaatgga 3120

ttttttttaaa aaaatagatg ttccttttgt gaagcacctt gattccttga ttttgatttt 3180

ttgcaaagtt agacaatggc acaaagtcaa aatgaaatca atgtttagtt cacaagtaga 3240

tgtaatttac taaagaatga tacacccata tgctatatac agcttaactc acagaactgt 3300

aaaagaaaat tataaaataa ttcaacatgt ccatcttttt agtgataata aaagaaagca 3360

tggtattaaa ctatcataga agtagacaga aaaagaaaaa aggactcatg gcattattaa 3420

tataattagt gctttacatg tgttagttat acatattaga agcatatttg cctagtaagg 3480

ctagtagaac cacatttccc aaagtgtgct ccttaaacac tcatgcctta tgattttcta 3540

ccaaaagtaa aaagggttgt attaagtcag aggaagatgc ctctccattt tccctctctt 3600

tatcagaggt tcacatgcct gtctgcacat taaaagctct gggaagacct gttgtaaagg 3660

gacaagttga ggttgtaaaa tctgcattta aataaacatc tttgatcaca aaa 3713

<210> 165
<211> 6817
<212> DNA
<213> 智人

<400> 165
gcagtcggga gccggccgtg gtggctccgt gcgtccgagc gtccgtccgc gccgtcggcc 60

atggccaagc gctccagggg ccccgggcgc cgctgcctgt tggcgctcgt gctgttctgc 120

gcctgggggga cgctggccgt ggtggcccag aagccgggcg cagggtgtcc gagccgctgc 180

ctgtgcttcc gcaccaccgt gcgctgcatg catctgctgc tggaggccgt gcccgccgtg 240

gcgccgcaga cctccatcct agatcttcgc tttaacagaa tcagagagat ccaacctggg 300

gcattcaggc ggctgaggaa cttgaacaca ttgcttctca ataataatca gatcaagagg 360

atacctagtg gagcatttga agacttggaa aatttaaaat atctctatct gtacaagaat 420

gagatccagt caattgacag gcaagcattt aagggacttg cctctctaga gcaactatac 480

ctgcacttta atcagataga aactttggac ccagattcgt tccagcatct cccgaagctc 540

gagaggctat ttttgcataa caaccggatt acacatttag ttccagggac atttaatcac 600

ttggaatcta tgaagagatt gcgactggac tcaaacacac ttcactgcga ctgtgaaatc 660

ctgtggttgg cggatttgct gaaaacctac gcggagtcgg ggaacgcgca ggcagcggcc 720

atctgtgaat atcccagacg catccaggga cgctcagtgg caaccatcac cccggaagag 780

ctgaactgtg aaaggccccg gatcacctcc gagccccagg acgcagatgt gacctcgggg 840

aacaccgtgt acttcacctg cagagccgaa ggcaacccca agcctgagat catctggctg 900

cgaaacaata atgagctgag catgaagaca gattcccgcc taaacttgct ggacgatggg 960

accctgatga tccagaacac acaggagaca gaccagggta tctaccagtg catggcaaag 1020

aacgtggccg gagaggtgaa gacgcaagag gtgaccctca ggtacttcgg gtctccagct 1080

cgacccactt ttgtaatcca gccacagaat acagaggtgc tggttgggga gagcgtcacg 1140

ctggagtgca gcgccacagg ccacccccgg ccgcggatct cctggacgag aggtgaccgc 1200

acacccttgc cagttgaccc gcgggtgaac atcacgcctt ctggcgggct ttacatacag 1260

aacgtcgtac agggggacag cggagagtat gcgtgctctg cgaccaacaa cattgacagc 1320

gtccatgcca ccgctttcat catcgtccag gctcttcctc agttcactgt gacgcctcag 1380

gacagagtcg ttattgaggg ccagaccgtg gatttccagt gtgaagccaa gggcaacccg 1440

ccgcccgtca tcgcctggac caagggaggg agccagctct ccgtggaccg gcggcacctg 1500

gtcctgtcat cgggaacact tagaatctct ggtgttgccc tccacgacca gggccagtac 1560

gaatgccagg ctgtcaacat catcggctcc cagaaggtcg tggcccacct gactgtgcag 1620

cccagagtca ccccagtgtt tgccagcatt cccagcgaca caacagtgga ggtgggcgcc 1680

aatgtgcagc tcccgtgcag ctcccagggc gagcccgagc cagccatcac ctggaacaag 1740

gatggggttc aggtgacaga aagtggaaaa tttcacatca gccctgaagg attcttgacc 1800

atcaatgacg ttggccctgc agacgcaggt cgctatgagt gtgtggcccg gaacaccatt 1860

gggtcggcct cggtgagcat ggtgctcagt gtgaatgttc ctgacgtcag tcgaaatgga 1920

gatccgtttg tagctacctc catcgtggaa gcgattgcga ctgttgacag agctataaac 1980

tcaacccgaa cacatttgtt tgacagccgt cctcgttctc caaatgattt gctggccttg 2040

ttccggtatc cgagggatcc ttacacagtt gaacaggcac gggcgggaga aatctttgaa 2100

cggacattgc agctcattca ggagcatgta cagcatggct tgatggtcga cctcaacgga 2160

acaagttacc actacaacga cctggtgtct ccacagtacc tgaacctcat cgcaaacctg 2220

tcgggctgta ccgcccaccg gcgcgtgaac aactgctcgg acatgtgctt ccaccagaag 2280

taccggacgc acgacggcac ctgtaacaac ctgcagcacc ccatgtgggg cgcctcgctg 2340

accgccttcg agcgcctgct gaaatccgtg tacgagaatg gcttcaacac ccctcggggc 2400

atcaaccccc accgactgta caacgggcac gcccttccca tgccgcgcct ggtgtccacc 2460

accctgatcg ggacggagac cgtcacaccc gacgagcagt tcacccacat gctgatgcag 2520

tggggccagt tcctggacca cgacctcgac tccacggtgg tggccctgag ccaggcacgc 2580

ttctccgacg gacagcactg cagcaacgtg tgcagcaacg acccccccctg cttctctgtc 2640

atgatccccc ccaatgactc ccgggccagg agcggggccc gctgcatgtt cttcgtgcgc 2700

tccagccctg tgtgcggcag cggcatgact tcgctgctca tgaactccgt gtacccgcgg 2760

gagcagatca accagctcac ctcctacata gacgcatcca acgtgtacgg gagcacggag 2820

catgaggccc gcagcatccg cgacctggcc agccaccgcg gcctgctgcg gcagggcatc 2880

gtgcagcggt ccgggaagcc gctgctcccc ttcgccaccg ggccgcccac ggagtgcatg 2940

cgggacgaga acgagagccc catcccctgc ttcctggccg gggaccaccg cgccaacgag 3000

cagctgggcc tgaccagcat gcacacgctg tggttccgcg agcacaaccg cattgccacg 3060

gagctgctca agctgaaccc gcactgggac ggcgacacca tctactatga gaccaggaag 3120

atcgtgggtg cggagatcca gcacatcacc taccagcact ggctcccgaa gatcctgggg 3180

gaggtgggca tgaggacgct gggagagtac cacggctacg accccggcat caatgctggc 3240

atcttcaacg ccttcgccac cgcggccttc aggtttggcc acacgcttgt caacccactg 3300

ctttaccggc tggacgagaa cttccagccc attgcacaag atcacctccc ccttcacaaa 3360

gctttcttct ctcccttccg gattgtgaat gagggcggca tcgatccgct tctcaggggg 3420

ctgttcgggg tggcggggaa aatgcgtgtg ccctcgcagc tgctgaacac ggagctcacg 3480

gagcggctgt tctccatggc acacacggtg gctctggacc tggcggccat caacatccag 3540

cggggccggg accacgggat cccaccctac cacgactaca gggtctactg caatctatcg 3600

gcggcacaca cgttcgagga cctgaaaaat gagattaaaa accctgagat ccgggagaaa 3660

ctgaaaaggt tgtatggctc gacactcaac atcgacctgt ttccggcgct cgtggtggag 3720

gacctggtgc ctggcagccg gctgggcccc accctgatgt gtcttctcag cacacagttc 3780

aagcgcctgc gagatgggga caggttgtgg tatgagaacc ctggggtgtt ctccccggcc 3840

cagctgactc agatcaagca gacgtcgctg gccaggatcc tatgcgacaa cgcggacaac 3900

atcacccggg tgcagagcga cgtgttcagg gtggcggagt tccctcacgg ctacggcagc 3960

tgtgacgaga tccccagggt agacctccgg gtgtggcagg actgctgtga agactgtagg 4020

accaggggggc agttcaatgc cttttcctat catttccgag gcagacggtc tcttgagttc 4080

agctaccagg aggacaagcc gaccaagaaa acaagaccac ggaaaatacc cagtgttggg 4140

agacaggggg aacatctcag caacagcacc tcagccttca gcacacgctc agatgcatct 4200

gggacaaatg acttcagaga gtttgttctg gaaatgcaga agaccatcac agacctcaga 4260

acacagataa agaaacttga atcacggctc agtaccacag agtgcgtgga tgccgggggc 4320

gaatctcacg ccaacaacac caagtggaaa aaagatgcat gcaccatttg tgaatgcaaa 4380

gacgggcagg tcacctgctt cgtggaagct tgcccccctg ccacctgtgc tgtccccgtg 4440

aacatcccag gggcctgctg tccagtctgc ttacagaaga gggcggagga aaagccctag 4500

gctcctggga ggctcctcag agtttgtctg ctgtgccatc gtgagatcgg gtggccgatg 4560

gcagggagct gcggactgca gaccaggaaa cacccagaac tcgtgacatt tcatgacaac 4620

gtccagctgg tgctgttaca gaaggcagtg caggaggctt ccaaccagag catctgcgga 4680

gaaggaggca cagcaggtgc ctgaagggaa gcaggcagga gtcctagctt cacgttagac 4740

ttctcaggtt tttatttaat tcttttaaaa tgaaaaattg gtgctactat taaattgcac 4800

agttgaatca tttaggcgcc taaattgatt ttgcctccca acaccatttc tttttaaata 4860

aagcaggata cctctatatg tcagccttgc cttgttcaga tgccaggagc cggcagacct 4920

gtcacccgca ggtggggtga gtcttggagc tgccagaggg gctcaccgaa atcggggttc 4980

catcacaagc tatgtttaaa aagaaaattg gtgtttggca aacggaacag aacctttgat 5040

gagagcgttc acagggacac tgtctggggg tgcagtgcaa gcccccggcc tcttccctgg 5100

gaacctctga actcctcctt cctctgggct ctctgtaaca tttcaccaca cgtcagcatc 5160

taatcccaag acaaacattc ccgctgctcg aagcagctgt atagcctgtg actctccgtg 5220

tgtcagctcc ttccacacct gattagaaca ttcataagcc acatttagaa acaggtttgc 5280

tttcagctgt cacttgcaca catactgcct agttgtgaac caaatgtgaa aaaacctcct 5340

tcatcccatt gtgtatctga tacctgccga gggccaaggg tgtgtgttga caacgccgct 5400

cccagccggc cctggttgcg tccacgtcct gaacaagagc cgcttccgga tggctcttcc 5460

caagggagga ggagctcaag tgtcgggaac tgtctaactt caggttgtgt gagtgcgtta 5520

aaaaaaaaaa aaaaaaagaa tccctatacc tcatttgtat ttttaaaatg cgtgatgttt 5580

tatgaaattg tgtccatttt ttaggtatta gatatggcag aaaaaccatt tccactatgc 5640

aaagttcttt tagacgtcag tgaaaatcaa ctctcatacc tcatggtctc tctttaattg 5700

accaaaacct tccatttttc tctaaataca aagcgatctg tgttctgagc aacctttccc 5760

cgaacacaca gcttcagtgc agcacgctga cctgagtatc caccatgtgc caggcacagt 5820

gctgggcaca cgaggcacca aggtccgggc cacctgcccg cagcaaggcc cagctgaggt 5880

ggtggaggga gcccctgagg tcaggggccg tttcggttca gggtggcagg tgtccagcac 5940

tggggtatgg cgtcgaggct tccatggggt gggggaggcc agcttccttc tgacaggatg 6000

ggcgcataca gtgcctggtg tgatttgtgc acaacccgtg ttccaggtgc acatcctccc 6060

aaggagacac ccagaccctt ccagcacggg ccggccaagt tgctgcggcg gaggcagcat 6120

ttcagctgtg aggaaggtca ttggattcat gtgttttatc tgtaaaaatg gttgtcttaa 6180

cttcttaacc tcatattggt aagtgattga taaaaattgg ttggtgtttc atgacatgtg 6240

gacttctttt gaaatagcaa gtcaaatgta gtgaccaaat tgtggaagag atttctgtca 6300

aataggaaat gtgtaagttc gtctaaaagc tgatggttat gtaagttgct caggcactca 6360

gatgacagca gattctgggt tctgggagtg ttctgtgcct cttacatgcc ctggaggcct 6420

catggtctca gtgctgaggc ggcacacctg tagcacacct gcgtaatgtg cggtctgggc 6480

cagtcacaag gaattgtgtt gtctaagcca aaggggggaag ctgactgtga tttaccaaaa 6540

aaaattctgt aattcaaacc aaaatgtctg cggaatcacc agtttgatac tctctgtaat 6600

cagaacagtg ggcagtgcct gggtgaacgt gtctagcagc cactgtgcgg gatcgctgta 6660

acaggagtgg aatgtacata tttatttact tttctaactg ctccaacagc caaatgcctt 6720

ttttatgacc attgtattca gttcattacc aaagaaatgt ttgcactttg taatgatgcc 6780

tttcagttca aataaatggg tcacattttc aaatgga 6817

<210> 166
<211> 5577
<212> DNA
<213> 智人

<400> 166
ggatcacagc ccttccccga tcctctccgt gggagccagc gagcctctct ccctgatctt 60

acgtgctcaa gggagctcac acgttcacca actcaccctt gaagtcatct caagaacaaa 120

agacaactga aagaagctgt tgtgaaggca gagcagcatc tgctgaagag acagaaacca 180

gccccagagg tgtcacagga aggcaccagc aaggacattg gtctttgatt tgattcagca 240

gtcctgtcaa gtataaatgt gatggctgtg ctgcctggcc ctctgcagct gctgggagtg 300

ctgcttacca tttccctgag ttccatcagg ctcattcagg ctggtgccta ctatgggatc 360

aagccgctgc cacctcaaat tcctcctcag atgccaccac aaattccaca ataccagccc 420

ctgggtcagc aagtacctca catgcctttg gccaaagatg gccttgccat gggcaaggag 480

atgccccact tgcagtatgg caaagagtat ccacacctac cccaatatat gaaggaaatt 540

caaccggcgc caagaatggg caaggaagcc gtacccaaga aaggcaaaga aataccatta 600

gccagtttac gaggggaaca aggtccccgt ggagagcctg gcccaagagg accacctggg 660

ccccctggtt tgccaggtca tgggatacct ggaattaaag gaaaaccagg gccacaggga 720

tatccaggag ttggaaagcc aggtatgcct ggaatgccag ggaagccagg agccatgggc 780

atgcctgggg caaaaggaga aattggacag aaaggggaaa ttgggcctat ggggatccca 840

ggaccacaag gacctccagg gcctcatgga cttcctggca ttgggaagcc aggtgggcca 900

gggttaccag ggcaaccagg accaaagggt gatcgaggac ccaaaggact accaggacct 960

caaggccttc ggggtcctaa aggagacaag ggcttcggga tgccaggtgc gccaggtgta 1020

aaggggcctc cagggatgca cggccctccc ggccctgttg gactgccagg agtgggcaaa 1080

ccaggagtga caggcttccc tgggccccag ggccccctgg gaaagccagg ggctccagga 1140

gaacctgggc cacaaggccc tattggggta ccgggggttc aaggacctcc tgggataccc 1200

ggaattggaa agccaggcca ggatgggatc ccaggccagc caggatttcc aggtggcaaa 1260

ggggagcaag gactgccagg gctaccagga cccccaggcc ttccagggat tgggaaacca 1320

ggcttcccag gacccaaagg tgaccggggc atgggaggtg ttcctggggc tcttggacca 1380

agaggggaga aaggaccaat aggtgcccca ggaatagggg gtcctccagg agagccaggc 1440

ctgcctggaa tcccaggtcc tatgggccct ccaggtgcta ttggttttcc tggacccaaa 1500

ggagaaggtg ggattgtagg gccacagggg ccaccaggtc ccaagggtga gccagggctt 1560

caaggcttcc caggaaagcc aggtttcctt ggtgaagtag ggcctcctgg catgaggggt 1620

ttgccaggtc ccatagggcc caaggggggaa gctgggcaaa aaggtgtacc aggactccct 1680

ggtgttccag ggcttctcgg acctaaggga gagccaggaa tcccaggggga tcagggttta 1740

cagggcccccc caggtatccc agggattggg ggccctagtg gccccattgg accacctggg 1800

attccaggcc ccaaaggggga gccgggcctc ccagggcccc ctgggttccc tggtataggg 1860

aaacccggag tggcaggact tcatggcccc ccagggaagc ctggtgccct tggtcctcaa 1920

ggccagcctg gccttccagg acccccaggc cctccaggac ctccaggacc cccagctgtg 1980

atgccccctа caccaccacc ccagggagag tatctgccag atatggggct gggaattgat 2040

ggcgtgaaac ccccccatgc ctacggggct aagaaaggca agaatggagg gccagcctat 2100

gagatgcctg catttaccgc cgagctaacc gcacctttcc caccggtggg ggccccagtg 2160

aagtttaaca aactgctgta taacggcaga cagaactaca acccgcagac aggcatcttc 2220

acctgtgagg tccctggtgt ctactacttt gcataccacg ttcactgcaa ggggggcaac 2280

gtgtgggttg ctctattcaa gaacaacgag cccgtgatgt acacgtacga cgagtacaaa 2340

aagggcttcc tggaccaggc atctgggagt gcagtgctgc tgctcaggcc cggagaccgg 2400

gtgttcctcc agatgccctc agaacaggct gcaggactgt atgccgggca gtatgtccac 2460

tcctcctttt caggatattt attgtatccc atgtaaaaac aaaaaaacaa aaaacaaaga 2520

aaagaaagag attttataga agaaaatgac acaccaaaaa atccaaatga aaaacataat 2580

tgcttcaaaa cacttacaca gttggaaagt tatatgtaag tgaaaatttg gaccattgtg 2640

tacaaataaa aactaagatg catgtttaat actccacaca gcagcctgta attgcgaatg 2700

atgggataga gttatgtatc aagtactgac acttggttgt acccactgga atcatattag 2760

ctgttttatg ttatatgctt ccacagtaac ctgcttattc agatcagtca aaatatatca 2820

gtatgaaaga tcatagctaa tgaaaggcac tcactcatat tgtttacttt aaaatattta 2880

taaatatgcc ttaaagaaat acaaatgata acaattacat accgtattta cttgcttaat 2940

ttcctctgta tttgtgtaga tactttgaca tggaatatat ggtggggaga cccgtagtgt 3000

taccgcccca gtgggagggg gccctgggga ccctggtaat gctttagtca aagggatatc 3060

tctcttgtat cagaggctgt gtcttttagt aacaggagtc ctcgtcagaa ttgcgtgtct 3120

gttgtctcta aaagaatggg tgaaccaatc ggcctttgtg aatttattca gtgccttctc 3180

tgtaccaagc actgggtaag gcacttttgt ggagcattag acagtaaccc tcaaggagct 3240

agagaaccgg atgggagaca tgagcagtaa ttaactcact tgttccccag agtttctatt 3300

tgttttgatt ttctttttct gtgacttatt ttcctatttt ctttcctcca tgtaattttc 3360

actatggccc aactaatata aacacctgga aattacaagg aaaaaaaatt cttcctctaa 3420

taactttcca aatttgtgga atatttattt gtaatagcag ttatcagtta tgcttatata 3480

gcattaaaaa ttctcctcct ttgactacac acacaaccac agtgtggttc taatcatgga 3540

gatatcagta atttttagta actgaatttt gaggacattt ctctgtttag catgtatgca 3600

aactgatatg taatctgagg ttccaaagtc aatttttttc ttttttttt gagatggagt 3660

cttactctgt cacccaggct ggagtgcagt agcacgatct tggcttactg caacctctac 3720

ctcctaggtt caagcaattg tcctgtctca gcctcccgag tactgggact actgtcttgc 3780

gccaccatgc ctggctaatt tttgtatatt tagtaaagat gggttttcgc catgttggcc 3840

aggctggtct caaactcctg gcctcaagtg atgcacctgc ctcagccttc caaagtgctg 3900

ggattacagg catgagccac cgtgcccggc caaagtcagc tttcaaaatc caagccataa 3960

ttggtgaggg gggagtttca gaattacata gaaaaattaa tatttgaaaa aataattctg 4020

aaatttcgaa tttaaaaaca gatgtgctgc ttctgggtgt aggtagtaaa agtataggaa 4080

aagaactgtt tccttagaag cggactgtgg aaggggctatg tagaatgtca aagggcaaca 4140

agagcctgtg tttttaatgt catcctgtac tcggcacaaa tcaaaggcca atacaagtct 4200

gaaaagcaga aataaatatt tttccaggtt tttgcttggg cacatactaa ctgctttggg 4260

cattctaatc tggtctccaa acaccaaaga cccatttcga gcctgctatt agcctgctgc 4320

tgactctatc acttggagca ataatgtggg gttatggtgg tggaatcttg tatatttttg 4380

tcaaaaataa aaccatgagt taaggggata gatatagatg gaaaaataca caaataaata 4440

cggtatgaaa acacatggaa atgtgtcttt gtcaaatctg aatcattatt accatcacaa 4500

aaattcttct cttggccaat atctcatttc cctatatagt atacaagcac catttcttct 4560

caatttttaa gaagagaaat tagtccatta ccacaggggt tcttgtcact actaattata 4620

caacaatctt ttcccaacaa aaagatgtcc tccacaacct ttgttttcaa agcagacagc 4680

atctatgtgg ccaaatatac tttgggttgt tcttgaggat actggttttg ggctgatgac 4740

tatggtgggc agcatggatc cattgggctc cttctgctaa acagccacat tgaaatggtt 4800

taaaagcaag tcagatcagg tgatttgtaa aattgtattt atctgtacat gtatgggctt 4860

ttaattccca ccaagaaaga gagaaattat ctttttagtt aaaaccaaat ttcacttttc 4920

aaaatatctt ccaacttatt tattggttgt cactcaattg cctatatata tatatatatg 4980

tgtgtgtgtg tgtgtgtgcg cgtgagcgca cgtgtgtgta tgcgtgcgca tgtgtgtgta 5040

tgtgtattat cagacatagg tttctaactt ttagatagaa gaggagcaac atctatgcca 5100

aatactgtgc attctacaat ggtgctaatc tcagacctaa atgatactcc atttaattta 5160

aaaaagagtt ttaaataatt atctatgtgc ctgtatttcc cttttgagtg ctgcacaaca 5220

tgttaacata ttagtgtaaa agcagatgaa acaaccacgt gttctaaagt ctagggattg 5280

tgctataatc cctatttagt tcaaaattaa ccagaattct tccatgtgaa atggaccaaa 5340

ctcatattat tgttatgtaa atacagagtt ttaatgcagt atgacatccc acaggggaaa 5400

agaatgtctg tagtgggtga ctgttatcaa atattttata gaatacaatg aacggtgaac 5460

agactggtaa cttgtttgag ttcccatgac agatttgaga cttgtcaata gcaaatcatt 5520

tttgtattta aatttttgta ctgatttgaa aaacatcatt aaatatcttt aaaagta 5577

<210> 167
<211> 10532
<212> DNA
<213> 智人

<400> 167
agtcttccac caaaggccgt tcagttctcc tgggctccag cctcctgcaa ggactgcaag 60

agttttcctc cgcagctctg agtctccact tttttggtgg agaaaggctg caaaaagaaa 120

aagagacgca gtgagtggga aaagtatgca tcctattcaa acctaattga atcgaggagc 180

ccagggacac acgccttcag gtttgctcag gggttcatat ttggtgctta gacaaattca 240

aaatgaggaa acatcggcac ttgcccttag tggccgtctt ttgcctcttt ctctcaggct 300

ttcctacaac tcatgcccag cagcagcaag cagatgtcaa aaatggtgcg gctgctgata 360

taatatttct agtggattcc tcttggacca ttggagagga acatttccaa cttgttcgag 420

agtttctata tgatgttgta aaatccttag ctgtgggaga aaatgatttc cattttgctc 480

tggtccagtt caacggaaac ccacataccg agttcctgtt aaatacgtat cgtactaaac 540

aagaagtcct ttctcatatt tccaacatgt cttatattgg gggaaccaat cagactggaa 600

aaggattaga atacataatg caaagccacc tcaccaaggc tgctggaagc cgggccggtg 660

acggagtccc tcaggttatc gtagtgttaa ctgatggaca ctcgaaggat ggccttgctc 720

tgccctcagc ggaacttaag tctgctgatg ttaacgtgtt tgcaattgga gttgaggatg 780

cagatgaagg agcgttaaaa gaaatagcaa gtgaaccgct caatatgcat atgttcaacc 840

tagagaattt tacctcactt catgacatag taggaaactt agtgtcctgt gtgcattcat 900

ccgtgagtcc agaaagggct ggggacacgg aaacccttaa agacatcaca gcacaagact 960

ctgctgacat tattttcctt attgatggat caaacaacac cggaagtgtc aatttcgcag 1020

tcattctcga cttccttgta aatctccttg agaaactccc aattggaact cagcagatcc 1080

gagtgggggt ggtccagttt agcgatgagc ccagaaccat gttctccttg gacacctact 1140

ccaccaaggc ccaggttctg ggtgcagtga aagccctcgg gtttgctggt ggggagttgg 1200

ccaatatcgg cctcgccctt gatttcgtgg tggagaacca cttcacccgg gcaggggggca 1260

gccgcgtgga ggaaggggtt ccccaggtgc tggtcctcat aagtgccggg ccttctagtg 1320

acgagattcg ctacggggtg gtagcactga agcaggctag cgtgttctca ttcggccttg 1380

gagcccaggc cgcctccagg gcagagcttc agcacatagc taccgatgac aacttggtgt 1440

ttactgtccc ggaattccgt agctttgggg acctccagga gaaattactg ccgtacattg 1500

ttggcgtggc ccaaaggcac attgtcttga aaccgccaac cattgtcaca caagtcattg 1560

aagtcaacaa gagagacata gtcttcctgg tggatggctc atctgcactg ggactggcca 1620

acttcaatgc catccgagac ttcattgcta aagtcatcca gaggctggaa atcggacagg 1680

atcttatcca ggtggcagtg gcccagtatg cagacactgt gaggcctgaa ttttatttca 1740

atacccatcc aacaaaaagg gaagtcataa ccgctgtgcg gaaaatgaag cccctggacg 1800

gctcggccct gtacacgggc tctgctctag actttgttcg taacaaccta ttcacgagtt 1860

cagccggcta ccgggctgcc gaggggattc ctaagctttt ggtgctgatc acaggtggta 1920

agtccctaga tgaaatcagc cagcctgccc aggagctgaa gagaagcagc ataatggcct 1980

ttgccattgg gaacaagggt gccgatcagg ctgagctgga agagatcgct ttcgactcct 2040

ccctggtgtt catcccagct gagttccgag ccgccccatt gcaaggcatg ctgcctggct 2100

tgctggcacc tctcaggacc ctctctggaa cccctgaagt tcactcaaac aaaagggata 2160

tcatctttct tttggatgga tcagccaacg ttggaaaaac caatttccct tatgtgcgcg 2220

actttgtaat gaacctagtt aacagccttg atattggaaa tgacaatatt cgtgttggtt 2280

tagtgcaatt tagtgacact cctgtaacgg agttctcttt aaacacatac cagaccaagt 2340

cagatatcct tggtcatctg aggcagctgc agctccaggg aggttcgggc ctgaacacag 2400

gctcagccct aagctatgtc tatgccaacc acttcacgga agctggcggc agcaggatcc 2460

gtgaacacgt gccgcagctc ctgcttctgc tcacagctgg gcagtctgag gactcctatt 2520

tgcaagctgc caacgccttg acacgcgcgg gcatcctgac tttttgtgtg ggagctagcc 2580

aggcgaataa ggcagagctt gagcagattg cttttaaccc aagcctggtg tatctcatgg 2640

atgatttcag ctccctgcca gctttgcctc agcagctgat tcagccccta accacatatg 2700

ttagtggagg tgtggaggaa gtaccactcg ctcagccaga gagcaagcga gacattctgt 2760

tcctctttga cggctcagcc aatcttgtgg gccagttccc tgttgtccgt gactttctct 2820

acaagattat cgatgagctc aatgtgaagc cagaggggac ccgaattgcg gtggctcagt 2880

acagcgatga tgtcaaggtg gagtcccgtt ttgatgagca ccagagtaag cctgagatcc 2940

tgaatcttgt gaagagaatg aagatcaaga cgggcaaagc cctcaacctg ggctacgcgc 3000

tggactatgc acagaggtac atttttgtga agtctgctgg cagccggatc gaggatggag 3060

tgcttcagtt cctggtgctg ctggtcgcag gaaggtcatc tgaccgtgtg gatgggccag 3120

caagtaacct gaagcagagt ggggttgtgc ctttcatctt ccaagccaag aacgcagacc 3180

ctgctgagtt agagcagatc gtgctgtctc cagcgtttat cctggctgca gagtcgcttc 3240

ccaagattgg agatcttcat ccacagatag tgaatctctt aaaatcagtg cacaacggag 3300

caccagcacc agtttcaggt gaaaaggacg tggtgtttct gcttgatggc tctgagggcg 3360

tcaggagcgg cttccctctg ttgaaagagt ttgtccagag agtggtggaa agcctggatg 3420

tgggccagga ccgggtccgc gtggccgtgg tgcagtacag cgaccggacc aggcccgagt 3480

tctacctgaa ttcatacatg aacaagcagg acgtcgtcaa cgctgtccgc cagctgaccc 3540

tgctgggagg gccgaccccc aacaccgggg ccgccctgga gtttgtcctg aggaacatcc 3600

tggtcagctc tgcgggaagc aggataacag aaggtgtgcc ccagctgctg atcgtcctca 3660

cggccgacag gtctggggat gatgtgcgga acccctccgt ggtcgtgaag aggggtgggg 3720

ctgtgcccat tggcattggc atcgggaacg ctgacatcac agagatgcag accatctcct 3780

tcatcccgga ctttgccgtg gccattccca cctttcgcca gctggggacc gtccaacagg 3840

tcatctctga gagggtgacc cagctcaccc gcgaggagct gagcaggctg cagccggtgt 3900

tgcagcctct accgagccca ggtgttggtg gcaagaggga cgtggtcttt ctcatcgatg 3960

ggtcccaaag tgccgggcct gagttccagt acgttcgcac cctcatagag aggctggttg 4020

actacctgga cgtgggcttt gacaccaccc gggtggctgt catccagttc agcgatgacc 4080

ccaaggtgga gttcctgctg aacgcccatt ccagcaagga tgaagtgcag aacgcggtgc 4140

agcggctgag gcccaaggga gggcggcaga tcaacgtggg caatgccctg gagtacgtgt 4200

ccaggaacat cttcaagagg cccctggggа gccgcattga agagggcgtc ccgcagttcc 4260

tggtcctcat ctcgtctgga aagtctgacg atgaggtgga cgacccggcg gtggagctca 4320

agcagtttgg cgtggcccct ttcacgatcg ccaggaacgc agaccaggag gagctggtga 4380

agatctcgct gagccccgaa tatgtgttct cggtgagcac cttccgggag ctgcccagcc 4440

tggagcagaa actgctgacg cccatcacga ccctgacctc agagcagatc cagaagctct 4500

tagccagcac tcgctatcca cctccagcag ttgagagtga tgctgcagac attgtctttc 4560

tgatcgacag ctctgaggga gttaggccag atggctttgc acatattcga gattttgtta 4620

gcaggattgt tcgaagactc aacatcggcc ccagtaaagt gagagttggg gtcgtgcagt 4680

tcagcaatga tgtcttccca gaattctatc tgaaaaccta cagatcccag gccccggtgc 4740

tggacgccat acggcgcctg aggctcagag gggggtcccc actgaacact ggcaaggctc 4800

tcgaatttgt ggcaagaaac ctctttgtta agtctgcggg gagtcgcata gaagacgggg 4860

tgccccaaca cctggtcctg gtcctgggtg gaaaatccca ggacgatgtg tccaggttcg 4920

cccaggtgat ccgttcctcg ggcattgtga gtttaggggt aggagaccgg aacatcgaca 4980

gaacagagct gcagaccatc accaatgacc ccagactggt cttcacagtg cgagagttca 5040

gagagcttcc caacatagaa gaaagaatca tgaactcgtt tggaccctcc gcagccactc 5100

ctgcacctcc aggggtggac acccctcctc cttcacggcc agagaagaag aaagcagaca 5160

ttgtgttcct gttggatggt tccatcaact tcaggaggga cagtttccag gaagtgcttc 5220

gttttgtgtc tgaaatagtg gacacagttt atgaagatgg cgactccatc caagtggggc 5280

ttgtccagta caactctgac cccactgacg aattcttcct gaaggacttc tctaccaaga 5340

ggcagattat tgacgccatc aacaaagtgg tctacaaagg gggaagacac gccaacacta 5400

aggtgggcct tgagcacctg cgggtaaacc actttgtgcc tgaggcaggc agccgcctgg 5460

accagcgggt ccctcagatt gcctttgtga tcacgggagg aaagtcggtg gaagatgcac 5520

aggatgtgag cctggccctc acccagaggg gggtcaaagt gtttgctgtt ggagtgagga 5580

atatcgactc ggaggaggtt ggaaagatag cgtccaacag cgccacagcg ttccgcgtgg 5640

gcaacgtcca ggagctgtcc gaactgagcg agcaagtttt ggaaactttg catgatgcga 5700

tgcatgaaac cctttgccct ggtgtaactg atgctgccaa agcttgtaat ctggatgtga 5760

ttctggggtt tgatggttct agagaccaga atgtttttgt ggcccagaag ggcttcgagt 5820

ccaaggtgga cgccatcttg aacagaatca gccagatgca cagggtcagc tgcagcggtg 5880

gccgctcgcc caccgtgcgt gtgtcagtgg tggccaacac gccctcgggc ccggtggagg 5940

cctttgactt tgacgagtac cagccagaga tgctcgagaa gttccggaac atgcgcagcc 6000

agcaccccta cgtcctcacg gaggacaccc tgaaggtcta cctgaacaag ttcagacagt 6060

cctcgccgga cagcgtgaag gtggtcattc attttactga tggagcagac ggagatctgg 6120

ctgatttaca cagagcatct gagaacctcc gccaagaagg agtccgtgcc ttgatcctgg 6180

tgggccttga acgagtggtc aacttggagc ggctaatgca tctggagttt gggcgagggt 6240

ttatgtatga caggcccctg aggcttaact tgctggactt ggattatgaa ctagcggagc 6300

agcttgacaa cattgccgag aaagcttgct gtggggttcc ctgcaagtgc tctgggcaga 6360

ggggagaccg cgggcccatc ggcagcatcg ggccaaaggg tattcctgga gaagacggct 6420

accgaggcta tcctggtgat gagggtggac ccggtgagcg tggtccgcct ggtgtgaacg 6480

gcactcaagg tttccagggc tgcccgggcc agagaggagt aaagggctct cggggattcc 6540

caggagagaa gggcgaagta ggagaaattg gactggatgg tctggatggt gaagatggag 6600

acaaaggatt gcctggttct tctggagaga aagggaatcc tggaagaagg ggtgataaag 6660

gacctcgagg agagaaagga gaaagaggag atgttgggat tcgaggggac ccgggtaacc 6720

caggacaaga cagccaggag agaggaccca aaggagaaac cggtgacctc ggccccatgg 6780

gtgtcccagg gagagatgga gtacctggag gacctggaga aactgggaag aatggtggct 6840

ttggccgaag gggacccccc ggagctaagg gcaacaaggg cggtcctggc cagccgggct 6900

ttgagggaga gcaggggacc agaggtgcac agggcccagc tggtcctgct ggtcctccag 6960

ggctgatagg agaacaaggc atttctggac ctcggggaag cggaggtgcc gctggtgctc 7020

ctggagaacg aggcagaacc ggtccactgg gaagaaaggg tgagcccgga gagccaggac 7080

caaaaggagg aatcgggaac cggggccctc gtggggagac gggagatgac gggagagacg 7140

gagttggcag tgaaggacgc agaggcaaaa aaggagaaag aggattccct ggatacccag 7200

gaccaaaggg taacccaggt gaacctgggc taaatggaac aacaggaccc aaaggcatca 7260

gaggccgaag gggaaattcg ggacctccag ggatagttgg acagaaggga gaccctggct 7320

acccaggacc agctggtccc aagggcaaca ggggcgactc catcgatcaa tgtgccctca 7380

tccaaagcat caaagataaa tgcccttgct gttacgggcc cctggagtgc cccgtcttcc 7440

caacagaact agcctttgct ttagacacct ctgagggagt caaccaagac actttcggcc 7500

ggatgcgaga tgtggtcttg agtattgtga atgacctgac cattgctgag agcaactgcc 7560

cacggggggc ccgggtggct gtggtcacct acaacaacga ggtgaccacg gagatccggt 7620

ttgctgactc caagaggaag tcggtcctcc tggacaagat taagaacctt caggtggctc 7680

tgacatccaa acagcagagt ctggagactg ccatgtcgtt tgtggccagg aacacattta 7740

agcgtgtgag gaacggattc ctaatgagga aagtggctgt tttcttcagc aacacaccca 7800

caagagcatc cccacagctc agagaggctg tgctcaagct ctcagatgcg gggatcaccc 7860

ccttgttcct tacaaggcag gaagaccggc agctcatcaa cgctttgcag atcaataaca 7920

cagcagtggg gcatgcgctt gtcctgcctg cagggagaga cctcacagac ttcctggaga 7980

atgtcctcac gtgtcatgtt tgcttggaca tctgcaacat cgacccatcc tgtggatttg 8040

gcagttggag gccttccttc agggacagga gagcggcagg gagcgatgtg gacatcgaca 8100

tggctttcat cttagacagc gctgagacca ccaccctgtt ccagttcaat gagatgaaga 8160

agtacatagc gtacctggtc agacaactgg acatgagccc agatcccaag gcctcccagc 8220

acttcgccag agtggcagtt gtgcagcacg cgccctctga gtccgtggac aatgccagca 8280

tgccacctgt gaaggtggaa ttctccctga ctgactatgg ctccaaggag aagctggtgg 8340

acttcctcag caggggaatg acacagttgc agggaaccag ggccttaggc agtgccattg 8400

aatacaccat agagaatgtc tttgaaagtg ccccaaaccc acgggacctg aaaattgtgg 8460

tcctgatgct gacgggcgag gtgccggagc agcagctgga ggaggcccag agagtcatcc 8520

tgcaggccaa atgcaagggc tacttcttcg tggtcctggg cattggcagg aaggtgaaca 8580

tcaaggaggt atacaccttc gccagtgagc caaacgacgt cttcttcaaa ttagtggaca 8640

agtccaccga gctcaacgag gagcctttga tgcgcttcgg gaggctgttg ccatccttcg 8700

tcagcagtga aaatgctttt tacttgtccc cagatatcag gaaacagtgt gattggttcc 8760

aaggggacca acccacaaag aaccttgtga agtttggtca caaacaagta aatgttccga 8820

ataacgttac ttcaagtcct acatccaacc cagtgacgac aacgaagccg gtgactacga 8880

cgaagccggt gaccaccaca acaaagcctg taaccaccac aacaaagcct gtgactatta 8940

taaatcagcc atctgtgaag ccagccgctg caaagccggc ccctgcgaaa cctgtggctg 9000

ccaagcctgt ggccacaaag atggccactg ttagaccccc agtggcggtg aagccagcaa 9060

cggcagcgaa gcctgtagca gcaaagccag cagctgtaag acccccccgct gctgctgctg 9120

caaaaccagt ggcgaccaag cctgaggtcc ctaggccaca ggcagccaaa ccagctgcca 9180

ccaagccagc caccactaag cccatggtta agatgtcccg tgaagtccag gtgtttgaga 9240

taacagagaa cagcgccaaa ctccactggg agagggctga gccccccggt ccttatttttt 9300

atgacctcac cgtcacctca gcccatgatc agtccctggt tctgaagcag aacctcacgg 9360

tcacggaccg cgtcattgga ggcctgctcg ctgggcagac ataccatgtg gctgtggtct 9420

gctacctgag gtctcaggtc agagccacct accacggaag tttcagtaca aagaaatctc 9480

agcccccacc tccacagcca gcaaggtcag cttctagttc aaccatcaat ctaatggtga 9540

gcacagaacc attggctctc actgaaacag atatatgcaa gttgccgaaa gacgaaggaa 9600

cttgcaggga tttcatatta aaatggtact atgatccaaa caccaaaagc tgtgcaagat 9660

tctggtatgg aggttgtggt ggaaacgaaa acaaatttgg atcacagaaa gaatgtgaaa 9720

aggtttgcgc tcctgtgctc gccaaacccg gagtcatcag tgtgatggga acctaagcgt 9780

gggtggccaa catcatatac ctcttgaaga agaaggagtc agccatcgcc aacttgtctc 9840

tgtagaagct ccgggtgtag attcccttgc actgtatcat ttcatgcttt gatttacact 9900

cgaactcggg agggaacatc ctgctgcatg acctatcagt atggtgctaa tgtgtctgtg 9960

gaccctcgct ctctgtctcc aggcagttct ctcgaatact ttgaatgttg tgtaacagtt 10020

agccactgct ggtgtttatg tgaacattcc tatcaatcca aattccctct ggagtttcat 10080

gttatgcctg ttgcaggcaa atgtaaagtc tagaaaataa tgcaaatgtc acggctactc 10140

tatatacttt tgcttggttc attttttttc ccttttagtt aagcatgact ttagatggga 10200

agcctgtgta tcgtggagaa acaagagacc aacttttttca ttccctgccc ccaatttccc 10260

agactagatt tcaagctaat tttctttttc tgaagcctct aacaaatgat ctagttcaga 10320

aggaagcaaa atcccttaat ctatgtgcac cgttgggacc aatgccttaa ttaaagaatt 10380

taaaaaagtt gtaatagaga atatttttgg cattcctcta atgttgtgtg ttttttttttt 10440

gtgtgtgctg gagggagggg atttaatttt aattttaaaa tgtttaggaa atttatacaa 10500

agaaactttt taataaagta tattgaaagt tt 10532

<210> 168
<211> 2259
<212> DNA
<213> 智人

<400> 168
cgataaagcc cccgccgccg cggcagccag cttgcgctgt ggggctgccc gggctgcgcg 60

gcgtctgcag gcgccaccgc tgcctctttc cggctgtgac cctcctcgcc gccgccgctt 120

ggctgcgtcc tccgactccc cgcgccgccg agaccaggct cccgctccgg ttgcggccgc 180

accgccctcc gcggccgccc cctggggatc cagcgagcgc ggtcgtcctt ggtggaagga 240

accatgaact ggcatctccc cctcttcctc ttggcctctg tgacgctgcc ttccatctgc 300

tcccacttca atcctctgtc tctcgaggaa ctaggctcca acacggggat ccaggttttc 360

aatcagattg tgaagtcgag gcctcatgac aacatcgtga tctctcccca tgggattgcg 420

tcggtcctgg ggatgcttca gctgggggcg gacggcagga ccaagaagca gctcgccatg 480

gtgatgagat acggcgtaaa tggagttggt aaaatattaa agaagatcaa caaggccatc 540

gtctccaaga agaataaaga cattgtgaca gtggctaacg ccgtgtttgt taagaatgcc 600

tctgaaattg aagtgccttt tgttacaagg aacaaagatg tgttccagtg tgaggtccgg 660

aatgtgaact ttgaggatcc agcctctgcc tgtgattcca tcaatgcatg ggttaaaaat 720

gaaaccaggg atatgattga caatctgctg tccccagatc ttattgatgg tgtgctcacc 780

agactggtcc tcgtcaacgc agtgtatttc aagggtctgt ggaaatcacg gttccaaccc 840

gagaacacaa agaaacgcac tttcgtggca gccgacggga aatcctatca agtgccaatg 900

ctggcccagc tctccgtgtt ccggtgtggg tcgacaagtg cccccaatga tttatggtac 960

aacttcattg aactgcccta ccacggggaa agcatcagca tgctgattgc actgccgact 1020

gagagctcca ctccgctgtc tgccatcatc ccacacatca gcaccaagac catagacagc 1080

tggatgagca tcatggtgcc caagagggtg caggtgatcc tgcccaagtt cacagctgta 1140

gcacaaacag atttgaagga gccgctgaaa gttcttggca ttactgacat gtttgattca 1200

tcaaaggcaa attttgcaaa aataacaaca gggtcagaaa acctccatgt ttctcatatc 1260

ttgcaaaaag caaaaattga agtcagtgaa gatggaacca aagcttcagc agcaacaact 1320

gcaattctca ttgcaagatc atcgcctccc tggtttatag tagacagacc ttttctgttt 1380

ttcatccgac ataatcctac aggtgctgtg ttattcatgg ggcagataaa caaaccctga 1440

agagtataca aaagaaacca tgcaaagcaa cgactacttt gctacgaaga aagactcctt 1500

tcctgcatct ttcatagttc tgttaaatat ttttgtacat cgcttctttt tcaaaactag 1560

ttcttaggaa cagactcgat gcaagtgttt ctgttctggg aggtattgga gggaaaaaac 1620

aagcaggatg gctggaacac tgtactgagg aatgaataga aaggcttcca gatgtctaaa 1680

agattcttta aactactgaa ctgttaccta ggttaacaac cctgttgagt atttgctgtt 1740

tgtccagttc aggaattttt gttttgtttt gtctatatgt gcggcttttc agaagaaatt 1800

taatcagtgt gacagaaaaa aaaatgtttt atggtagctt ttacttttta tgaaaaaaaa 1860

attatttgcc ttttaaattc ttttccccca tccccctcca aagtcttgat agcaagcgtt 1920

attttggggg tagaaacggt gaaatctcta gcctctttgt gtttttgttg ttgttgttgt 1980

tgttgtttta tataatgcat gtattcacta aaataaaatt taaaaaactc ctgtcttgct 2040

agacaaggtt gctgttgtgc agtgtgcctg tcactactgg tctgtactcc ttggatttgc 2100

atttttgtat tttgtacaaa gtaaaaataa actgttatga gtagtaaaaa taaagctatt 2160

tctctgctat ttgaaaatac aatagaagaa actgagcctt ttagacattc gtcagcctct 2220

tctaataaac ctttgtacta tgtaaacatc aggaaattc 2259

<210> 169
<211> 8500
<212> DNA
<213> 智人

<400> 169
ggccacagcc tgcctactgt cacccgcctc tcccgcgcgc agatacacgc ccccgcctcc 60

gtgggcacaa aggcagcgct gctggggaac tcgggggaac gcgcacgtgg gaaccgccgc 120

agctccacac tccaggtact tcttccaagg acctaggtct ctcgcccatc ggaaagaaaa 180

taattctttc aagaagatca gggacaactg atttgaagtc tactctgtgc ttctaaatcc 240

ccaattctgc tgaaagtgag ataccctaga gccctagagc cccagcagca cccagccaaa 300

cccacctcca ccatgggggc catgactcag ctgttggcag gtgtctttct tgctttcctt 360

gccctcgcta ccgaaggtgg ggtcctcaag aaagtcatcc ggcacaagcg acagagtggg 420

gtgaacgcca ccctgccaga agagaaccag ccagtggtgt ttaaccacgt ttacaacatc 480

aagctgccag tgggatccca gtgttcggtg gatctggagt cagccagtgg ggagaaagac 540

ctggcaccgc cttcagagcc cagcgaaagc tttcaggagc acacagtgga tggggaaaac 600

cagattgtct tcacacatcg catcaacatc ccccgccggg cctgtggctg tgccgcagcc 660

cctgatgtta aggagctgct gagcagactg gaggagctgg agaacctggt gtcttccctg 720

agggagcaat gtactgcagg agcaggctgc tgtctccagc ctgccacagg ccgcttggac 780

accaggccct tctgtagcgg tcggggcaac ttcagcactg aaggatgtgg ctgtgtctgc 840

gaacctggct ggaaaggccc caactgctct gagcccgaat gtccaggcaa ctgtcacctt 900

cgaggccggt gcattgatgg gcagtgcatc tgtgacgacg gcttcacggg cgaggactgc 960

agccagctgg cttgccccag cgactgcaat gaccagggca agtgcgtaaa tggagtctgc 1020

atctgtttcg aaggctacgc cggggctgac tgcagccgtg aaatctgccc agtgccctgc 1080

agtgaggagc acggcacatg tgtagatggc ttgtgtgtgt gccacgatgg ctttgcaggc 1140

gatgactgca acaagcctct gtgtctcaac aattgctaca accgtggacg atgcgtggag 1200

aatgagtgcg tgtgtgatga gggtttcacg ggcgaagact gcagtgagct catctgcccc 1260

aatgactgct tcgaccgggg ccgctgcatc aatggcacct gctactgcga agaaggcttc 1320

acaggtgaag actgcgggaa acccacctgc ccacatgcct gccacaccca gggccggtgt 1380

gaggaggggc agtgtgtatg tgatgagggc tttgccggtg tggactgcag cgagaagagg 1440

tgtcctgctg actgtcacaa tcgtggccgc tgtgtagacg ggcggtgtga gtgtgatgat 1500

ggtttcactg gagctgactg tggggagctc aagtgtccca atggctgcag tggccatggc 1560

cgctgtgtca atgggcagtg tgtgtgtgat gagggctata ctggggagga ctgcagccag 1620

ctacggtgcc ccaatgactg tcacagtcgg ggccgctgtg tcgagggcaa atgtgtatgt 1680

gagcaaggct tcaagggcta tgactgcagt gacatgagct gccctaatga ctgtcaccag 1740

cacggccgct gtgtgaatgg catgtgtgtt tgtgatgacg gctacacagg ggaagactgc 1800

cgggatcgcc aatgccccag ggactgcagc aacaggggcc tctgtgtgga cggacagtgc 1860

gtctgtgagg acggcttcac cggccctgac tgtgcagaac tctcctgtcc aaatgactgc 1920

catggccagg gtcgctgtgt gaatgggcag tgcgtgtgcc atgaaggatt tatgggcaaa 1980

gactgcaagg agcaaagatg tcccagtgac tgtcatggcc agggccgctg cgtggacggc 2040

cagtgcatct gccacgaggg cttcacaggc ctggactgtg gccagcactc ctgccccagt 2100

gactgcaaca acttaggaca atgcgtctcg ggccgctgca tctgcaacga gggctacagc 2160

ggagaagact gctcagaggt gtctcctccc aaagacctcg ttgtgacaga agtgacggaa 2220

gagacggtca acctggcctg ggacaatgag atgcgggtca cagagtacct tgtcgtgtac 2280

acgcccaccc acgagggtgg tctggaaatg cagttccgtg tgcctgggga ccagacgtcc 2340

accatcatcc aggagctgga gcctggtgtg gagtacttta tccgtgtatt tgccatcctg 2400

gagaacaaga agagcattcc tgtcagcgcc agggtggcca cgtacttacc tgcacctgaa 2460

ggcctgaaat tcaagtccat caaggagaca tctgtggaag tggagtggga tcctctagac 2520

attgcttttg aaacctggga gatcatcttc cggaatatga ataaagaaga tgagggagag 2580

atcaccaaaa gcctgaggag gccagagacc tcttaccggc aaactggtct agctcctggg 2640

caagagtatg agatatctct gcacatagtg aaaaacaata cccggggccc tggcctgaag 2700

agggtgacca ccacacgctt ggatgccccc agccagatcg aggtgaaaga tgtcacagac 2760

accactgcct tgatcacctg gttcaagccc ctggctgaga tcgatggcat tgagctgacc 2820

tacggcatca aagacgtgcc aggagaccgt accaccatcg atctcacaga ggacgagaac 2880

cagtactcca tcgggaacct gaagcctgac actgagtacg aggtgtccct catctcccgc 2940

agaggtgaca tgtcaagcaa cccagccaaa gagaccttca caacaggcct cgatgctccc 3000

aggaatcttc gacgtgtttc ccagacagat aacagcatca ccctggaatg gaggaatggc 3060

aaggcagcta ttgacagtta cagaattaag tatgccccca tctctggagg ggaccacgct 3120

gaggttgatg ttccaaagag ccaacaagcc acaaccaaaa ccacactcac aggtctgagg 3180

ccgggaactg aatatgggat tggagtttct gctgtgaagg aagacaagga gagcaatcca 3240

gcgaccatca acgcagccac agagttggac acgcccaagg accttcaggt ttctgaaact 3300

gcagagacca gcctgaccct gctctggaag acaccgttgg ccaaatttga ccgctaccgc 3360

ctcaattaca gtctccccac aggccagtgg gtgggagtgc agcttccaag aaacaccact 3420

tcctatgtcc tgagaggcct ggaaccagga caggagtaca atgtcctcct gacagccgag 3480

aaaggcagac acaagagcaa gcccgcacgt gtgaaggcat ccactgaaca agcccctgag 3540

ctggaaaacc tcaccgtgac tgaggttggc tgggatggcc tcagactcaa ctggaccgca 3600

gctgaccagg cctatgagca ctttatcatt caggtgcagg aggccaacaa ggtggaggca 3660

gctcggaacc tcaccgtgcc tggcagcctt cgggctgtgg acataccggg cctcaaggct 3720

gctacgcctt atacagtctc catctatggg gtgatccagg gctatagaac accagtgctc 3780

tctgctgagg cctccacagg ggaaactccc aatttgggag aggtcgtggt ggccgaggtg 3840

ggctgggatg ccctcaaact caactggact gctccagaag gggcctatga gtacttttc 3900

attcaggtgc aggaggctga cacagtagag gcagcccaga acctcaccgt cccaggagga 3960

ctgaggtcca cagacctgcc tgggctcaaa gcagccactc attataccat caccatccgc 4020

ggggtcactc aggacttcag cacaacccct ctctctgttg aagtcttgac agaggaggtt 4080

ccagatatgg gaaacctcac agtgaccgag gttagctggg atgctctcag actgaactgg 4140

accacgccag atggaaccta tgaccagttt actattcagg tccaggaggc tgaccaggtg 4200

gaagaggctc acaatctcac ggttcctggc agcctgcgtt ccatggaaat cccaggcctc 4260

agggctggca ctccttacac agtcaccctg cacggcgagg tcaggggcca cagcactcga 4320

ccccttgctg tagaggtcgt cacagaggat ctcccacagc tgggagattt agccgtgtct 4380

gaggttggct gggatggcct cagactcaac tggaccgcag ctgacaatgc ctatgagcac 4440

tttgtcattc aggtgcagga ggtcaacaaa gtggaggcag cccagaacct cacgttgcct 4500

ggcagcctca gggctgtgga catcccgggc ctcgaggctg ccacgcctta tagagtctcc 4560

atctatgggg tgatccgggg ctatagaaca ccagtactct ctgctgaggc ctccacagcc 4620

aaagaacctg aaattggaaa cttaaatgtt tctgacataa ctcccgagag cttcaatctc 4680

tcctggatgg ctaccgatgg gatcttcgag acctttacca ttgaaattat tgattccaat 4740

aggttgctgg agactgtgga atataatatc tctggtgctg aacgaactgc ccatatctca 4800

gggctacccc ctagtactga ttttattgtc tacctctctg gacttgctcc cagcatccgg 4860

accaaaacca tcagtgccac agccacgaca gaggccctgc cccttctgga aaacctaacc 4920

atttccgaca ttaatcccta cgggttcaca gtttcctgga tggcatcgga gaatgccttt 4980

gacagctttc tagtaacggt ggtggattct gggaagctgc tggacccccа ggaattcaca 5040

ctttcaggaa cccagaggaa gctggagctt agaggcctca taactggcat tggctatgag 5100

gttatggtct ctggcttcac ccaagggcat caaaccaagc ccttgagggc tgagattgtt 5160

acagaagccg aaccggaagt tgacaacctt ctggtttcag atgccacccc agacggtttc 5220

cgtctgtcct ggacagctga tgaaggggtc ttcgacaatt ttgttctcaa aatcagagat 5280

accaaaaagc agtctgagcc actggaaata accctacttg cccccgaacg taccagggac 5340

ataacaggtc tcagagaggc tactgaatac gaaattgaac tctatggaat aagcaaagga 5400

aggcgatccc agacagtcag tgctatagca acaacagcca tgggctcccc aaaggaagtc 5460

attttctcag acatcactga aaattcggct actgtcagct ggagggcacc cacagcccaa 5520

gtggagagct tccggattac ctatgtgccc attacaggag gtacaccctc catggtaact 5580

gtggacggaa ccaagactca gaccaggctg gtgaaactca tacctggcgt ggagtacctt 5640

gtcagcatca tcgccatgaa gggctttgag gaaagtgaac ctgtctcagg gtcattcacc 5700

acagctctgg atggcccatc tggcctggtg acagccaaca tcactgactc agaagccttg 5760

gccaggtggc agccagccat tgccactgtg gacagttatg tcatctccta cacaggcgag 5820

aaagtgccag aaattacacg cacggtgtcc gggaacacag tggagtatgc tctgaccgac 5880

ctcgagcctg ccacggaata cacactgaga atctttgcag agaaagggcc ccagaagagc 5940

tcaaccatca ctgccaagtt cacaacagac ctcgattctc caagagactt gactgctact 6000

gaggttcagt cggaaactgc cctccttacc tggcgacccc cccgggcatc agtcaccggt 6060

tacctgctgg tctatgaatc agtggatggc acagtcaagg aagtcattgt gggtccagat 6120

accacctcct acagcctggc agacctgagc ccatccaccc actacacagc caagatccag 6180

gcactcaatg ggcccctgag gagcaatatg atccagacca tcttcaccac aattggactc 6240

ctgtaccccc tccccaagga ctgctcccaa gcaatgctga atggagacac gacctctggc 6300

ctctacacca tttatctgaa tggtgataag gctgaggcgc tggaagtctt ctgtgacatg 6360

acctctgatg ggggtggatg gattgtgttc ctgagacgca aaaacggacg cgagaacttc 6420

taccaaaact ggaaggcata tgctgctgga tttggggacc gcagagaaga attctggctt 6480

gggctggaca acctgaacaa aatcacagcc caggggcagt acgagctccg ggtggacctg 6540

cgggaccatg gggagacagc ctttgctgtc tatgacaagt tcagcgtggg agatgccaag 6600

actcgctaca agctgaaggt ggaggggtac agtgggacag caggtgactc catggcctac 6660

cacaatggca gatccttctc cacctttgac aaggacacag attcagccat caccaactgt 6720

gctctgtcct acaaaggggc tttctggtac aggaactgtc accgtgtcaa cctgatgggg 6780

agatatgggg acaataacca cagtcagggc gttaactggt tccactggaa gggccacgaa 6840

cactcaatcc agtttgctga gatgaagctg agaccaagca acttcagaaa tcttgaaggc 6900

aggcgcaaac gggcataaat tccagggacc actgggtgag agaggaataa ggcccagagc 6960

gaggaaagga ttttaccaaa gcatcaatac aaccagccca accatcggtc cacacctggg 7020

catttggtga gagtcaaagc tgaccatgga tccctggggc caacggcaac agcatgggcc 7080

tcacctcctc tgtgatttct ttctttgcac caaagacatc agtctccaac atgtttctgt 7140

tttgttgttt gattcagcaa aaatctccca gtgacaacat cgcaatagtt ttttacttct 7200

cttaggtggc tctgggaatg ggagaggggt aggatgtaca ggggtagttt gttttagaac 7260

cagccgtatt ttacatgaag ctgtataatt aattgtcatt atttttgtta gcaaagatta 7320

aatgtgtcat tggaagccat ccctttttttt acatttcata caacagaaac cagaaaagca 7380

atactgtttc cattttaagg atatgattaa tattattaat ataataatga tgatgatgat 7440

gatgaaaact aaggattttt caagagatct ttctttccaa aacatttctg gacagtacct 7500

gattgtattt ttttttaaa taaaagcaca agtacttttg agtttgttat tttgctttga 7560

attgttgagt ctgaatttca ccaaagccaa tcatttgaac aaagcgggga atgttgggat 7620

aggaaaggta agtagggata gtggtcaagt gggaggggtg gaaaggagac taaagactgg 7680

gagagaggga agcacttttt ttaaataaag ttgaacacac ttgggaaaag cttacaggcc 7740

aggcctgtaa tcccaacact ttgggaggcc aaggtgggag gatagcttaa ccccaggagt 7800

ttgagaccag cctgagcaac atagtgagaa cttgtctcta cagaaaaaaa aaaaaaaaaa 7860

aatttaatta ggcaagcgtg gtagtgcgca cctgtcgtcc cagctactca ggaggctgag 7920

gtaggaaaat cactggagcc caggagttag aggttacagt gagctatgat cacactactg 7980

cactccagcc tgggcaacag agggagaccc tgtctctaaa taaaaaaaga aaagaaaaaa 8040

aaagcttaca acttgagatt cagcatcttg ctcagtattt ccaagactaa tagattatgg 8100

tttaaaagat gcttttatac tcattttcta atgcaactcc tagaaactct atgatatagt 8160

tgaggtaagt attgttacca cacatgggct aagatcccca gaggcagact gcctgagttc 8220

aattcttggc tccaccattc ccaagttccc taacctctct atgcctcagt ttcctcttct 8280

gtaaagtagg gacactcata cttctcattt cagaacattt ttgtgaagaa taaattatgt 8340

tatccatttg aggcccttag aatggtaccc ggtgtatatt aagtgctagt acatgttagc 8400

tatcatcatt atcactttat atgagatgga ctggggttca tagaaaccca atgacttgat 8460

tgtggctact actcaataaa taatagaatt tggatttaaa 8500

<210> 170
<211> 2452
<212> DNA
<213> 智人

<400> 170
agaaagcgag cagccaccca gctccccgcc accgccatgg tccccgacac cgcctgcgtt 60

cttctgctca ccctggctgc cctcggcgcg tccggacagg gccagagccc gttgggctca 120

gacctgggcc cgcagatgct tcgggaactg caggaaacca acgcggcgct gcaggacgtg 180

cgggagctgc tgcggcagca ggtcagggag atcacgttcc tgaaaaacac ggtgatggag 240

tgtgacgcgt gcgggatgca gcagtcagta cgcaccggcc tacccagcgt gcggcccctg 300

ctccactgcg cgcccggctt ctgcttcccc ggcgtggcct gcatccagac ggagagcggc 360

gcgcgctgcg gcccctgccc cgcgggcttc acgggcaacg gctcgcactg caccgacgtc 420

aacgagtgca acgcccaccc ctgcttcccc cgagtccgct gtatcaacac cagcccgggg 480

ttccgctgcg aggcttgccc gccggggtac agcggcccca cccaccaggg cgtggggctg 540

gctttcgcca aggccaacaa gcaggtttgc acggacatca acgagtgtga gaccgggcaa 600

cataactgcg tccccaactc cgtgtgcatc aacacccggg gctccttcca gtgcggcccg 660

tgccagcccg gcttcgtggg cgaccaggcg tccggctgcc agcggcgcgc acagcgcttc 720

tgccccgacg gctcgcccag cgagtgccac gagcatgcag actgcgtcct agagcgcgat 780

ggctcgcggt cgtgcgtgtg tgccgttggc tgggccggca acgggatcct ctgtggtcgc 840

gacactgacc tagacggctt cccggacgag aagctgcgct gcccggagcg ccagtgccgt 900

aaggacaact gcgtgactgt gcccaactca gggcaggagg atgtggaccg cgatggcatc 960

ggagacgcct gcgatccgga tgccgacggg gacggggtcc ccaatgaaaa ggacaactgc 1020

ccgctggtgc ggaacccaga ccagcgcaac acggacgagg acaagtgggg cgatgcgtgc 1080

gacaactgcc ggtcccagaa gaacgacgac caaaaggaca cagaccagga cggccggggc 1140

gatgcgtgcg acgacgacat cgacggcgac cggatccgca accaggccga caactgccct 1200

agggtaccca actcagacca gaaggacagt gatggcgatg gtatagggga tgcctgtgac 1260

aactgtcccc agaagagcaa cccggatcag gcggatgtgg accacgactt tgtgggagat 1320

gcttgtgaca gcgatcaaga ccaggatgga gacggacatc aggactctcg ggacaactgt 1380

cccacggtgc ctaacagtgc ccaggaggac tcagaccacg atggccaggg tgatgcctgc 1440

gacgacgacg acgacaatga cggagtccct gacagtcggg acaactgccg cctggtgcct 1500

aaccccggcc aggaggacgc ggacagggac ggcgtgggcg acgtgtgcca ggacgacttt 1560

gatgcagaca aggtggtaga caagatcgac gtgtgtccgg agaacgctga agtcacgctc 1620

accgacttca gggccttcca gacagtcgtg ctggacccgg agggtgacgc gcagattgac 1680

cccaactggg tggtgctcaa ccagggaagg gagatcgtgc agacaatgaa cagcgaccca 1740

ggcctggctg tgggttacac tgccttcaat ggcgtggact tcgagggcac gttccatgtg 1800

aacacggtca cggatgacga ctatgcgggc ttcatctttg gctaccagga cagctccagc 1860

ttctacgtgg tcatgtggaa gcagatggag caaacgtatt ggcaggcgaa ccccttccgt 1920

gctgtggccg agcctggcat ccaactcaag gctgtgaagt cttccacagg ccccggggaa 1980

cagctgcgga acgctctgtg gcatacagga gacacagagt cccaggtgcg gctgctgtgg 2040

aaggacccgc gaaacgtggg ttggaaggac aagaagtcct atcgttggtt cctgcagcac 2100

cggccccaag tgggctacat cagggtgcga ttctatgagg gccctgagct ggtggccgac 2160

agcaacgtgg tcttggacac aaccatgcgg ggtggccgcc tgggggtctt ctgcttctcc 2220

caggagaaca tcatctgggc caacctgcgt taccgctgca atgacaccat cccagaggac 2280

tatgagaccc atcagctgcg gcaagcctag ggaccagggt gaggacccgc cggatgacag 2340

ccaccctcac cgcggctgga tgggggctct gcacccagcc ccaaggggtg gccgtcctga 2400

gggggaagtg agaagggctc agagaggaca aaataaagtg tgtgtgcagg ga 2452

<210> 171
<211> 7789
<212> DNA
<213> 智人

<400> 171
agccgctgcg cccgagctgg cctgcgagtt cagggctcct gtcgctctcc aggagcaacc 60

tctactccgg acgcacaggc attccccgcg cccctccagc cctcgccgcc ctcgccaccg 120

ctcccggccg ccgcgctccg gtacacacag gatccctgct gggcaccaac agctccacca 180

tggggctggc ctggggacta ggcgtcctgt tcctgatgca tgtgtgtggc accaaccgca 240

ttccagagtc tggcggagac aacagcgtgt ttgacatctt tgaactcacc ggggccgccc 300

gcaaggggtc tgggcgccga ctggtgaagg gccccgaccc ttccagccca gctttccgca 360

tcgaggatgc caacctgatc ccccctgtgc ctgatgacaa gttccaagac ctggtggatg 420

ctgtgcgggc agaaaagggt ttcctccttc tggcatccct gaggcagatg aagaagaccc 480

ggggcacgct gctggccctg gagcggaaag accactctgg ccaggtcttc agcgtggtgt 540

ccaatggcaa ggcgggcacc ctggacctca gcctgaccgt ccaaggaaag cagcacgtgg 600

tgtctgtgga agaagctctc ctggcaaccg gccagtggaa gagcatcacc ctgtttgtgc 660

aggaagacag ggcccagctg tacatcgact gtgaaaagat ggagaatgct gagttggacg 720

tccccatcca aagcgtcttc accagagacc tggccagcat cgccagactc cgcatcgcaa 780

agggggggcgt caatgacaat ttccaggggg tgctgcagaa tgtgaggttt gtctttggaa 840

ccacaccaga agacatcctc aggaacaaag gctgctccag ctctaccagt gtcctcctca 900

cccttgacaa caacgtggtg aatggttcca gccctgccat ccgcactaac tacattggcc 960

acaagacaaa ggacttgcaa gccatctgcg gcatctcctg tgatgagctg tccagcatgg 1020

tcctggaact caggggcctg cgcaccattg tgaccacgct gcaggacagc atccgcaaag 1080

tgactgaaga gaacaaagag ttggccaatg agctgaggcg gcctccccta tgctatcaca 1140

acggagttca gtacagaaat aacgaggaat ggactgttga tagctgcact gagtgtcact 1200

gtcagaactc agttaccatc tgcaaaaagg tgtcctgccc catcatgccc tgctccaatg 1260

ccacagttcc tgatggagaa tgctgtcctc gctgttggcc cagcgactct gcggacgatg 1320

gctggtctcc atggtccgag tggacctcct gttctacgag ctgtggcaat ggaattcagc 1380

agcgcggccg ctcctgcgat agcctcaaca accgatgtga gggctcctcg gtccagacac 1440

ggacctgcca cattcaggag tgtgacaaga gatttaaaca ggatggtggc tggagccact 1500

ggtccccgtg gtcatcttgt tctgtgacat gtggtgatgg tgtgatcaca aggatccggc 1560

tctgcaactc tcccagcccc cagatgaacg ggaaaccctg tgaaggcgaa gcgcgggaga 1620

ccaaagcctg caagaaagac gcctgcccca tcaatggagg ctggggtcct tggtcaccat 1680

gggacatctg ttctgtcacc tgtggaggag gggtacagaa acgtagtcgt ctctgcaaca 1740

accccacacc ccagtttgga ggcaaggact gcgttggtga tgtaacagaa aaccagatct 1800

gcaacaagca ggactgtcca attgatggat gcctgtccaa tccctgcttt gccggcgtga 1860

agtgtactag ctaccctgat ggcagctgga aatgtggtgc ttgtcccccc ggttacagtg 1920

gaaatggcat ccagtgcaca gatgttgatg agtgcaaaga agtgcctgat gcctgcttca 1980

accacaatgg agagcaccgg tgtgagaaca cggaccccgg ctacaactgc ctgccctgcc 2040

ccccacgctt caccggctca cagcccttcg gccagggtgt cgaacatgcc acggccaaca 2100

aacaggtgtg caagccccgt aacccctgca cggatgggac ccacgactgc aacaagaacg 2160

ccaagtgcaa ctacctgggc cactatagcg accccatgta ccgctgcgag tgcaagcctg 2220

gctacgctgg caatggcatc atctgcgggg aggacacaga cctggatggc tggcccaatg 2280

agaacctggt gtgcgtggcc aatgcgactt accactgcaa aaaggataat tgccccaacc 2340

ttcccaactc agggcaggaa gactatgaca aggatggaat tggtgatgcc tgtgatgatg 2400

acgatgacaa tgataaaatt ccagatgaca gggacaactg tccattccat tacaacccag 2460

ctcagtatga ctatgacaga gatgatgtgg gagaccgctg tgacaactgt ccctacaacc 2520

acaacccaga tcaggcagac acagacaaca atggggaagg agacgcctgt gctgcagaca 2580

ttgatggaga cggtatcctc aatgaacggg acaactgcca gtacgtctac aatgtggacc 2640

agagagacac tgatatggat ggggttggag atcagtgtga caattgcccc ttggaacaca 2700

atccggatca gctggactct gactcagacc gcattggaga tacctgtgac aacaatcagg 2760

atattgatga agatggccac cagaacaatc tggacaactg tccctatgtg cccaatgcca 2820

accaggctga ccatgacaaa gatggcaagg gagatgcctg tgaccacgat gatgacaacg 2880

atggcattcc tgatgacaag gacaactgca gactcgtgcc caatcccgac cagaaggact 2940

ctgacggcga tggtcgaggt gatgcctgca aagatgattt tgaccatgac agtgtgccag 3000

acatcgatga catctgtcct gagaatgttg acatcagtga gaccgatttc cgccgattcc 3060

agatgattcc tctggacccc aaagggacat cccaaaatga ccctaactgg gttgtacgcc 3120

atcagggtaa agaactcgtc cagactgtca actgtgatcc tggactcgct gtaggttatg 3180

atgagtttaa tgctgtggac ttcagtggca ccttcttcat caacaccgaa agggacgatg 3240

actatgctgg atttgtcttt ggctaccagt ccagcagccg cttttatgtt gtgatgtgga 3300

agcaagtcac ccagtcctac tgggacacca accccacgag ggctcaggga tactcgggcc 3360

tttctgtgaa agttgtaaac tccaccacag ggcctggcga gcacctgcgg aacgccctgt 3420

ggcacacagg aaacaccccc ggccaggtgc gcaccctgtg gcatgaccct cgtcacatag 3480

gctggaaaga tttcaccgcc tacagatggc gtctcagcca caggccaaag acgggtttca 3540

ttagagtggt gatgtatgaa gggaagaaaa tcatggctga ctcaggaccc atctatgata 3600

aaacctatgc tggtggtaga ctagggttgt ttgtcttctc tcaagaaatg gtgttcttct 3660

ctgacctgaa atacgaatgt agagatccct aatcatcaaa ttgttgattg aaagactgat 3720

cataaaccaa tgctggtatt gcaccttctg gaactatggg cttgagaaaa cccccaggat 3780

cacttctcct tggcttcctt cttttctgtg cttgcatcag tgtggactcc tagaacgtgc 3840

gacctgcctc aagaaaatgc agttttcaaa aacagactca gcattcagcc tccaatgaat 3900

aagacatctt ccaagcatat aaacaattgc tttggtttcc ttttgaaaaa gcatctactt 3960

gcttcagttg ggaaggtgcc cattccactc tgcctttgtc acagagcagg gtgctattgt 4020

gaggccatct ctgagcagtg gactcaaaag cattttcagg catgtcagag aagggaggac 4080

tcactagaat tagcaaacaa aaccaccctg acatcctcct tcaggaacac ggggagcaga 4140

ggccaaagca ctaaggggag ggcgcatacc cgagacgatt gtatgaagaa aatatggagg 4200

aactgttaca tgttcggtac taagtcattt tcaggggatt gaaagactat tgctggattt 4260

catgatgctg actggcgtta gctgattaac ccatgtaaat aggcacttaa atagaagcag 4320

gaaagggaga caaagactgg cttctggact tcctccctga tccccaccct tactcatcac 4380

ctgcagtggc cagaattagg gaatcagaat caaaccagtg taaggcagtg ctggctgcca 4440

ttgcctggtc acattgaaat tggtggcttc attctagatg tagcttgtgc agatgtagca 4500

ggaaaatagg aaaacctacc atctcagtga gcaccagctg cctcccaaag gaggggcagc 4560

cgtgcttata tttttatggt tacaatggca caaaattatt atcaacctaa ctaaaacatt 4620

ccttttctct tttttcctga attatcatgg agttttctaa ttctctcttt tggaatgtag 4680

atttttttta aatgctttac gatgtaaaat atttatttt tacttattct ggaagatctg 4740

gctgaaggat tattcatgga acaggaagaa gcgtaaagac tatccatgtc atctttgttg 4800

agagtcttcg tgactgtaag attgtaaata cagattattt attaactctg ttctgcctgg 4860

aaatttaggc ttcatacgga aagtgtttga gagcaagtag ttgacattta tcagcaaatc 4920

tcttgcaaga acagcacaag gaaaatcagt ctaataagct gctctgcccc ttgtgctcag 4980

agtggatgtt atgggattct ttttttctct gttttatctt ttcaagtgga attagttggt 5040

tatccatttg caaatgtttt aaattgcaaa gaaagccatg aggtcttcaa tactgtttta 5100

ccccatccct tgtgcatatt tccagggaga aggaaagcat atacactttt ttctttcatt 5160

tttccaaaag agaaaaaaat gacaaaaggt gaaacttaca tacaaatatt acctcatttg 5220

ttgtgtgact gagtaaagaa tttttggatc aagcggaaag agtttaagtg tctaacaaac 5280

ttaaagctac tgtagtacct aaaaagtcag tgttgtacat agcataaaaa ctctgcagag 5340

aagtattccc aataaggaaa tagcattgaa atgttaaata caatttctga aagttatgtt 5400

ttttttctat catctggtat accattgctt tatttttata aattattttc tcattgccat 5460

tggaatagat atctcagatt gtgtagatat gctatttaaa taatttatca ggaaatactg 5520

cctgtagagt tagtatttct atttttatat aatgtttgca cactgaattg aagaattgtt 5580

ggtttttttct ttttttttgtt ttgttttttt ttttttttttt ttttgctttt gacctcccat 5640

ttttactatt tgccaatacc tttttctagg aatgtgcttt tttttgtaca cattttttatc 5700

cattttacat tctaaagcag tgtaagttgt atattactgt ttcttatgta caaggaacaa 5760

caataaatca tatggaaatt tatatttata cttactgtat ccatgcttat ttgttctcta 5820

ctggctttat gtcatgaagt atatgcgtaa ataccattca taaatcaata tagcatatac 5880

aaaaataaat tacagtaagt catagcaaca ttcacagttt gtatgtgatt gagaaagact 5940

gagttgctca ggcctaggct tagaatttgc tgcgtttgtg gaataaaaga acaaaatgat 6000

acattagcct gccatatcaa aaacatataa aagagaaatt atccctaagt caagggcccc 6060

cataagaata aaatttctta ttaaggtcat tagatgtcat tgaatccttt tcaaagtgca 6120

gtatgaaaac aaagggaaaa acactgaagc acacgcaact ctcacagcga cattttctga 6180

cccacgaatg atgccttggg tgggcaacac gattgcatgt tgtggagaca cttcggaagt 6240

aaatgtggat gagggaggag ctgtccttgc aatgttgagc caagcattac agatacctcc 6300

tcttgaagaa ggaataataa gtttaatcaa aaaagaagac taaaaaatgt aaaatttgga 6360

aggaatccat aaatgcgtgt gtgtctaaat acaaattatc atgtgaagaa aaggcccaag 6420

tgtaccaata agcagacctt gatttttgga tgggctaatt atgaatgtgg aatactgacc 6480

agttaatttc cagttttaat gaaaacagat caaagaagaa attttatgag taggttaaag 6540

gtctggcttt gaggtctatt aaacactaga aaggactggc tgggtgagat aaaatcttcc 6600

ttgttgattt tcactctcat tctataaata ctcatctttc tgagtagcca tgatcacata 6660

caaatgtaaa ttgccaaatc attttatagt accaaggtga agaagcagga actagaaagt 6720

gttgataata gctgtggagt taggaaaact gatgtgaagg aaataattct ttgaaatggc 6780

aaagaattaa ataccatcat tcattatcag aagagttcaa cgtttgaagt gctgggagat 6840

aattctaatt cattcttgga tagtgaagca aaactgattg aaaataccaa gataagacag 6900

aaaaagtgac tggaaagagg agcttttctt ccaggcatgt tccagtttca ccctaagact 6960

gaccttcaaa taatcaggtt gtactgaaat aaaggacttg ttaaaaatta aaattatgtc 7020

atcgagatga tagctttttt cctcctccaa cagtttattg tcatgtgttg tgggagagct 7080

cgagtgaaga gcaataaact ccaggtctta taagaatgta catacaataa aggtggtgcc 7140

agcagttttt ttttttctaa agagtcacat gtagaaaagc ctccagtatt aagctcctga 7200

attcattcct taaataaatt ggctctctct ctcttctata atttcttttt ctttttattt 7260

ttgagatgaa gtcttgctct gtcgcccagg ctggagtgca gtgacacaat ctcggctcac 7320

tgcaacctct gcctccccgg ttcaagcaat tctccctcct gcctcagcct cccaagtagc 7380

tgggactaca agcgcccgcc accaagcctg gctaattctg tatttttagt aaagacgggg 7440

tttcaccttg ttccggacaa acactaagcc ctaaagggaa atccaaaata aaaacatcta 7500

tttttaataa cactttctat ctaaatcagg gtgacttttt aaaaaaaatc cggaagcttt 7560

ttgttgaatt acgttacaga cttagttacc agtccttgtt agagttacct tcagttgaca 7620

tgctgtgaat ggtcccacct cttttatggc agaattcatt acttaaaata actctatttt 7680

cttccccctt acctaaataa cagaaaggct cactatgtcc caaatatcat tggcagaagc 7740

aaactataaa gtcataagcc ctttgcagtg caagtctaga aataatttt 7789

<210> 172
<211> 7311
<212> DNA
<213> 智人

<400> 172
actgacggca tgaagccttt aggggcacac agtactctca gcttgttggt ggaagcccct 60

catctgcctt cattctgaag gcagggcccg gcagaggaag gatcagaggg tcgcggccgg 120

agggtcccgg ccggtggggc caactcagag ggagaggaaa gggctagaga cacgaagaac 180

gcaaaccatc aaatttagaa gaaaaagccc tttgactttt tccccctctc cctccccaat 240

ggctgtgtag caaacatccc tggcgatacc ttggaaagga cgaagttggt ctgcagtcgc 300

aatttcgtgg gttgagttca cagttgtgag tgcggggctc ggagatggag ccgtggtcct 360

ctaggtggaa aacgaaacgg tggctctggg atttcaccgt aacaaccctc gcattgacct 420

tcctcttcca agctagagag gtcagaggag ctgctccagt tgatgtacta aaagcactag 480

attttcacaa ttctccagag ggaatatcaa aaacaacggg attttgcaca aacagaaaga 540

attctaaagg ctcagatact gcttacagag tttcaaagca agcacaactc agtgccccaa 600

caaaacagtt atttccaggt ggaactttcc cagaagactt ttcaatacta tttacagtaa 660

aaccaaaaaa aggaattcag tctttccttt tatctatata taatgagcat ggtattcagc 720

aaattggtgt tgaggttggg agatcacctg tttttctgtt tgaagaccac actggaaaac 780

ctgccccaga agactatccc ctcttcagaa ctgttaacat cgctgacggg aagtggcatc 840

gggtagcaat cagcgtggag aagaaaactg tgacaatgat tgttgattgt aagaagaaaa 900

ccacgaaacc acttgataga agtgagagag caattgttga taccaatgga atcacggttt 960

ttggaacaag gattttggat gaagaagttt ttgaggggga cattcagcag tttttgatca 1020

caggtgatcc caaggcagca tatgactact gtgagcatta tagtccagac tgtgactctt 1080

cagcacccaa ggctgctcaa gctcaggaac ctcagataga tgagtatgca ccagaggata 1140

taatcgaata tgactatgag tatggggaag cagagtataa agaggctgaa agtgtaacag 1200

agggacccac tgtaactgag gagacaatag cacagacgga ggcaaacatc gttgatgatt 1260

ttcaagaata caactatgga acaatggaaa gttaccagac agaagctcct aggcatgttt 1320

ctgggacaaa tgagccaaat ccagttgaag aaatatttac tgaagaatat ctaacgggag 1380

aggattatga ttcccagagg aaaaattctg aggatacact atatgaaaac aaagaaatag 1440

acggcaggga ttctgatctt ctggtagatg gagatttagg cgaatatgat ttttatgaat 1500

ataaagaata tgaagataaa ccaacaagcc cccctaatga agaatttggt ccaggtgtac 1560

cagcagaaac tgatattaca gaaacaagca taaatggcca tggtgcatat ggagagaaag 1620

gacagaaagg agaaccagca gtggttgagc ctggtatgct tgtcgaagga ccaccaggac 1680

cagcaggacc tgcaggtatt atgggtcctc caggtctaca aggccccact ggacccccctg 1740

gtgaccctgg cgataggggc cccccaggac gtcctggctt accaggggct gatggtctac 1800

ctggtcctcc tggtactatg ttgatgttac cgttccgtta tggtggtgat ggttccaaag 1860

gaccaaccat ctctgctcag gaagctcagg ctcaagctat tcttcagcag gctcggattg 1920

ctctgagagg cccacctggc ccaatgggtc taactggaag accaggtcct gtgggggggc 1980

ctggttcatc tggggccaaa ggtgagagtg gtgatccagg tcctcagggc cctcgaggcg 2040

tccagggtcc ccctggtcca acgggaaaac ctggaaaaag gggtcgtcca ggtgcagatg 2100

gaggaagagg aatgccagga gaacctgggg caaagggaga tcgagggttt gatggacttc 2160

cgggtctgcc aggtgacaaa ggtcacaggg gtgaacgagg tcctcaaggt cctccaggtc 2220

ctcctggtga tgatggaatg aggggagaag atggagaaat tggaccaaga ggtcttccag 2280

gtgaagctgg cccacgaggt ttgctgggtc caaggggaac tccaggagct ccagggcagc 2340

ctggtatggc aggtgtagat ggcccccccag gaccaaaagg gaacatgggt ccccaagggg 2400

agcctgggcc tccaggtcaa caagggaatc caggacctca gggtcttcct ggtccacaag 2460

gtccaattgg tcctcctggt gaaaaaggac cacaaggaaa accaggactt gctggacttc 2520

ctggtgctga tgggcctcct ggtcatcctg ggaaagaagg ccagtctgga gaaaaggggg 2580

ctctgggtcc ccctggtcca caaggtccta ttggataccc gggcccccgg ggagtaaagg 2640

gagcagatgg tgtcagaggt ctcaagggat ctaaaggtga aaagggtgaa gatggttttc 2700

caggattcaa aggtgacatg ggtctaaaag gtgacagagg agaagttggt caaattggcc 2760

caagagggga agatggccct gaaggaccca aaggtcgagc aggcccaact ggagacccag 2820

gtccttcagg tcaagcagga gaaaagggaa aacttggagt tccaggatta ccaggatatc 2880

caggaagaca aggtccaaag ggttccactg gattccctgg gtttccaggt gccaatggag 2940

agaaaggtgc acggggagta gctggcaaac caggccctcg gggtcagcgt ggtccaacgg 3000

gtcctcgagg ttcaagaggt gcaagaggtc ccactgggaa acctgggcca aagggcactt 3060

caggtggcga tggccctcct ggccctccag gtgaaagagg tcctcaagga cctcagggtc 3120

cagttggatt ccctggacca aaaggccctc ctggaccacc tgggaaggat gggctgccag 3180

gacaccctgg gcaacgtggg gagactggat ttcaaggcaa gaccggccct cctgggccag 3240

ggggagtggt tggaccacag ggaccaaccg gtgagactgg tccaataggg gaacgtgggc 3300

atcctggccc tcctggccct cctggtgagc aaggtcttcc tggtgctgca ggaaaagaag 3360

gtgcaaaggg tgatccaggt cctcaaggta tctcagggaa agatggacca gcaggattac 3420

gtggtttccc aggggaaaga ggtcttcctg gagctcaggg tgcacctgga ctgaaaggag 3480

gggaaggtcc ccagggccca ccaggtccag ttggctcacc aggagaacgt gggtcagcag 3540

gtacagctgg cccaattggt ttaccagggc gcccgggacc tcagggtcct cctggtccag 3600

ctggagagaa aggtgctcct ggagaaaaag gtccccaagg gcctgcaggg agagatggag 3660

ttcaaggtcc tgttggtctc ccagggccag ctggtcctgc cggctcccct ggggaagacg 3720

gagacaaggg tgaaattggt gagccgggac aaaaaggcag caagggtgac aagggagaaa 3780

atggccctcc cggtccccca ggtcttcaag gaccagttgg tgcccctgga attgctggag 3840

gtgatggtga accaggtcct agaggacagc aggggatgtt tgggcaaaaa ggtgatgagg 3900

gtgccagagg cttccctgga cctcctggtc caataggtct tcagggtctg ccaggcccac 3960

ctggtgaaaa aggtgaaaat ggggatgttg gtcccatggg gccacctggt cctccaggcc 4020

caagaggccc tcaaggtccc aatggagctg atggaccaca aggacccccа gggtctgttg 4080

gttcagttgg tggtgttgga gaaaagggtg aacctggaga agcagggaac ccagggcctc 4140

ctggggaagc aggtgtaggc ggtcccaaag gagaaagagg agagaaaggg gaagctggtc 4200

cacctggagc tgctggacct ccaggtgcca aggggccacc aggtgatgat ggccctaagg 4260

gtaacccggg tcctgttggt tttcctggag atcctggtcc tcctggggaa cctggccctg 4320

caggtcaaga tggtgttggt ggtgacaagg gtgaagatgg agatcctggt caaccgggtc 4380

ctcctggccc atctggtgag gctggcccac caggtcctcc tggaaaacga ggtcctcctg 4440

gagctgcagg tgcagaggga agacaaggtg aaaaaggtgc taaggggggaa gcaggtgcag 4500

aaggtcctcc tggaaaaacc ggcccagtcg gtcctcaggg acctgcagga aagcctggtc 4560

cagaaggtct tcggggcatc cctggtcctg tgggagaaca aggtctccct ggagctgcag 4620

gccaagatgg accacctggt cctatgggac ctcctggctt acctggtctc aaaggtgacc 4680

ctggctccaa gggtgaaaag ggacatcctg gtttaattgg cctgattggt cctccaggag 4740

aacaagggga aaaaggtgac cgagggctcc ctggaactca aggatctcca ggagcaaaag 4800

gggatggggg aattcctggt cctgctggtc ccttaggtcc acctggtcct ccaggtttac 4860

caggtcctca aggcccaaag ggtaacaaag gctctactgg acccgctggc cagaaaggtg 4920

acagtggtct tccagggcct cctgggtctc caggtccacc tggtgaagtc attcagcctt 4980

taccaatctt gtcctccaaa aaaacgagaa gacatactga aggcatgcaa gcagatgcag 5040

atgataatat tcttgattac tcggatggaa tggaagaaat atttggttcc ctcaattccc 5100

tgaaacaaga cattgagcat atgaaatttc caatgggtac tcagaccaat ccagcccgaa 5160

cttgtaaaga cctgcaactc agccatcctg acttcccaga tggtgaatat tggattgatc 5220

ctaaccaagg ttgctcagga gattccttca aagtttactg taatttcaca tctggtggtg 5280

agacttgcat ttatccagac aaaaaatctg agggagtaag aatttcatca tggccaaagg 5340

agaaaccagg aagttggttt agtgaattta agaggggaaa actgctttca tacttagatg 5400

ttgaaggaaa ttccatcaat atggtgcaaa tgacattcct gaaacttctg actgcctctg 5460

ctcggcaaaa tttcacctac cactgtcatc agtcagcagc ctggtatgat gtgtcatcag 5520

gaagttatga caaagcactt cgcttcctgg gatcaaatga tgaggagatg tcctatgaca 5580

ataatccttt tatcaaaaca ctgtatgatg gttgtgcgtc cagaaaaggc tatgaaaaga 5640

ctgtcattga aatcaataca ccaaaaattg atcaagtacc tattgttgat gtcatgatca 5700

atgactttgg tgatcagaat cagaagttcg gatttgaagt tggtcctgtt tgttttcttg 5760

gctaagatta agacaaagaa catatcaaat caacagaaaa tataccttgg tgccaccaac 5820

ccattttgtg ccacatgcaa gttttgaata aggatggtat agaaaacaac gctgcatata 5880

caggtaccat ttaggaaata ccgatgcctt tgtgggggca gaatcacatg gcaaaagctt 5940

tgaaaatcat aaagatataa gttggtgtgg ctaagatgga aacagggctg attcttgatt 6000

cccaattctc aactctcctt ttcctatttg aatttctttg gtgctgtaga aaacaaaaaa 6060

agaaaaatat atattcataa aaaatatggt gctcattctc atccatccag gatgtactaa 6120

aacagtgtgt ttaataaatt gtaattattt tgtgtacagt tctatactgt tatctgtgtc 6180

catttccaaa acttgcacgt gtccctgaat tccatctgac tctaatttta tgagaattgc 6240

agaactctga tggcaataaa tatatgtatt atgaaaaaat aaagttgtaa tttctgatga 6300

ctctaagtcc ctttctttgg ttaataataa aatgcctttg tatatattga tgttgaagag 6360

ttcaattatt tgatgtcgcc aacaaaattc tcagagggca aaaatctgga agacttttgg 6420

aagcacactc tgatcaactc ttctctgccg acagtcattt tgctgaattt cagccaaaaa 6480

tattatgcat tttgatgctt tattcaaggc tatacctcaa acttttttctt ctcagaatcc 6540

aggatttcac aggatacttg tatatatgga aaacaagcaa gtttatattt ttggacaggg 6600

aaatgtgtgt aagaaagtat attaacaaat caatgcctcc gtcaagcaaa caatcatatg 6660

tatacttttt ttctacgtta tctcatctcc ttgttttcag tgtgcttcaa taatgcaggt 6720

taatattaaa gatggaaatt aagcaattat ttatgaattt gtgcaatgtt agattttctt 6780

atcaatcaag ttcttgaatt tgattctaag ttgcatatta taacagtctc gaaaattatt 6840

ttacttgccc aacaaatatt actttttttcc tttcaagata attttataaa tcatttgacc 6900

tacctaattg ctaaatgaat aacatatggt ggactgttat taagagtatt tgttttaagt 6960

cattcaggaa aatctaaact ttttttttcca ctaaggtatt tactttaagg tagcttgaaa 7020

tagcaataca atttaaaaat taaaaactga attttgtatc tattttaagt aatatatgta 7080

agacttgaaa ataaatgttt tatttcttat ataaagtgtt aaattaattg ataccagatt 7140

tcactggaac agtttcaact gataatttat gacaaaagaa catacctgta atattgaaat 7200

taaaaagtga aatttgtcat aaagaatttc ttttatttt gaaatcgagt ttgtaaatgt 7260

ccttttaaga agggagatat gaatccaata aataaactca agtcttggct a 7311

<210> 173
<211> 5914
<212> DNA
<213> 智人

<400> 173
gcagacggga gtttctcctc ggggtcggag caggaggcac gcggagtgtg aggccacgca 60

tgagcggacg ctaacccccct ccccagccac aaagagtcta catgtctagg gtctagacat 120

gttcagcttt gtggacctcc ggctcctgct cctcttagcg gccaccgccc tcctgacgca 180

cggccaagag gaaggccaag tcgagggcca agacgaagac atcccaccaa tcacctgcgt 240

acagaacggc ctcaggtacc atgaccgaga cgtgtggaaa cccgagccct gccggatctg 300

cgtctgcgac aacggcaagg tgttgtgcga tgacgtgatc tgtgacgaga ccaagaactg 360

ccccggcgcc gaagtccccg agggcgagtg ctgtcccgtc tgccccgacg gctcagagtc 420

acccaccgac caagaaacca ccggcgtcga gggacccaag ggagacactg gcccccgagg 480

cccaagggga cccgcaggcc cccctggccg agatggcatc cctggacagc ctggacttcc 540

cggacccccc ggaccccccg gacctcccgg acccccctggc ctcggaggaa actttgctcc 600

ccagctgtct tatggctatg atgagaaatc aaccggagga atttccgtgc ctggccccat 660

gggtccctct ggtcctcgtg gtctccctgg ccccccctggt gcacctggtc cccaaggctt 720

ccaaggtccc cctggtgagc ctggcgagcc tggagcttca ggtcccatgg gtccccgagg 780

tcccccaggt ccccctggaa agaatggaga tgatggggaa gctggaaaac ctggtcgtcc 840

tggtgagcgt gggcctcctg ggcctcaggg tgctcgagga ttgcccggaa cagctggcct 900

ccctggaatg aagggacaca gaggtttcag tggtttggat ggtgccaagg gagatgctgg 960

tcctgctggt cctaagggtg agcctggcag ccctggtgaa aatggagctc ctggtcagat 1020

gggcccccgt ggcctgcctg gtgagagagg tcgccctgga gcccctggcc ctgctggtgc 1080

tcgtggaaat gatggtgcta ctggtgctgc cgggcccccct ggtcccaccg gccccgctgg 1140

tcctcctggc ttccctggtg ctgttggtgc taagggtgaa gctggtcccc aagggccccg 1200

aggctctgaa ggtccccagg gtgtgcgtgg tgagcctggc ccccctggcc ctgctggtgc 1260

tgctggccct gctggaaacc ctggtgctga tggacagcct ggtgctaaag gtgccaatgg 1320

tgctcctggt attgctggtg ctcctggctt ccctggtgcc cgaggccccct ctggacccca 1380

gggccccggc ggccctcctg gtcccaaggg taacagcggt gaacctggtg ctcctggcag 1440

caaaggagac actggtgcta agggagagcc tggccctgtt ggtgttcaag gacccccctgg 1500

ccctgctgga gaggaaggaa agcgaggagc tcgaggtgaa cccggaccca ctggcctgcc 1560

cggaccccct ggcgagcgtg gtggacctgg tagccgtggt ttccctggcg cagatggtgt 1620

tgctggtccc aagggtcccg ctggtgaacg tggttctcct ggccctgctg gccccaaagg 1680

atctcctggt gaagctggtc gtcccggtga agctggtctg cctggtgcca agggtctgac 1740

tggaagccct ggcagccctg gtcctgatgg caaaactggc ccccctggtc ccgccggtca 1800

agatggtcgc cccggacccc caggcccacc tggtgcccgt ggtcaggctg gtgtgatggg 1860

attccctgga cctaaaggtg ctgctggaga gcccggcaag gctggagagc gaggtgttcc 1920

cggaccccct ggcgctgtcg gtcctgctgg caaagatgga gaggctggag ctcagggacc 1980

ccctggccct gctggtcccg ctggcgagag aggtgaacaa ggccctgctg gctcccccgg 2040

attccagggt ctccctggtc ctgctggtcc tccaggtgaa gcaggcaaac ctggtgaaca 2100

gggtgttcct ggagaccttg gcgcccctgg cccctctgga gcaagaggcg agagaggttt 2160

ccctggcgag cgtggtgtgc aaggtccccc tggtcctgct ggtccccgag gggccaacgg 2220

tgctcccggc aacgatggtg ctaagggtga tgctggtgcc cctggagctc ccggtagcca 2280

gggcgccccc ggccttcagg gaatgcctgg tgaacgtggt gcagctggtc ttccagggcc 2340

taagggtgac agaggtgatg ctggtcccaa aggtgctgat ggctctcctg gcaaagatgg 2400

cgtccgtggt ctgactggcc ccattggtcc tcctggcccc gctggtgccc ctggtgacaa 2460

gggtgaaagt ggtcccagcg gccctgctgg tcccactgga gctcgtggtg cccccggaga 2520

ccgtggtgag cctggtcccc ccggccctgc tggctttgct ggcccccctg gtgctgacgg 2580

ccaacctggt gctaaaggcg aacctggtga tgctggtgct aaaggcgatg ctggtccccc 2640

tggccctgcc ggacccgctg gacccccctgg ccccattggt aatgttggtg ctcctggagc 2700

caaaggtgct cgcggcagcg ctggtccccc tggtgctact ggtttccctg gtgctgctgg 2760

ccgagtcggt cctcctggcc cctctggaaa tgctggaccc cctggccctc ctggtcctgc 2820

tggcaaagaa ggcggcaaag gtccccgtgg tgagactggc cctgctggac gtcctggtga 2880

agttggtccc cctggtcccc ctggccctgc tggcgagaaa ggatcccctg gtgctgatgg 2940

tcctgctggt gctcctggta ctcccgggcc tcaaggtatt gctggacagc gtggtgtggt 3000

cggcctgcct ggtcagagag gagagagagg cttccctggt cttcctggcc cctctggtga 3060

acctggcaaa caaggtccct ctggagcaag tggtgaacgt ggtccccctg gtcccatggg 3120

ccccccctgga ttggctggac cccctggtga atctggacgt gaggggggctc ctggtgccga 3180

aggttccccct ggacgagacg gttctcctgg cgccaagggt gaccgtggtg agaccggccc 3240

cgctggaccc cctggtgctc ctggtgctcc tggtgccccct ggccccgttg gccctgctgg 3300

caagagtggt gatcgtggtg agactggtcc tgctggtccc gccggtcctg tcggccctgt 3360

tggcgcccgt ggcccccgccg gaccccaagg cccccgtggt gacaagggtg agacaggcga 3420

acagggcgac agaggcataa agggtcaccg tggcttctct ggcctccagg gtccccctgg 3480

ccctcctggc tctcctggtg aacaaggtcc ctctggagcc tctggtcctg ctggtccccg 3540

aggtcccccct ggctctgctg gtgctcctgg caaagatgga ctcaacggtc tccctggccc 3600

cattgggccc cctggtcctc gcggtcgcac tggtgatgct ggtcctgttg gtcccccccgg 3660

ccctcctgga cctcctggtc cccctggtcc tcccagcgct ggtttcgact tcagcttcct 3720

gccccagcca cctcaagaga aggctcacga tggtggccgc tactaccggg ctgatgatgc 3780

caatgtggtt cgtgaccgtg acctcgaggt ggacaccacc ctcaagagcc tgagccagca 3840

gatcgagaac atccggagcc cagagggcag ccgcaagaac cccgcccgca cctgccgtga 3900

cctcaagatg tgccactctg actggaagag tggagagtac tggattgacc ccaaccaagg 3960

ctgcaacctg gatgccatca aagtcttctg caacatggag actggtgaga cctgcgtgta 4020

ccccactcag cccagtgtgg cccagaagaa ctggtacatc agcaagaacc ccaaggacaa 4080

gaggcatgtc tggttcggcg agagcatgac cgatggattc cagttcgagt atggcggcca 4140

gggctccgac cctgccgatg tggccatcca gctgaccttc ctgcgcctga tgtccaccga 4200

ggcctcccag aacatcacct accactgcaa gaacagcgtg gcctacatgg accagcagac 4260

tggcaacctc aagaaggccc tgctcctcca gggctccaac gagatcgaga tccgcgccga 4320

gggcaacagc cgcttcacct acagcgtcac tgtcgatggc tgcacgagtc acaccggagc 4380

ctggggcaag acagtgattg aatacaaaac caccaagacc tcccgcctgc ccatcatcga 4440

tgtggccccc ttggacgttg gtgccccaga ccaggaattc ggcttcgacg ttggccctgt 4500

ctgcttcctg taaactccct ccatcccaac ctggctccct cccacccaac caactttccc 4560

cccaacccgg aaacagacaa gcaacccaaa ctgaaccccc tcaaaagcca aaaaatggga 4620

gacaatttca catggacttt ggaaaatatt tttttccttt gcattcatct ctcaaactta 4680

gtttttatct ttgaccaacc gaacatgacc aaaaaccaaa agtgcattca accttaccaa 4740

aaaaaaaaaa aaaaaaagaa taaataaata acttttttaaa aaaggaagct tggtccactt 4800

gcttgaagac ccatgcgggg gtaagtccct ttctgcccgt tgggcttatg aaaccccaat 4860

gctgcccttt ctgctccttt ctccacaccc cccttggggc ctcccctcca ctccttccca 4920

aatctgtctc cccagaagac acaggaaaca atgtattgtc tgcccagcaa tcaaaggcaa 4980

tgctcaaaca cccaagtggc ccccaccctc agcccgctcc tgcccgccca gcaccccccag 5040

gccctggggg acctggggtt ctcagactgc caaagaagcc ttgccatctg gcgctcccat 5100

ggctcttgca acatctcccc ttcgtttttg agggggtcat gccgggggag ccaccagccc 5160

ctcactgggt tcggaggaga gtcaggaagg gccacgacaa agcagaaaca tcggatttgg 5220

ggaacgcgtg tcaatccctt gtgccgcagg gctgggcggg agagactgtt ctgttccttg 5280

tgtaactgtg ttgctgaaag actacctcgt tcttgtcttg atgtgtcacc ggggcaactg 5340

cctgggggcg gggatggggg cagggtggaa gcggctcccc attttatacc aaaggtgcta 5400

catctatgtg atgggtgggg tggggaggga atcactggtg ctatagaaat tgagatgccc 5460

ccccaggcca gcaaatgttc ctttttgttc aaagtctatt tttattcctt gatatttttc 5520

ttttttttt ttttttttg tggatgggga cttgtgaatt tttctaaagg tgctatttaa 5580

catgggagga gagcgtgtgc ggctccagcc cagcccgctg ctcactttcc accctctctc 5640

cacctgcctc tggcttctca ggcctctgct ctccgacctc tctcctctga aaccctcctc 5700

cacagctgca gcccatcctc ccggctccct cctagtctgt cctgcgtcct ctgtccccgg 5760

gtttcagaga caacttccca aagcacaaag cagtttttcc ccctaggggt gggaggaagc 5820

aaaagactct gtacctattt tgtatgtgta taataatttg agatgttttt aattattttg 5880

attgctggaa taaagcatgt ggaaatgacc caaa 5914

<210> 174
<211> 6829
<212> DNA
<213> 智人

<400> 174
gcagactgtg ctggagctgg tgctgaaaaa gggggtttgc agaggctgcc ctggggctgg 60

tgctgaaaga agagcccaca gctgacttca tggtgctaca ataacctcag aatctacttt 120

tcactctcag gagaacccac atgtctaata tttagacatg atggcaaact gggcggaagc 180

aagacctctc ctcattctta ttgttttatt agggcaattt gtctcaataa aagcccagga 240

agaagacgag gatgaaggat atggtgaaga aatagcctgc actcagaatg gccagatgta 300

cttaaacagg gacatttgga aacctgcccc ttgtcagatc tgtgtctgtg acaatggagc 360

cattctctgt gacaagatag aatgccagga tgtgctggac tgtgccgacc ctgtaacgcc 420

ccctggggaa tgctgtcctg tctgttcaca aacacctgga ggtggcaata ccaattttgg 480

tagaggaaga aagggacaaa agggagaacc aggattagtg cctgttgtaa caggcatacg 540

tggtcgtcca ggaccggcag gacctccagg atcacaggga ccaagaggag agcgagggcc 600

aaaaggaaga cctggccctc gtggacctca gggaattgat ggagaaccag gtgttcctgg 660

tcaacctggt gctccaggac ctcctggaca tccgtcccac ccaggacccg atggcttgag 720

caggccgttt tcagctcaaa tggctgggtt ggatgaaaaa tctggacttg ggagtcaagt 780

aggactaatg cctggctctg tgggtcctgt tggcccaagg ggaccacagg gtttacaagg 840

acagcaaggt ggtgcaggac ctacaggacc tcctggtgaa cctggtgatc ctggaccaat 900

gggtccgatt ggttcacgtg gaccagaggg ccctcctggt aaacctgggg aagatggtga 960

acctggcaga aatggaaatc ctggtgaagt gggatttgca ggatctccgg gagctcgtgg 1020

atttcctggg gctcctggtc ttccaggtct gaagggtcac cgaggacaca aaggtcttga 1080

aggccctaaa ggtgaagttg gagcacctgg ttccaagggt gaagctggcc ccactggtcc 1140

aatgggtgcc atgggtcctc tgggtccgag gggaatgcca ggagagagag ggagacttgg 1200

gccacagggt gctcctggac aacgaggtgc acatggtatg cctggaaaac ctggaccaat 1260

gggtcctctt gggataccag gctcttctgg ttttccagga aatcctggaa tgaagggaga 1320

agcaggtcct acaggggcgc gaggccctga aggtcctcag gggcagagag gtgaaactgg 1380

gcccccaggt ccagttggct ctccaggtct tcctggtgca ataggaactg atggtactcc 1440

tggtgccaaa ggcccaacgg gctctccagg tacctctggt cctcctggct cagcagggcc 1500

tcctggatct ccaggacctc agggtagcac tggtcctcag ggaattcgag gccaaccggg 1560

tgatccagga gttccaggtt tcaaaggaga agctggccca aaaggggaac cagggccaca 1620

tggtattcag ggtccgatag gcccacccgg tgaagaaggc aaaagaggtc ccagaggtga 1680

cccaggaaca gttggtcctc cagggccagt gggagaaagg ggtgctcctg gcaatcgtgg 1740

ttttccaggc tctgatggtt tacctgggcc aaagggtgct caaggagaac ggggtcctgt 1800

aggttcttca ggacccaaag gaagccaggg ggatccagga cgtccagggg aacctgggct 1860

tccaggtgct cggggtttga caggaaatcc tggtgttcaa ggtcctgaag gaaaacttgg 1920

acctttgggt gcgccagggg aagatggccg tccaggtcct ccaggctcca taggaatcag 1980

agggcagccc gggagcatgg gccttccagg ccccaaaggt agcagtggtg accctgggaa 2040

acctggagaa gcaggaaatg ctggagttcc tgggcagagg ggagctcctg gaaaagatgg 2100

tgaagttggt ccttctggtc ctgtgggccc gccgggtcta gctggtgaaa gaggagaaca 2160

aggacctcca ggcccccacag gttttcaggg gcttcctggt cctccagggc ctcctggaga 2220

aggtggaaaa ccaggtgatc aaggtgttcc tggagatccc ggagcagttg gcccgttagg 2280

acctagagga gaacgaggaa atcctgggga aagaggagaa cctgggataa ctggactccc 2340

tggtgagaag ggaatggctg gaggacatgg tcctgatggc ccaaaaggca gtccaggtcc 2400

atctgggacc cctggagata caggcccacc aggtcttcaa ggtatgccgg gagaaagagg 2460

aattgcagga actcctggcc ccaagggtga cagaggtggc ataggagaaa aaggtgctga 2520

aggcacagct ggaaatgatg gtgcaagagg tcttccaggt cctttgggcc ctccaggtcc 2580

ggcaggtcct actggagaaa agggtgaacc tggtcctcga ggtttagttg gccctcctgg 2640

ctcccggggc aatcctggtt ctcgaggtga aaatgggcca actggagctg ttggttttgc 2700

cggaccccag ggtcctgacg gacagcctgg agtaaaaggt gaacctggag agccaggaca 2760

gaagggagat gctggttctc ctggaccaca aggtttagca ggatcccctg gccctcatgg 2820

tcctaatggt gttcctggac taaaaggtgg tcgaggaacc caaggtccgc ctggtgctac 2880

aggatttcct ggttctgcgg gcagagttgg acctccaggc cctgctggag ctccaggacc 2940

tgcgggaccc ctaggggaac ccgggaagga gggacctcca ggtcttcgtg gggaccctgg 3000

ctctcatggg cgtgtgggag atcgaggacc agctggcccc cctggtggcc caggagacaa 3060

aggggaccca ggagaagatg ggcaacctgg tccagatggc ccccctggtc cagctggaac 3120

gaccgggcag agaggaattg ttggcatgcc tgggcaacgt ggagagagag gcatgcccgg 3180

cctaccaggc ccagcgggaa caccaggaaa agtaggacca actggtgcaa caggagataa 3240

aggtccacct ggacctgtgg ggcccccagg ctccaatggt cctgtagggg aacctggacc 3300

agaaggtcca gctggcaatg atggtacccc aggacgggat ggtgctgttg gagaacgtgg 3360

tgatcgtgga gaccctgggc ctgcaggtct gccaggctct cagggtgccc ctggaactcc 3420

tggccctgtg ggtgctccag gagatgcagg acaaagagga gatccgggtt ctcggggtcc 3480

tataggacca cctggtcgag ctgggaaacg tggattacct ggaccccaag gacctcgtgg 3540

tgacaaaggt gatcatggag accgaggtga cagaggtcag aagggccaca gaggctttac 3600

tggtcttcag ggtcttcctg gccctcctgg tccaaatggt gaacaaggaa gtgctggaat 3660

ccctggacca tttggcccaa gaggtcctcc aggcccagtt ggtccttcag gtaaagaagg 3720

aaaccctggg ccacttgggc caattggacc tccaggtgta cgaggcagtg taggagaagc 3780

aggacctgag ggccctcctg gtgagcctgg cccacctggc cctccgggtc cccctggcca 3840

ccttacagct gctcttgggg atatcatggg gcactatgat gaaagcatgc cagatccact 3900

tcctgagttt actgaagatc aggcggctcc tgatgacaaa aacaaaacgg acccaggggt 3960

tcatgctacc ctgaagtcac tcagtagtca gattgaaacc atgcgcagcc ccgatggctc 4020

gaaaaagcac ccagcccgca cgtgtgatga cctaaagctt tgccattccg caaagcagag 4080

tggtgaatac tggattgatc ctaaccaagg atctgttgaa gatgcaatca aagtttactg 4140

caacatggaa acaggagaaa catgtatttc agcaaaccca tccagtgtac cacgtaaaac 4200

ctggtgggcc agtaaatctc ctgacaataa acctgtttgg tatggtcttg atatgaacag 4260

agggtctcag ttcgcttatg gagaccacca atcacctaat acagccatta ctcagatgac 4320

ttttttgcgc cttttatcaa aagaagcctc ccagaacatc acttacatct gtaaaaacag 4380

tgtaggatac atggacgatc aagctaagaa cctcaaaaaa gctgtggttc tcaaaggggc 4440

aaatgactta gatatcaaag cagagggaaa tattagattc cggtatatcg ttcttcaaga 4500

cacttgctct aagcggaatg gaaatgtggg caagactgtc tttgaatata gaacacagaa 4560

tgtggcacgc ttgcccatca tagatcttgc tcctgtggat gttggcggca cagaccagga 4620

attcggcgtt gaaattgggc cagtttgttt tgtgtaaagt aagccaagac acatcgacaa 4680

tgagcaccac catcaatgac caccgccatt cacaagaact ttgactgttt gaagttgatc 4740

ctgagactct tgaagtaatg gctgatcctg catcagcatt gtatatatgg tcttaagtgc 4800

ctggcctcct tatccttcag aatatttatt ttacttacaa tcctcaagtt ttaattgatt 4860

ttaaatattt ttcaatacaa cagtttaggt ttaagatgac caatgacaat gaccaccttt 4920

gcagaaagta aactgattga ataaataaat ctccgttttc ttcaatttat ttcagtgtaa 4980

tgaaaaagtt gcttagtatt tatgaggaaa ttcttcttcc tggcaggtag cttaaagagt 5040

ggggtatata gagccacaac acatgtttat tttgcttggc tgcagttgaa aaatagaaat 5100

tagtgccctt ttgtgacctc tcattccaag attgtcaatt aaaaatgagt ttaaaatgtt 5160

taacttgtga tcgagaccta catgcatgtc ttgatattgt gtaactataa tagagactct 5220

ttaaggagaa tcttaaaaaa aaaaaaacgt ttctcactgt cttaaataga atttttaaat 5280

agtatatatt cagtggcatt ttggagaaca aagtgaattt acttcgactt cttaaatttt 5340

tgtaaaagac tataagttta gacatctttc tcattcaaat ttaaagatat ctttctcctc 5400

ttgatcaatc tatcaatatt gatagaagtc acactagtat ataccattta atacatttac 5460

actttcttat ttaagaagat attgaatgca aaataattga catatagaac tttacaaaca 5520

tatgtccaag gactctaaat tgagactctt ccacatgtac aatctcatca tcctgaagcc 5580

tataatgaag aaaaagatct agaaactgag ttgtggagct gactctaatc aaatgtgatg 5640

attggaatta gaccatttgg cctttgaact ttcataggaa aaatgaccca acatttctta 5700

gcatgagcta cctcatctct agaagctggg atggacttac tattcttgtt tatattttag 5760

atactgaaag gtgctatgct tctgttatta ttccaagact ggagataggc agggctaaaa 5820

aggtattatt atttttcctt taatgatggt gctaaaattc ttcctataaa attccttaaa 5880

aataaagatg gtttaatcac taccattgtg aaaacataac tgttagactt cccgtttctg 5940

aaagaaagag catcgttcca atgcttgttc actgttcctc tgtcatactg tatctggaat 6000

gctttgtaat acttgcatgc ttcttagacc agaacatgta ggtccccttg tgtctcaata 6060

ctttttttt cttaattgca tttgttggct ctattttaat ttttttcttt taaaataaac 6120

agctgggacc atcccaaaag acaagccatg catacaactt tggtcatgta tctctgcaaa 6180

gcatcaaatt aaatgcacgc ttttgtcatg tcagtggttt ttgttttgtg aaattccttt 6240

gaccatatta gatctatttc atttccaata gtgaaaagga gatgtggtgg tatactttgt 6300

ttgccatttg tttaaaagat acaacggata ccttctatca tgtatgtact ggcttataaa 6360

tgaaaatcta tctacaacat tacccacaaa ggcaacatga caccaattat cactgcctct 6420

gcccttaaaa atgtcagagt agtattattg ataaaaaggg caagcaatag atttttcatg 6480

actgaataaa ctgtaataat aaaacatatg tctcaaagtg tatcacatat gaatttagcc 6540

taattgtttt cagtttcatt ctcaatattt agtttacaac atcattttcc cctaaactgg 6600

ttatattttg acctgtatat cttaaatttg agtatttata tgcctaaata catgtgtgag 6660

ttttgtttga cttccaagtc caaactataa gattatataa gttcatatag atgaatcaga 6720

aatatgtggt aatactatta agtcacaaac actaacaatt tccaactata gaaataacag 6780

ttcttatttg gattttggga atgctaccaa taaaagcctg cccagacca 6829

<210> 175
<211> 5072
<212> DNA
<213> 智人

<400> 175
agcaccacgg cagcaggagg tttcggctaa gttggaggta ctggccacga ctgcatgccc 60

gcgcccgcca ggtgatacct ccgccggtga cccaggggct ctgcgacaca aggagtctgc 120

atgtctaagt gctagacatg ctcagctttg tggatacgcg gactttgttg ctgcttgcag 180

taaccttatg cctagcaaca tgccaatctt tacaagagga aactgtaaga aagggcccag 240

ccggagatag aggaccacgt ggagaaaggg gtccaccagg ccccccaggc agagatggtg 300

aagatggtcc cacaggccct cctggtccac ctggtcctcc tggcccccct ggtctcggtg 360

ggaactttgc tgctcagtat gatggaaaag gagttggact tggccctgga ccaatgggct 420

taatgggacc tagaggccca cctggtgcag ctggagcccc aggccctcaa ggtttccaag 480

gacctgctgg tgagcctggt gaacctggtc aaactggtcc tgcaggtgct cgtggtccag 540

ctggccctcc tggcaaggct ggtgaagatg gtcaccctgg aaaacccgga cgacctggtg 600

agagaggagt tgttggacca cagggtgctc gtggtttccc tggaactcct ggacttcctg 660

gcttcaaagg cattaggggа cacaatggtc tggatggatt gaagggacag cccggtgctc 720

ctggtgtgaa gggtgaacct ggtgcccctg gtgaaaatgg aactccaggt caaacaggag 780

cccgtgggct tcctggtgag agaggacgtg ttggtgcccc tggcccagct ggtgcccgtg 840

gcagtgatgg aagtgtgggt cccgtgggtc ctgctggtcc cattgggtct gctggccctc 900

caggcttccc aggtgccccт ggccccaagg gtgaaattgg agctgttggt aacgctggtc 960

ctgctggtcc cgccggtccc cgtggtgaag tgggtcttcc aggcctctcc ggccccgttg 1020

gacctcctgg taatcctgga gcaaacggcc ttactggtgc caagggtgct gctggccttc 1080

ccggcgttgc tggggctccc ggcctccctg gaccccgcgg tattcctggc cctgttggtg 1140

ctgccggtgc tactggtgcc agaggacttg ttggtgagcc tggtccagct ggctccaaag 1200

gagagagcgg taacaagggt gagcccggct ctgctgggcc ccaaggtcct cctggtccca 1260

gtggtgaaga aggaaagaga ggccctaatg gggaagctgg atctgccggc cctccaggac 1320

ctcctgggct gagaggtagt cctggttctc gtggtcttcc tggagctgat ggcagagctg 1380

gcgtcatggg ccctcctggt agtcgtggtg caagtggccc tgctggagtc cgaggaccta 1440

atggagatgc tggtcgccct ggggagcctg gtctcatggg acccagaggt cttcctggtt 1500

cccctggaaa tatcggcccc gctggaaaag aaggtcctgt cggcctccct ggcatcgacg 1560

gcaggcctgg cccaattggc ccagctggag caagaggaga gcctggcaac attggattcc 1620

ctggacccaa aggccccact ggtgatcctg gcaaaaacgg tgataaaggt catgctggtc 1680

ttgctggtgc tcggggtgct ccaggtcctg atggaaacaa tggtgctcag ggacctcctg 1740

gaccacaggg tgttcaaggt ggaaaaggtg aacagggtcc ccctggtcct ccaggcttcc 1800

agggtctgcc tggcccctca ggtcccgctg gtgaagttgg caaaccagga gaaaggggtc 1860

tccatggtga gtttggtctc cctggtcctg ctggtccaag aggggaacgc ggtcccccag 1920

gtgagagtgg tgctgccggt cctactggtc ctattggaag ccgaggtcct tctggacccc 1980

cagggcctga tggaaacaag ggtgaacctg gtgtggttgg tgctgtgggc actgctggtc 2040

catctggtcc tagtggactc ccaggagaga ggggtgctgc tggcatacct ggaggcaagg 2100

gagaaaaggg tgaacctggt ctcagaggtg aaattggtaa ccctggcaga gatggtgctc 2160

gtggtgctcc tggtgctgta ggtgcccctg gtcctgctgg agccacaggt gaccggggcg 2220

aagctggggc tgctggtcct gctggtcctg ctggtcctcg gggaagccct ggtgaacgtg 2280

gtgaggtcgg tcctgctggc cccaatggat ttgctggtcc tgctggtgct gctggtcaac 2340

ctggtgctaa aggagaaaga ggagccaaag ggcctaaggg tgaaaacggt gttgttggtc 2400

ccacaggccc cgttggagct gctggcccag ctggtccaaa tggtcccccc ggtcctgctg 2460

gaagtcgtgg tgatggaggc ccccctggta tgactggttt ccctggtgct gctggacgga 2520

ctggtccccc aggaccctct ggtatttctg gccctcctgg tccccctggt cctgctggga 2580

aagaagggct tcgtggtcct cgtggtgacc aaggtccagt tggccgaact ggagaagtag 2640

gtgcagttgg tccccctggc ttcgctggtg agaagggtcc ctctggagag gctggtactg 2700

ctggacctcc tggcactcca ggtcctcagg gtcttcttgg tgctcctggt attctgggtc 2760

tccctggctc gagaggtgaa cgtggtctac caggtgttgc tggtgctgtg ggtgaacctg 2820

gtcctcttgg cattgccggc cctcctgggg cccgtggtcc tcctggtgct gtgggtagtc 2880

ctggagtcaa cggtgctcct ggtgaagctg gtcgtgatgg caaccctggg aacgatggtc 2940

ccccaggtcg cgatggtcaa cccggacaca agggagagcg cggttaccct ggcaatattg 3000

gtcccgttgg tgctgcaggt gcacctggtc ctcatggccc cgtgggtcct gctggcaaac 3060

atggaaaccg tggtgaaact ggtccttctg gtcctgttgg tcctgctggt gctgttggcc 3120

caagaggtcc tagtggccca caaggcattc gtggcgataa gggagagccc ggtgaaaagg 3180

ggcccagagg tcttcctggc ttaaagggac acaatggatt gcaaggtctg cctggtatcg 3240

ctggtcacca tggtgatcaa ggtgctcctg gctccgtggg tcctgctggt cctaggggcc 3300

ctgctggtcc ttctggccct gctggaaaag atggtcgcac tggacatcct ggtacagttg 3360

gacctgctgg cattcgaggc cctcagggtc accaaggccc tgctggcccc cctggtcccc 3420

ctggccctcc tggacctcca ggtgtaagcg gtggtggtta tgactttggt tacgatggag 3480

acttctacag ggctgaccag cctcgctcag caccttctct cagacccaag gactatgaag 3540

ttgatgctac tctgaagtct ctcaacaacc agattgagac ccttcttact cctgaaggct 3600

ctagaaagaa cccagctcgc acatgccgtg acttgagact cagccaccca gagtggagca 3660

gtggttacta ctggattgac cctaaccaag gatgcactat ggatgctatc aaagtatact 3720

gtgatttctc tactggcgaa acctgtatcc gggcccaacc tgaaaacatc ccagccaaga 3780

actggtatag gagctccaag gacaagaaac acgtctggct aggagaaact atcaatgctg 3840

gcagccagtt tgaatataat gtagaaggag tgacttccaa ggaaatggct acccaacttg 3900

ccttcatgcg cctgctggcc aactatgcct ctcagaacat cacctaccac tgcaagaaca 3960

gcattgcata catggatgag gagactggca acctgaaaaa ggctgtcatt ctacagggct 4020

ctaatgatgt tgaacttgtt gctgagggca acagcaggtt cacttacact gttcttgtag 4080

atggctgctc taaaaagaca aatgaatggg gaaagacaat cattgaatac aaaacaaata 4140

agccatcacg cctgcccttc cttgatattg caccttgga catcggtggt gctgaccagg 4200

aattctttgt ggacattggc ccagtctgtt tcaaataaat gaactcaatc taaattaaaa 4260

aagaaagaaa tttgaaaaaa ctttctcttt gccatttctt cttcttcttt tttaactgaa 4320

agctgaatcc ttccatttct tctgcacatc tacttgctta aattgtgggc aaaagagaaa 4380

aagaaggatt gatcagagca ttgtgcaata cagtttcatt aactccttcc cccgctcccc 4440

caaaaatttg aatttttttt tcaacactct tacacctgtt atggaaaatg tcaacctttg 4500

taagaaaacc aaaataaaaa ttgaaaaata aaaaccataa acatttgcac cacttgtggc 4560

ttttgaatat cttccacaga gggaagttta aaacccaaac ttccaaaggt ttaaactacc 4620

tcaaaacact ttcccatgag tgtgatccac attgttaggt gctgacctag acagagatga 4680

actgaggtcc ttgttttgtt ttgttcataa tacaaaggtg ctaattaata gtatttcaga 4740

tacttgaaga atgttgatgg tgctagaaga atttgagaag aaatactcct gtattgagtt 4800

gtatcgtgtg gtgtatttttt taaaaaattt gatttagcat tcatattttc catcttattc 4860

ccaattaaaa gtatgcagat tatttgccca aatcttcttc agattcagca tttgttcttt 4920

gccagtctca ttttcatctt cttccatggt tccacagaag ctttgtttct tgggcaagca 4980

gaaaaattaa attgtaccta ttttgtatat gtgagatgtt taaataaatt gtgaaaaaaa 5040

tgaaataaag catgtttggt tttccaaaag aa 5072

<210> 176
<211> 6540
<212> DNA
<213> 智人

<400> 176
aggtctccgc ttggagccgc cgcacccggg acggtgcgta gcgctggaag tccggccttc 60

cgagagctag ctgtccgccg cggcccccgc acgccgggca gccgtccctc gccgcctcgg 120

gcgcgccacc atggggcccc ggctcagcgt ctggctgctg ctgctgcccg ccgcccttct 180

gctccacgag gagcacagcc gggccgctgc gaagggtggc tgtgctggct ctggctgtgg 240

caaatgtgac tgccatggag tgaagggaca aaagggtgaa agaggcctcc cggggttaca 300

aggtgtcatt gggtttcctg gaatgcaagg acctgagggg ccacagggac caccaggaca 360

aaagggtgat actggagaac caggactacc tggaacaaaa gggacaagag gacctccggg 420

agcatctggc taccctggaa acccaggact tcccggaatt cctggccaag acggcccgcc 480

aggccccccа ggtattccag gatgcaatgg cacaaagggg gagagagggc cgctcgggcc 540

tcctggcttg cctggtttcg ctggaaatcc cggaccacca ggcttaccag ggatgaaggg 600

tgatccaggt gagatacttg gccatgtgcc cgggatgctg ttgaaaggtg aaagaggatt 660

tcccggaatc ccagggactc caggcccacc aggactgcca gggcttcaag gtcctgttgg 720

gcctccagga tttaccggac caccaggtcc cccaggccct cccggccctc caggtgaaaa 780

gggacaaatg ggcttaagtt ttcaaggacc aaaaggtgac aagggtgacc aaggggtcag 840

tgggcctcca ggagtaccag gacaagctca agttcaagaa aaaggagact tcgccaccaa 900

gggagaaaag ggccaaaaag gtgaacctgg atttcagggg atgccagggg tcggagagaa 960

aggtgaaccc ggaaaaccag gacccagagg caaacccgga aaagatggtg acaaaggggа 1020

aaaagggagt cccggttttc ctggtgaacc cgggtaccca ggactcatag gccgccaggg 1080

cccgcaggga gaaaagggtg aagcaggtcc tcctggccca cctggaattg ttataggcac 1140

aggacctttg ggagaaaaag gagagagggg ctaccctgga actccggggc caagaggaga 1200

gccaggccca aaaggtttcc caggactacc aggccaaccc ggacctccag gcctccctgt 1260

acctgggcag gctggtgccc ctggcttccc tggtgaaaga ggagaaaaag gtgaccgagg 1320

atttcctggt acatctctgc caggaccaag tggaagagat gggctcccgg gtcctcctgg 1380

ttcccctggg ccccctgggc agcctggcta cacaaatgga attgtggaat gtcagcccgg 1440

acctccaggt gaccagggtc ctcctggaat tccagggcag ccaggattta taggcgaaat 1500

tggagagaaa ggtcaaaaag gagagagttg cctcatctgt gatatagacg gatatcgggg 1560

gcctcccggg ccacagggac ccccgggaga aataggtttc ccagggcagc caggggccaa 1620

gggcgacaga ggtttgcctg gcagagatgg tgttgcagga gtgccaggcc ctcaaggtac 1680

accagggctg ataggccagc caggagccaa gggggagcct ggtgagtttt atttcgactt 1740

gcggctcaaa ggtgacaaag gagacccagg ctttccagga cagcccggca tgccagggag 1800

agcgggttct cctggaagag atggccatcc gggtcttcct ggccccaagg gctcgccggg 1860

ttctgtagga ttgaaaggag agcgtggccc ccctggagga gttggattcc caggcagtcg 1920

tggtgacacc ggcccccctg ggcctccagg atatggtcct gctggtccca ttggtgacaa 1980

aggacaagca ggctttcctg gaggccctgg atccccaggc ctgccaggtc caaagggtga 2040

accaggaaaa attgttcctt taccaggccc ccctggagca gaaggactgc cggggtcccc 2100

aggcttccca ggtccccaag gagaccgagg ctttcccgga accccaggaa ggccaggcct 2160

gccaggagag aagggcgctg tgggccagcc aggcattgga tttccagggc cccccggccc 2220

caaaggtgtt gacggcttac ctggagacat ggggccaccg gggactccag gtcgcccggg 2280

atttaatggc ttacctggga acccaggtgt gcagggccag aagggagagc ctggagttgg 2340

tctaccggga ctcaaaggtt tgccaggtct tcccggcatt cctggcacac ccggggagaa 2400

ggggagcatt ggggtaccag gcgttcctgg agaacatgga gcgatcggac cccctgggct 2460

tcaggggatc agaggtgaac cgggacctcc tggattgcca ggctccgtgg ggtctccagg 2520

agttccagga ataggccccc ctggagctag gggtccccct ggaggacagg gaccaccggg 2580

gttgtcaggc cctcctggaa taaaaggaga gaagggtttc cccggattcc ctggactgga 2640

catgccgggc cctaaaggag ataaaggggc tcaaggactc cctggcataa cgggacagtc 2700

ggggctccct ggccttcctg gacagcaggg ggctcctggg attcctgggt ttccaggttc 2760

caagggagaa atgggcgtca tggggacccc cgggcagccg ggctcaccag gaccagtggg 2820

tgctcctgga ttaccgggtg aaaaagggga ccatggcttt ccgggctcct caggacccag 2880

gggagaccct ggcttgaaag gtgataaggg ggatgtcggt ctccctggca agcctggctc 2940

catggataag gtggacatgg gcagcatgaa gggccagaaa ggagaccaag gagagaaagg 3000

acaaattgga ccaattggtg agaagggatc ccgaggagac cctgggaccc caggagtgcc 3060

tggaaaggac gggcaggcag gacagcctgg gcagccagga cctaaaggtg atccaggtat 3120

aagtggaacc ccaggtgctc caggacttcc gggaccaaaa ggatctgttg gtggaatggg 3180

cttgccagga acacctggag agaaaggtgt gcctggcatc cctggcccac aaggttcacc 3240

tggcttacct ggagacaaag gtgcaaaagg agagaaaggg caggcaggcc cacctggcat 3300

aggcatccca gggctgcgag gtgaaaaggg agatcaaggg atagcgggtt tcccaggaag 3360

ccctggagag aagggagaaa aaggaagcat tgggatccca ggaatgccag ggtccccagg 3420

ccttaaaggg tctcccggga gtgttggcta tccaggaagt cctgggctac ctggagaaaa 3480

aggtgacaaa ggcctcccag gattggatgg catccctggt gtcaaaggag aagcaggtct 3540

tcctgggact cctggcccca caggcccagc tggccagaaa ggggagccag gcagtgatgg 3600

aatcccgggg tcagcaggag agaagggtga accaggtcta ccaggaagag gattcccagg 3660

gtttccaggg gccaaaggag acaaaggttc aaagggtgag gtgggtttcc caggattagc 3720

cgggagccca ggaattcctg gatccaaagg agagcaagga ttcatgggtc ctccggggcc 3780

ccagggacag ccggggttac cgggatcccc aggccatgcc acggaggggc ccaaaggaga 3840

ccgcggacct cagggccagc ctggcctgcc aggacttccg ggacccatgg ggcctccagg 3900

gcttcctggg attgatggag ttaaaggtga caaaggaaat ccaggctggc caggagcacc 3960

cggtgtccca gggcccaagg gagaccctgg attccagggc atgcctggta ttggtggctc 4020

tccaggaatc acaggctcta agggtgatat ggggcctcca ggagttccag gatttcaagg 4080

tccaaaaggt cttcctggcc tccagggaat taaaggtgat caaggcgatc aaggcgtccc 4140

gggagctaaa ggtctcccgg gtcctcctgg ccccccaggt ccttacgaca tcatcaaagg 4200

ggagcccggg ctccctggtc ctgagggccc cccagggctg aaagggcttc agggactgcc 4260

aggcccgaaa ggccagcaag gtgttacagg attggtgggt atacctggac ctccaggtat 4320

tcctgggttt gacggtgccc ctggccagaa aggagagatg ggacctgccg ggcctactgg 4380

tccaagagga tttccaggtc caccaggccc cgatgggttg ccaggatcca tggggccccc 4440

aggcacccca tctgttgatc acggcttcct tgtgaccagg catagtcaaa caatagatga 4500

cccacagtgt ccttctggga ccaaaattct ttaccacggg tactctttgc tctacgtgca 4560

aggcaatgaa cgggcccatg gccaggactt gggcacggcc ggcagctgcc tgcgcaagtt 4620

cagcacaatg cccttcctgt tctgcaatat taacaacgtg tgcaactttg catcacgaaa 4680

tgactactcg tactggctgt ccacccctga gcccatgccc atgtcaatgg cacccatcac 4740

gggggaaaac ataagaccat ttattagtag gtgtgctgtg tgtgaggcgc ctgccatggt 4800

gatggccgtg cacagccaga ccattcagat cccaccgtgc cccagcgggt ggtcctcgct 4860

gtggatcggc tactcttttg tgatgcacac cagcgctggt gcagaaggct ctggccaagc 4920

cctggcgtcc cccggctcct gcctggagga gtttagaagt gcgccattca tcgagtgtca 4980

cggccgtggg acctgcaatt actacgcaaa cgcttacagc ttttggctcg ccaccataga 5040

gaggagcgag atgttcaaga agcctacgcc gtccaccttg aaggcagggg agctgcgcac 5100

gcacgtcagc cgctgccaag tctgtatgag aagaacataa tgaagcctga ctcagctaat 5160

gtcacaacat ggtgctactt cttcttcttt ttgttaacag caacgaaccc tagaaatata 5220

tcctgtgtac ctcactgtcc aatatgaaaa ccgtaaagtg ccttatagga atttgcgtaa 5280

ctaacacacc ctgcttcatt gacctctact tgctgaagga gaaaaagaca gcgataagct 5340

ttcaatagtg gcataccaaa tggcactttt gatgaaataa aatatcaata ttttctgcaa 5400

tccaatgcac tgatgtgtga agtgagaact ccatcagaaa accaaagggt gctaggaggt 5460

gtgggtgcct tccatactgt ttgcccattt tcattcttgt attataatta attttctacc 5520

cccagagata aatgtttgtt tatatcactg tctagctgtt tcaaaattta ggtcccttgg 5580

tctgtacaaa taatagcaat gtaaaaatgg ttttttgaac ctccaaatgg aattacagac 5640

tcagtagcca tatcttccaa ccccccagta taaatttctg tctttctgct atgtgtggta 5700

ctttgcagct gcttttgcag aaatcacaat tttcctgtgg aataaagatg gtccaaaaat 5760

agtcaaaaat taaatatata tatatattag taatttatat agatgtcagc aattaggcag 5820

atcaaggttt agtttaactt ccactgttaa aataaagctt acatagtttt cttcctttga 5880

aagactgtgc tgtcctttaa cataggtttt taaagactag gatattgaat gtgaaacatc 5940

cgttttcatt gttcacttct aaaccaaaaa ttatgtgttg ccaaaaccaa acccaggttc 6000

atgaatatgg tgtctattat agtgaaacat gtactttgag cttattgttt ttattctgta 6060

ttaaatattt tcagggtttt aaacactaat cacaaactga atgacttgac ttcaaaagca 6120

acaaccttaa aggccgtcat ttcattagta ttcctcattc tgcatcctgg cttgaaaaac 6180

agctctgttg aatcacagta tcagtatttt cacacgtaag cacattcggg ccatttccgt 6240

ggtttctcat gagctgtgtt cacagacctc agcagggcat cgcatggacc gcaggagggc 6300

agattcggac cactaggcct gaaatgacat ttcactaaaa gtctccaaaa catttctaag 6360

actactaagg ccttttatgt aatttcttta aatgtgtatt tcttaagaat tcaaatttgt 6420

aataaaacta tttgtataaa aattaagctt ttattaattt gttgctagta ttgccacaga 6480

cgcattaaaa gaaacttact gcacaagctg ctaataaatt tgtaagcttt gcatacctta 6540

<210> 177
<211> 6446
<212> DNA
<213> 智人

<400> 177
gagtgtggct gcagtgcgcc gggacaccag ggctccgcgc tccgcactca agaggctccc 60

gcgtcccaac ccctcgcgcc cgcgcgttcg cggatccagg ccgaggaccg aaaggggccg 120

cccgagcccc cggggccggc gcccagagag cccagcaagg ccggccgccc tgccggtgtg 180

ccgccggcgg gtgcttctgg aagggccaat gcgttcgggc agcagcccct gaagccgagc 240

ccgaggctaa gtgggactga ccggggccca gagtggacga accgccagca tggggagaga 300

ccagcgcgcg gtggccggcc ctgccctacg gcggtggctg ctgctgggga cagtgaccgt 360

ggggttcctc gcccagagcg tcttggcggg tgtgaagaag tttgatgtgc cgtgtggagg 420

aagagattgc agtgggggct gccagtgcta ccctgagaaa ggtggacgtg gtcagcctgg 480

gccagtgggc ccccaggggt acaatgggcc accaggatta caaggattcc cgggactgca 540

gggacgtaaa ggagacaagg gtgaaagggg agccccccgga gtaacgggac ccaagggcga 600

cgtgggagca agaggcgttt ctggattccc tggtgccgat ggaattcctg gacacccggg 660

gcaaggtggg cccaggggaa ggccgggcta cgatggctgc aacggaaccc agggagactc 720

aggtccacag gggccccccg gctctgaggg gttcaccggg cctcccgggc cccaaggacc 780

aaaagggcag aaaggtgagc cttatgcact gcctaaagag gagcgcgaca gatatcgggg 840

tgaacctgga gagcctggat tggtcggttt ccagggacct cccggccgcc ctgggcatgt 900

gggacagatg ggtccagttg gagctccagg gagaccagga ccacctggac cccctggacc 960

aaaaggacag caaggcaaca gaggacttgg tttctacgga gttaagggtg aaaagggtga 1020

cgtagggcag ccgggaccca acgggattcc atcagacacc ctccacccca tcatcgcgcc 1080

cacaggagtc accttccacc cagatcagta caagggtgaa aaaggcagtg agggggaacc 1140

aggaataaga ggcatttcct tgaagggaga agaaggaatc atgggctttc ctggactgag 1200

gggttaccct ggcttgagtg gtgaaaaagg atcaccagga cagaagggaa gccgaggcct 1260

ggatggctat caagggcctg atggaccccg gggacccaag ggagaagccg gagacccagg 1320

gccccctgga ctacctgcct actcccctca cccttcccta gcaaaaggtg ccagaggtga 1380

cccgggattc ccaggggccc aaggggagcc aggaagccag ggtgagccag gagacccggg 1440

cctcccaggt ccccctggcc tctccatcgg agatggagat cagaggagag gcctgccggg 1500

tgagatggga cccaagggct tcatcggaga ccccggcatc cctgcgctct acgggggccc 1560

acctggacct gatggaaagc gagggcctcc aggacccccc gggctccctg gaccacctgg 1620

acctgatggc ttcctgtttg ggctgaaagg agcaaaagga agagcaggct tccctgggct 1680

tcccggctcc cctggagccc gcggaccaaa ggggtggaaa ggtgacgctg gggaatgcag 1740

atgtacagaa ggcgacgaag ctatcaaagg tcttccggga ctgccaggac ccaagggctt 1800

cgcaggcatc aacggggagc cggggaggaa aggggacaga ggagaccccg gccaacacgg 1860

cctccctggg ttcccagggc tcaagggagt gcctggcaac attggtgctc ccggacccaa 1920

aggagcaaaa ggagattcca gaacaatcac aaccaaaggt gagcggggac agcccggcgt 1980

cccaggtgtg cccgggatga aaggtgacga tggcagccca ggccgcgatg ggctcgatgg 2040

attccccggc ctcccaggcc ctcccggtga tggcatcaag ggccctccag gggacccagg 2100

ctatccagga atacctggaa cgaagggtac tccaggagaa atgggccccc caggactggg 2160

ccttcccggc ctcaaaggcc aacgtggttt ccctggagac gccggcttac ctggaccacc 2220

aggcttcctg ggccctcctg gccccgcagg gaccccagga caaatagatt gtgacacaga 2280

tgtgaaaagg gccgttggag gtgacagaca ggaggccatc cagccaggtt gcataggagg 2340

gcccaaggga ttgccaggcc tgccaggacc cccaggcccc acaggtgcca aaggcctccg 2400

aggaatccca ggcttcgcag gagctgatgg aggaccaggg cccaggggct tgccaggaga 2460

cgcaggtcgt gaagggttcc caggaccccc agggttcata ggaccccgag gatccaaagg 2520

tgcagtgggc ctccctggcc cagatggatc cccaggtccc atcggcctgc cagggccaga 2580

tgggcccccc ggggaaaggg gcctccctgg agaagtcctg ggagctcagc ccgggccacg 2640

gggagatgct ggtgtgcctg gacagcctgg gcttaaaggc cttcccggag acagaggccc 2700

ccctggattc agaggaagcc aagggatgcc tgggatgcca gggctgaagg gccagccagg 2760

cctcccagga ccttccggcc agccaggcct gtatgggcct ccaggactgc atggattccc 2820

aggagctcct ggccaagagg ggcccttggg gctgccagga atcccaggcc gtgaaggtct 2880

gcctggtgat agaggggacc ctggggacac aggcgctcct ggccctgtgg gcatgaaagg 2940

tctctctggt gacagaggag atgctggctt cacaggggag caaggccatc caggaagccc 3000

tggatttaaa ggaattgatg gaatgcctgg gacccccggg ctaaaaggag atagaggctc 3060

acctgggatg gatggtttcc aaggcatgcc tggactcaaa gggagacccg ggtttccagg 3120

gagcaaaggc gaggctggat ttttcggaat acccggtctg aagggtctgg ctggtgagcc 3180

aggttttaaa ggcagccgag gggaccctgg gccccccagga ccacctcctg tcatcctgcc 3240

aggaatgaaa gacattaaag gagagaaagg agatgaaggg cctatggggc tgaaaggata 3300

cctgggcgca aaaggtatcc aaggaatgcc aggcatccca gggctgtcag gaatccctgg 3360

gctgcctggg aggcccggcc acatcaaagg agtcaaggga gacatcggag tccccggcat 3420

ccccggtttg ccaggattcc ctggggtggc tggcccccct ggaattacgg gattcccagg 3480

attcatagga agccgggggtg acaaaggtgc cccagggaga gcaggcctgt atggcgagat 3540

tggcgcgact ggtgatttcg gtgacatcgg ggacactata aatttaccag gaagaccagg 3600

cctgaagggg gagcgggggca ccactggaat accaggtctg aagggattct ttggagagaa 3660

gggaacagaa ggtgacatcg gcttccctgg gataacaggc gtgactggag tccaaggccc 3720

tcctggactt aaaggacaaa caggctttcc agggctgact gggcctccag ggtcgcaggg 3780

agagctgggg cggattggac tgcctggtgg caaaggagat gatggctggc cgggagctcc 3840

gggcttacca ggttttccgg gactccgtgg gatccgcggc ttacacggct tgccaggcac 3900

caagggcttt ccaggatccc caggttctga catccacgga gacccaggct tcccaggccc 3960

tcctggggaa agaggtgacc caggagaggc caacaccctt ccaggccctg tgggagtccc 4020

aggacagaaa ggagaccaag gagctccagg ggaacgaggc ccacctggga gcccaggact 4080

tcaggggttc cctggtatca cacccccttc caacatctct ggggcacctg gtgacaaagg 4140

ggcgccaggg atatttggcc tgaaaggtta tcggggccca ccagggccac caggttctgc 4200

tgctcttcct ggaagcaaag gtgacacagg gaacccagga gctccaggaa ccccagggac 4260

caaaggatgg gccggggact ccgggcccca gggcaggcct ggtgtgtttg gtctcccagg 4320

agaaaaaggg cccaggggtg aacaaggctt catggggaac actggaccca ctggggcggt 4380

gggcgacaga ggccccaagg gacccaaggg agacccagga ttccctggtg cccccgggac 4440

tgtgggagcc cccgggattg caggaatccc ccagaagatt gccgtccaac cagggacagt 4500

gggtccccag gggaggcgag gccccccctgg ggcaccgggg gagatggggc cccagggccc 4560

ccccggagaa ccaggtttcc gtggggctcc agggaaagct gggccccaag gaagaggtgg 4620

tgtgtctgct gttcccggct tccggggaga tgaaggaccc ataggccacc aggggccgat 4680

tggccaagaa ggtgcaccag gccgtccagg gagccccggc ctgccgggta tgccaggccg 4740

cagcgtcagc atcggctacc tcctggtgaa gcacagccag acggaccagg agcccatgtg 4800

cccagtgggc atgaacaaac tctggagtgg atacagcctg ctgtacttcg agggccagga 4860

gaaggcgcac aaccaggacc tggggctggc gggctcctgc ctggcgcggt tcagcaccat 4920

gcccttcctg tactgcaacc ctggtgatgt ctgctactat gccagccgga acgacaagtc 4980

ctactggctc tctaccactg cgccgctgcc catgatgccc gtggccgagg acgagatcaa 5040

gccctacatc agccgctgtt ctgtgtgtga ggccccggcc atcgccatcg cggtccacag 5100

tcaggatgtc tccatcccac actgcccagc tgggtggcgg agtttgtgga tcggatattc 5160

cttcctcatg cacacggcgg cgggagacga aggcggtggc caatcactgg tgtcaccggg 5220

cagctgtcta gaggacttcc gcgccacacc attcatcgaa tgcaatggag gccgcggcac 5280

ctgccactac tacgccaaca agtacagctt ctggctgacc accattcccg agcagagctt 5340

ccagggctcg ccctccgccg acacgctcaa ggccggcctc atccgcacac acatcagccg 5400

ctgccaggtg tgcatgaaga acctgtgagc cggcgcgtgc caggaagggc cattttggtg 5460

cttattctta acttattacc tcaggtgcca acccaaaaat tggttttatt tttttcttaa 5520

aaaaaaaaaa gtctaccaaa ggaatttgca tccagcagca gcacttagac ctgccagcca 5580

ctgtcaccga gcgggtgcaa gcactcgggg tccctggagg gcaagccctg cccacagaaa 5640

gccaggagca gccctggccc ccatcagccc tgctagacgc accgcctgaa ggcacagcta 5700

accacttcgc acacacccat gtaaccactg cactttccaa tgccacagac aactcacatt 5760

gttcaactcc cttctcgggg tgggacagac gagacaacag cacacaggca gccagccgtg 5820

gccagaggct cgaggggctc agggcctcag gcacccgtcc ccacacgagg gccccgtggg 5880

tgggcctggc cctgctttct acgccaatgt tatgccagct ccatgttctc ccaaataccg 5940

ttgatgtgaa ttattttaaa ggcaaaaccg tgctctttat tttaaaaaac actgataatc 6000

acactgcggt aggtcattct tttgccacat ccctatagac cactgggttt ggcaaaactc 6060

aggcagaagt ggagaccttt ctagacatca ttgtcagcct tgctacttga aggtacaccc 6120

catagggtcg gaggtgctgt ccccactgcc ccacgttgtc cctgagattt aacccctcca 6180

ctgctggggg tgagctgtac tcttctgact gccccctcct gtgtaacgac tacaaaataa 6240

aacttggttc tgaatatttt taaaccccga gttgttgacc gccttaatct cgtgtccata 6300

gagcaaaacg tctgctcaga tggatgcgag gcacagcgtc cgcccacgct gctgttttta 6360

atccatctca gtagagttga acccattcgt ggtattacag ccatttctcg gggaatgtgt 6420

ttgtttataa ctcactaatg cttaca 6446

<210> 178
<211> 2868
<212> DNA
<213> 智人

<400> 178
ggctgcgctc cgagctgcgg agtccgggac tggagctgcc cgggcgggtt cgcgccccga 60

aggctgagag ctggcgctgc tcgtgccctg tgtgccagac ggcggagctc cgcggccgga 120

ccccgcggcc ccgctttgct gccgactgga gtttgggggga agaaactctc ctgcgcccca 180

gaggatttct tcctcggcga agggacagcg aaagatgagg gtggcaggaa gagaagggcg 240

ctttctgtct gccggggtcg cagcgcgaga gggcagtgcc atgttcctct ccatcctagt 300

ggcgctgtgc ctgtggctgc acctggcgct gggcgtgcgc ggcgcgccct gcgaggcggt 360

gcgcatccct atgtgccggc acatgccctg gaacatcacg cggatgccca accacctgca 420

ccacagcacg caggagaacg ccatcctggc catcgagcag tacgaggagc tggtggacgt 480

gaactgcagc gccgtgctgc gcttcttcct ctgtgccatg tacgcgccca tttgcaccct 540

ggagttcctg cacgacccta tcaagccgtg caagtcggtg tgccaacgcg cgcgcgacga 600

ctgcgagccc ctcatgaaga tgtacaacca cagctggccc gaaagcctgg cctgcgacga 660

gctgcctgtc tatgaccgtg gcgtgtgcat ctcgcctgaa gccatcgtca cggacctccc 720

ggaggatgtt aagtggatag acatcacacc agacatgatg gtacaggaaa ggcctcttga 780

tgttgactgt aaacgcctaa gccccgatcg gtgcaagtgt aaaaaggtga agccaacttt 840

ggcaacgtat ctcagcaaaa actacagcta tgttattcat gccaaaataa aagctgtgca 900

gaggagtggc tgcaatgagg tcacaacggt ggtggatgta aaagagatct tcaagtcctc 960

atcacccatc cctcgaactc aagtcccgct cattacaaat tcttcttgcc agtgtccaca 1020

catcctgccc catcaagatg ttctcatcat gtgttacgag tggcgctcaa ggatgatgct 1080

tcttgaaaat tgcttagttg aaaaatggag agatcagctt agtaaaagat ccatacagtg 1140

ggaagagagg ctgcaggaac agcggagaac agttcaggac aagaagaaaa cagccgggcg 1200

caccagtcgt agtaatcccc ccaaaccaaa gggaaagcct cctgctccca aaccagccag 1260

tcccaagaag aacattaaaa ctaggagtgc ccagaagaga acaaacccga aaagagtgtg 1320

agctaactag tttccaaagc ggagacttcc gacttcctta caggatgagg ctgggcattg 1380

cctgggacag cctatgtaag gccatgtgcc ccttgcccta acaactcact gcagtgctct 1440

tcatagacac atcttgcagc atttttctta aggctatgct tcagtttttc tttgtaagcc 1500

atcacaagcc atagtggtag gtttgccctt tggtacagaa ggtgagttaa agctggtgga 1560

aaaggcttat tgcattgcat tcagagtaac ctgtgtgcat actctagaag agtagggaaa 1620

ataatgcttg ttacaattcg acctaatatg tgcattgtaa aataaatgcc atatttcaaa 1680

caaaacacgt aatttttta cagtatgttt tattaccttt tgatatctgt tgttgcaatg 1740

ttagtgatgt tttaaaatgt gatcgaaaat ataatgcttc taagaaggaa cagtagtgga 1800

atgaatgtct aaaagatctt tatgtgttta tggtctgcag aaggattttt gtgatgaaag 1860

gggatttttt gaaaaatcta gagaagtagc atatggaaaa ctataatgtg tctttttac 1920

aatgacttca gctctgtttt tagctagaaa ctctaaaaac aaaaataata ataaagaaaa 1980

ataaataaaa aggagaggca gacaatgtct ggattcctgt tttttggtta cctgatttca 2040

tgatcatgat gcttcttgtc aacaccctct taagcagcac cagaaacagt gagtttgtct 2100

gtaccattag gagttaggta ctaattagtt ggctaatgct caagtatttt atacccacaa 2160

gagaggtatg tcactcatct tacttcccag gacatccacc ctgagaataa tttgacaagc 2220

ttaaaaatgg ccttcatgtg agtgccaaat tttgttttct tcatttaaat attttctttg 2280

cctaaataca tgtgagagga gttaaatata aatgtacaga gaggaaagtt gaggttccac 2340

ctctgaaatg agaattactt gacagttggg atactttaat cagaaaaaaa gaacttatct 2400

tgcagcattt tatcaacaaa tttcataatt gtggacaatt ggaggcattt attttaaaaa 2460

acaattttat tggccttttg ctaacacagt aagcatgtat tctctataag gcattcaata 2520

aatgcacaac gcccaaagga aataaaatcc tatctaatcc tactctccac tacacagagg 2580

taatcactat tagtattttg gcatattatt ctccaggtgt ttcttatgca cttataaaat 2640

gatttgaaca aataaaacta ggaacctgct atacatgtgt ttcataacct gcctcctttg 2700

cttggccctt tattgagata agttttcctg tcaagaaagc agaaaccatc tcatttctaa 2760

cagctgtgtt atattccata gtatgcatta ctcaacaaac tgttgtgcta ttggatactt 2820

aggtggtttc ttcactgaca atactgaata aacatctcaa tagtcaaa 2868

<210> 179
<211> 7437
<212> DNA
<213> 智人

<400> 179
agaaacagcc ctcaagtttc atcacaggga tgctaaaata tattctccag cttcagcaat 60

gacctagttc actgaagggc ggggaaaaaa tgctcttctt ccagaacttc cccgggcatg 120

gaatttcccc tcttaggaag agatgaactt tctggaagca gacccatcta tgctttgacc 180

tgatcatgga agaccctgag ccctataaac tcctttgaat ccctgtcccg ggaacaggga 240

cacccaatca atgcctcaca cacagcctgg ggaatccaca gctgagccag ccctcctaca 300

acatttcttg gacaaagagt actgaaaaat ttggtgcggc atgaaaggat gaaagactcc 360

gaagggcccc agaggcccccc gctgtgtttt ttatctacat tgctttccca gaaggttcct 420

gagaagtcag acgctgtgct tcgctgcata atatctggtc agcccaagcc agaggtaact 480

tggtataaga atggtcaggc catcgatggg agtggcatta tttccaacta tgaattcttt 540

gagaatcagt atattcatgt gttacatctc tcttgctgta ccaaaaatga tgctgctgtc 600

tatcaaatct cggctaaaaa ctcttttgga atgatctgtt gttctgcttc cgttgaggtt 660

gagtgctcat cagagaaccc acaattgtct cctaacctgg aagatgacag ggacaggggt 720

tggaaacatg aaacagggac acatgaagaa gaaagggcaa atcagattga tgagaaggaa 780

catccttata aggaagaaga aagcatctcc ccgggcactc ccaggtcagc tgactcctcc 840

ccctccaaat ccaaccattc actctccctc cagtcattgg gcaatcttga cattagtgtg 900

tccagttctg aaaatccttt gggtgttaaa ggaacaaggc acactggaga ggcttatgat 960

ccaagtaaca cagaagaaat tgcaaatggg ttgctttttc ttaattcaag tcatatttat 1020

gaaaaacaag acagatgttg ccacaagaca gtgcattcca tggcatcaaa gttcacggat 1080

ggtgacctga acaatgatgg tcctcatgat gaaggcttac gctctagtca gcaaaatccc 1140

aaagtacaga aatacattag cttcagcctc ccgctatctg aggcaactgc acacatttac 1200

ccaggtgaca gtgccgtggc caacaaacaa cccagcccac agctttccag tgaagactct 1260

gacagtgact atgaactttg cccagagata accctaacct acaccgagga gttttcagat 1320

gatgacctgg agtatctgga atgttctgat gttatgacgg attactctaa tgcagtttgg 1380

caaaggaacc tgctggggac tgagcatgtt tttttattag aaagcgatga cgaagagatg 1440

gaattcggtg agcattgcct gggtgggtgt gagcatttcc tcagtggaat gggttgtggg 1500

tctcgggtgt cgggtgacgc tgggcctatg gttgccactg ctggcttctg tggtcatcac 1560

tcacaacccc aagaagttgg ggtgaggagc agcagagtct ccaagcacgg tccctcatcc 1620

ccacaaacag ggatgactct cattttggga cctcaccagg atggaacgtc ttcagtgaca 1680

gaacagggga gatataaact ccccactgct cccgaggctg ctgaaaatga ttatccagga 1740

attcaaggag aaaccagaga cagccaccaa gcaagagagg aatttgccag tgacaatctg 1800

ctcaacatgg atgaatcagt aagagagaca gagatgaagc tcttgtctgg tgagtcagaa 1860

aactcaggga tgagccagtg ttgggagacg gcagctgaca agagagtggg gggaaaggac 1920

ttatggagca agaggggttc aaggaaatct gccagggtga ggcagccggg aatgaaggga 1980

aatcccaaga agccgaatgc caacctgaga gaaagtacaa cagaaggtac ccttcatctc 2040

tgctctgcca aagaatctgc tgagccccca ctaacccaga gtgataaaag agagacttct 2100

cacaccacag cagcagcgac tggtcggagt tcccatgctg atgcaagaga atgtgctatt 2160

tcaacccagg cagagcaaga agcaaaaacc cttcaaactt caacagactc agtctccaaa 2220

gaaggcaaca caaattgcaa gggagaaggc atgcaagtta atactctatt tgaaacaagc 2280

caggttccag actggagtga tcctcctcag gtacaagttc aggaaacagt cagagagaca 2340

atctcttgca gccagatgcc agctttctca gagcctgctg gggaggagtc cccattcact 2400

gggaccacaa caatttcctt ctcaaactta ggaggggtcc acaaggaaaa tgcatcatta 2460

gctcaacact cggaggtcaa accctgtacc tgtggtccac agcatgaaga aaaacaagac 2520

agagatggca acatacctga caatttcagg gaagacctaa aatatgagca gagcatctca 2580

gaagccaatg atgagactat gtccccaggt gtgttctcaa ggcatctccc caaggatgct 2640

cgtgctgact tcagggagcc tgtggctgtc tctgttgctt cccctgaacc cacagatact 2700

gccctcaccc tggaaaatgt gtgtgatgag ccaagggaca gagaagcagt gtgtgcaatg 2760

gagtgttttg aggctggtga ccaaggaacg tgttttgata ccatagattc tcttgttggg 2820

agaccagttg ataaatattc gcctcaagaa atttgctctg tagatacgga actggcagaa 2880

ggtcaaaaca aagtatctga tttatgttct tctaatgaca agacactgga agtcttttt 2940

cagacacaag tgtctgagac ttcagtgtct acgtgcaaaa gcagcaagga cggcaactca 3000

gtcatgtccc ctctttttac cagtactttc accttgaaca tttcacacac agctagtgaa 3060

ggtgccacag gagaaaatct agccaaggtg gagaattcca cctacccact ggcctccaca 3120

gtacatgctg gccaggagca gccaagcccc agcaactcag gagggcttga tgaaacacag 3180

ctcctttctt ctgagaacaa tcctttagtg caatttaaag aaggaggtga caagagcccc 3240

agtcctagtg ccgcagacac cacagccaca ccagccagtt atagttcaat tgtgagtttt 3300

ccttgggaga agccaacaac attaactgct aataatgagt gctttcaagc gaccagggag 3360

actgaggaca catcaactgt taccattgcc accgaagtcc acccagccaa ataccttgct 3420

gtgtcaattc ctgaggacaa gcatgcaggt ggcactgagg agaggttccc tcgtgcatcc 3480

catgaaaagg tttcccaatt tccttcccaa gtgcagttgg atcatatttt aagtggtgct 3540

accatcaaat ctacaaaaga gctactttgc agggcaccca gtgtgccagg agtcccacac 3600

catgtcctgc agctcccaga gggagagggt ttctgcagta attccccctct tcaggttgat 3660

aacctgtctg gagataagag ccagactgtg gacagagcag actttaggag ctatgaagag 3720

aatttccaag aaagaggaag tgaaacaaag caggggggtcc agcagcagag cctgtcccag 3780

cagggttctc tttctgcacc tgatttccaa caaagtttgc ctacgacatc tgctgcacaa 3840

gaggaaagaa acttggtgcc cacggcccac tcacccgcaa gctctaggga aggagcaggg 3900

cagcgctcag gttgggggac gagggtctcc gtggtggctg aaactgctgg ggaagaagac 3960

agtcaggctc tgagcaacgt tccatctctc tctgatatcc ttttggaaga gtctaaagaa 4020

tatagacctg gaaattggga ggcaggcaac aagctgaaga ttataactct agaggcttcc 4080

gcttctgaaa tctggccacc acgacaactg acaaattctg agagcaaggc atcagacggt 4140

ggtctcataa ttcctgacaa ggtctgggct gtacctgata gtctaaaggc agatgctgtt 4200

gtgcctgaat tggccccctc tgaaatagca gcattggctc acagtccaga ggatgctgag 4260

tcagcccttg ctgatagcag agaaagccat aaaggcgaag agcccaccat cagtgtacat 4320

tggagaagtc tttcttcccg gggtttcagc caacccagac tcctggagtc atccgtggac 4380

cctgtagatg aaaaggagtt atctgtcaca gattcactgt cagcggcttc tgaaactgga 4440

gggaaggaaa atgttaacaa tgtgagtcaa gaccaggagg aaaaacaact caagatggat 4500

cacactgcct tctttaaaaa gtttctgacc tgccctaaaa tcctagagtc ctctgtagat 4560

cccattgatg agataagtgt gatagagtac accagggctg gaaaaccaga gccctctgaa 4620

accacaccac agggcgccag agaaggggggt caatcaaatg acggaaacat gggccacgaa 4680

gcggaaatcc agccggccat tttgcaagtt ccatgtctcc agggaaccat tctgagtgaa 4740

aatagaatca gcagaagcca agaaggcagt atgaagcagg aggctgaaca aattcaacct 4800

gaggaggcaa aaactgccat ttggcaagtc ctgcaaccca gcgaaggcgg tgaaagaatt 4860

ccaagtggat gtagcatagg ccaaatacaa gaaagcagtg atgggagctt aggggaggct 4920

gagcaaagca aaaaggacaa agcagaattg atttccccca cttcacctct ttctagttgt 4980

cttccaataa tgactcacgc ttctcttggg gttgacacgc acaactccac aggccaaatt 5040

catgacgtcc ctgaaaatga catagttgag cccagaaagc gtcagtatgt gtttcctgtt 5100

tcacagaaaa ggggaactat tgagaatgag cgtgggaaac ctttgccctc ttctcctgat 5160

cttaccaggt tcccttgtac ttcatctcct gaaggaaatg tcacagactt tttgataagc 5220

cacaaaatgg aggaacctaa aatagaggtg cttcaaattg gggaaaccaa acccccaagc 5280

tcatctagct cctcagcgaa gaccttggca tttatttcag gagaacgtga gttagagaaa 5340

gcccctaaat tactgcagga tccatgtcaa aagggcaccc tgggctgtgc gaaaaagtcc 5400

agggagagag agaagtccct ggaagcccga gcaggcaaat cgccagggac cctcacagca 5460

gtgacggggt cagaggaggt caagaggaag ccagaagccc caggcagtgg acatttagct 5520

gagggagtaa agaagaaaat tttgtccagg gtggcagcac tgaggctgaa actggaagaa 5580

aaggaaaata tcagaaagaa ctcagccttt cttaaaaaga tgcccaaact cgaaacatca 5640

ttatcacaca cagaagagaa acaagaccca aaaaagccat cttgcaaaag agaaggaaga 5700

gctccagtat tactgaaaaa gatccaagct gagatgttcc ctgaacactc tggaaatgta 5760

aaattaagct gccaatttgc agaaattcat gaagattcta ctatctgctg gacaaaagat 5820

tcaaagtcca tagcccaagt gcagagaagt gcaggggaca actccactgt ttcctttgcc 5880

atcgtgcaag ccagtccgaa ggaccaggga ctctattact gctgcatcaa gaacagctac 5940

ggaaaagtga ctgctgaatt taacctcaca gctgaagttc tcaaacagct gtcaagtcgc 6000

caggatacta aaggatgtga agagattgaa ttcagccaac tcatcttcaa agaagacttc 6060

ctccatgaca gctactttgg gggccgcctg cgtggtcaga tcgccacgga ggagctgcac 6120

tttggagaag gggttcaccg caaagccttc cgcagcacag tgatgcacgg cctcatgcct 6180

gtcttcaaac ctggccatgc ctgtgtgctt aaggtgcaca atgccattgc ctatgggacc 6240

agaaataatg atgagctcat ccaaaggaac tacaaactcg ctgcccagga atgctatgtt 6300

caaaatactg ccaggtatta tgccaagatc tacgctgctg aagcacagcc tctggaaggc 6360

tttggagaag tacctgagat cattcctatt tttcttatcc atcggcctga gaacaatatc 6420

ccgtatgcta cagtggagga ggagctgatt ggagaatttg tgaagtattc catcagggat 6480

gggaaagaaa taaacttctt gagaagagaa tcagaagctg gtcagaaatg ttgcaccttc 6540

cagcactggg tgtaccagaa aacaagtggc tgcctcctgg tgacggacat gcaaggtgta 6600

ggaatgaagc taactgacgt tggcatagca acgctggcta aagggtacaa gggatttaaa 6660

ggcaactgtt ccatgacctt cattgatcag tttaaagcac tacaccagtg taacaagtat 6720

tgcaaaatgc tgggactgaa atcccttcaa aacaacaacc agaaacagaa gcagccgagc 6780

attgggaaaa gcaaagttca aacaaactct atgacaataa agaaggcagg gcctgagacc 6840

ccaggcgaaa agaaaaccta acgtccctgg gtaacctaat ggccactggc tagcagcaca 6900

caatctcgcc agggaaaatc tgaggccaca caggagagaa tatacagcct gcagagagtg 6960

cgtggcaatc cttactccca gccgactgtg cgccaagatg cttctaaacc catcacctgc 7020

tgtcttcact caaatgattt cagaacagga tttgcgacca ggtttatggg gagattgaat 7080

caacgattgg tctcaaagac agtccattct ttatatacat gtttagcatt tttaccaacc 7140

tcacatcatg tgtatatttg tgtatttgca catggttgtg ctgtcgagga cctggtgctg 7200

agaagagtct gttcacagcc aaaattcttc ccactgtcat tcctaacctg ggatttctag 7260

acacatcctg ctgtgatgta aacagaaatc acgaattcgc tcactggatc aagttgttcc 7320

actggtgtct aatacgctat tgttgccgga ggtgggttct gtgacgtgaa gccatttccc 7380

atcattcaac agccagttac aattttctgt ttaattaaat tcatatttaa acaaaaa 7437

<210> 180
<211> 8442
<212> DNA
<213> 智人

<400> 180

gtccgcactc tccgtccccg cggctggcgc aggacctcac tcgagcggag cgcccacggg 60

gagcgggtcg cggggcggcg gcggcgagga ggaggcgaga aggagttgga ggaggaggag 120

gaggaggcga gggcgagcta gcccagcggg gtcccggccg ccccgcgggc caaagtcgag 180

ccctcccgcc cgtgggcgag cgcgccagcc gccccttcca gaacagccgc cgccacaaag 240

aagaacgggg ggtgccgagg tccccatgac ctcctaaagt ggtgcggtcc ctgctgagtg 300

cgctgcccgg gccgtgaccc gcgcccctgt gcgtccccgc gcgcctccga gcgcccctgt 360

gcgccccggc ccgcgccccg ccggcatgga cgtccatacc cgctggaaag cgcgcagcgc 420

gctccgcccg ggcgcccccgc tgctgccccc gctgctgctg ctgctgctgt gggcgccgcc 480

tccgagccgc gcagctcagc cagcagatct cctgaaggtt ctagattttc acaacttgcc 540

tgatggaata acaaagacaa caggcttttg cgccacgcgg cgatcttcca aaggcccgga 600

tgtcgcttac agagtcacca aagacgcgca gctcagcgca cccaccaagc agctgtaccc 660

tgcgtctgca tttcccgagg acttctccat cctaacaact gtgaaagcca agaaaggcag 720

ccaggccttc ctggtctcca tctacaacga gcagggtatc cagcagattg ggctggagct 780

gggccgctct cccgtcttcc tctacgagga ccacacgggg aagcctggcc cggaagacta 840

ccccctcttc cggggcatca acctgtcaga tggcaagtgg cacagaattg ctctcagcgt 900

ccacaagaaa aatgtcacct tgatcctcga ctgtaaaaag aagaccacca aattcctcga 960

ccgcagcgac caccccatga tcgacatcaa tggcatcatc gtgtttggca cccggatcct 1020

ggatgaggag gtgtttgagg gtgacatcca gcagctgctc tttgtctcgg accaccgggc 1080

agcttatgat tactgtgagc actacagccc tgactgtgac accgcagtac ctgacacccc 1140

acagtcgcag gaccccaatc cagatgaata ttacacggaa ggagacggcg agggtgagac 1200

ctattactac gaatacccct actacgaaga ccccgaagac ctagggaagg agcccacccc 1260

cagcaagaag cccgtggaag ctgccaaaga aaccacagag gtccccgagg agctgacccc 1320

gacccccacg gaagctgctc ccatgcctga aaccagtgaa ggggctggga aggaagagga 1380

cgtcggcatc ggggactatg actacgtgcc cagtgaggac tactacacgc cctcaccgta 1440

tgatgacctc acctatggcg agggggagga gaaccccgac cagcccacag acccaggcgc 1500

tggggccgaa attcccacca gcaccgccga cacctccaac tcctccaatc cagctccgcc 1560

tccaggggaa ggtgcggatg acttggaggg ggagttcact gaggaaacga tccggaacct 1620

tgacgagaac tactacgacc cctactacga ccccaccagc tccccgtcgg agatcgggcc 1680

gggaatgccg gcgaaccagg ataccatcta tgaagggatt ggaggacctc ggggcgagaa 1740

aggccaaaag ggagaaccag cgattatcga gccgggcatg ctcatcgagg gcccgcctgg 1800

cccagaaggc cccgcgggtc ttcccggacc tccaggaacc atgggtccca ctggccaagt 1860

cggggaccct ggagaaaggg gccccccctgg acgcccaggc cttcctgggg ccgatggcct 1920

gcccggtcct ccaggaacca tgctcatgct gcccttccgg tttggaggtg gcggcgatgc 1980

gggctccaaa ggccccatgg tctcagccca ggagtcccag gcgcaagcca ttctccagca 2040

ggccaggttg gcactgaggg gaccagctgg cccgatgggt ctcacaggga gacctggccc 2100

tgtgggtccc cctgggagcg gaggtttgaa gggcgagccg ggagacgtgg ggcctcaggg 2160

tcctcgaggt gtgcaaggcc cgcctggtcc ggccgggaag cccggaagac ggggtcgggc 2220

tgggagtgat ggagccagag gaatgcctgg acaaactggc cccaagggtg accggggttt 2280

cgacggcctg gctgggttgc caggcgagaa gggccacagg ggtgaccctg gtccttccgg 2340

cccaccagga cctccgggag acgatggaga aaggggtgac gacggagaag ttgggcccag 2400

ggggctgcct ggggagcccg ggccacgtgg tctgcttggg ccgaaggggc ccccaggtcc 2460

tcccggacct cccggtgtca cgggtatgga cggccagccg gggccaaaag gaaatgtggg 2520

tccccaggga gagcctggcc ccccaggaca gcagggtaat ccaggcgccc agggtcttcc 2580

aggccccccag ggtgcaattg gtcctccagg agaaaagggt cccttgggga aaccaggcct 2640

tccaggaatg cccggtgctg acggaccccc gggacaccct ggcaaagaag gccctccagg 2700

agagaaagga ggtcagggtc cacctggccc ccagggtccg attggctacc caggtcctcg 2760

aggagtcaag ggggccgatg gcatccgtgg tctgaagggc acaaagggcg agaagggtga 2820

agacggcttt cctgggttta aaggagacat gggcatcaag ggtgatcggg gggagatcgg 2880

cccacccggt cccaggggag aagatggccc tgaaggccca aagggtcgcg gaggtcccaa 2940

tggtgacccc ggtcctctgg gacccccctgg ggagaaggga aaactcggag tcccagggtt 3000

accagggtat ccaggaagac aaggaccaaa gggctctatt ggattccctg gatttcctgg 3060

cgccaatgga gagaagggcg gcaggggggac ccctggaaag ccaggaccgc gggggcagcg 3120

aggcccaacg ggtccgaggg gtgaaagagg ccccccggggc atcactggga agcctggccc 3180

caagggcaac tccggaggtg acggcccagc tggccctcct ggtgaacggg gacccaatgg 3240

accccaagga cccacaggat ttcctggacc aaagggcccc cctggccctc caggcaagga 3300

tggactccca ggacaccctg gacagagagg cgagactggt ttccaaggca agaccggccc 3360

tccaggcccc cccggcgtgg tcggccctca gggtcccacg ggagaaacgg gcccaatggg 3420

tgagcgtggc caccctgggc cccctggacc ccccggtgaa caggggcttc cgggccttgc 3480

tggaaaagaa gggacgaagg gtgacccagg ccctgcaggc ctccctggga aagatggccc 3540

tccaggatta cgtggtttcc ctggggaccg agggcttcct ggtccagtgg gagctcttgg 3600

actgaaaggc aatgaagggc cccctggccc accaggccct gcgggatctc caggggagag 3660

aggtccagct ggagccgctg ggcccatcgg aattccaggg agacctgggc cccagggacc 3720

cccagggccg gcaggagaga aaggggctcc tggcgagaaa ggcccacaag gcccagctgg 3780

ccgagacggt ctccaggggc ctgtggggct cccgggtcca gctggccctg tgggtccccc 3840

tggagaagac ggagataagg gagagatcgg ggagccgggg cagaaaggaa gcaaggggga 3900

caaaggagaa cagggtcctc ctgggcctac aggtcctcaa ggccccatcg gacagccagg 3960

cccctctgga gctgacggcg agccggggcc tcgggggccag cagggccttt tcgggcagaa 4020

aggtgatgaa ggtcccagag gctttcctgg acccccctggg ccagtggggc tgcagggttt 4080

gccaggacct ccaggcgaga agggtgagac aggagacgtg ggccagatgg gccccccggg 4140

tccccctggc ccccgaggac cctccggagc tccaggtgct gatggcccac aaggtccccc 4200

aggtggaata ggaaaccctg gtgcagtggg agagaagggc gagcctggcg aagcaggtga 4260

gcctggcctt ccgggagaag gcggcccccc gggacccaaa ggagaaaggg gagagaaggg 4320

cgagtcaggc ccttcaggtg ctgccggacc ccctggaccc aaaggccctc ccggagatga 4380

tggtcccaaa ggcagccctg gcccagtggg ttttcctgga gatcctggcc cccccggaga 4440

gcctggcccc gcgggtcaag atggtccccc tggtgacaaa ggagatgatg gtgaacccgg 4500

gcagacggga tccccccggcc ctactggtga accaggtcca tcggggcctc caggaaaaag 4560

gggtccccca ggccccgcag gccccgaagg cagacaggga gagaaagggg ccaagggaga 4620

agccggcttg gaaggccctc ctgggaagac tggccccatc ggcccccagg gggcccctgg 4680

gaagcccgga ccggatggcc ttcgagggat ccctggccct gtgggagaac aaggtctccc 4740

aggatcccca ggcccggacg gtccccccgg ccccatgggt cccccaggac ttcccggcct 4800

caaaggagat tctggtccca aaggtgaaaa gggtcatcca ggcctgatcg ggctcatcgg 4860

tcctccgggt gaacagggtg agaagggcga ccgtggtctc cctggccccc agggctcctc 4920

cggtcctaag ggagaacagg gtatcactgg tccttctggc ccgattgggc ctcctgggcc 4980

ccctggcctg ccgggtccgc ctggtccaaa aggtgctaag ggctcctcgg gtccaactgg 5040

cccgaagggt gaggcaggcc acccaggacc cccaggcccc ccgggccccc cgggagaggt 5100

catccagccc ctgccaatcc aggcatccag gacgcggcgg aacatcgacg ccagccagct 5160

gctggacgac gggaatggcg agaactacgt ggactacgcg gacggcatgg aagagatctt 5220

cggctctctc aactctctga agctggagat tgagcagatg aaacggcccc tgggcacgca 5280

gcagaacccc gcccgcacct gcaaggacct gcagctctgc caccccgact tcccagatgg 5340

tgaatactgg gtcgatccta accaaggatg ctccagggat tccttcaagg tttactgcaa 5400

cttcacagcc ggggggtcga catgcgtctt ccctgacaag aagtccgaag gggccagaat 5460

cacttcttgg cccaaagaaa acccgggctc ctggttcagt gaattcaagc gtgggaaact 5520

gctctcctat gtggacgccg agggcaaccc tgtgggtgtg gtacagatga ccttcctgcg 5580

gctgctgagc gcctctgccc accagaacgt cacctaccac tgctaccagt cagtggcctg 5640

gcaggacgca gccacgggca gctacgacaa ggccctccgc ttcctgggct ccaacgacga 5700

ggagatgtcc tatgacaaca acccctacat ccgcgccctg gtggacggct gtgctaccaa 5760

gaaaggctac cagaagacgg ttctggagat cgacaccccc aaagtggagc aggtgcccat 5820

cgtggacatc atgttcaatg acttcggtga agcgtcacag aaatttggat ttgaagtggg 5880

gccggcttgc ttcatgggct aggagccgcc gagcccgggc tcccgagagc aacctcgtga 5940

cctcagcatg ccattcgttc gtgagtgtcc cgtgcacgtc ctgaccctgg acagtgaagg 6000

cttctccctc ccctcccacc tgacttcatc tacgcctcgg caccacgggg tgtgggaccc 6060

cagcccggag agaacagagg gaaggagccg cgcccccacc tggagctgaa tcacatgacc 6120

tagctgcacc ccagcgcctg ggcccgcccc acgctctgtc cacacccacg cgccccggga 6180

gcggggccat gcctccagcc ccccagctcg cccgacccat cctgttcgtg aataggtctc 6240

aggggttggg ggagggactg ccagatttgg acactatatt tttttctaaa ttcaacttga 6300

agatgtgtat ttcccctgac cttcaaaaaa tgttccaagg taagcctcgt aaaggtcatc 6360

ccaccatcac caaagcctcc gtttttaaca acctccaaca cgatccattt agaggccaaa 6420

tgtcattctg caggtgcctt cccgatggat taaaggtgct tatgtttttg tgagttttaa 6480

gtaaatattt gtattgtatt gttataaatg ttaagtgtgc ctggctttca atcatgcacg 6540

gaaacccagt ctcagtccca cggacagaat gggcgaggca tggattctgg gttgcagtac 6600

cgttctgatt agaaatagga agtctcccca cccccgccct ggccaagaac gtgcaataaa 6660

ttggaagttt gccccggggc agcaagaatt tatgctgcca ttgaaaagca ggtaccagtg 6720

ccccttttca gacagttttt gattcgctct agacttttt ttttttaat agggaaaaaa 6780

tttgataatt ttctttttc tacatgcact taagactaaa acacaggttt ggattaattt 6840

tatttgcttc ctttttccgc ttttcttccc gcagagcctg atgggagaat gtccagggca 6900

gggaaaccac attttttgta ggtgataact caatgaaaat tggtgcttat tttttacact 6960

tctctcttgt ggctctcttg tggtgctatc tatctgtttt aaggtctcct tgaaggcgca 7020

ctggggaccc tggccatgcc tcgttctccc tgctttcttt atcctgttat tgcctccaca 7080

gtctgttgcc aaggactcta agatcaatgc acgtcacttt cctttccact gggcaggata 7140

gccaagcaca ctccctcctg cgctctcccg ccccggtgcg tccactcccg agggctgtta 7200

tgaggactgg gttgtgccta cttgatttga aaacacacac aagcaataaa aagcctcttc 7260

ctgcattgtc tgtggtgtga ccatagcaga ttatatttgg ttcctgaatg tttgtggtgc 7320

taatttctgt gtttgttcca agccgttcag tcatgccatg cgctgcctcg gtagatggag 7380

taatgtacaa tgaactccat gagtctctcc agggctgcct gcagcacgtc ttttccaagt 7440

agcctatttg gattcccatc tcaaatgtcc tggatgcgag cgtcagcggc tccagagctc 7500

ggggcgggtg aggtcccctt tggggaaccc tttcctggcc atcgaggtcg gggggctgcc 7560

gtctgtgggc aggaggaccc gaggggcagc caggaaaggc gatctcttca ctgtgaaaag 7620

ttgcccgggt gcagcgcctt ttccttctac catgggaaat gcaggctggg cccttggggt 7680

gagcctgcgg ggctctggtg ctgtccccga cccccaccac caccagaatg cagttccagc 7740

ttaggaagcc acaaacaagc cacccaggag gaacaaaaca ccgccagcgt ggattttcca 7800

aatttccctg gaaagtaagt ctcgctcttg ccaaagaaaa gtctggcttg gagagtctct 7860

ggagcccagg atgccagcat gtgccaatga ctgtcacctt catctcttca aaagaaaagc 7920

catagccgag gactgtcccg cgacccccgt ggactgcgtc taggtcatgt gattctgttt 7980

tcatttctca tcccatccaa tttgtccttt tctcctgtca ttttcttcct ctgtggtccc 8040

ttcaaagttg ttataatttg tactgaactt caaaatgtgt cccgttctcc ccagaccact 8100

ctagccacag tatattgcaa taaaattact tcttatattt gcagaaattc ttttggtgta 8160

attttatttt ttcctctcaa tatatataat tggacaaacg ctggcaaaaa gaaaaaaatg 8220

gtaagcaaaa aacccaagat aaagtttcga ggacatcagg ccttttgaaa tacaatgtca 8280

aatgacacat tgtacggttt caaaaaatcc gctagacatg tcataagttt taactgtaat 8340

gcccaggaaa ggatatctta aaatattcta aacttgtgta acaaaggaat aattaactgt 8400

aatagttttt caataaatcg agttgggtgt ttccaccgta aa 8442

<210> 181
<211> 4260
<212> DNA
<213> 智人

<400> 181
cgaggagcga gccagtgggg gaggctgaca tcaccacggc ggcagccctt taaacccctc 60

acccagccag cgccccatcc tgtctgtccg aacccagaca caagtcttca ctccttcctg 120

cgagccctga ggaagccttg tgagtgcatt ggctggggct tggagggaag ttgggctgga 180

gctggacagg agcagtgggt gcatttcagg caggctctcc tgaggtccca ggcgccagct 240

ccagctccct ggctagggaa acccaccctc tcagtcagca tgggggccca agctccaggc 300

agggtgggct ggatcactag cgtcctggat ctctctcaga ctgggcagcc ccgggctcat 360

tgaaatgccc cggatgactt ggctagtgca gaggaattga tggaaaccac cggggtgaga 420

gggaggctcc ccatctcagc cagccacatc cacaaggtgt gtgtaagggt gcaggcgccg 480

gccggttagg ccaaggctct actgtctgtt gcccctccag gagaacttcc aaggagcttt 540

ccccagacat ggccaacaag ggtccttcct atggcatgag ccgcgaagtg cagtccaaaa 600

tcgagaagaa gtatgacgag gagctggagg agcggctggt ggagtggatc atagtgcagt 660

gtggccctga tgtgggccgc ccagaccgtg ggcgcttggg cttccaggtc tggctgaaga 720

atggcgtgat tctgagcaag ctggtgaaca gcctgtaccc tgatggctcc aagccggtga 780

aggtgcccga gaacccaccc tccatggtct tcaagcagat ggagcaggtg gctcagttcc 840

tgaaggcggc tgaggactat ggggtcatca agactgacat gttccagact gttgacctct 900

ttgaaggcaa agacatggca gcagtgcaga ggaccctgat ggctttgggc agcttggcag 960

tgaccaagaa tgatgggcac taccgtggag atcccaactg gtttatgaag aaagcgcagg 1020

agcataagag ggaattcaca gagagccagc tgcaggaggg aaagcatgtc attggccttc 1080

agatgggcag caacagaggg gcctcccagg ccggcatgac aggctacgga cgacctcggc 1140

agatcatcag ttagagcgga gagggctagc cctgagcccg gccctccccc agctccttgg 1200

ctgcagccat cccgcttagc ctgcctcacc cacacccgtg tggtaccttc agccctggcc 1260

aagctttgag gctctgtcac tgagcaatgg taactgcacc tgggcagctc ctccctgtgc 1320

ccccagcctc agcccaactt cttacccgaa agcatcactg ccttggcccc tccctcccgg 1380

ctgcccccat cacctctact gtctcctccc tgggctaagc aggggagaag cgggctgggg 1440

gtagcctgga tgtgggccaa gtccactgtc ctccttggcg gcaaaagccc attgaagaag 1500

aaccagccca gcctgccccc tatcttgtcc tggaatattt ttggggttgg aactcaaaaa 1560

aaaaaaaaaa aaatcaatct tttctcaggc ctggctggca gagtttgatt tgccctggtc 1620

acttttgtta tggtttcaga tctgcgcagg ggacaggcag gcatctcggg cttgtatgtg 1680

ttcctggctg ccgtcctctg aaggaccctt catgtgccaa gattccagga cagtcagatt 1740

ctttcagagg aaacaggcca tagaacagga gagtgaatct tggggaccga agggaaaaag 1800

gagccactca gcagcatgca gtggctttgg ggagacagag gaaaggagag attgcgagtg 1860

gcagaattgt ttggaaggtt tttatttttgg aaaagctgtg cagaaaaaaa ttcaagaaaa 1920

tgttgctgtg aaaagagaaa aacaaatctt aagcattaaa aaaaattcaa ccaactagct 1980

cagaagaggg gagaaggcca aggttgagag aagagtcaca gcctgtcagg cagatagctg 2040

gcctccggcg ggaaggccat ttccctgagc acttgcagag gaagacaggg tggtggcagg 2100

actggagtgg cagtggctcc caaggctctc tcctccaaca tgtgcatctg ccatctgctc 2160

tgcagtcctg ccgcaggatt ccctagtgaa gcagctcagg cctgggggag ccgtgtgtat 2220

cccagctgtg ccggcagcat cataccaatc gtgggggtgg tgaaggagcc aggggttcat 2280

tcatggttgg tttctgatca ggcatcttgg gaatggataa tggaggcagc cgctttcagg 2340

acaggcatgt ccaggggctc ctcccagcct ctaccccgaa gtcctcttcc caagtgaccc 2400

cagtgatgtt tccattgaga tgcgctcctg gctatggcag gcaccttctc aacttatatg 2460

tgggaagggg tcccccatgc ttgggggacc taggcagctg gcttggccca agagagatga 2520

ggatggaggc caaaccaaag gggggcgcca atcccctgtc caacaccttc tcaccaaaag 2580

ctcccgtttg gctggaggca gaccctgtgg ctctgaccag acttctctgg cagcaatcct 2640

ccaccatttg tatcttaaga aggccctcac cctctttgag tggagtcaga ggatgcctca 2700

gattccagat gtaagcatca gaactgcttt ctgtcaagag ctccctaatt ttgggaaaga 2760

agagcctgtc ccacactgtc aggccctgag gtcagcagat ctgctcctcc ttcccgtgcg 2820

gtacgtctag gtgctgatga gggcagtcca gggcgctctt gttctgggac aggctccagt 2880

ccccttgctc cagcaggtct ggggcaagga ggtcagaggt ggtgggaggg cccctgctct 2940

ctgtttccac ttcgtctgga tccttgctgc tgcaaagtgg cactgattct agctctgtcc 3000

cttcctcctt ggctttccgg ctccgatggg gccagtggca gggtccactc ctacaaactt 3060

gattggaagc cacattcctc tggctcaaat atacttccag catgtagtaa acagtccaga 3120

agacggtgaa acagcctacc agcaccaggg tctggggccg aggcaagcac ctacgtgagg 3180

cactgtttcc cgaagcctac agcctttctc agcccaggac aatgagctca gaaagtcttt 3240

ttccttctag ggactgcctt tttcacccaa actgttccct ctgccccctc ccccgacaag 3300

gcctgtcctg taagagttag gctagcaggg taggagcaat gctatgaaac cactgctggg 3360

acccaggtct tcccagtcct tcaccccgca ggtcaccctg agaaacacac taagaactcc 3420

atcccccaga caggacagtc ccatctaccc gcagcttgag tcttggccct agtaccttga 3480

gggtgttggg ggtgatggtg taaccatctt cctcaggaat tttcagcccc ggtgggcagg 3540

gcagggcgaa gtcatcgtgc aggtattttc cactcatggc actctctaac agcctgtgga 3600

gaagaaaaga ggtgaggatg ccccactgac tatggttcct ataccatctg ccctcaccca 3660

ttttcctgcc ttacaggtga agacagggaa gccccacagc aaaaaggaga ggcccagact 3720

gtgagttccc agcccggggc tccatctacc ggcttgacgc tggaactggg aagcacagct 3780

ggggttcaga gggcgatggg ctccctaggc ggcccttccc ctgtgactgg ccttccctct 3840

gacacatgcg gctttaccca cctttgtctg tccctgatgt ctactgcact ccacacagag 3900

ccatataggg tcagctgcca ttgccggagg atgccgacct ggaatgactc atcccctagg 3960

gcagcaaggg gcagctcgtg agccacgccc ctctgtcagc catgccagac agcagaggcc 4020

ctgcccgccc tgccacccaa aggggctcag gccacatggt ctgctccagg agctgcctca 4080

ctgtgtccca ctgaccccag gttctgcaga agggcctcac tgggtgccct tagggatgga 4140

aagggttgaa aggctgtact ccaaagcaga gtcttgcttt tctctcccgt attttgggggg 4200

ttcagctggg attagaaaaa aatgtctttc caccaaatta aagaaagctt tgaaaaccac 4260

<210> 182
<211> 3156
<212> DNA
<213> 智人

<400> 182
acagctgtgt ttggctgcag ggccaagagc gctgtcaaga agacccacac gccccccctcc 60

agcagctgaa ttcctgcagc tcagcagccg ccgccagagc aggacgaacc gccaatcgca 120

aggcacctct gagaacttca ggatgcagat gtctccagcc ctcacctgcc tagtcctggg 180

cctggccctt gtctttggtg aagggtctgc tgtgcaccat cccccatcct acgtggccca 240

cctggcctca gacttcgggg tgagggtgtt tcagcaggtg gcgcaggcct ccaaggaccg 300

caacgtggtt ttctcaccct atggggtggc ctcggtgttg gccatgctcc agctgacaac 360

aggaggagaa acccagcagc agattcaagc agctatggga ttcaagattg atgacaaggg 420

catggccccc gccctccggc atctgtacaa ggagctcatg gggccatgga acaaggatga 480

gatcagcacc acagacgcga tcttcgtcca gcgggatctg aagctggtcc agggcttcat 540

gccccacttc ttcaggctgt tccggagcac ggtcaagcaa gtggactttt cagaggtgga 600

gagagccaga ttcatcatca atgactgggt gaagacacac acaaaaggta tgatcagcaa 660

cttgcttggg aaaggagccg tggaccagct gacacggctg gtgctggtga atgccctcta 720

cttcaacggc cagtggaaga ctcccttccc cgactccagc acccaccgcc gcctcttcca 780

caaatcagac ggcagcactg tctctgtgcc catgatggct cagaccaaca agttcaacta 840

tactgagttc accacgcccg atggccatta ctacgacatc ctggaactgc cctaccacgg 900

ggacaccctc agcatgttca ttgctgcccc ttatgaaaaa gaggtgcctc tctctgccct 960

caccaacatt ctgagtgccc agctcatcag ccactggaaa ggcaacatga ccaggctgcc 1020

ccgcctcctg gttctgccca agttctccct ggagactgaa gtcgacctca ggaagccccc 1080

agagaacctg ggaatgaccg acatgttcag acagtttcag gctgacttca cgagtctttc 1140

agaccaagag cctctccacg tcgcgcaggc gctgcagaaa gtgaagatcg aggtgaacga 1200

gagtggcacg gtggcctcct catccacagc tgtcatagtc tcagcccgca tggcccccga 1260

ggagatcatc atggacagac ccttcctctt tgtggtccgg cacaacccca caggaacagt 1320

ccttttcatg ggccaagtga tggaaccctg accctggggа aagacgcctt catctgggac 1380

aaaactggag atgcatcggg aaagaagaaa ctccgaagaa aagaatttta gtgttaatga 1440

ctctttctga aggaagagaa gacatttgcc ttttgttaaa agatggtaaa ccagatctgt 1500

ctccaagacc ttggcctctc cttggaggac ctttaggtca aactccctag tctccacctg 1560

agaccctggg agagaagttt gaagcacaac tcccttaagg tctccaaacc agacggtgac 1620

gcctgcggga ccatctgggg cacctgcttc cacccgtctc tctgcccact cgggtctgca 1680

gacctggttc ccactgaggc cctttgcagg atggaactac ggggcttaca ggagcttttg 1740

tgtgcctggt agaaactatt tctgttccag tcacattgcc atcactcttg tactgcctgc 1800

caccgcggag gaggctggtg acaggccaaa ggccagtgga agaaacaccc tttcatctca 1860

gagtccactg tggcactggc cacccctccc cagtacaggg gtgctgcagg tggcagagtg 1920

aatgtccccc atcatgtggc ccaactctcc tggcctggcc atctccctcc ccagaaacag 1980

tgtgcatggg ttattttgga gtgtaggtga cttgtttact cattgaagca gatttctgct 2040

tccttttatt tttataggaa tagaggaaga aatgtcagat gcgtgcccag ctcttcaccc 2100

cccaatctct tggtggggag gggtgtacct aaatatttat catatccttg cccttgagtg 2160

cttgttagag agaaagagaa ctactaagga aaataatatt atttaaactc gctcctagtg 2220

tttctttgtg gtctgtgtca ccgtatctca ggaagtccag ccacttgact ggcacacacc 2280

cctccggaca tccagcgtga cggagcccac actgccacct tgtggccgcc tgagaccctc 2340

gcgcccccccg cgcccctctt tttccccttg atggaaattg accatacaat ttcatcctcc 2400

ttcaggggat caaaaggacg gagtgggggg acagagactc agatgaggac agagtggttt 2460

ccaatgtgtt caatagattt aggagcagaa atgcaagggg ctgcatgacc taccaggaca 2520

gaactttccc caattacagg gtgactcaca gccgcattgg tgactcactt caatgtgtca 2580

tttccggctg ctgtgtgtga gcagtggaca cgtgaggggg gggtgggtga gagagacagg 2640

cagctcggat tcaactacct tagataatat ttctgaaaac ctaccagcca gagggtaggg 2700

cacaaagatg gatgtaatgc actttgggag gccaaggcgg gaggattgct tgagcccagg 2760

agttcaagac cagcctgggc aacataccaa gacccccgtc tctttaaaaa tatatatatt 2820

ttaaatatac ttaaatatat atttctaata tctttaaata tatatatata ttttaaagac 2880

caatttatgg gagaattgca cacagatgtg aaatgaatgt aatctaatag aagcctaatc 2940

agcccaccat gttctccact gaaaaatcct ctttctttgg ggtttttctt tctttctttt 3000

ttgattttgc actggacggt gacgtcagcc atgtacagga tccacagggg tggtgtcaaa 3060

tgctattgaa attgtgttga attgtatgct ttttcacttt tgataaataa acatgtaaaa 3120

atgtttcaaa aaaataataa aataaataaa tacgaa 3156

<210> 183
<211> 5490
<212> DNA

<213> 智人

<400> 183

ggctgagttt tatgacgggc ccggtgctga agggcaggga acaacttgat ggtgctactt 60

tgaactgctt ttcttttctc ctttttgcac aaagagtctc atgtctgata tttagacatg 120

atgagctttg tgcaaaaggg gagctggcta cttctcgctc tgcttcatcc cactattatt 180

ttggcacaac aggaagctgt tgaaggagga tgttcccatc ttggtcagtc ctatgcggat 240

agagatgtct ggaagccaga accatgccaa atatgtgtct gtgactcagg atccgttctc 300

tgcgatgaca taatatgtga cgatcaagaa ttagactgcc ccaacccaga aattccattt 360

ggagaatgtt gtgcagtttg cccacagcct ccaactgctc ctactcgccc tcctaatggt 420

caaggacctc aaggccccaa gggagatcca ggccctcctg gtattcctgg gagaaatggt 480

gaccctggta ttccaggaca accagggtcc cctggttctc ctggcccccc tggaatctgt 540

gaatcatgcc ctactggtcc tcagaactat tctccccagt atgattcata tgatgtcaag 600

tctggagtag cagtaggagg actcgcaggc tatcctggac cagctggccc cccaggccct 660

cccggtcccc ctggtacatc tggtcatcct ggttcccctg gatctccagg ataccaagga 720

ccccctggtg aacctgggca agctggtcct tcaggccctc caggacctcc tggtgctata 780

ggtccatctg gtcctgctgg aaaagatgga gaatcaggta gacccggacg acctggagag 840

cgaggattgc ctggacctcc aggtatcaaa ggtccagctg ggatacctgg attccctggt 900

atgaaaggac acagaggctt cgatggacga aatggagaaa agggtgaaac aggtgctcct 960

ggattaaagg gtgaaaatgg tcttccaggc gaaaatggag ctcctggacc catgggtcca 1020

agaggggctc ctggtgagcg aggacggcca ggacttcctg gggctgcagg tgctcggggt 1080

aatgacggtg ctcgaggcag tgatggtcaa ccaggccctc ctggtcctcc tggaactgcc 1140

ggattccctg gatcccctgg tgctaagggt gaagttggac ctgcagggtc tcctggttca 1200

aatggtgccc ctggacaaag aggagaacct ggacctcagg gacacgctgg tgctcaaggt 1260

cctcctggcc ctcctgggat taatggtagt cctggtggta aaggcgaaat gggtcccgct 1320

ggcattcctg gagctcctgg actgatggga gcccggggtc ctccaggacc agccggtgct 1380

aatggtgctc ctggactgcg aggtggtgca ggtgagcctg gtaagaatgg tgccaaagga 1440

gagcccggac cacgtggtga acgcggtgag gctggtattc caggtgttcc aggagctaaa 1500

ggcgaagatg gcaaggatgg atcacctgga gaacctggtg caaatgggct tccaggagct 1560

gcaggagaaa ggggtgcccc tgggttccga ggacctgctg gaccaaatgg catcccagga 1620

gaaaagggtc ctgctggaga gcgtggtgct ccaggccctg cagggcccag aggagctgct 1680

ggagaacctg gcagagatgg cgtccctgga ggtccaggaa tgaggggcat gcccggaagt 1740

ccaggaggac caggaagtga tgggaaacca gggcctcccg gaagtcaagg agaaagtggt 1800

cgaccaggtc ctcctgggcc atctggtccc cgaggtcagc ctggtgtcat gggcttcccc 1860

ggtcctaaag gaaatgatgg tgctcctggt aagaatggag aacgaggtgg ccctggagga 1920

cctggccctc agggtcctcc tggaaagaat ggtgaaactg gacctcaggg acccccaggg 1980

cctactgggc ctggtggtga caaaggagac acaggacccc ctggtccaca aggattacaa 2040

ggcttgcctg gtacaggtgg tcctccagga gaaaatggaa aacctgggga accaggtcca 2100

aagggtgatg ccggtgcacc tggagctcca ggaggcaagg gtgatgctgg tgcccctggt 2160

gaacgtggac ctcctggatt ggcaggggcc ccaggactta gaggtggagc tggtcccctc 2220

ggtcccgaag gaggaaaggg tgctgctggt cctcctgggc cacctggtgc tgctggtact 2280

cctggtctgc aaggaatgcc tggagaaaga ggaggtcttg gaagtcctgg tccaaagggt 2340

gacaagggtg aaccaggcgg tccaggtgct gatggtgtcc cagggaaaga tggcccaagg 2400

ggtcctactg gtcctattgg tcctcctggc ccagctggcc agcctggaga taagggtgaa 2460

ggtggtgccc ccggacttcc aggtatagct ggacctcgtg gtagccctgg tgagagaggt 2520

gaaactggcc ctccaggacc tgctggtttc cctggtgctc ctggacagaa tggtgaacct 2580

ggtggtaaag gagaaagagg ggctccgggt gagaaaggtg aaggaggccc tcctggagtt 2640

gcaggacccc ctggaggttc tggacctgct ggtcctcctg gtccccaagg tgtcaaaggt 2700

gaacgtggca gtcctggtgg acctggtgct gctggcttcc ctggtgctcg tggtcttcct 2760

ggtcctcctg gtagtaatgg taacccagga cccccaggtc ccagcggttc tccaggcaag 2820

gatgggcccc caggtcctgc gggtaacact ggtgctcctg gcagccctgg agtgtctgga 2880

ccaaaaggtg atgctggcca accaggagag aagggatcgc ctggtgccca gggcccacca 2940

ggagctccag gcccacttgg gattgctggg atcactggag cacggggtct tgcaggacca 3000

ccaggcatgc caggtcctag gggaagccct ggccctcagg gtgtcaaggg tgaaagtggg 3060

aaaccaggag ctaacggtct cagtggagaa cgtggtcccc ctggacccca gggtcttcct 3120

ggtctggctg gtacagctgg tgaacctgga agagatggaa accctggatc agatggtctt 3180

ccaggccgag atggatctcc tggtggcaag ggtgatcgtg gtgaaaatgg ctctcctggt 3240

gcccctggcg ctcctggtca tccaggccca cctggtcctg tcggtccagc tggaaagagt 3300

ggtgacagag gagaaagtgg ccctgctggc cctgctggtg ctcccggtcc tgctggttcc 3360

cgaggtgctc ctggtcctca aggcccacgt ggtgacaaag gtgaaacagg tgaacgtgga 3420

gctgctggca tcaaaggaca tcgaggattc cctggtaatc caggtgcccc aggttctcca 3480

ggccctgctg gtcagcaggg tgcaatcggc agtccaggac ctgcaggccc cagaggacct 3540

gttggaccca gtggacctcc tggcaaagat ggaaccagtg gacatccagg tcccattgga 3600

ccaccagggc ctcgaggtaa cagaggtgaa agaggatctg agggctcccc aggccaccca 3660

gggcaaccag gccctcctgg acctcctggt gcccctggtc cttgctgtgg tggtgttgga 3720

gccgctgcca ttgctgggat tggaggtgaa aaagctggcg gttttgcccc gtattatgga 3780

gatgaaccaa tggatttcaa aatcaacacc gatgagatta tgacttcact caagtctgtt 3840

aatggacaaa tagaaagcct cattagtcct gatggttctc gtaaaaaccc cgctagaaac 3900

tgcagagacc tgaaattctg ccatcctgaa ctcaagagtg gagaatactg ggttgaccct 3960

aaccaaggat gcaaattgga tgctatcaag gtattctgta atatggaaac tggggaaaca 4020

tgcataagtg ccaatccttt gaatgttcca cggaaacact ggtggacaga ttctagtgct 4080

gagaagaaac acgtttggtt tggagagtcc atggatggtg gttttcagtt tagctacggc 4140

aatcctgaac ttcctgaaga tgtccttgat gtgcatctgg cattccttcg acttctctcc 4200

agccgagctt cccagaacat cacatatcac tgcaaaaata gcattgcata catggatcag 4260

gccagtggaa atgtaaagaa ggccctgaag ctgatggggt caaatgaagg tgaattcaag 4320

gctgaaggaa atagcaaatt cacctacaca gttctggagg atggttgcac gaaacacact 4380

ggggaatgga gcaaaacagt ctttgaatat cgaacacgca aggctgtgag actacctatt 4440

gtagatattg caccctatga cattggtggt cctgatcaag aatttggtgt ggacgttggc 4500

cctgtttgct ttttataaac caaactctat ctgaaatccc aacaaaaaaa atttaactcc 4560

atatgtgttc ctcttgttct aatcttgtca accagtgcaa gtgaccgaca aaattccagt 4620

tatttatttc caaaatgttt ggaaacagta taatttgaca aagaaaaatg atacttctct 4680

ttttttgctg ttccaccaaa tacaattcaa atgctttttg ttttatttttt ttaccaattc 4740

caatttcaaa atgtctcaat ggtgctataa taaataaact tcaacactct ttatgataac 4800

aacactgtgt tatattcttt gaatcctagc ccatctgcag agcaatgact gtgctcacca 4860

gtaaaagata acctttcttt ctgaaatagt caaatacgaa attagaaaag ccctccctat 4920

tttaactacc tcaactggtc agaaacacag attgtattct atgagtccca gaagatgaaa 4980

aaaattttat acgttgataa aacttataaa tttcattgat taatctcctg gaagattggt 5040

ttaaaaagaa aagtgtaatg caagaattta aagaaatatt tttaaagcca caattatttt 5100

aatattggat atcaactgct tgtaaaggtg ctcctctttt ttcttgtcat tgctggtcaa 5160

gattactaat atttgggaag gctttaaaga cgcatgttat ggtgctaatg tactttcact 5220

tttaaactct agatcagaat tgttgacttg cattcagaac ataaatgcac aaaatctgta 5280

catgtctccc atcagaaaga ttcattggca tgccacaggg gattctcctc cttcatcctg 5340

taaaggtcaa caataaaaac caaattatgg ggctgctttt gtcacactag catagagaat 5400

gtgttgaaat ttaactttgt aagcttgtat gtggttgttg atctttttttt tccttacaga 5460

cacccataat aaaatatcat attaaaattc 5490

<210> 184
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 184
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Thr Gly Glu Tyr Ser Gly Tyr Asp Thr Asp Pro Gln Tyr Ser
100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Pro Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 185
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 185
Glu Ile Val 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 Gln Gly Ile Gly Asp Asp
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 186
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 186
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 Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn
20 25 30

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

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

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

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

Ser Ser Asp Lys Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 187
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 187

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 188
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 主要爲焦麩胺酸 (pE)

<400> 188
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Met Leu Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離之抗轉形生長因子β3(TGFβ3)抗體，其中該抗體包含：

(i) 重鏈CDR，其包含CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，其中

CDR-H1具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，

CDR-H2具有SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 35及SEQ ID NO: 159中之一者之胺基酸序列，且

CDR-H3具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈CDR，其包含CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，其中

CDR-L1具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；

CDR-L2具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，且

CDR-L3具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項1之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含重鏈可變區(VH)胺基酸序列，其與選自由SEQ ID NO: 23、SEQ ID NO: 37、SEQ ID NO: 42至SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 55及SEQ ID NO: 57所組成之群之胺基酸序列具有至少95%序列同一性。

【請求項3】

如請求項1之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含輕鏈可變區(VL)胺基酸序列，其與選自由SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 38至SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 54及SEQ ID NO: 56所組成之群之胺基酸序列具有至少95%序列同一性。

【請求項4】

如請求項1之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含重(H)鏈及輕

(L)鏈，其中該重鏈及輕鏈包含分別選自由以下組成之群之胺基酸序列：

SEQ ID NO: 29/28 (大鼠 2A10)、SEQ ID NO: 59/58 (v1)、SEQ ID NO: 59/60 (v1.1)、SEQ ID NO: 59/61 (v1.2)、SEQ ID NO: 59/62 (v1.3)、SEQ ID NO: 59/63 (v1.4)、SEQ ID NO: 64/58 (v1.5)、SEQ ID NO: 65/58 (v1.6)、SEQ ID NO: 66/58 (v1.7)、SEQ ID NO: 67/58 (v2)、SEQ ID NO: 67/60 (v2.1)、SEQ ID NO: 67/61 (v2.2)、SEQ ID NO: 67/62 (v2.3)、SEQ ID NO: 67/63 (v2.4)、SEQ ID NO: 68/58 (v2.5)、SEQ ID NO: 69/58 (v2.6)、SEQ ID NO: 70/58 (v2.7)、SEQ ID NO: 71/58 (v2.8)、SEQ ID NO: 72/58 (v2.9)、SEQ ID NO: 73/58 (h2A10.v2.N54S)、SEQ ID NO: 74/58 (h2A10.v2.N54Q)、SEQ ID NO: 75/58 (h2A10.v2.T56A)、SEQ ID NO: 77/76 (v3)及SEQ ID NO: 79/78 (v4)。

【請求項5】

一種醫藥調配物，其包含如請求項1之抗體及醫藥上可接受之載劑。

【請求項6】

一種經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含：

重鏈可變區(VH)，其包含：

(a) CDR-H1，其具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列，

(b) CDR-H2，其具有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列，及

(c) CDR-H3，其具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列；及

輕鏈可變區(VL)，其包含：

(d) CDR-L1，其具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列；

(e) CDR-L2，其具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列，及

(f) CDR-L3，其具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，

其中：

(a)該抗體之重鏈可變區(VH)與SEQ ID NO: 57之胺基酸序列具有至少95%序列同一性；且

(b)該抗體之輕鏈可變區(VL)與SEQ ID NO: 56之胺基酸序列具有至少95%序列同一性；或

其中：

(c)該抗體包含重(H)鏈，其與SEQ ID NO: 79之胺基酸序列具有至少95%序列同一性；且

(d)該抗體包含輕(L)鏈，其與SEQ ID NO: 78之胺基酸序列具有至少95%序列同一性。

【請求項8】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為單株抗體。

【請求項9】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為IgG1或IgG4同型。

【請求項10】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為人源化或嵌合抗體。

【請求項11】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為人源化抗體。

【請求項12】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為全長抗體。

【請求項13】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為人源化單株IgG1抗體。

【請求項14】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為結合至TGFβ3之抗體片段。

【請求項15】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為結合至TGFβ3之抗體片段，其選自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈Fv(scFv)、二價抗體(diabody)及$F(ab')_2$片段所組成之群。

【請求項16】

如請求項6之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含人類Fc區，該Fc區包含修飾以去除根據Kabat中之EU編號胺基酸殘基位置N297處之醣基化位點。

【請求項17】

一種醫藥調配物，其包含如請求項6之抗體及醫藥上可接受之載劑。

【請求項18】

一種經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含

(a)重鏈可變區(VH)，其具有SEQ ID NO: 57之胺基酸序列；及

(b)輕鏈可變區(VL)，其具有SEQ ID NO: 56之胺基酸序列。

【請求項19】

如請求項18之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為單株抗體。

【請求項20】

如請求項18之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為IgG1同型。

【請求項21】

如請求項18之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為全長抗體。

【請求項22】

如請求項18之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為人源化單株IgG1抗體。

【請求項23】

如請求項18之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體為結合至TGFβ3之抗體片段，其選自由Fab、Fab'、Fab'-SH、Fv、單鏈Fv(scFv)、二價抗體(diabody)及$F(ab')_2$片段所組成之群。

【請求項24】

如請求項18之經分離之抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含人類Fc區，該Fc區包含修飾以去除根據Kabat中之EU編號胺基酸殘基位置N297處之醣基化位點，且其中該修飾為N297G之突變。

【請求項25】

一種醫藥調配物，其包含如請求項18之抗體及醫藥上可接受之載劑。

【請求項26】

一種經分離之單株抗-TGFβ3抗體，其中該抗體包含：

重(H)鏈，其包含SEQ ID NO: 79之胺基酸序列；及

輕(L)鏈，其包含SEQ ID NO: 78之胺基酸序列。

【請求項27】

一種醫藥調配物，其包含如請求項26之抗體及醫藥上可接受之載劑。

【發明圖式】

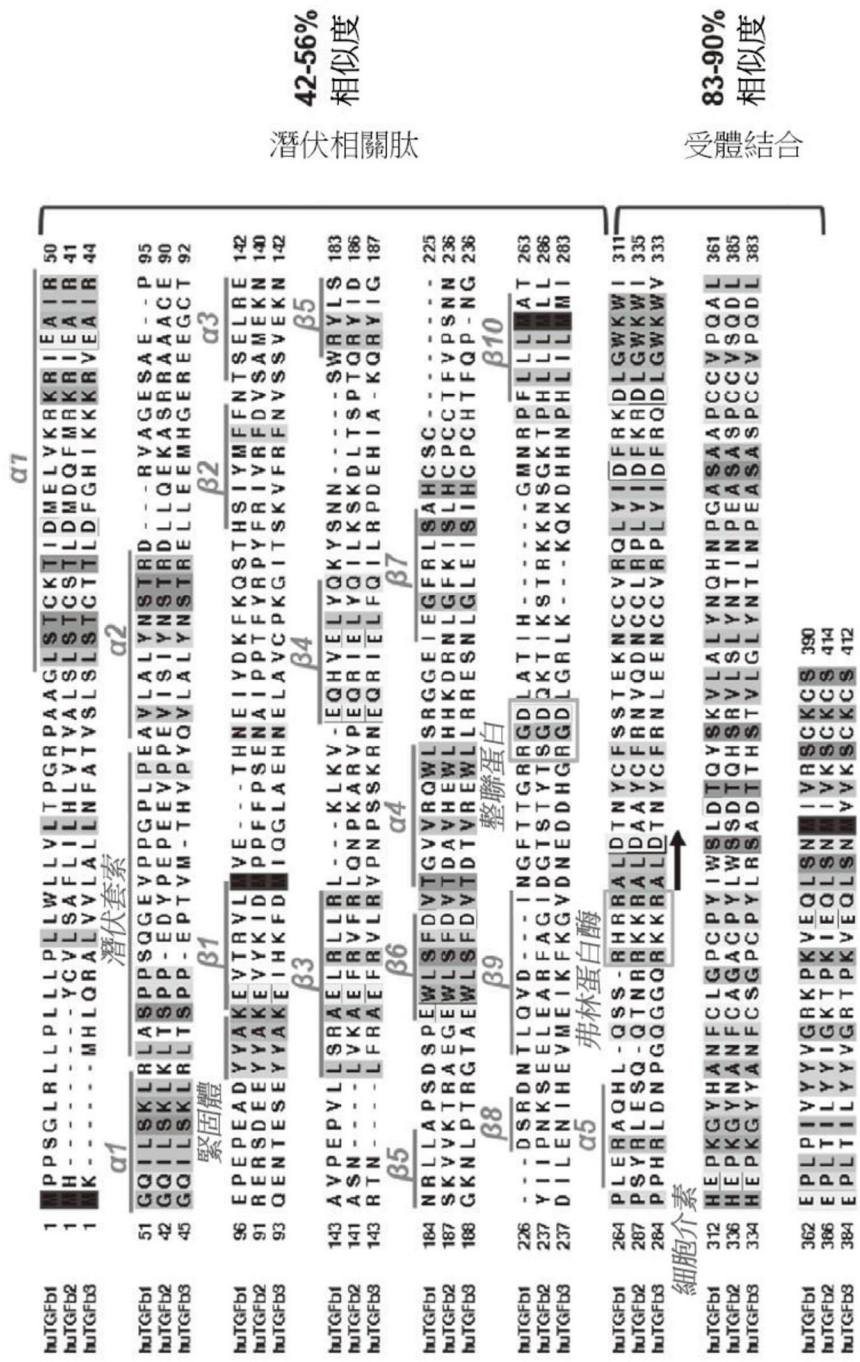

42-56%
相似度
潛伏相關肽
83-90%
相似度
受體結合
α1
α1
潛伏套索
α2
緊固體
β1
β2
α3
β3
β4
β5
β6
β7
α4
整聯蛋白
β8
β9
β10
α5
弗林蛋白酶
細胞介素
huTGFb1
huTGFb2
huTGFb3

圖 1

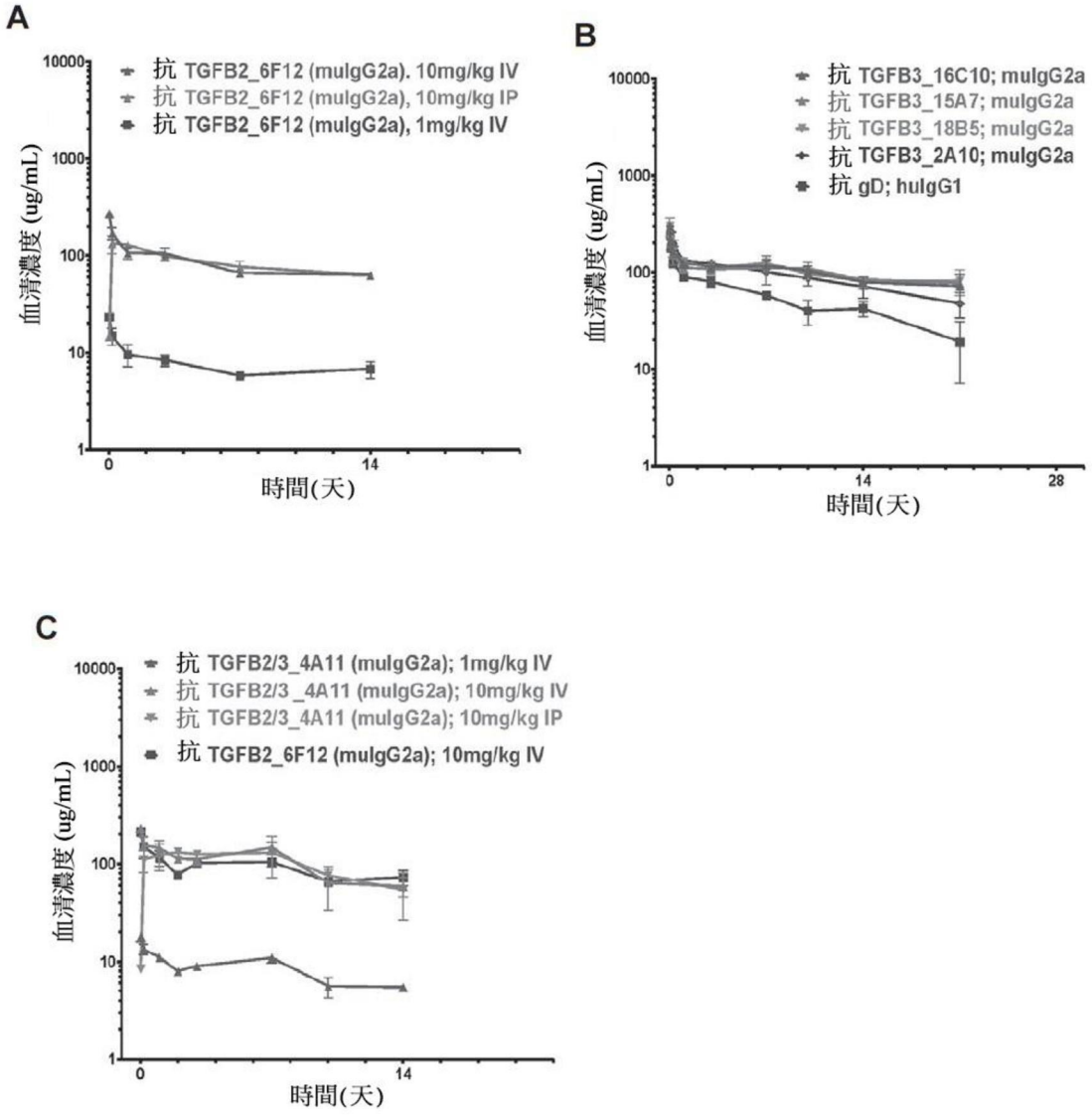

A
抗 TGFB2_6F12 (mulgG2a). 10mg/kg IV
抗 TGFB2_6F12 (mulgG2a), 10mg/kg IP
抗 TGFB2_6F12 (mulgG2a), 1mg/kg IV
血清濃度 (ug/mL)
時間(天)
B
抗 TGFB3_16C10; mulgG2a
抗 TGFB3_15A7; mulgG2a
抗 TGFB3_18B5; mulgG2a
抗 TGFB3_2A10; mulgG2a
抗 gD; hulgG1
血清濃度 (ug/mL)
時間(天)
C
抗 TGFB2/3_4A11 (mulgG2a); 1mg/kg IV
抗 TGFB2/3_4A11 (mulgG2a); 10mg/kg IV
抗 TGFB2/3_4A11 (mulgG2a); 10mg/kg IP
抗 TGFB2_6F12 (mulgG2a); 10mg/kg IV
血清濃度 (ug/mL)
時間(天)

圖 2

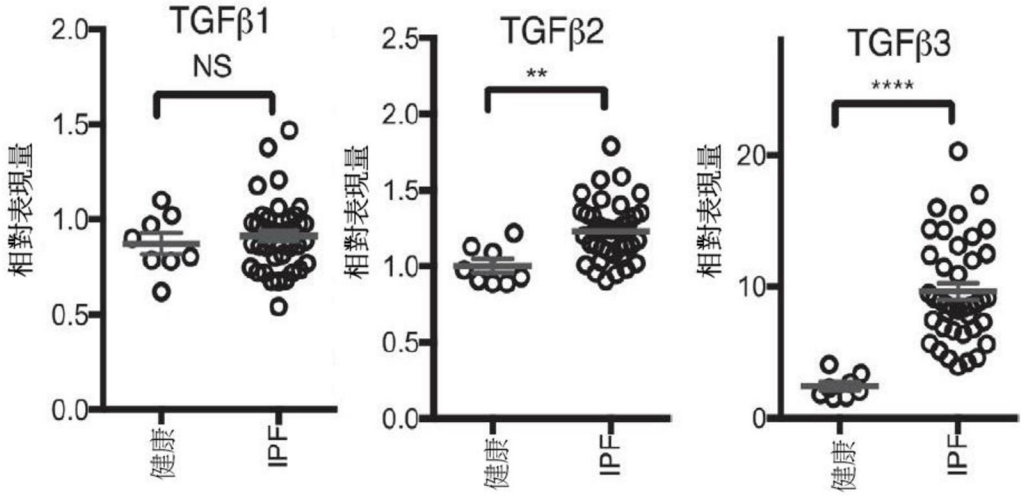


圖 3A

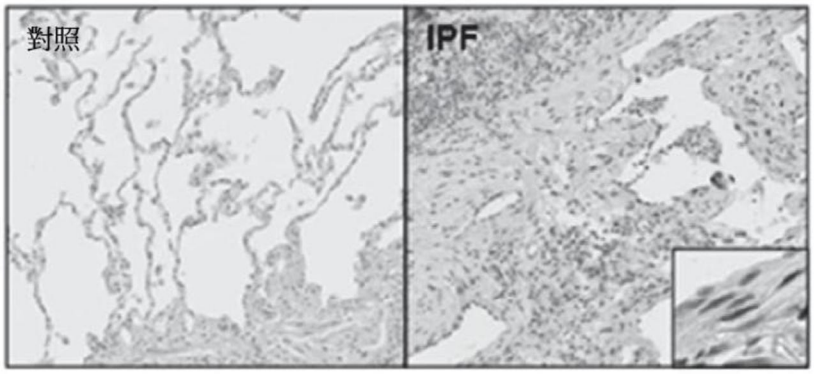


圖 3B

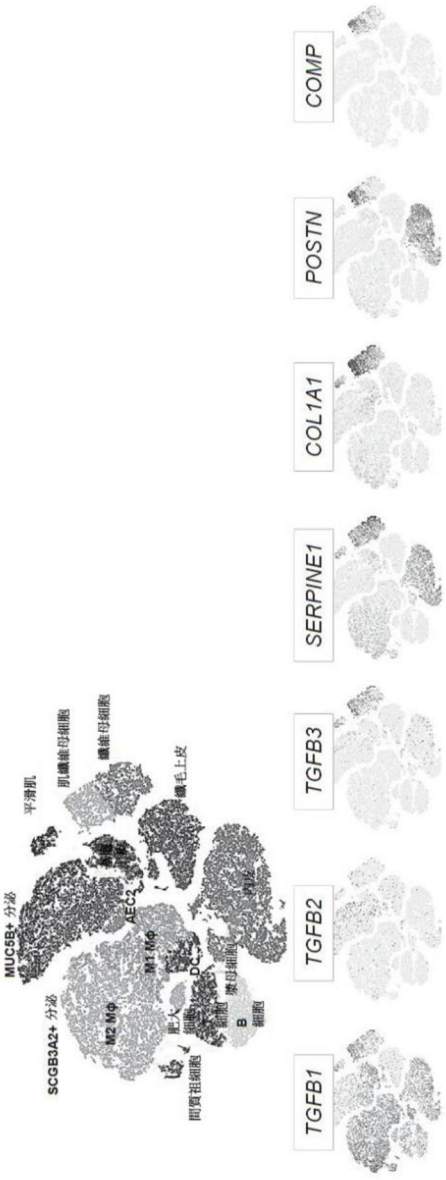

TGFB1
TGFB2
TGFB3
SERPINE1
COL1A1
POSTN
COMP
MUC5B+ 分泌
SCGB3A2+ 分泌
平滑肌
肌纖維母細胞
纖維母細胞
纖毛上皮
AEC2
M1 Mφ
M2 Mφ
DC
B
細胞
間質祖細胞

圖 4A

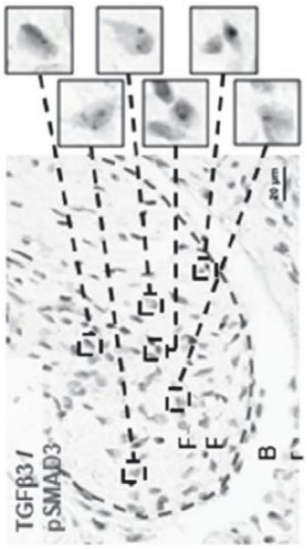

TGFβ1/
pSMAD3
B
20 μm

圖 4B

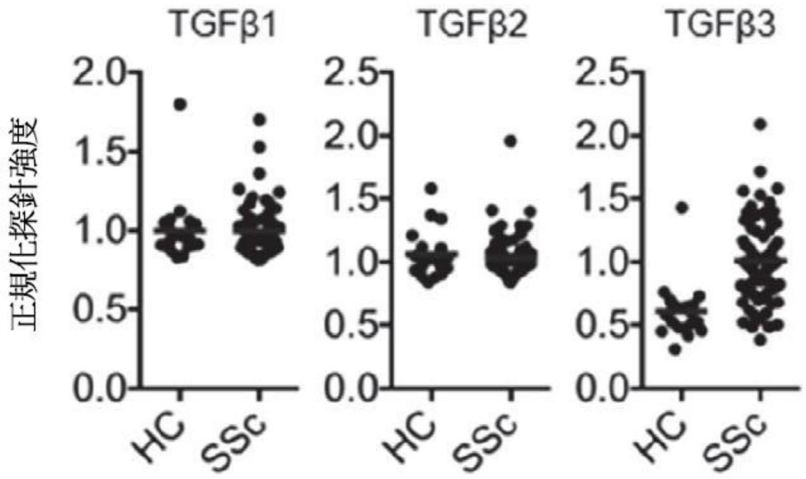

TGFβ1
TGFβ2
TGFβ3
正規化探針強度
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
HC
SSc
HC
SSc
HC
SSc

圖 5A

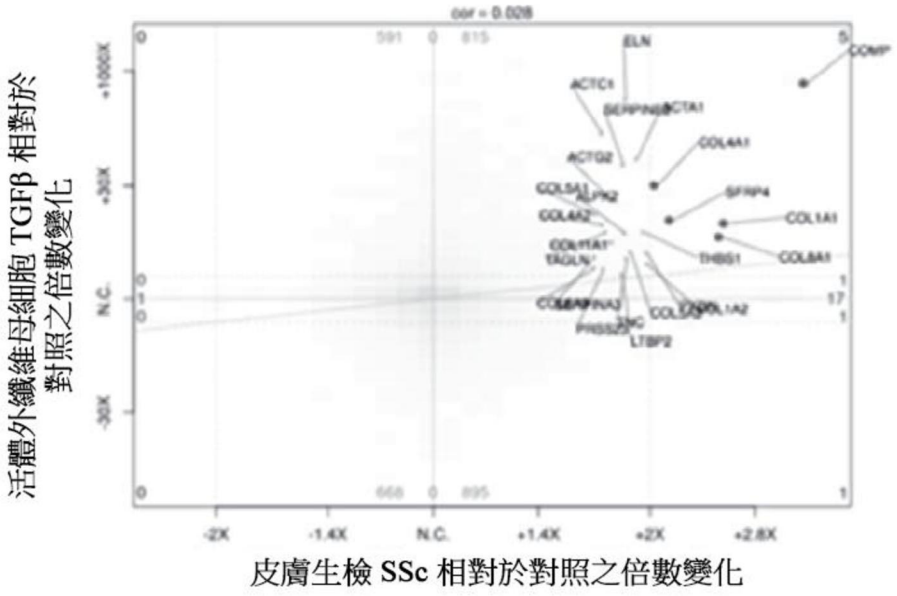

活體外纖維母細胞 TGFβ 相對於對照之倍數變化
皮膚生檢 SSc 相對於對照之倍數變化
ELN
COMP
ACTC1
SERPINB5
CTA1
COL4A1
ACTG2
COL5A1
SFRP4
COL4A2
COL1A1
THBS1
COL8A1
TAGLN
LTBP2
-2X
-1.4X
N.C.
+1.4X
+2X
+2.8X

圖 5B

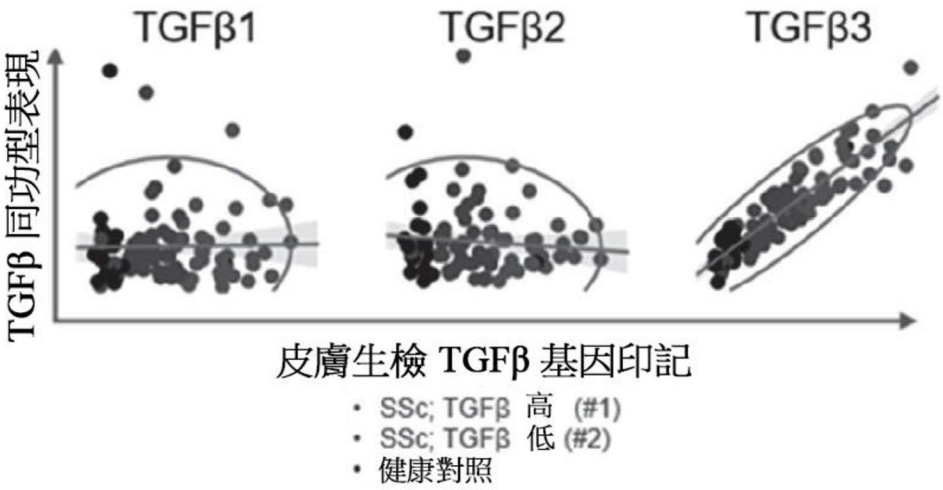


圖 6A

與皮膚 TGFβ 基因印記之關連性

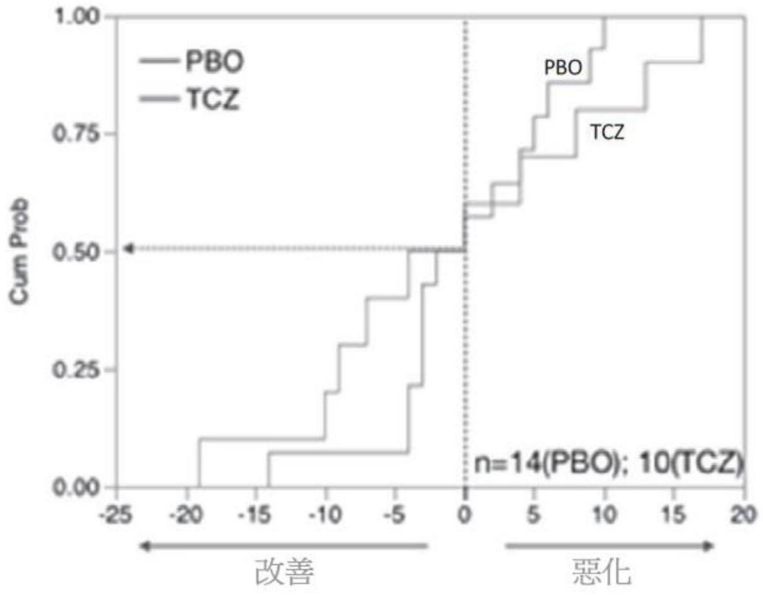
變量	Spearman ρ	p 值
TGFβ1 表現	0.03	0.8
TGFβ2 表現	-0.1	0.4
TGFβ3 表現	**0.92**	**$<10^{-4}$**
POSTN 表現	**0.76**	**$<10^{-4}$**
COMP 表現	**0.89**	**$<10^{-4}$**
血清骨膜蛋白	**0.55**	**$<10^{-4}$**
血清 COMP	**0.39**	**0.002**

圖 6B

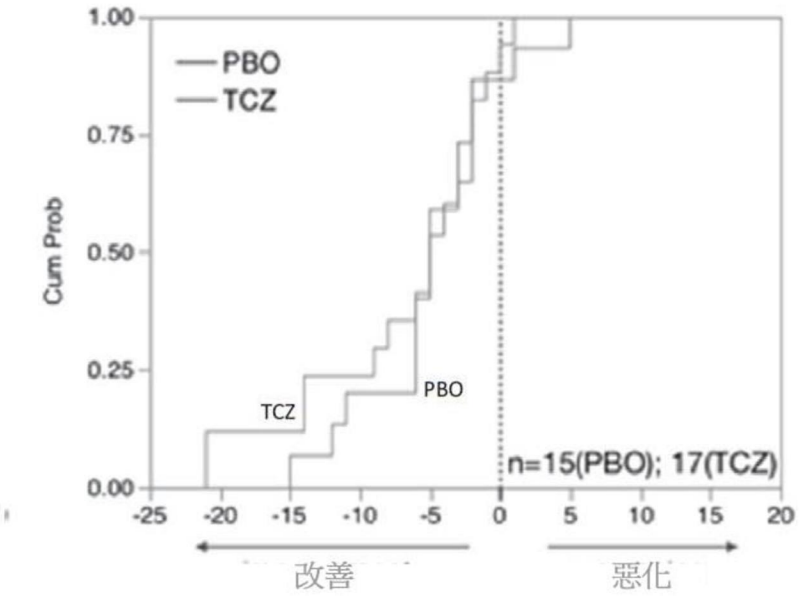
與基線 MRSS 之關連性

血清骨膜蛋白	**0.76**	**$<10^{-4}$**
血清 COMP	**0.70**	**$<10^{-4}$**

圖 6C



MRSS 變化 (48 wk)



MRSS 變化 (48 wk)

圖 7

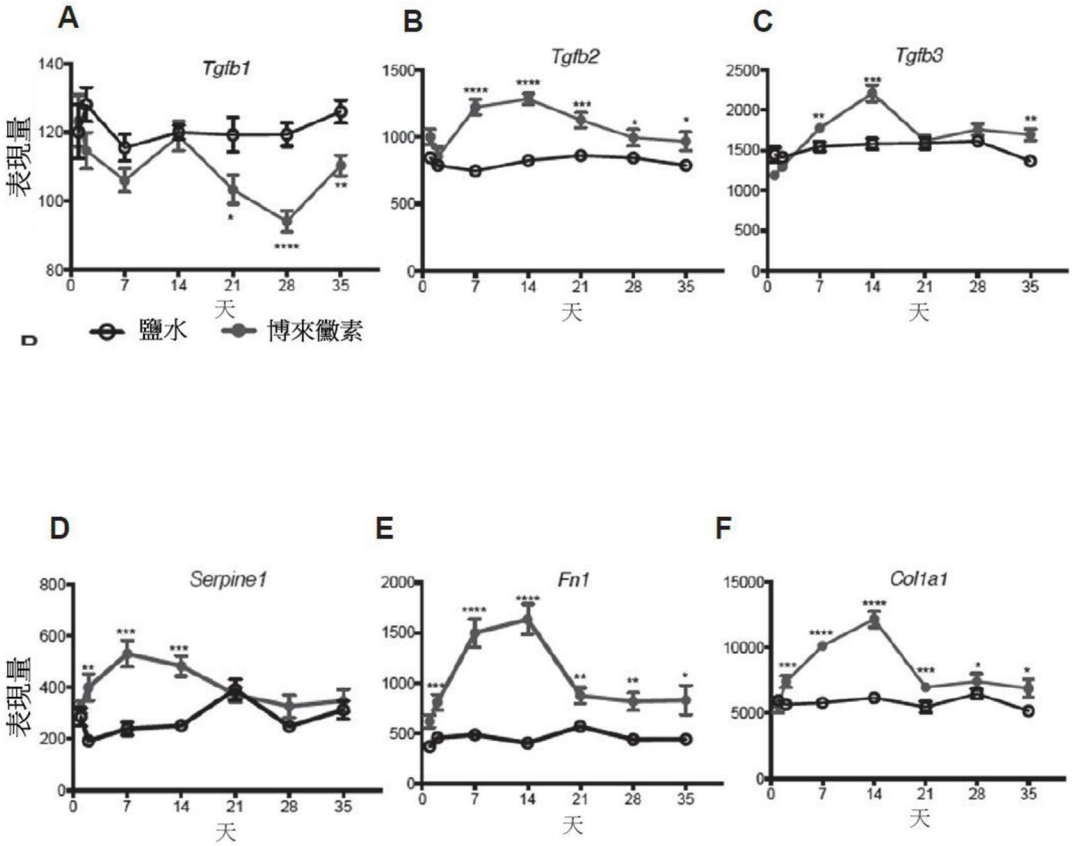

A
Tgfb1
表現量
天
B
Tgfb2
天
C
Tgfb3
天
鹽水
博來黴素
D
Serpine1
表現量
天
E
Fn1
天
F
Col1a1
天

圖 8

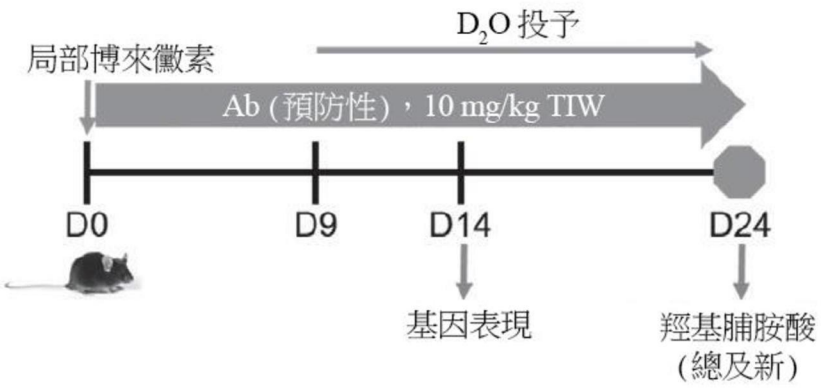

D_2O 投予
局部博來黴素
Ab（預防性），10 mg/kg TIW
D0
D9
D14
D24
基因表現
羥基脯胺酸
（總及新）

圖 9A

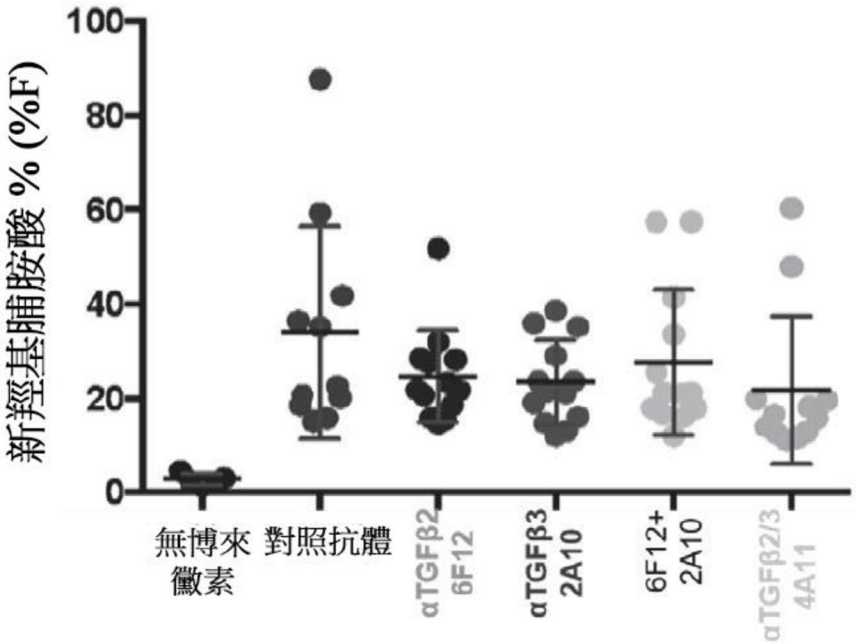

新羥基脯胺酸 % (%F)
100
80
60
40
20
0
無博來黴素
對照抗體
αTGFβ2 6F12
αTGFβ3 2A10
6F12+ 2A10
αTGFβ2/3 4A11

圖 9B

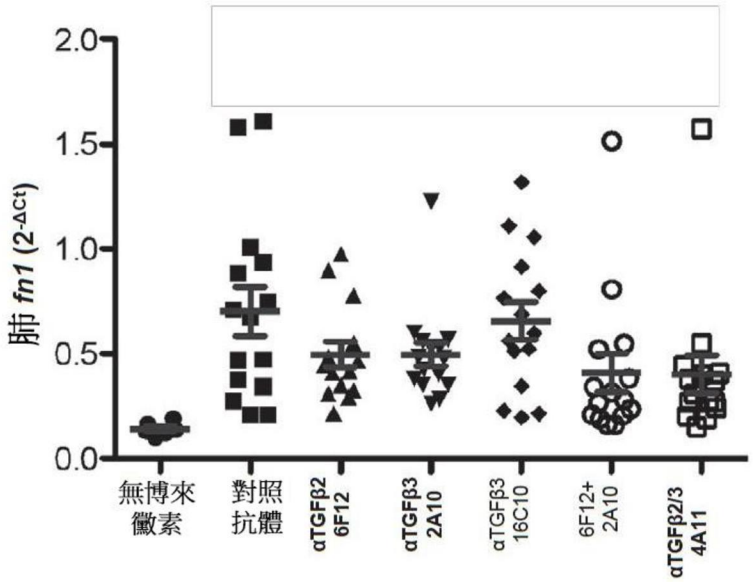

肺 fn1 (2-ΔCt)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
無博來黴素
對照抗體
αTGFβ2 6F12
αTGFβ3 2A10
αTGFβ3 16C10
6F12+ 2A10
αTGFβ2/3 4A11

圖 9C

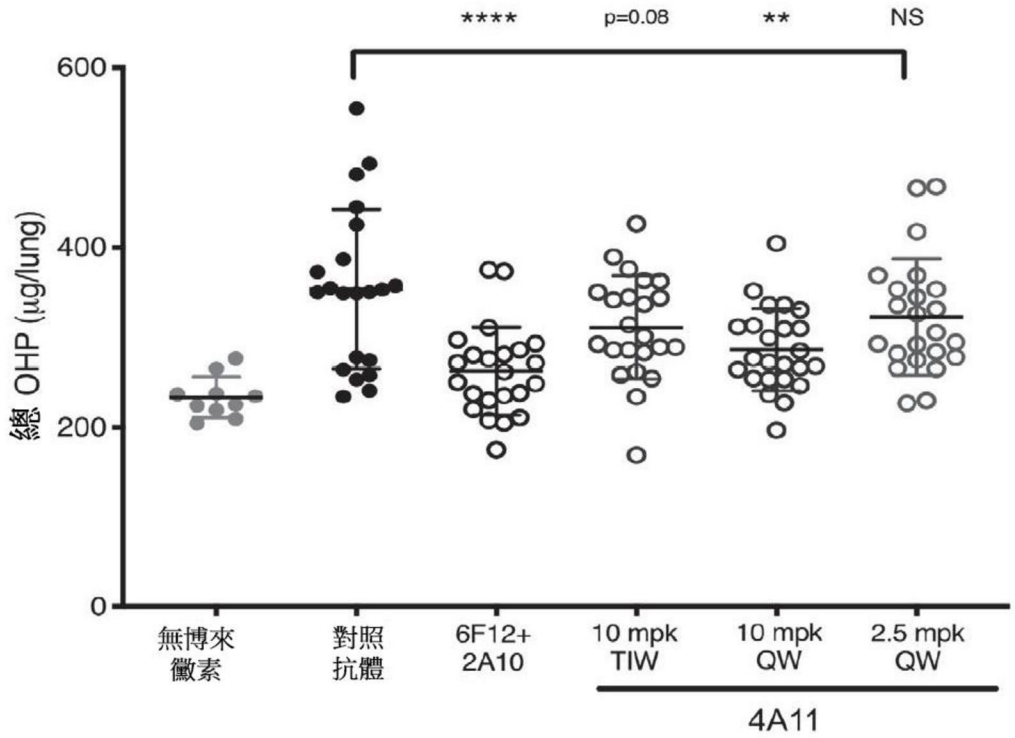

****
p=0.08
**
NS
總 OHP (μg/lung)
600
400
200
0
無博來黴素
對照抗體
6F12+ 2A10
10 mpk TIW
10 mpk QW
2.5 mpk QW
4A11

圖 9D

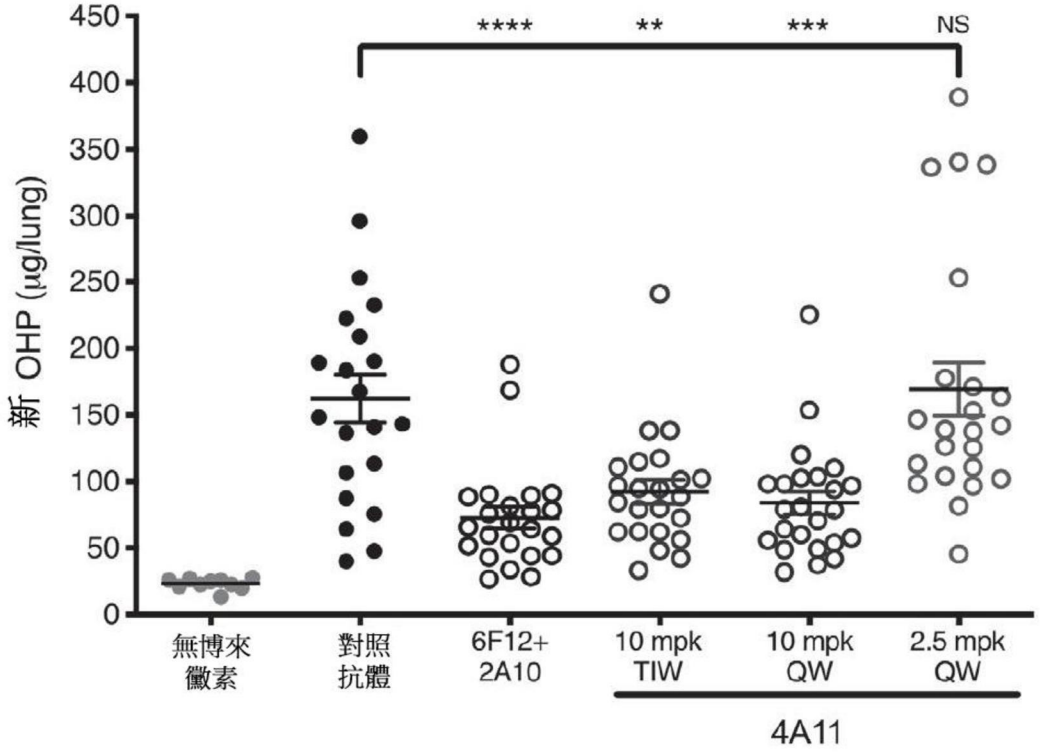

新 OHP (μg/lung)
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
****
**
***
NS
無博來黴素
對照抗體
6F12+ 2A10
10 mpk TIW
10 mpk QW
2.5 mpk QW
4A11

圖 9E

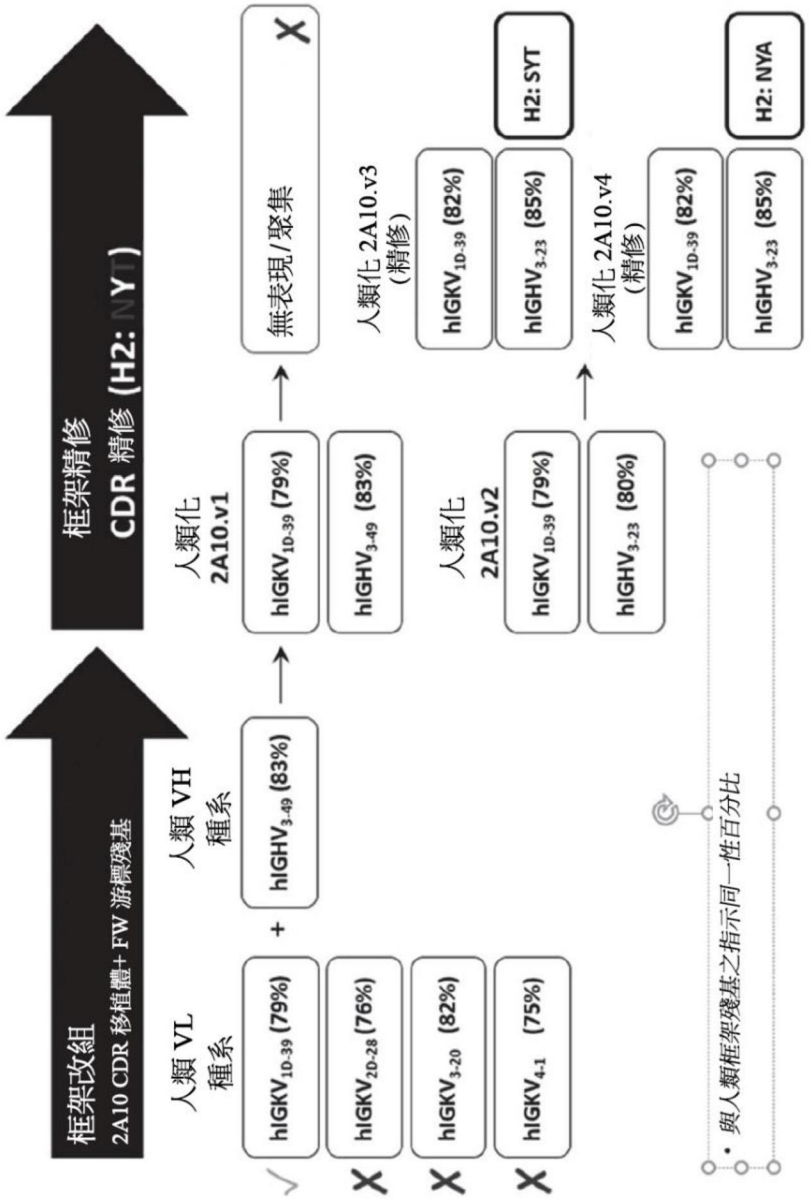

框架改組
2A10 CDR 移植體+ FW 游標殘基
人類 VL 種系
人類 VH 種系
hIGKV1D-39 (79%)
hIGKV2D-28 (76%)
hIGKV3-20 (82%)
hIGKV4-1 (75%)
+
hIGHV3-49 (83%)
框架精修
CDR 精修 (H2: NYT)
人類化 2A10.v1
hIGKV1D-39 (79%)
hIGHV3-49 (83%)
無表現/聚集
人類化 2A10.v2
hIGKV1D-39 (79%)
hIGHV3-23 (80%)
人類化 2A10.v3 (精修)
hIGKV1D-39 (82%)
hIGHV3-23 (85%)
H2: SYT
人類化 2A10.v4 (精修)
hIGKV1D-39 (82%)
hIGHV3-23 (85%)
H2: NYA
• 與人類框架殘基之指示同一性百分比

圖 10

2A10 變體	人類框架	框架突變	BIAcore (pM)			HEKBlue TGFβ 阻斷 IC50 (nM)			SEC
			TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3	單體 (%)
Rat 2A10	-	-	-	62.8	1.2	>200	70	0.01	-
h2A10.v1	$K_{10-39}H_{3-49}$	-	-	-	4.4	-	-	-	88.97
h2A10.v1.1	$K_{10-39}H_{3-49}$	LC: L4M	無表現			-	-	-	-
h2A10.v1.2	$K_{10-39}H_{3-49}$	LC: H38Q	-	-	2.8	-	-	-	97.7
h2A10.v1.3	$K_{10-39}H_{3-49}$	LC: Q43A	-	-	3.3	-	-	-	92.0
h2A10.v1.4	$K_{10-39}H_{3-49}$	LC: I58V	-	-	3.0	-	-	-	90.1
h2A10.v1.5	$K_{10-39}H_{3-49}$	HC: L47W	-	-	493	-	-	-	98.6
h2A10.v1.6	$K_{10-39}H_{3-49}$	HC: A49G	-	-	5.3	-	-	-	94.0
h2A10.v1.7	$K_{10-39}H_{3-49}$	HC: V78A	-	-	3.9	-	-	-	96.5
h2A10.v1.N54S	$K_{10-39}H_{3-49}$	-	無表現			-	-	-	-
h2A10.v1.N54Q	$K_{10-39}H_{3-49}$	-	無表現			-	-	-	-
h2A10.v1.T56A	$K_{10-39}H_{3-49}$	-	-	-	2.3	-	-	-	72.3
h2A10.v2	$K_{10-39}H_{3-23}$	-	-	314	1.3	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.1	$K_{10-39}H_{3-23}$	LC: L4M	-	238	3.1	>200	>200	0.01	99.4
h2A10.v2.2	$K_{10-39}H_{3-23}$	LC: H38Q	-	124	1.2	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.3	$K_{10-39}H_{3-23}$	LC: Q43A	-	242	1.5	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.4	$K_{10-39}H_{3-23}$	LC: I58V	-	190	2.1	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.5	$K_{10-39}H_{3-23}$	HC: L47W	-	2820	500	>200	>200	27.4	99.6
h2A10.v2.6	$K_{10-39}H_{3-23}$	HC: A49S	-	249	1.5	>200	>200	0.01	99.8
h2A10.v2.7	$K_{10-39}H_{3-23}$	HC: D73N	-	921	3.2	>200	>200	0.12	99.5
h2A10.v2.8	$K_{10-39}H_{3-23}$	HC: S76N	-	365	1.2	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.9	$K_{10-39}H_{3-23}$	HC: V78L	-	768	0.7	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.N54S	$K_{10-39}H_{3-23}$	-	-	425	2.4	>200	>200	0.01	99.5
h2A10.v2.N54Q	$K_{10-39}H_{3-23}$	-	-	378	2.5	>200	>200	0.01	99.6
h2A10.v2.T56A	$K_{10-39}H_{3-23}$	-	-	247	1.0	>200	>200	0.01	99.6

有害突變
(與 h2A10.v1 相比下降 >2 倍)

- L47W (HC FW2)

✓ 一些變體並無表現
✓ 潛在聚集 (6-28%)

有害突變
(與 h2A10.v2 相比下降 >2 倍)

- L4M (LC FW1)
- L47W (HC FW2)
- D73N (HC FW3)

✓ 未觀察到聚集

基於 h2A10.v2 之最終人類化精修形式

- **h2A10.v3: 保留 L4, L47, D73 + CDRH2:N54S (NYT -> SYT)**
- **h2A10.v4: 保留 L4, L47, D73 + CDRH2:T56A (NYT -> NYA)**

圖 11

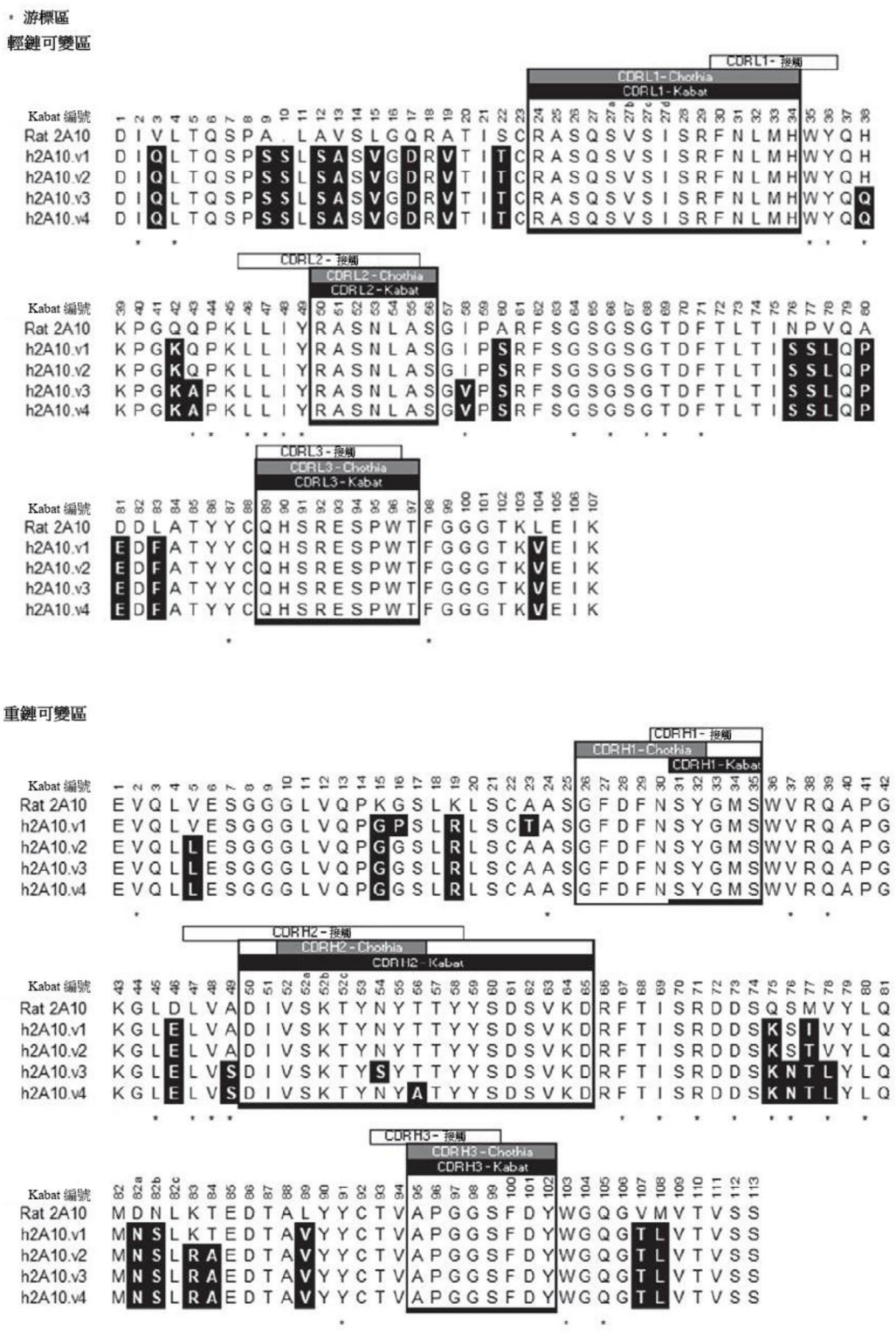

游標區
輕鏈可變區
CDRL1 - 接觸
CDRL1 - Chothia
CDRL1 - Kabat
CDRL2 - 接觸
CDRL2 - Chothia
CDRL2 - Kabat
CDRL3 - 接觸
CDRL3 - Chothia
CDRL3 - Kabat
Kabat 編號
Rat 2A10
h2A10.v1
h2A10.v2
h2A10.v3
h2A10.v4
重鏈可變區
CDRH1 - 接觸
CDRH1 - Chothia
CDRH1 - Kabat
CDRH2 - 接觸
CDRH2 - Chothia
CDRH2 - Kabat
CDRH3 - 接觸
CDRH3 - Chothia
CDRH3 - Kabat

圖 12

- 游標區
輕鏈可變區

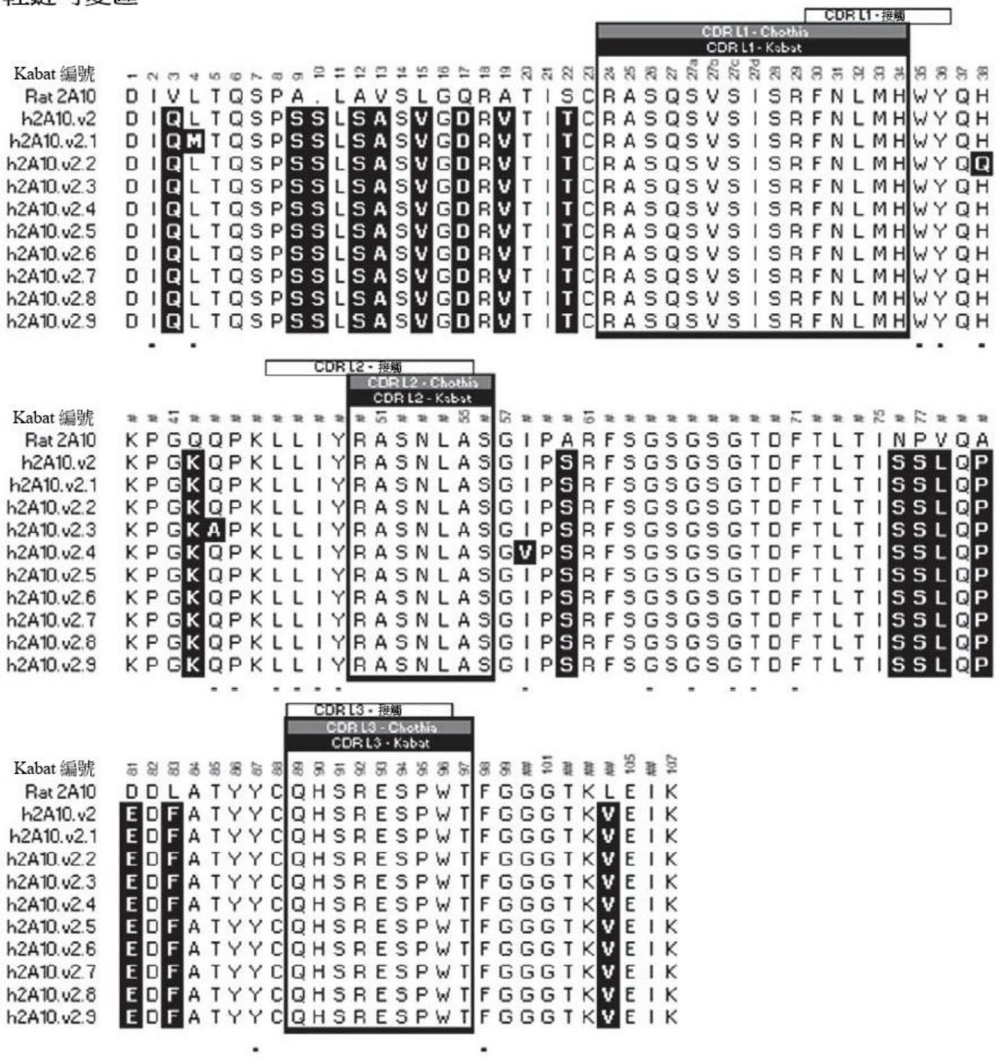


圖 13

重鏈可變區

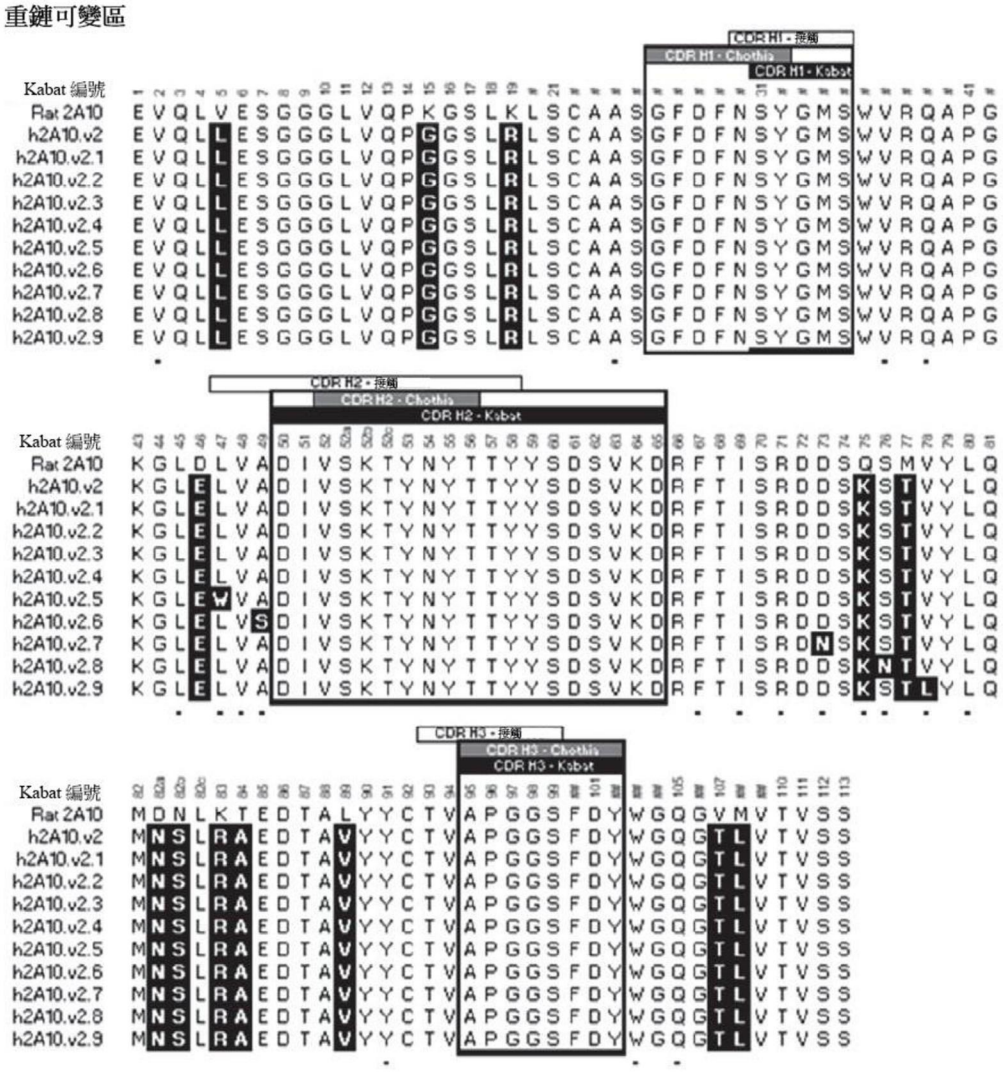

CDR H1 - 接觸
CDR H1 - Chothia
CDR H1 - Kabat
CDR H2 - 接觸
CDR H2 - Chothia
CDR H2 - Kabat
CDR H3 - 接觸
CDR H3 - Chothia
CDR H3 - Kabat
Kabat 編號
Rat 2A10
h2A10.v2
h2A10.v2.1
h2A10.v2.2
h2A10.v2.3
h2A10.v2.4
h2A10.v2.5
h2A10.v2.6
h2A10.v2.7
h2A10.v2.8
h2A10.v2.9

圖 14

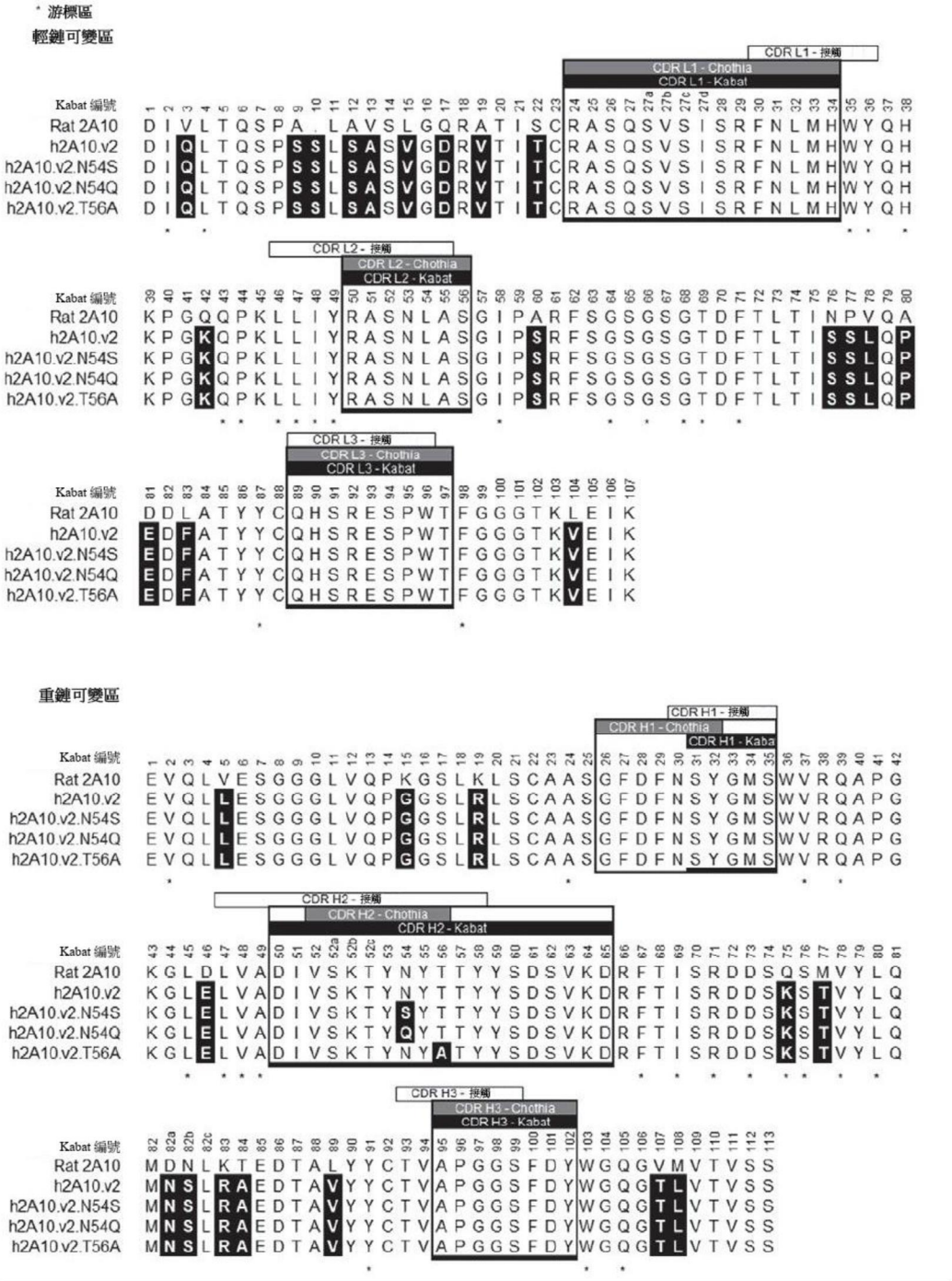
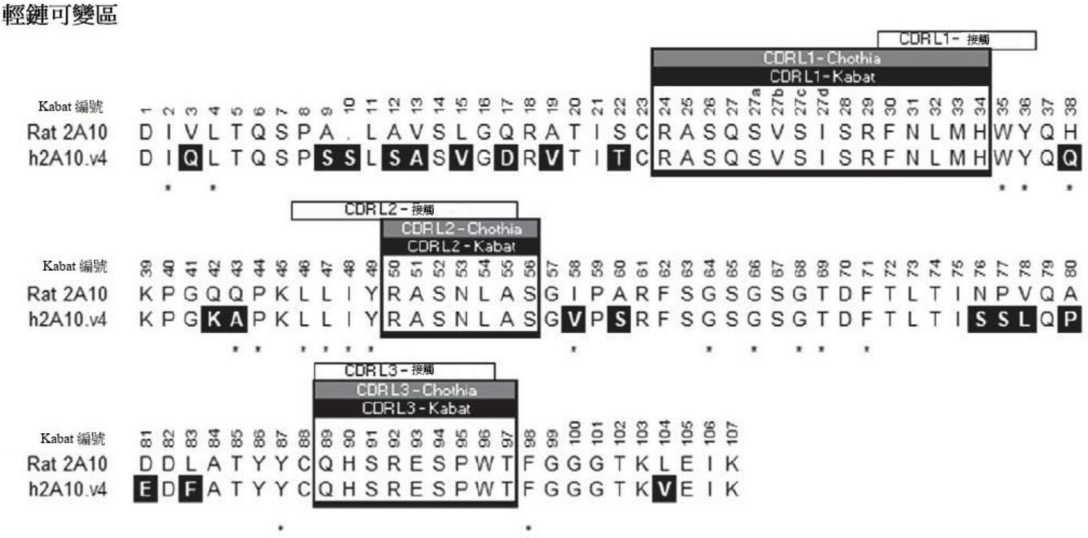

* 游標區
輕鏈可變區
CDR L1 - 接觸
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - 接觸
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - 接觸
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
重鏈可變區
CDR H1 - 接觸
CDR H1 - Chothia
CDR H1 - Kaba
CDR H2 - 接觸
CDR H2 - Chothia
CDR H2 - Kabat
CDR H3 - 接觸
CDR H3 - Chothia
CDR H3 - Kabat
Kabat 編號
Rat 2A10
h2A10.v2
h2A10.v2.N54S
h2A10.v2.N54Q
h2A10.v2.T56A

圖 15

* 游標區

輕鏈可變區



重鏈可變區

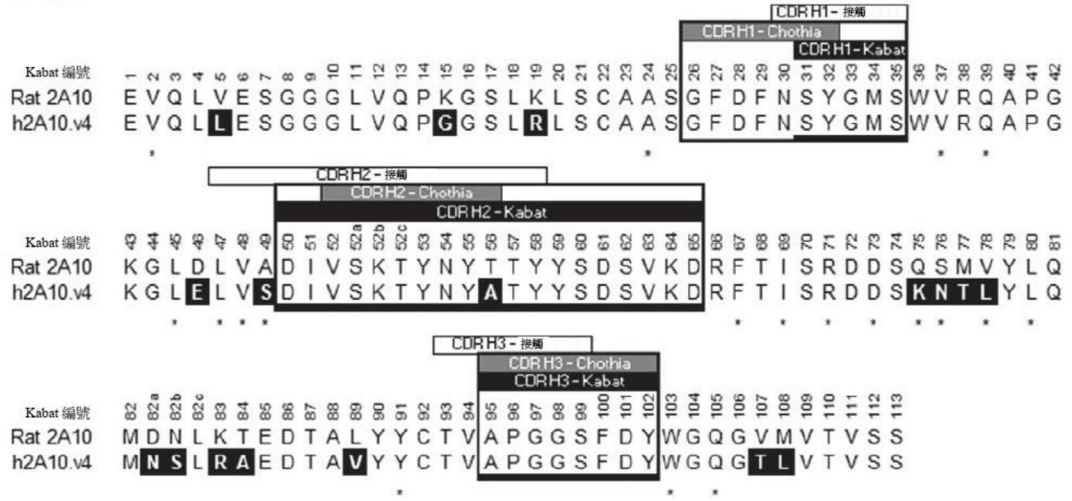


圖 16

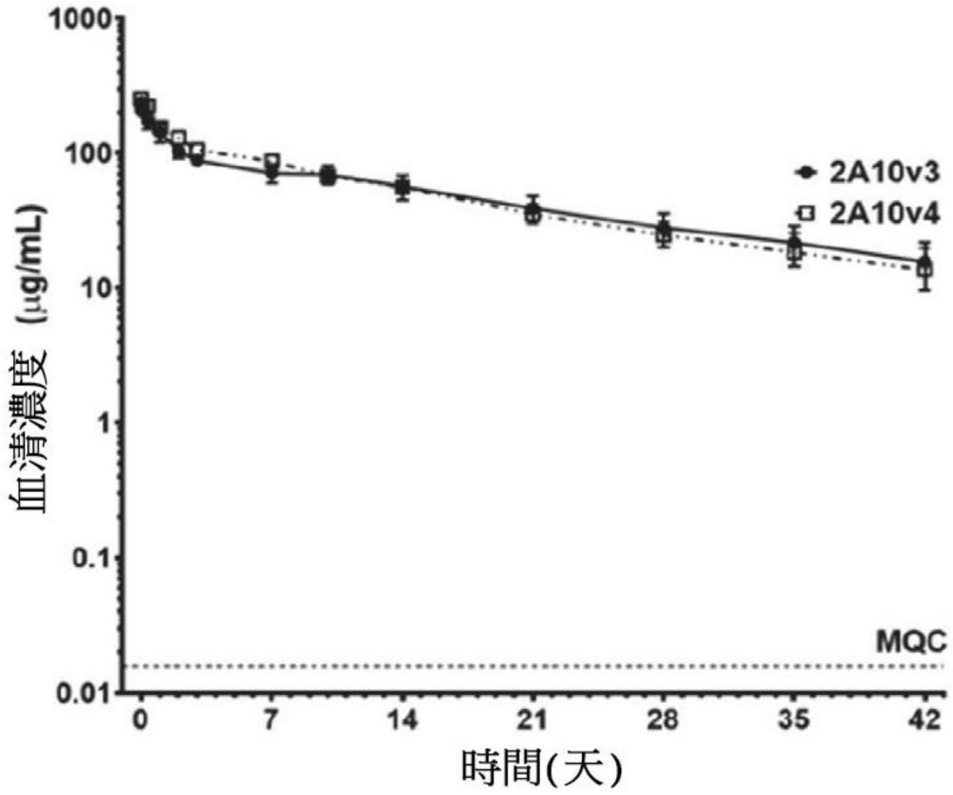

1000
100
10
1
0.1
0.01
血清濃度 (μg/mL)
2A10v3
2A10v4
MQC
0
7
14
21
28
35
42
時間(天)

圖 17

輕鏈可變區

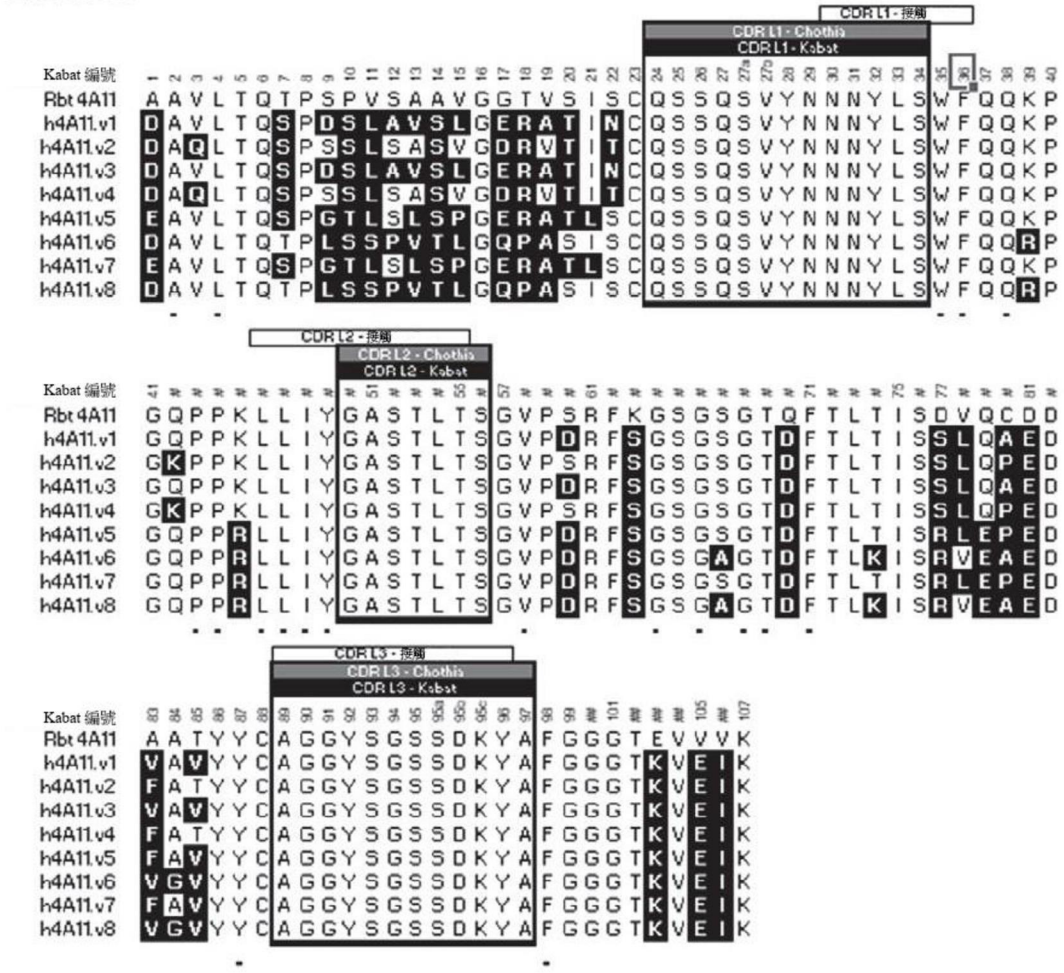

CDR L1 - 接觸
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - 接觸
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - 接觸
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat 編號
Rbt 4A11
h4A11.v1
h4A11.v2
h4A11.v3
h4A11.v4
h4A11.v5
h4A11.v6
h4A11.v7
h4A11.v8

圖 18

重鏈可變區

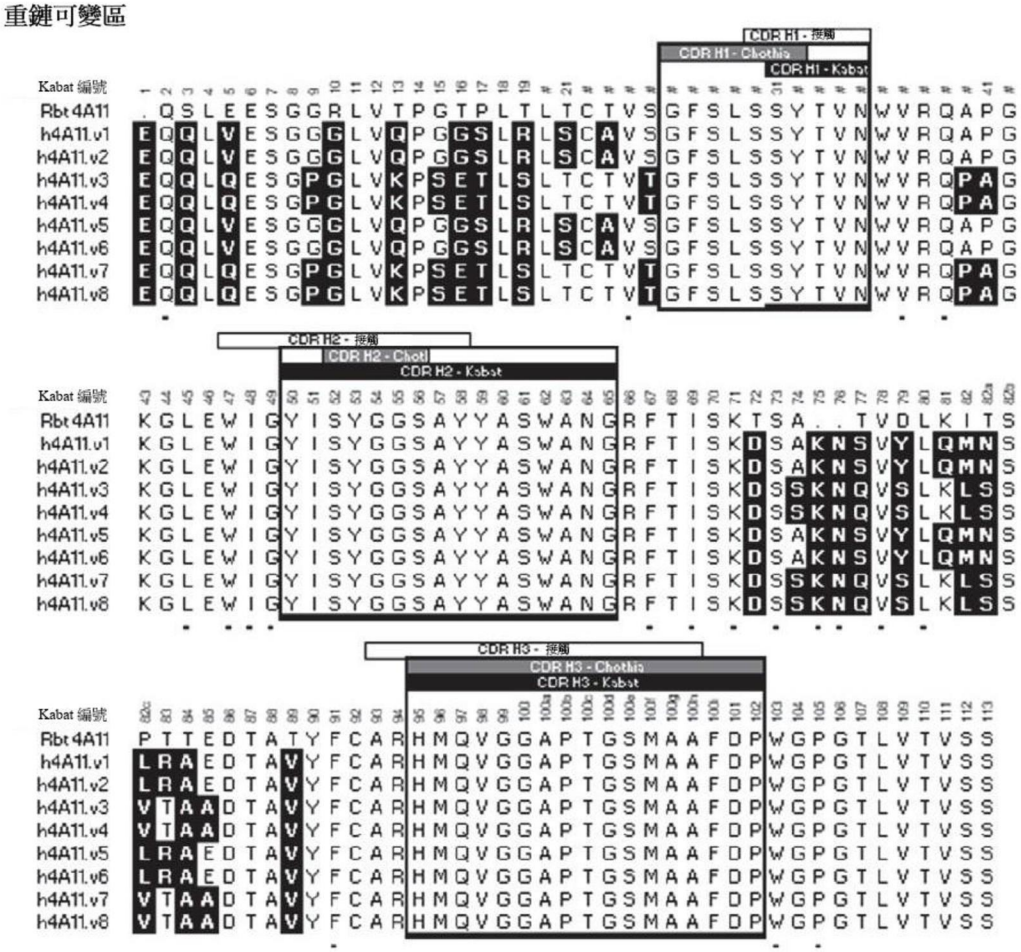

CDR H1 - 接觸
CDR H1 - Chothia
CDR H1 - Kabat
CDR H2 - 接觸
CDR H2 - Chot
CDR H2 - Kabat
CDR H3 - 接觸
CDR H3 - Chothia
CDR H3 - Kabat
Kabat 編號
Rbt 4A11
h4A11.v1
h4A11.v2
h4A11.v3
h4A11.v4
h4A11.v5
h4A11.v6
h4A11.v7
h4A11.v8

圖 19

輕鏈可變區

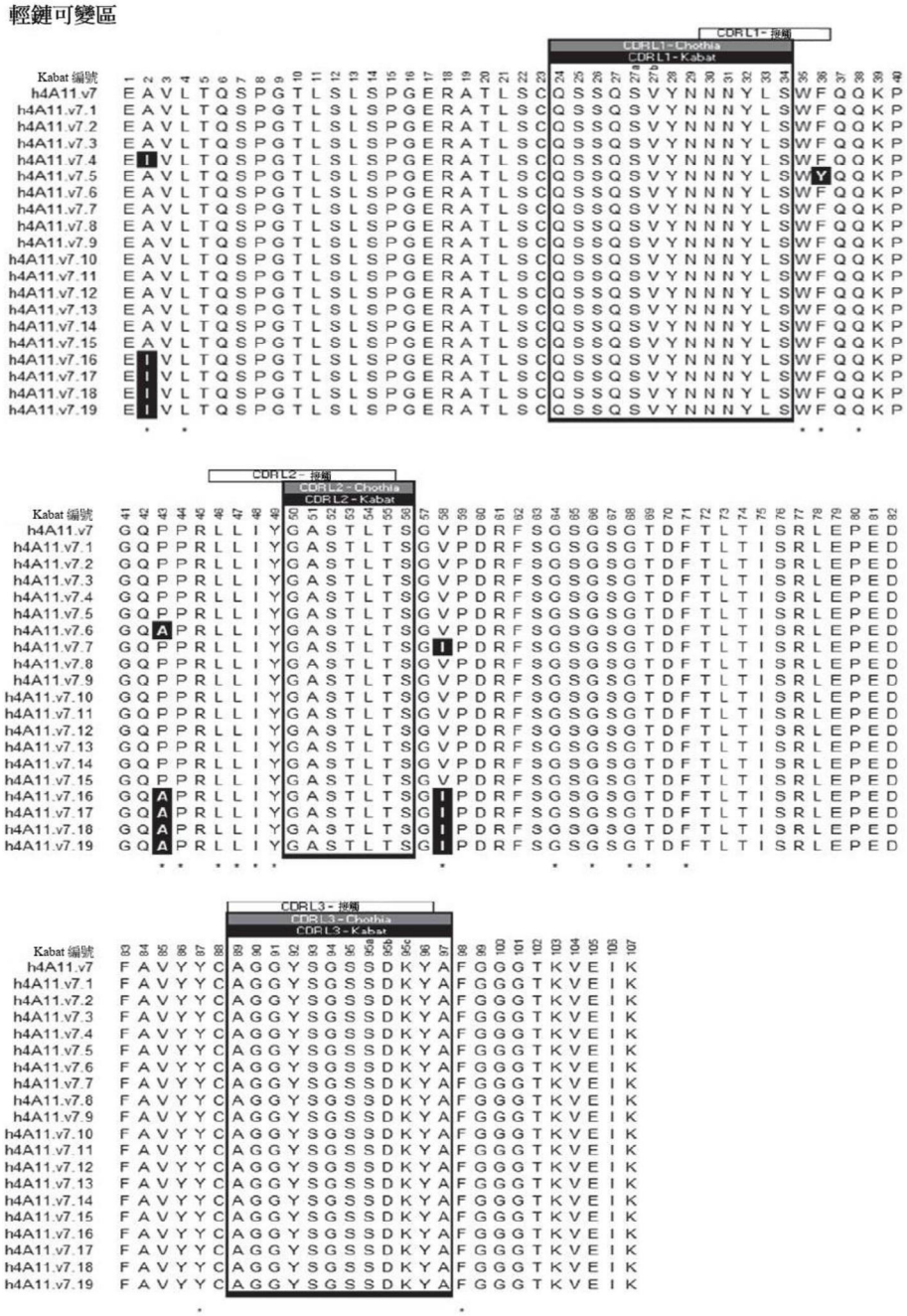

CDR L1 - 排順
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - 排順
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - 排順
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat 編號
h4A11.v7
h4A11.v7.1
h4A11.v7.2
h4A11.v7.3
h4A11.v7.4
h4A11.v7.5
h4A11.v7.6
h4A11.v7.7
h4A11.v7.8
h4A11.v7.9
h4A11.v7.10
h4A11.v7.11
h4A11.v7.12
h4A11.v7.13
h4A11.v7.14
h4A11.v7.15
h4A11.v7.16
h4A11.v7.17
h4A11.v7.18
h4A11.v7.19

圖 20

重鏈可變區

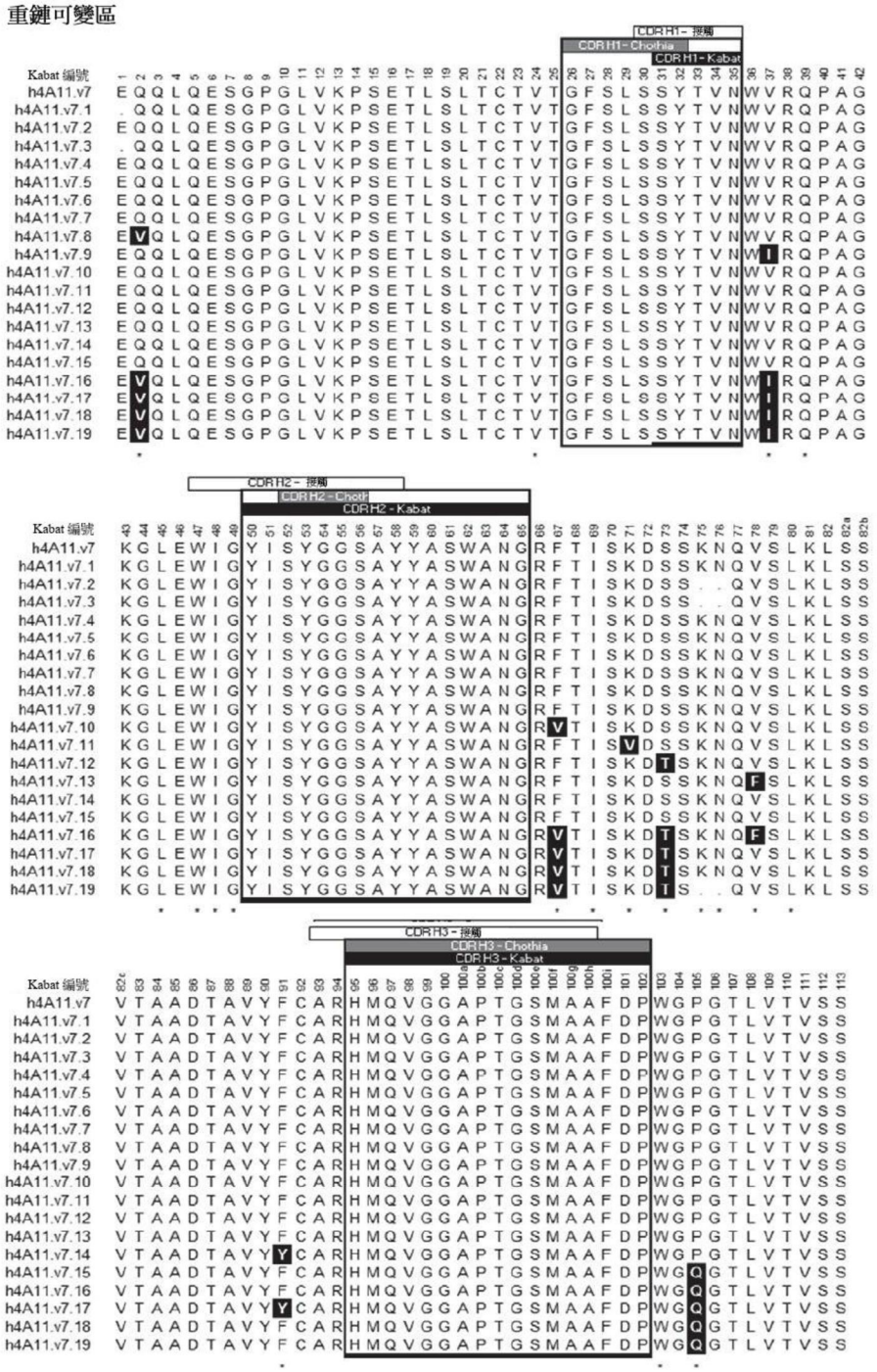
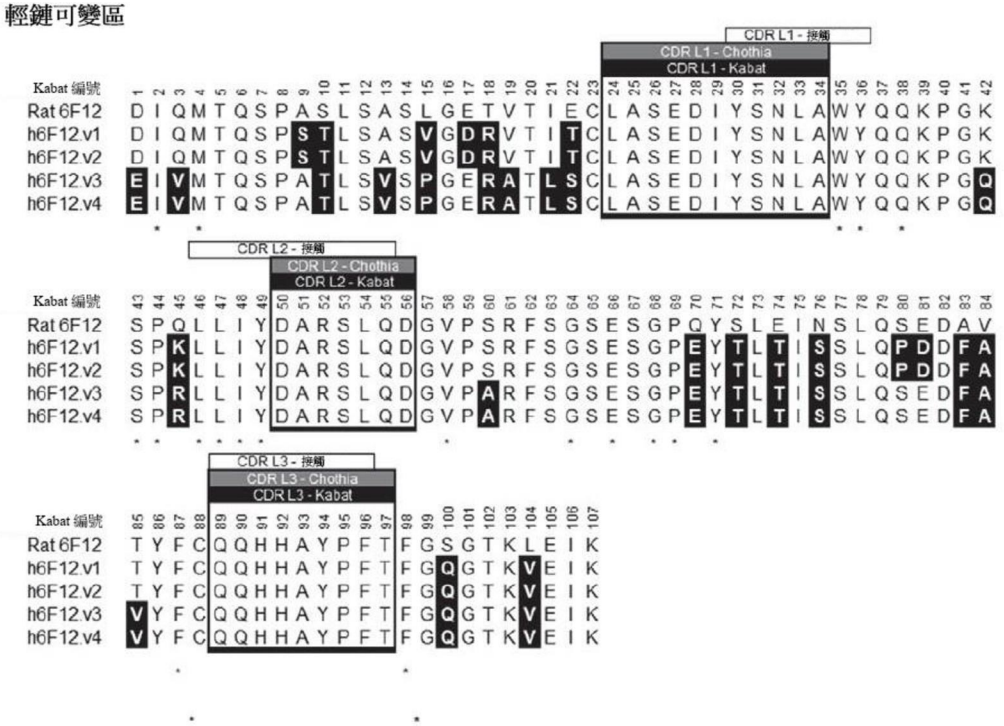

CDRH1 - 授期
CDRH1 - Chothia
CDRH1 - Kabat
CDRH2 - 授期
CDRH2 - Chothia
CDRH2 - Kabat
CDRH3 - 授期
CDRH3 - Chothia
CDRH3 - Kabat
Kabat 編號
h4A11.v7
h4A11.v7.1
h4A11.v7.2
h4A11.v7.3
h4A11.v7.4
h4A11.v7.5
h4A11.v7.6
h4A11.v7.7
h4A11.v7.8
h4A11.v7.9
h4A11.v7.10
h4A11.v7.11
h4A11.v7.12
h4A11.v7.13
h4A11.v7.14
h4A11.v7.15
h4A11.v7.16
h4A11.v7.17
h4A11.v7.18
h4A11.v7.19

圖 21

輕鏈可變區



重鏈可變區

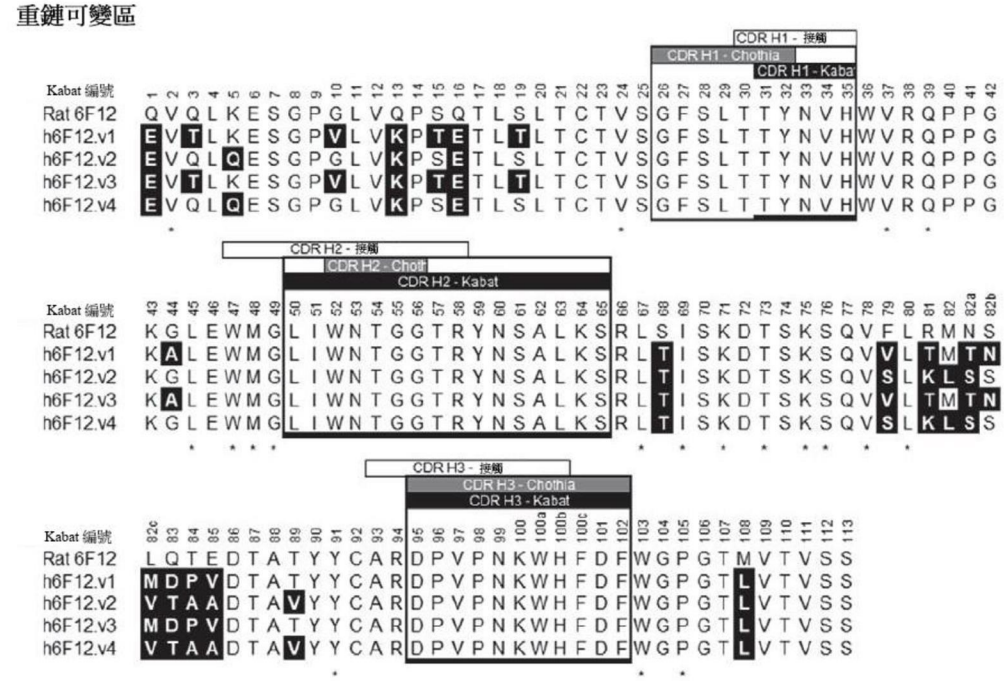


圖 22

輕鏈可變區

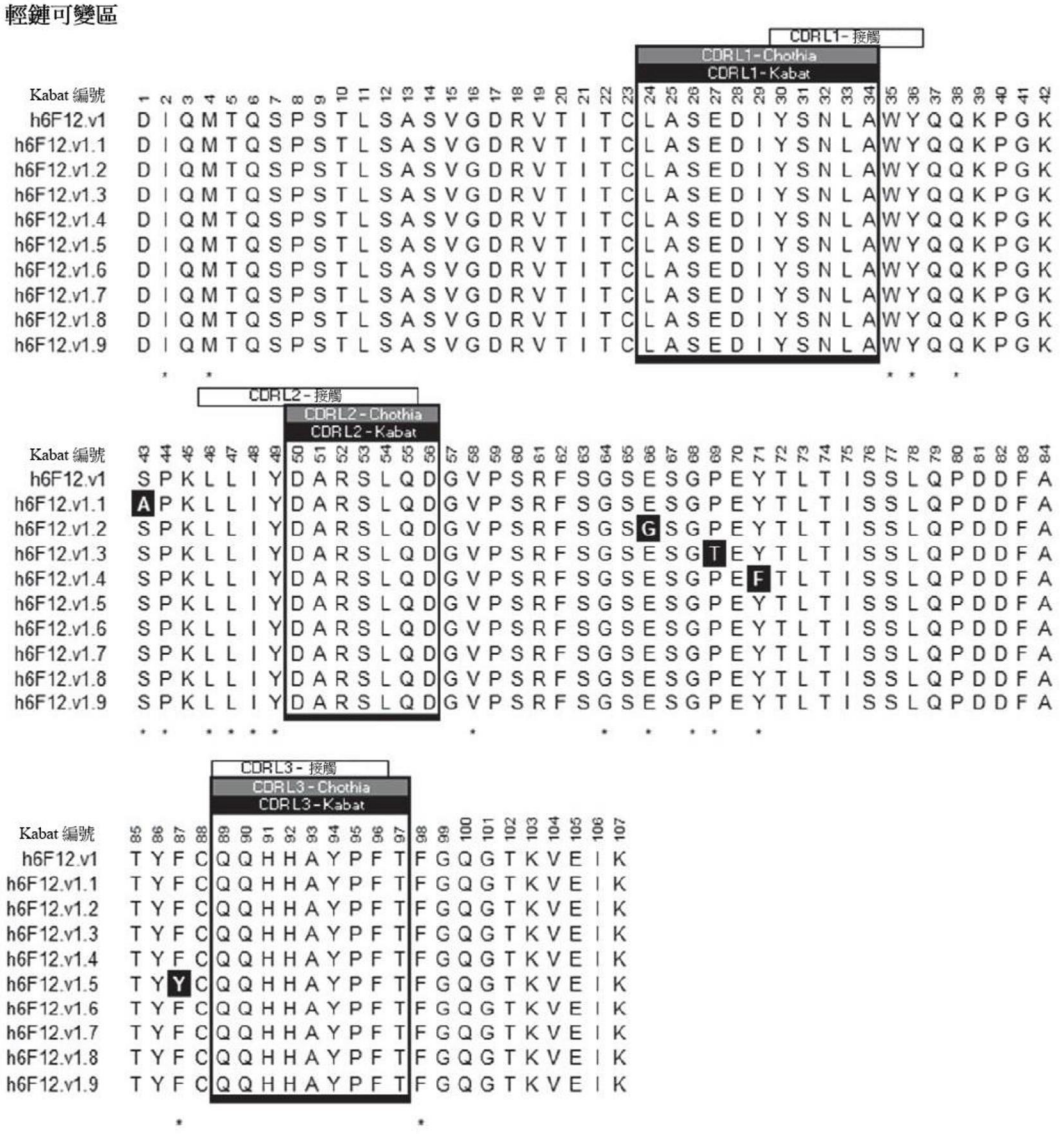

CDR L1 - 接觸
CDR L1 - Chothia
CDR L1 - Kabat
CDR L2 - 接觸
CDR L2 - Chothia
CDR L2 - Kabat
CDR L3 - 接觸
CDR L3 - Chothia
CDR L3 - Kabat
Kabat 編號
h6F12.v1
h6F12.v1.1
h6F12.v1.2
h6F12.v1.3
h6F12.v1.4
h6F12.v1.5
h6F12.v1.6
h6F12.v1.7
h6F12.v1.8
h6F12.v1.9

圖 23

重鏈可變區

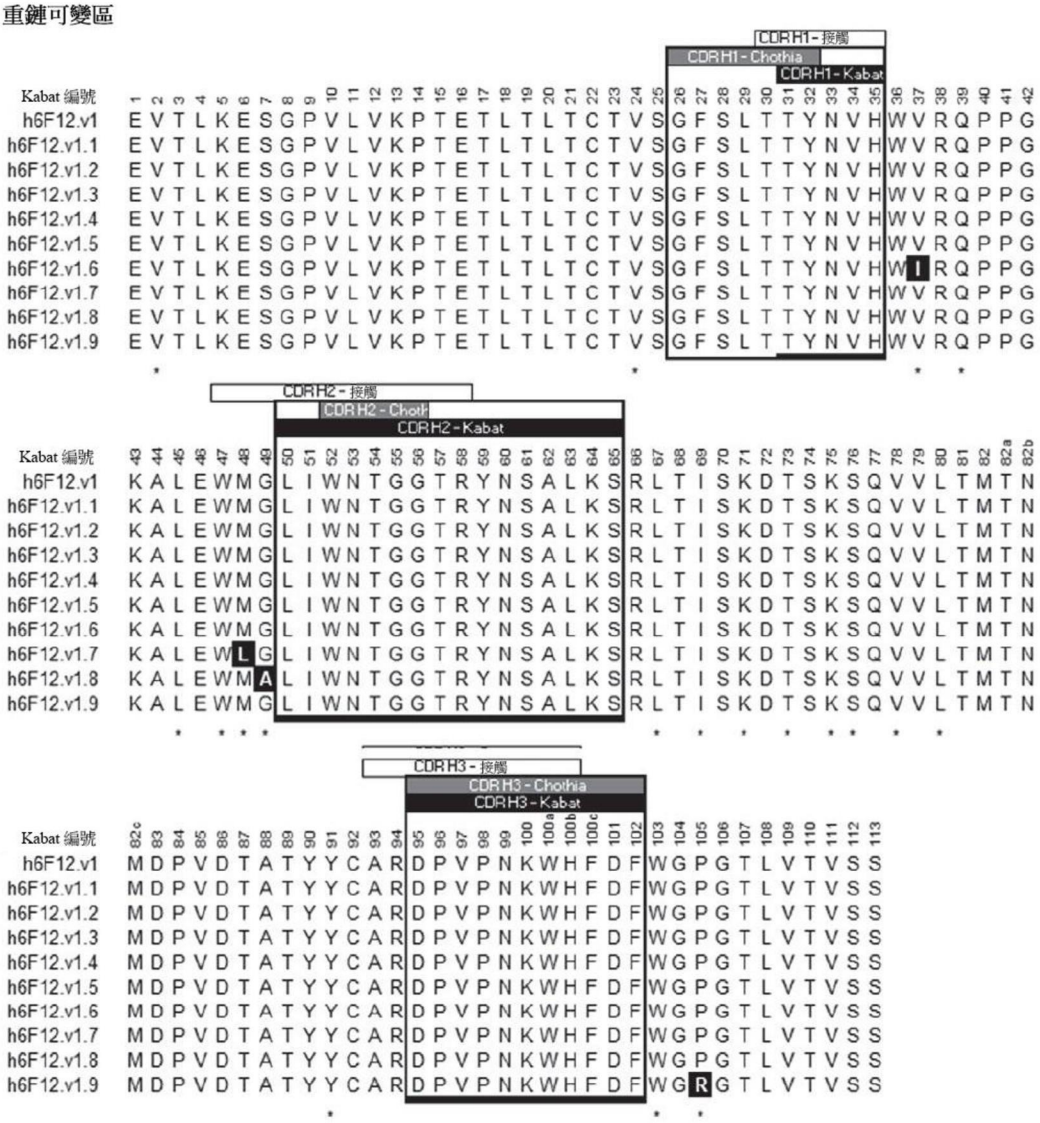

CDRH1 - 接觸
CDRH1 - Chothia
CDRH1 - Kabat
CDRH2 - 接觸
CDRH2 - Chothi
CDRH2 - Kabat
CDRH3 - 接觸
CDRH3 - Chothia
CDRH3 - Kabat
Kabat 編號
h6F12.v1
h6F12.v1.1
h6F12.v1.2
h6F12.v1.3
h6F12.v1.4
h6F12.v1.5
h6F12.v1.6
h6F12.v1.7
h6F12.v1.8
h6F12.v1.9

圖 24

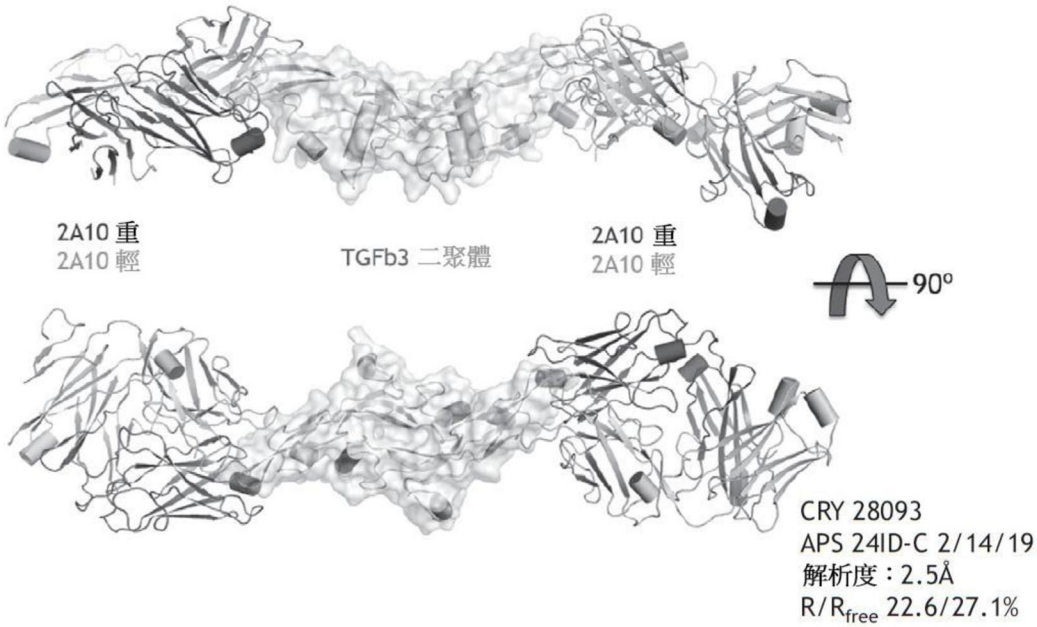

2A10 重
2A10 輕
TGFb3 二聚體
2A10 重
2A10 輕
90°
CRY 28093
APS 24ID-C 2/14/19
解析度：2.5Å
R/R$_{free}$ 22.6/27.1%

圖 25

2A10 重
2A10 輕
TGFBR1/TGFBR2
TGFb3/
TGFb1
TGFBR1/TGFBR2
2A10 重
2A10 輕

圖 26

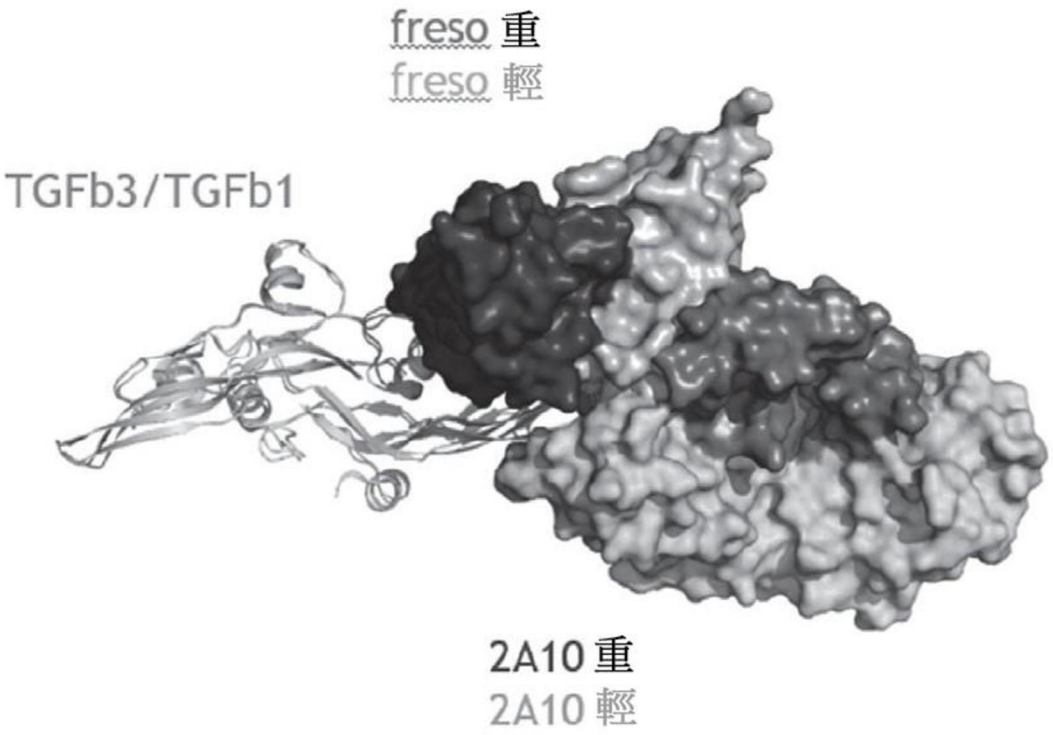


圖 27

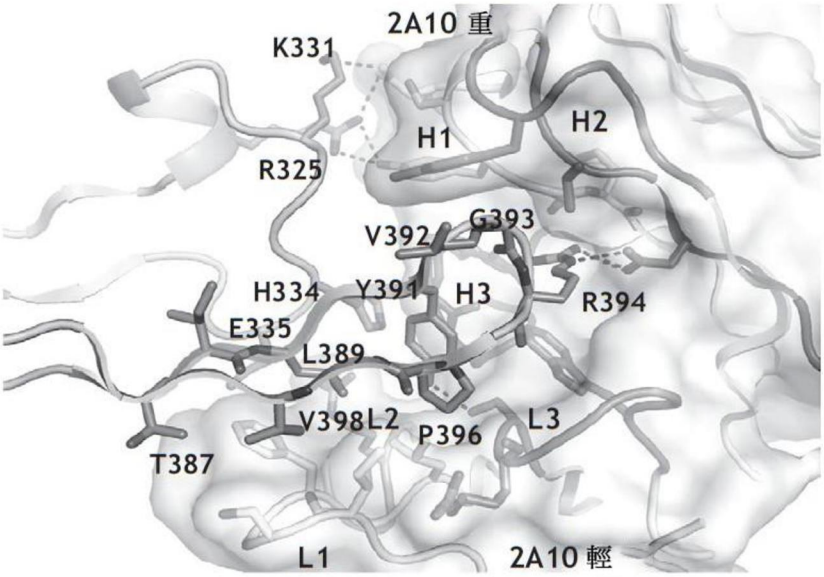

2A10 重
K331
H1
H2
R325
V392
G393
H334
Y391
H3
R394
E335
L389
V398L2
P396
L3
T387
L1
2A10 輕

圖 28

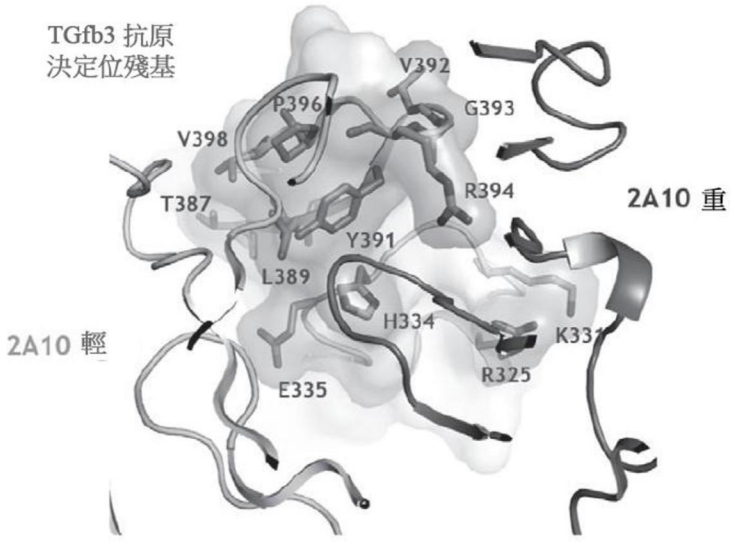

TGfb3 抗原
決定位殘基
V392
P396
G393
V398
R394
2A10 重
T387
Y391
L389
H334
2A10 輕
K331
R325
E335

圖 29

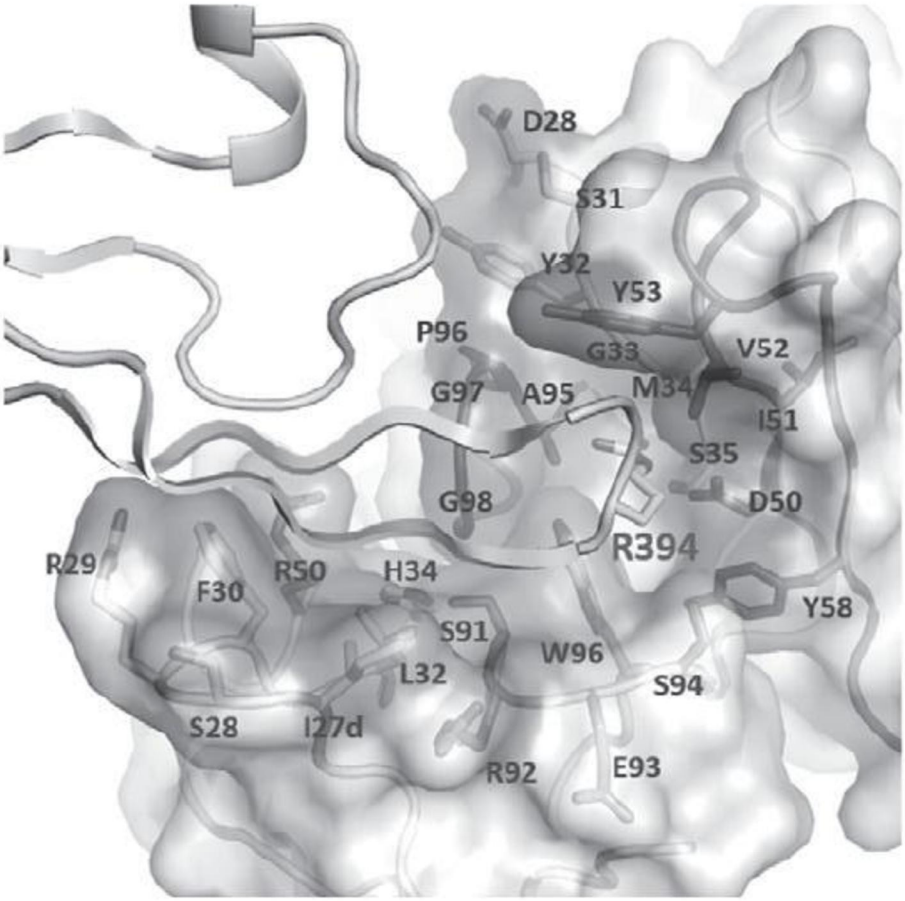

D28
S31
Y32
Y53
P96
G33
V52
G97
A95
M34
I51
S35
G98
D50
R394
R29
F30
R50
H34
Y58
S91
W96
L32
S94
S28
I27d
R92
E93

圖 30

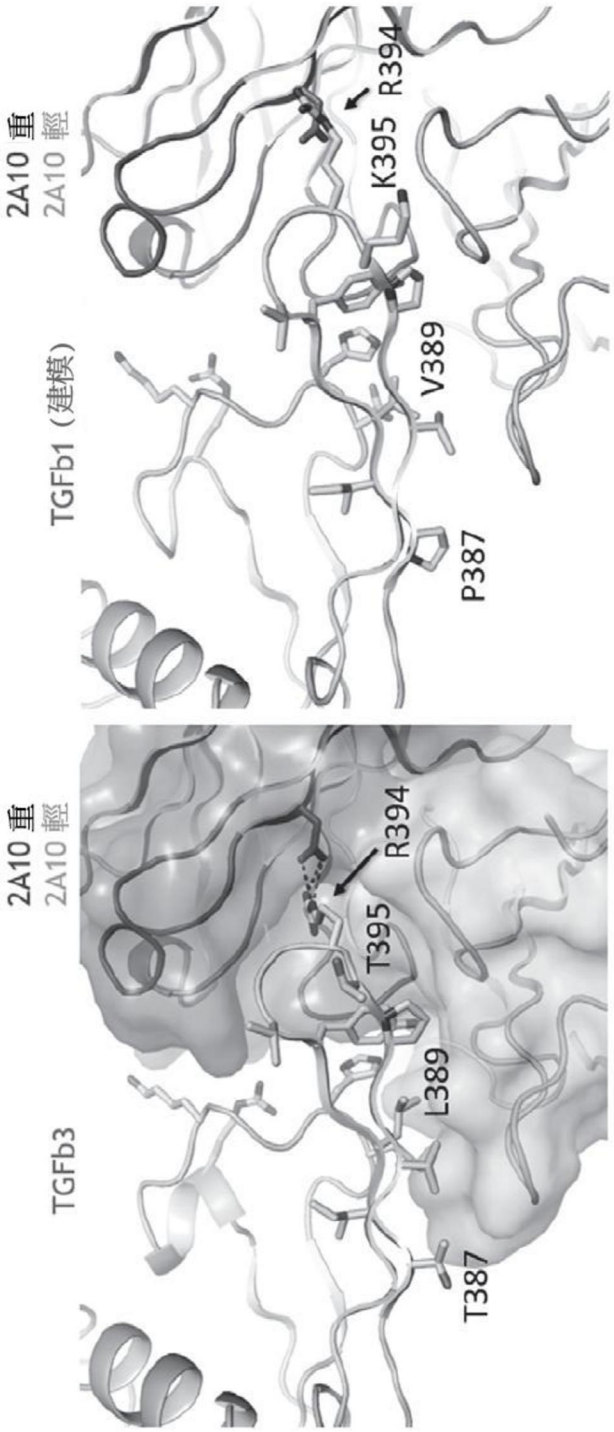

2A10 重
2A10 輕
TGFb1（建模）
R394
K395
V389
P387
2A10 重
2A10 輕
TGFb3
R394
T395
L389
T387

圖 31

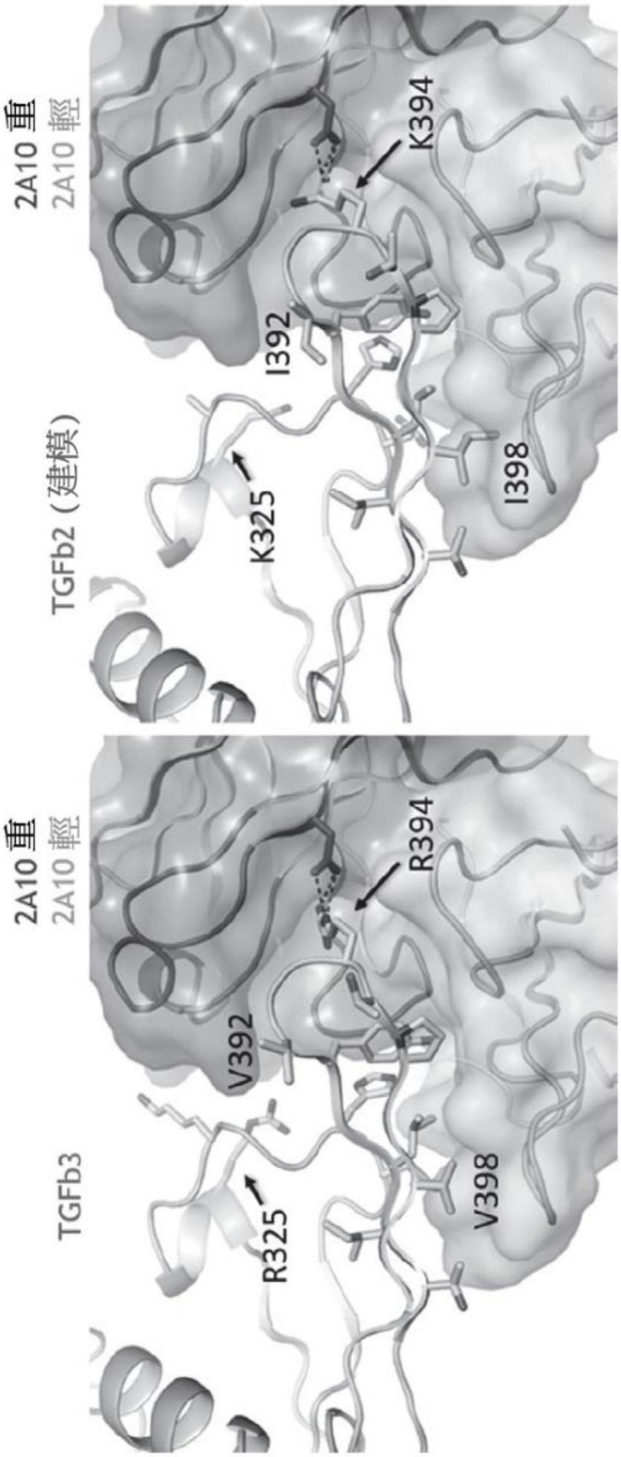

2A10 重
2A10 輕
TGFb2（建模）
K394
I392
K325
I398
2A10 重
2A10 輕
TGFb3
R394
V392
R325
V398

圖 32

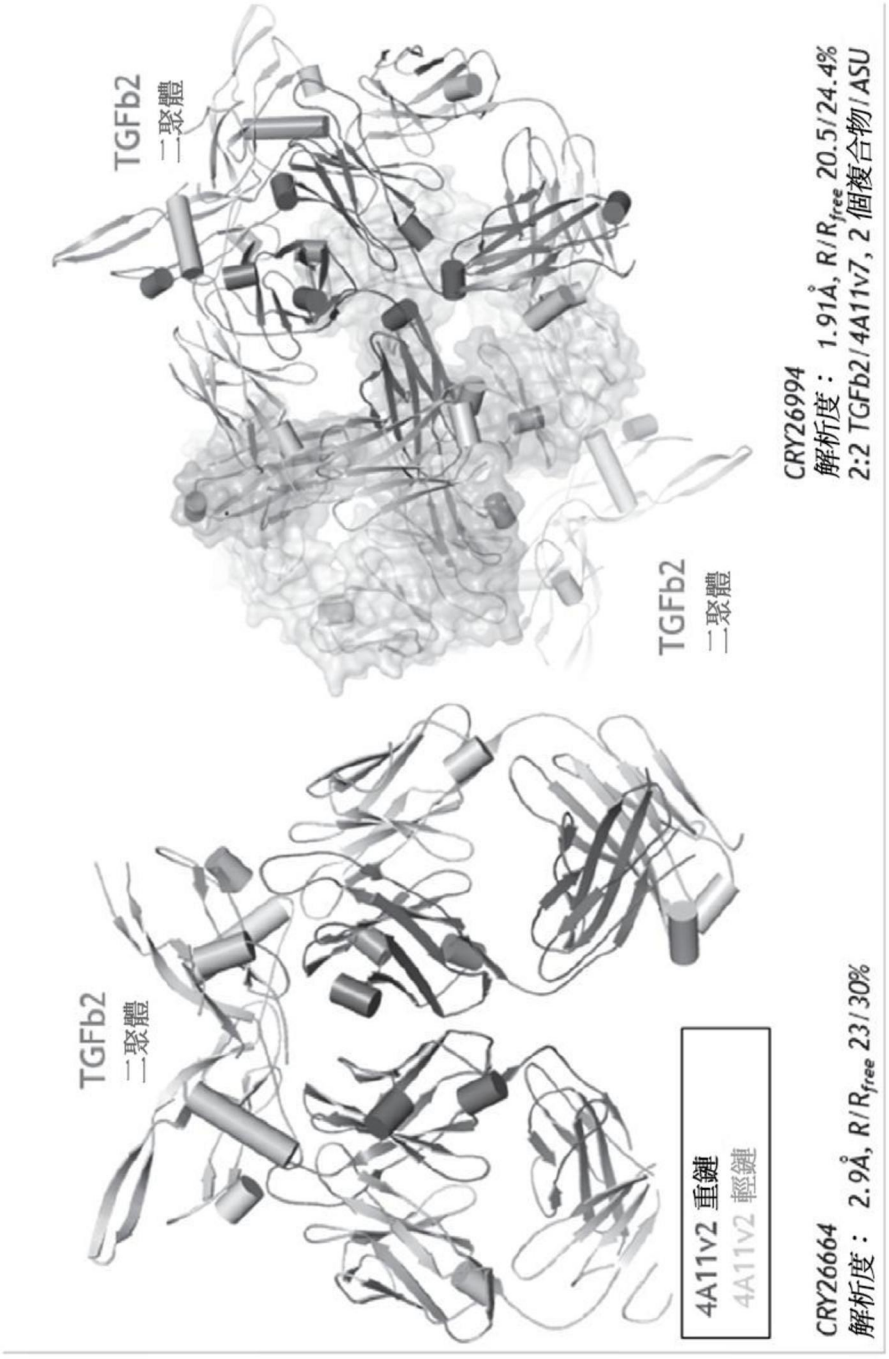

TGFb2
二聚體
TGFb2
二聚體
TGFb2
二聚體
4A11v2 重鏈
4A11v2 輕鏈
CRY26664
解析度： 2.9Å, R/Rfree 23/30%
CRY26994
解析度： 1.91Å, R/Rfree 20.5/24.4%
2:2 TGFb2/4A11v7, 2 個複合物/ASU

圖 33

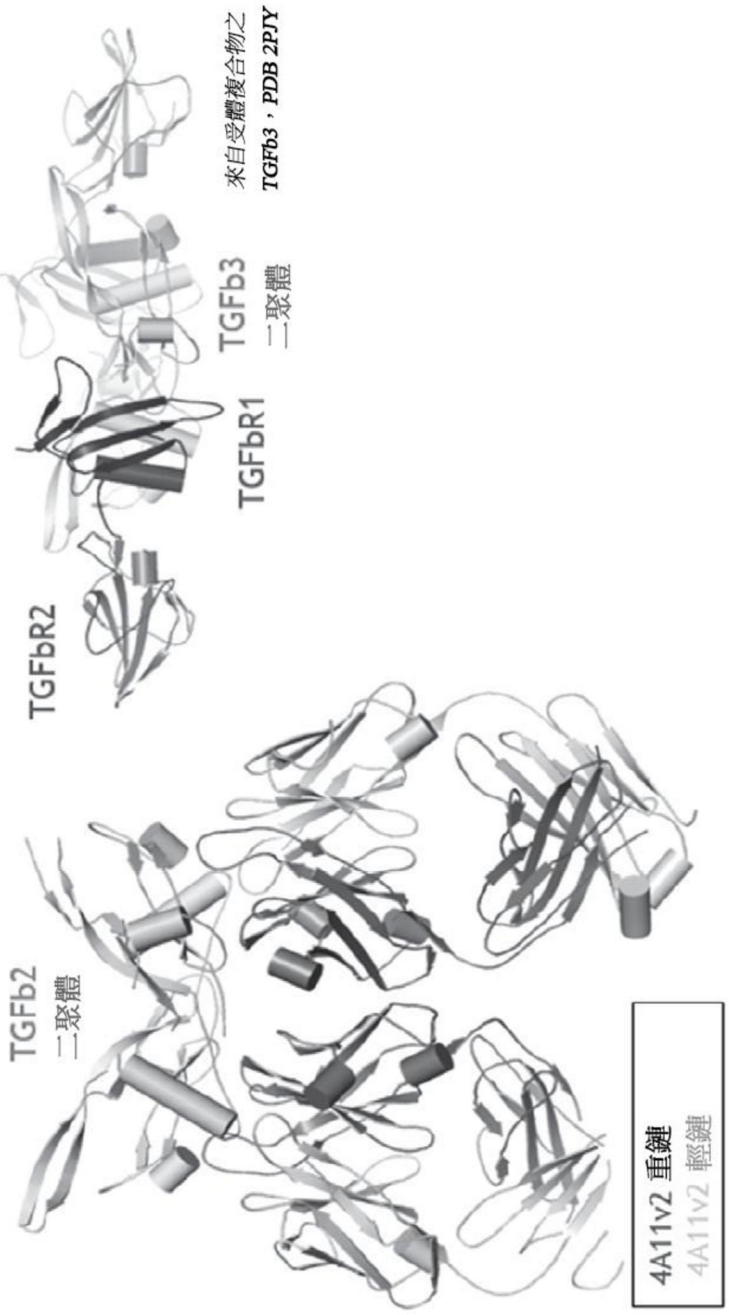

TGFb2
二聚體
TGFbR2
TGFbR1
TGFb3
二聚體
來自受體複合物之
TGFb3，PDB 2PJY
4A11v2 重鏈
4A11v2 輕鏈

圖 34

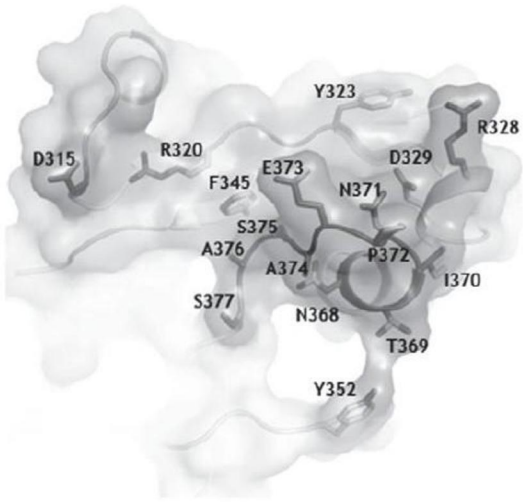

Y323
R328
D315
R320
D329
E373
F345
N371
S375
A376
P372
A374
I370
S377
N368
T369
Y352

圖 35

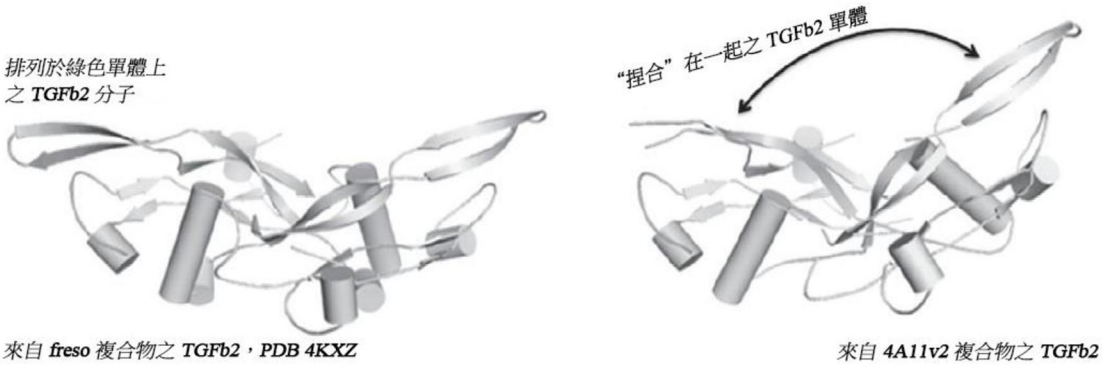

排列於綠色單體上
之 TGFb2 分子
來自 freso 複合物之 TGFb2，PDB 4KXZ
"捏合" 在一起之 TGFb2 單體
來自 4A11v2 複合物之 TGFb2

圖 36

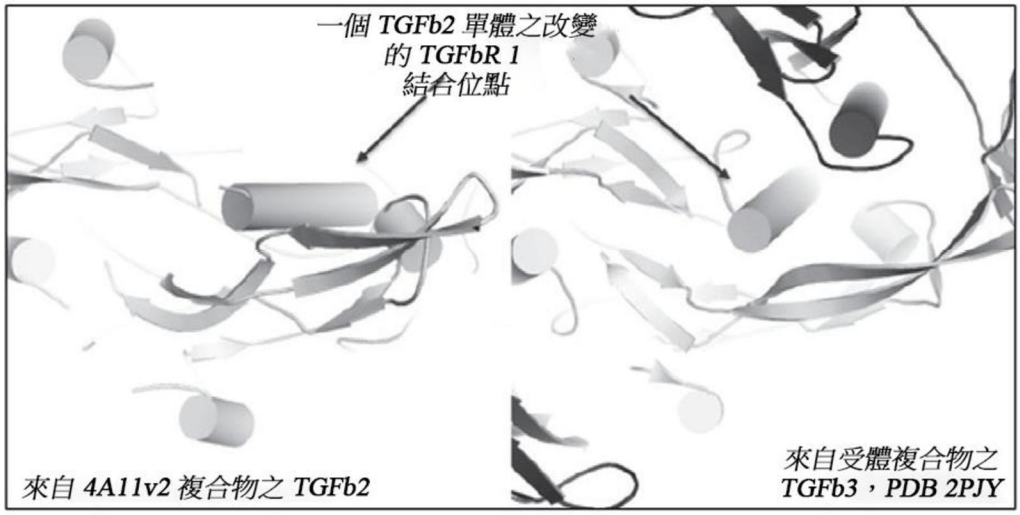

一個 TGFb2 單體之改變
的 TGFbR 1
結合位點
來自 4A11v2 複合物之 TGFb2
來自受體複合物之
TGFb3，PDB 2PJY

圖 37

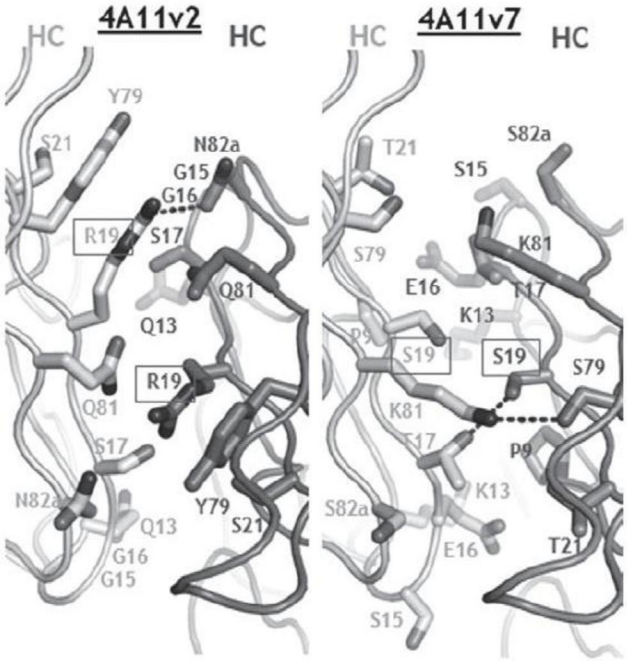

4A11v2
HC
HC
Y79
S21
N82a
G15
G16
R19
S17
Q81
Q13
R19
Q81
S17
N82a
Y79
Q13
S21
G16
G15
4A11v7
HC
HC
T21
S82a
S15
S79
K81
E16
T17
K13
S19
S19
S79
K81
T17
P9
K13
S82a
E16
T21
S15

圖 38

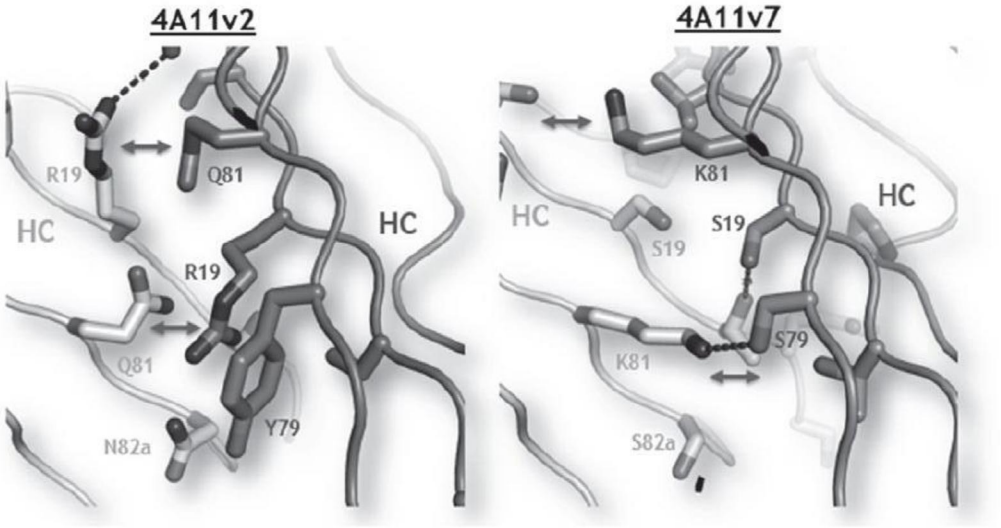

4A11v2
4A11v7
R19
Q81
HC
HC
R19
Q81
Y79
N82a
K81
HC
HC
S19
S19
S79
K81
S82a

圖 39

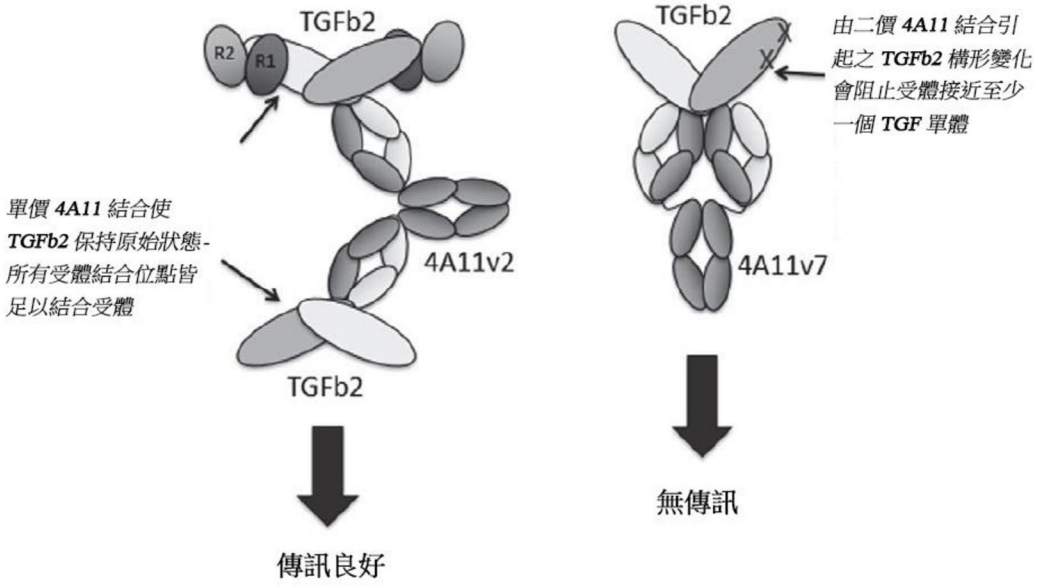

TGFb2
R2
R1
單價 4A11 結合使
TGFb2 保持原始狀態-
所有受體結合位點皆
足以結合受體
4A11v2
TGFb2
傳訊良好
TGFb2
由二價 4A11 結合引
起之 TGFb2 構形變化
會阻止受體接近至少
一個 TGF 單體
4A11v7
無傳訊

圖 40

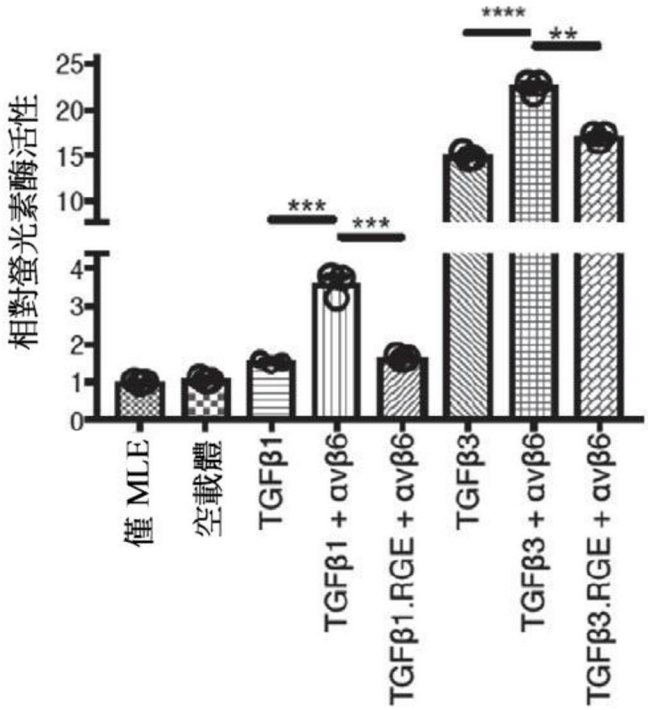

相對螢光素酶活性
25
20
15
10
4
3
2
1
0
****
**
***
***
僅 MLE
空載體
TGFβ1
TGFβ1 + αvβ6
TGFβ1.RGE + αvβ6
TGFβ3
TGFβ3 + αvβ6
TGFβ3.RGE + αvβ6

圖 41

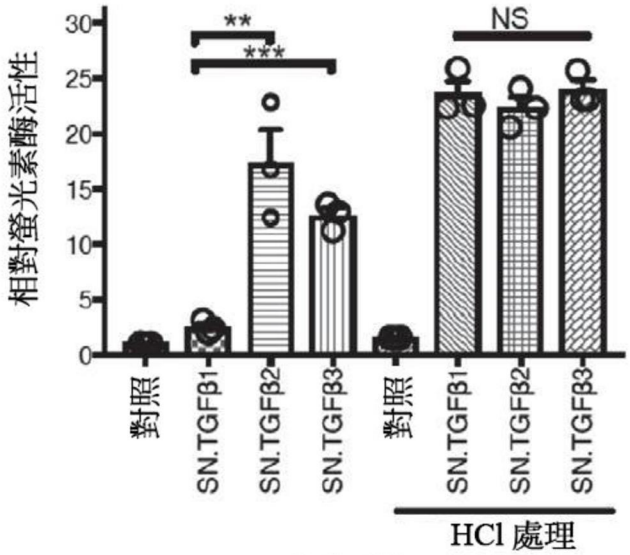

相對螢光素酶活性
30
25
20
15
10
5
0
**
***
NS
對照
SN.TGFβ1
SN.TGFβ2
SN.TGFβ3
對照
SN.TGFβ1
SN.TGFβ2
SN.TGFβ3
HCl 處理

圖 42

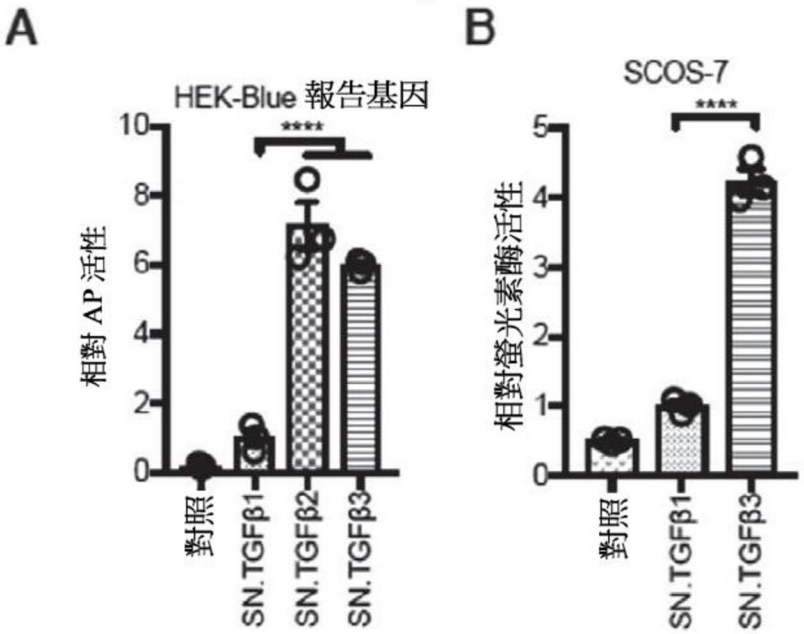

A
HEK-Blue 報告基因
相對 AP 活性
10
8
6
4
2
0
****
對照
SN.TGFβ1
SN.TGFβ2
SN.TGFβ3
B
SCOS-7
相對螢光素酶活性
5
4
3
2
1
0
****
對照
SN.TGFβ1
SN.TGFβ3

圖 43

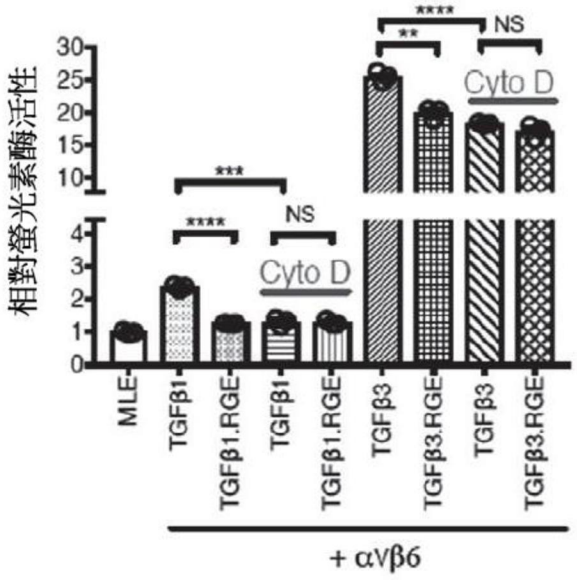

相對螢光素酶活性
30
25
20
15
10
4
3
2
1
0
***
****
NS
Cyto D
****
**
NS
Cyto D
MLE
TGFβ1
TGFβ1.RGE
TGFβ1
TGFβ1.RGE
TGFβ3
TGFβ3.RGE
TGFβ3
TGFβ3.RGE
+ αvβ6

圖 44

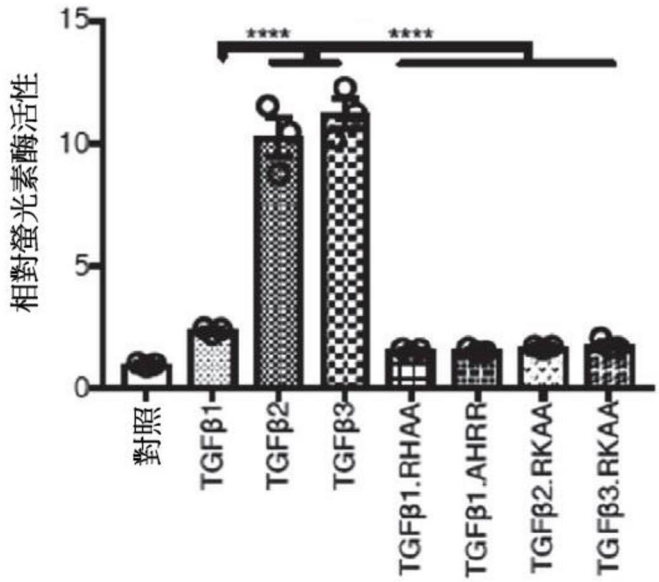

相對螢光素酶活性
15
10
5
0
****
****
對照
TGFβ1
TGFβ2
TGFβ3
TGFβ1.RHAA
TGFβ1.AHRR
TGFβ2.RKAA
TGFβ3.RKAA

圖 45

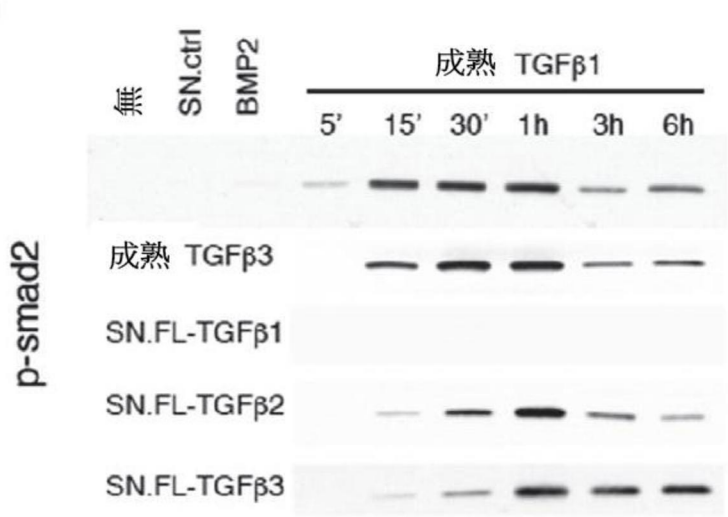

無
SN.ctrl
BMP2
成熟 TGFβ1
5'
15'
30'
1h
3h
6h
p-smad2
成熟 TGFβ3
SN.FL-TGFβ1
SN.FL-TGFβ2
SN.FL-TGFβ3

圖 46

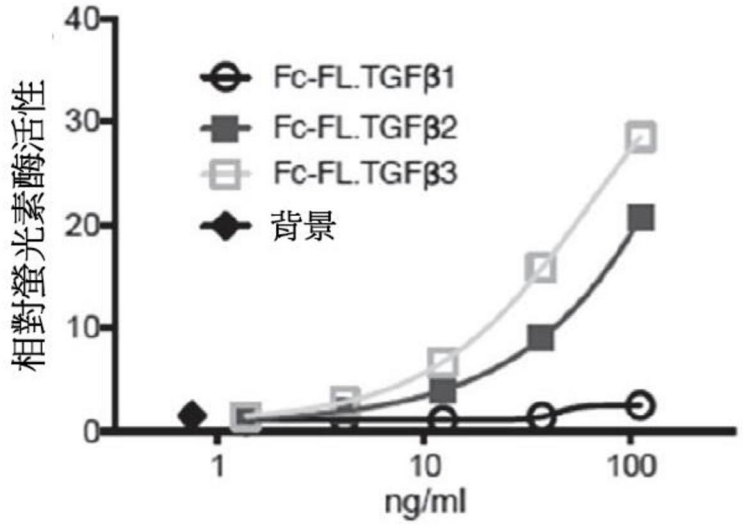

40
30
20
10
0
相對螢光素酶活性
Fc-FL.TGFβ1
Fc-FL.TGFβ2
Fc-FL.TGFβ3
背景
1
10
100
ng/ml

圖 47

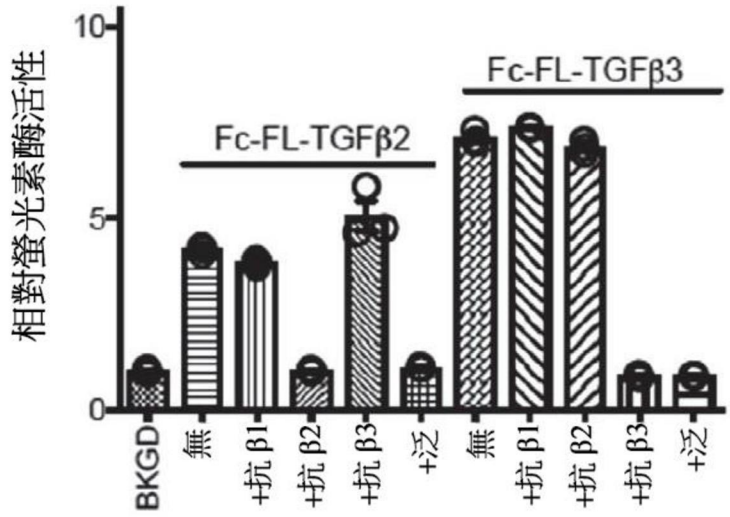

10
5
0
相對螢光素酶活性
Fc-FL-TGFβ2
Fc-FL-TGFβ3
BKGD
無
+抗 β1
+抗 β2
+抗 β3
+泛
無
+抗 β1
+抗 β2
+抗 β3
+泛

圖 48

%	LAP1	LAP2	LAP3
LAP1	–	42	45
LAP2		–	56
LAP3			–

%	成熟 β1	成熟 β2	成熟 β3
成熟 β1	–	85	83
成熟 β2		–	90
成熟 β3			–

圖 49

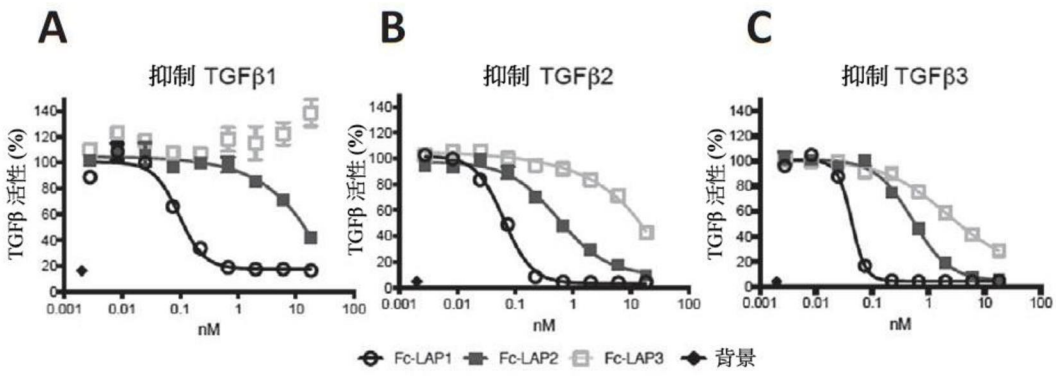


圖 50

IC_{50} (nM)	TGFβ1	TGFβ2	TGFβ3
Fc-LAP1	96	64	43
Fc-LAP2	10,143	548	525
Fc-LAP3	無抑制	12,446	2,924

圖 51

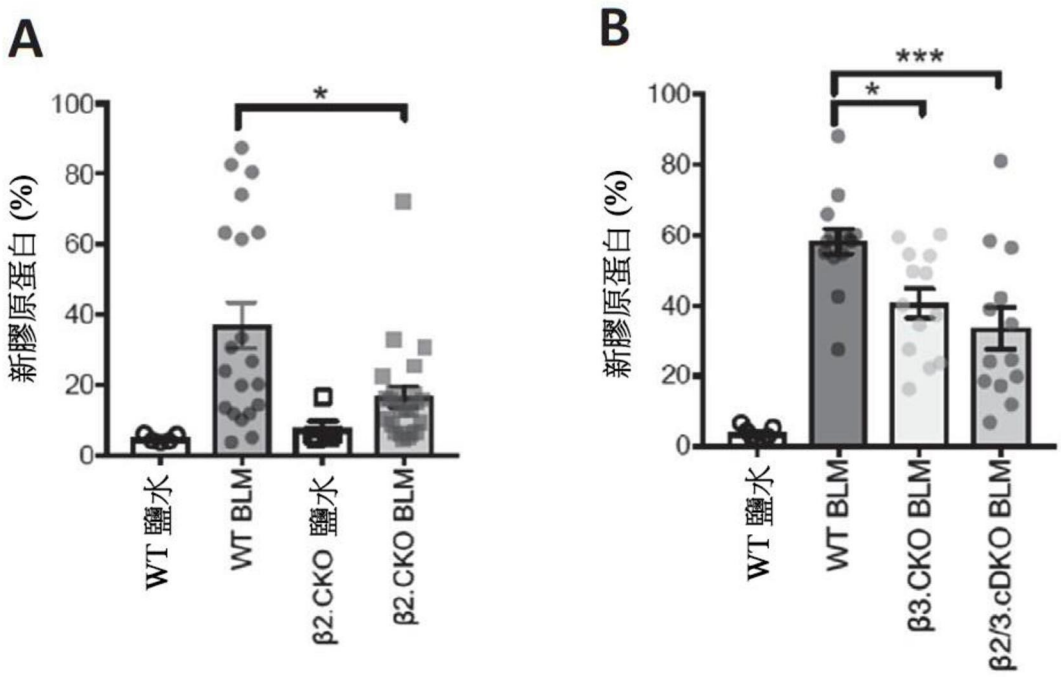


圖 52

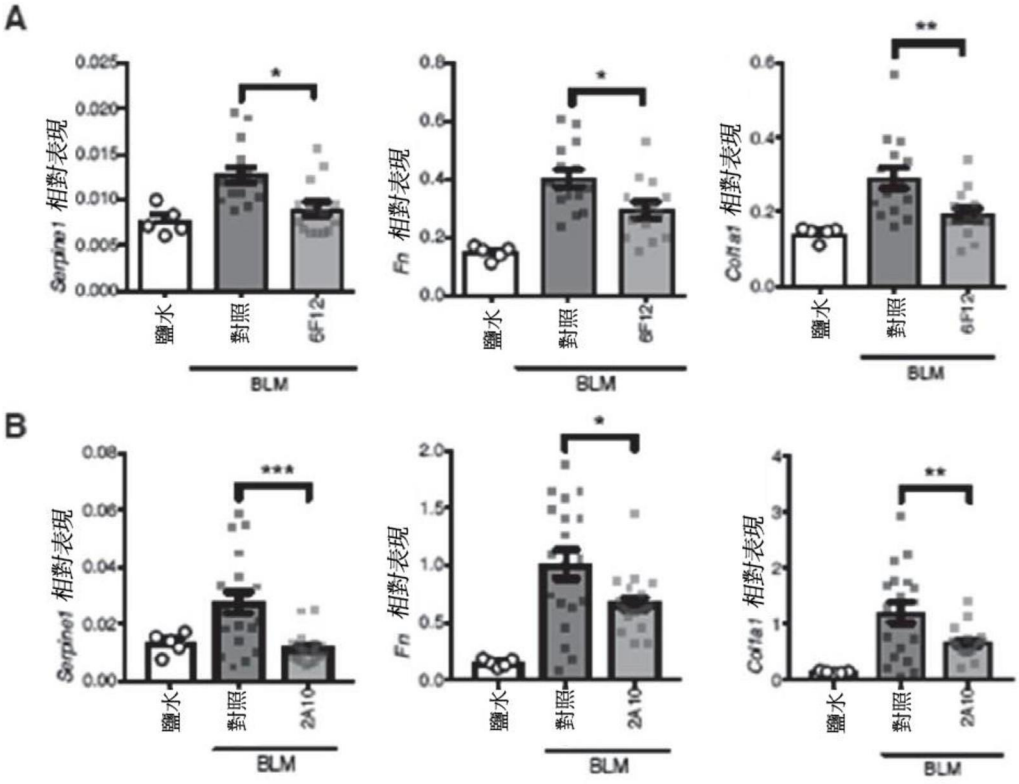

A
Serpine1 相對表現
Fn 相對表現
Col1a1 相對表現
鹽水
對照
6F12
BLM
B
Serpine1 相對表現
Fn 相對表現
Col1a1 相對表現
鹽水
對照
2A10
BLM

圖 53

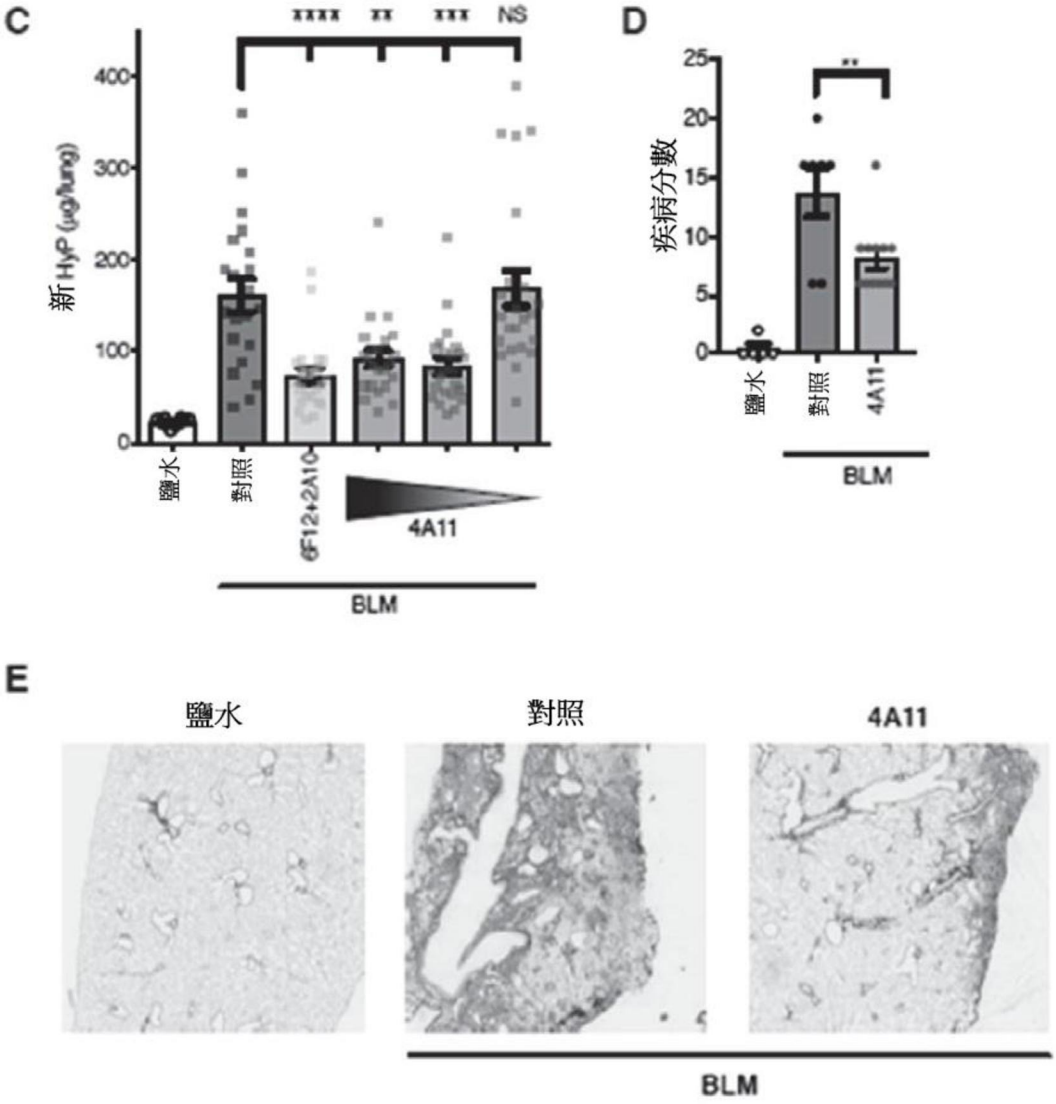

C
****
**
***
NS
新 HyP (μg/lung)
400
300
200
100
0
鹽水
對照
6F12+2A10
4A11
BLM
D
疾病分數
25
20
15
10
5
0
**
鹽水
對照
4A11
BLM
E
鹽水
對照
4A11
BLM

圖 53(續)

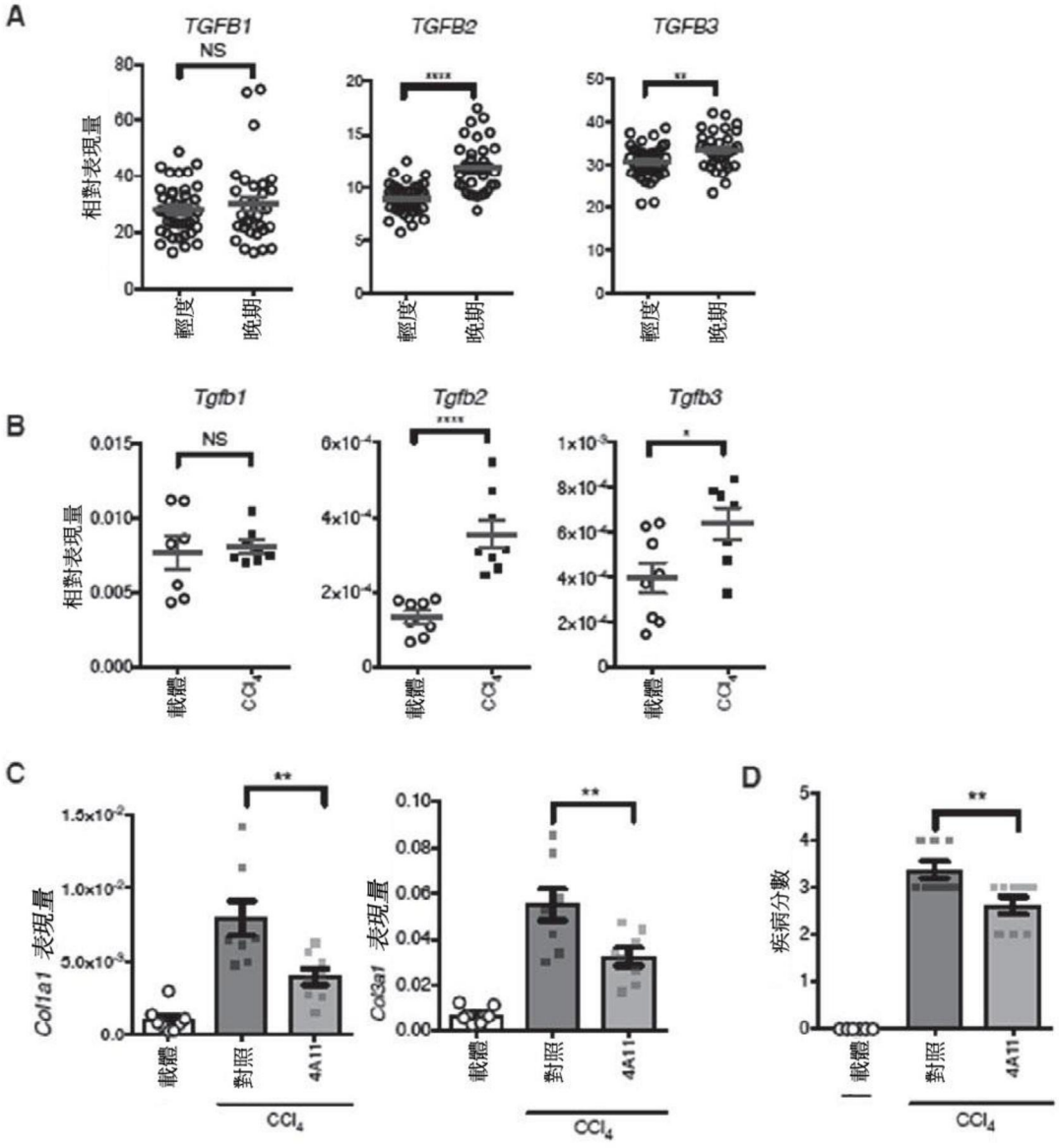

A
TGFB1
TGFB2
TGFB3
NS
****
**
相對表現量
輕度
晚期
B
Tgfb1
Tgfb2
Tgfb3
NS
****
*
相對表現量
載體
CCl_4
C
Col1a1 表現量
Col3a1 表現量
**
載體
對照
4A11
CCl_4
D
疾病分數
**
載體
對照
4A11
CCl_4

圖 54

A

K_D (nM)	人類 β2	小鼠 β2
6F12	<0.001	<0.001
4A11	0.008	<0.002

B

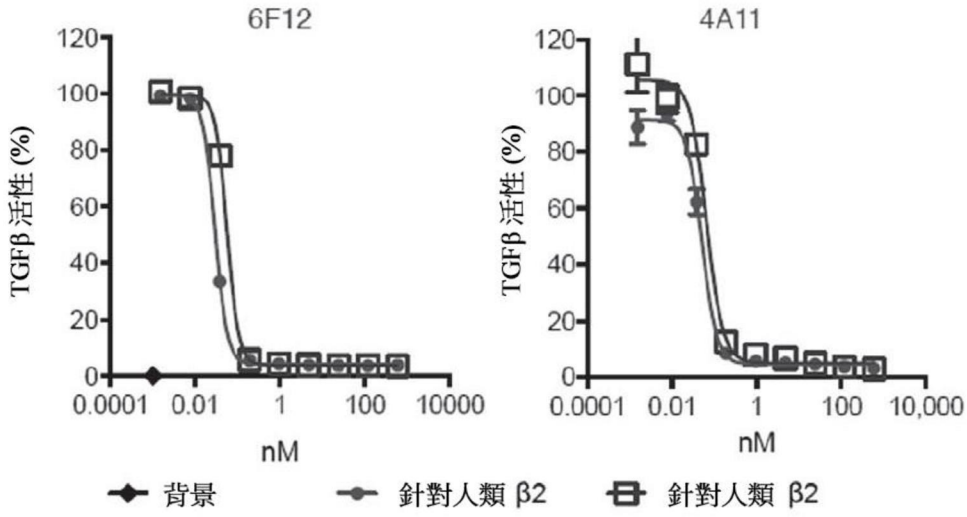


圖 55

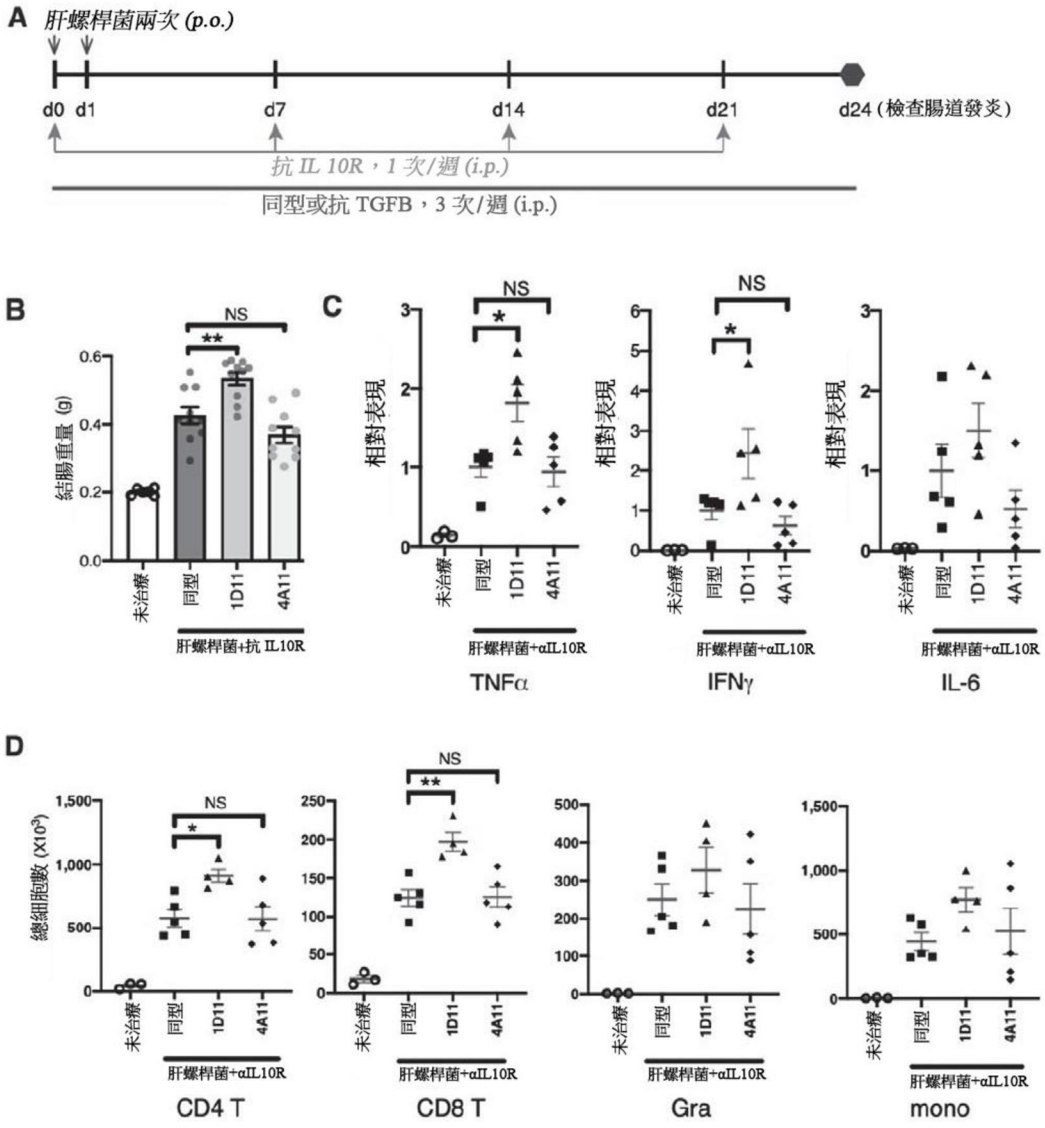

A
肝螺桿菌兩次 (p.o.)
d0 d1
d7
d14
d21
d24 (檢查腸道發炎)
抗 IL 10R，1 次/週 (i.p.)
同型或抗 TGFB，3 次/週 (i.p.)
B
結腸重量 (g)
NS
**
未治療
同型
1D11
4A11
肝螺桿菌+抗 IL10R
C
相對表現
NS
*
肝螺桿菌+αIL10R
TNFα
IFNγ
IL-6
D
總細胞數 (X10³)
CD4 T
CD8 T
Gra
mono

圖 56