202244061

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202244061 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：111102986 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C07K16/42 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/04 (2006.01) *G01N33/566 (2006.01)*

(30)優先權：2016/07/14 美國 62/362,541
2017/02/15 美國 62/459,499

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：雪比 曉民 SCHEBYE, XIAO MIN (US)；賽爾比 馬克 J SELBY, MARK J. (US)；韓 敏華 HAN, MICHELLE MINHUA (US)；畢 克莉絲汀 BEE, CHRISTINE (DE)；鄧 曉笛 DENG, ANDY X. (US)；純達拉佩 安南 CHUNTHARAPAI, ANAN (US)；迪沃克斯 布傑特 DEVAUX, BRIGITTE (US)；李 會銘 LI, HUIMING (US)；夏柏德 保羅 O SHEPPARD, PAUL O. (US)；寇曼 亞蘭 J KORMAN, ALAN J. (US)；艾德瑞爾 丹尼爾 F ARDOUREL, DANIEL F. (US)；德亞諾瓦 艾卡特莉娜 DEYANOVA, EKATERINA (US)；黃宇徵 HUANG, RICHARD (US)；陳 國棟 CHEN, GUODONG (US)；昆諾 米雪兒 KUHNE, MICHELLE (US)；從恩 洪安 TRUONG, HONG-AN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：77 項 圖式數：39 共 977 頁

(54)名稱

針對 TIM3 之抗體及其用途

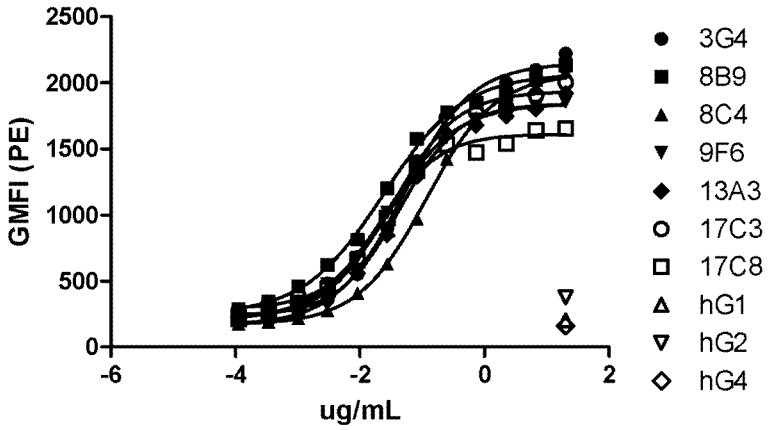
(57)摘要

本發明係提供結合至含有 T 細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (TIM3)蛋白之抗體或其抗原結合部分。亦提供該等抗體或其抗原結合部分在治療應用中之用途，例如治療癌症。進一步提供產生該等抗體或其抗原結合部分之細胞、編碼該等抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈區之多核苷酸、及包含編碼該等抗體或其抗原結合部分之該等重鏈及/或輕鏈區之該等多核苷酸的載體。

Provided herein are antibodies, or antigen-binding portions thereof, that bind to T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM3) protein. Also provided are uses of these antibodies, or antigen-binding portions thereof, in therapeutic applications, such as treatment of cancer. Further provided are cells that produce the antibodies, or antigen-binding portions thereof, polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, or antigen-binding portions thereof, and vectors comprising the polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, or antigen-binding portions thereof.

指定代表圖：

TIM-3 與活化人類 T 細胞之結合



	EC50
3G4	0.05043
8B9	0.02392
8C4	0.1149
9F6	0.02660
13A3	0.04274
17C3	0.03621
17C8	0.02083

【圖 14B】

2022年7月6日
專利案號：111102986
原申請案號：106123527

【發明摘要】

【中文發明名稱】

針對TIM3之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES AGAINST TIM3 AND USES THEREOF

【中文】

本發明係提供結合至含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3(TIM3)蛋白之抗體或其抗原結合部分。亦提供該等抗體或其抗原結合部分在治療應用中之用途，例如治療癌症。進一步提供產生該等抗體或其抗原結合部分之細胞、編碼該等抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈區之多核苷酸、及包含編碼該等抗體或其抗原結合部分之該等重鏈及/或輕鏈區之該等多核苷酸的載體。

【英文】

Provided herein are antibodies, or antigen-binding portions thereof, that bind to T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM3) protein. Also provided are uses of these antibodies, or antigen-binding portions thereof, in therapeutic applications, such as treatment of cancer. Further provided are cells that produce the antibodies, or antigen-binding portions thereof, polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, or antigen-binding portions thereof, and vectors comprising the polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, or antigen-binding portions thereof.

【指定代表圖】

圖14B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

針對TIM3之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES AGAINST TIM3 AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (TIM3)(亦稱為A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2))係用作免疫反應之關鍵調節劑之I型跨膜蛋白。TIM3最初係在產生IFN-γ之活化T細胞(例如，1型輔助$CD4^+$ T細胞及細胞毒性$CD8^+$T細胞)上鑑別出且顯示結合至半乳糖凝集素-9後誘導T細胞死亡或耗盡。最近研究指示，TIM3表現在調控許多先天免疫細胞(例如，巨噬細胞、單核球、樹突細胞、肥胖細胞及天然殺手細胞)之活性中亦很重要。*參見*Han G等人，*Front Immunol.* 4: 449 (2013)。

與許多抑制性受體(例如，PD-1及CTLA-4)一樣，TIM3表現與許多類型之慢性疾病(包括癌症)相關。已在患有晚期黑色素瘤、非小細胞肺癌或濾泡B細胞非霍奇金氏淋巴瘤之患者中檢測到$TIM3^+$ T細胞。且$TIM3^+$調節性T細胞之存在已闡述為肺癌進展之有效標識。*參見*Anderson AC. *Cancer Immunol Res.* 2: 393-8 (2014)。

已鑑別出TIM3之若干潛在配體：半乳糖凝集素-9、HMGB1、信號素-4A (Semaphorin-4A)、CEACAM-1、ILT-4及磷酯醯絲胺酸(PtdSer或PS)。PS係重要細胞膜組分，且通常定位於細胞膜之內葉。但由於細胞經歷細胞凋亡，故PS重新分佈且暴露於外膜。亦在許多腫瘤細胞系中觀察

到此重新分佈。*參見*Riedl S等人，*Biochim Biophys Acta*. 1808: 2638-2645 (2011)。TIM3與PS之結合可對於吞噬作用及交叉呈遞至關重要。*參見*Nakayama M等人，*Blood*. 113: 3821-30 (2009)。

研究已顯示TIM3與抑制性受體PD-1之間具有緊密關係。舉例而言，許多腫瘤特異性T細胞表現PD-1及TIM3二者，且已顯示該等T細胞與僅表現PD-1或TIM3之T細胞相比功能障礙更大。*參見*Fourcade J等人，*J Exp Med*. 207: 2175-2186 (2010)。

因此，對於設計新癌症免疫療法及改良傳統癌症免疫療法高度期望靶向TIM3之藥劑及使用該等藥劑之方法。

【發明內容】

本文提供特異性結合TIM3且具有合意之功能性質之經分離抗體，例如單株抗體、具體而言人類(例如單株)抗體。該等性質包括(例如)高親和力結合至人類TIM3、結合至猴TIM3 (例如，食蟹猴TIM3)及在(例如)帶有腫瘤或帶有病毒(病毒感染)之個體中刺激免疫反應(例如抗原特異性T細胞反應)及檢測試樣中之TIM3蛋白之能力。

在一個態樣中，結合至TIM3之經分離抗體或其抗原結合部分展現以下性質中之至少一者：

(a) 結合至可溶性及/或膜結合之人類TIM3；

(b) 結合至可溶性及/或膜結合之食蟹猴TIM3；

(c) 誘導或刺激免疫反應；

(d) 誘導或刺激T細胞活化，例如Th1細胞活化(如例如藉由增強之細胞介素分泌及/或增殖所證明)；

(e) 在例如(例如)實例中所述之共培養分析中誘導或刺激T細胞增殖

(例如，CD4+、CD8+ T細胞、Th1細胞或TIL)；

(f) 誘導或刺激由T細胞(例如Th1細胞或腫瘤浸潤淋巴球(TIL) (例如來自人類腎、肺、胰臟或乳癌腫瘤之TIL))之IFN-γ產生，如(例如)實例中所述之分析中所測定；

(g) 阻斷或抑制人類TIM3與PtdSer之結合，如(例如)實例中所述之分析中所測定；

(h) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(i) 結合至人類TIM3細胞外結構域(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；或(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)；

(j)與本文所述結合至TIM3之抗體(例如，13A3、3G4、17C3、17C8、9F6或者TIM3.2至TIM3.18中之任一者)競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述之分析中所測定；

(k) 結合至人類TIM3，但不結合至具有以下胺基酸殘基中之一或多者之胺基酸取代的人類TIM3：L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120，如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20)；

(l) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由HDX-MS所測定；

(m) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺

基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學所測定；及/或

(n)與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分刺激抗腫瘤免疫反應，例如抗原特異性T細胞反應。在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分增加表現TIM3之T細胞中之細胞介素產生及/或增加T細胞增殖。在一些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分不結合至Fc受體。

在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分以如藉由Biacore量測之10 nM或更小之K_D結合至可溶性人類TIM3，以如藉由Scatchard量測之1 nM或更小之K_D結合至膜結合之人類TIM3，以如藉由Biacore量測之100 nM或更小之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3，以如藉由流式細胞術量測之1 μg/mL或更小之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3，以如藉由流式細胞術量測之0.1 μg/mL或更小之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3，以如藉由流式細胞術量測之1 μg/mL或更小之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3，以如藉由Scatchard量測之1 nM或更小之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM-3。

本文提供經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中重鏈CDR3包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ

ID NO: 128及SEQ ID NO: 129。

在某些實施例中，重鏈CDR1包含X1、X2、X3、X4、Y、X5及X6，且其中X1係S或不存在，X2係R或不存在，X3係S、R或D，X4係Y或H，X5係W或M，且X6係G、N、S或H。在其他實施例中，重鏈CDR1包含X1、Y、Y、M及X2，且其中X1係S或D且X2係H或S。在一些實施例中，重鏈CDR1包含R、X1、Y、W及X2，且其中X1係H或Y且X2係N或S。

在一個實施例中，重鏈CDR2包含X1、I、X2、X3、X4、G、X5、X6、X7、X8、Y、X9、X10、X11、X12、X13及X14，且其中X1係S、Y、I或F，X2係Y、H、N或S，X3係Y、P、G、T或S，X4係S、T、R或G，X5係F、S或D，X6係S、T或I，X7係I或不存在，X8係Y、N或I，X9係N、Q、S或A，X10係P、S、Q或D，X11係S或K，X12係L、F或V，X13係K或Q且X14係S或G。在另一實施例中，重鏈CDR2包含Y、I、H、Y、X1、G、S、T、N、Y、N、X2、S、L、K及S，且其中X1係S或T且X2係S或P。在一些實施例中，重鏈CDR2包含F、I、S、X1、X2、G、S、X3、I、Y、Y、A、D、S、V、K及G，且其中X1係G、T或S，X2係G或S且X3係T或I。在其他實施例中，重鏈CDR2包含I、I、N、P、R、G、D、S、I、I、Y、A、Q、K、F、Q及G。

在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分包括包含SEQ ID NO: 64或SEQ ID NO: 65之輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO: 66或SEQ ID NO: 67之輕鏈CDR2、及/或包含SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70或SEQ ID NO: 71之輕鏈CDR3。

本文提供經分離抗體或其抗原結合部分，其結合人類TIM3且包含重

鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中

(a) 重鏈CDR1選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42；SEQ ID NO: 43；SEQ ID NO: 44；及SEQ ID NO: 45；

(b) 重鏈CDR2選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47；SEQ ID NO: 48；SEQ ID NO: 49；SEQ ID NO: 50；SEQ ID NO: 51；SEQ ID NO: 52；SEQ ID NO: 122；SEQ ID NO: 123；SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 125；

(c) 重鏈CDR3選自由以下組成之群： SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54；SEQ ID NO: 55；SEQ ID NO: 56；SEQ ID NO: 57；SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 59；SEQ ID NO: 126；SEQ ID NO: 127；SEQ ID NO:128及SEQ ID NO: 129；

(d) 輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 64或SEQ ID NO: 65；

(e) 輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 66或SEQ ID NO: 67；且

(f) 輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70或SEQ ID NO: 71。

本文提供結合至人類TIM3且包含以下之經分離抗體或其抗原結合部分：

(a1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a3) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、123、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a4) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、124、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a5) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、126，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a6) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、127，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a7) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、128，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a8) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、129，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a9) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、128，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a10) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、126，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO:

64、66、68；

(b1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、47、54，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(b2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、125、54，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(c) 分別包含SEQ ID NO: 43、48及55之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(d) 分別包含SEQ ID NO: 44、49及56之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(e) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(f) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及71之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(g) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 65、67及70之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(h) 分別包含SEQ ID NO: 45、51及58之重鏈CDR1、CDR2及CDR3

序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(i) 分別包含SEQ ID NO: 45、52及59之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

本文提供經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且包含重鏈及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 34、35、36、37、38、39、40、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121及364組成之群之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列，及/或其中輕鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 60、61、62及63組成之群之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列。

本文提供經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且與包含VH及VL之參考抗體交叉競爭與人類TIM3之結合，其中VH及VL選自由以下組成之群：

(a) 包含SEQ ID NO: 34中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(b) 包含SEQ ID NO: 35中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(c) 包含SEQ ID NO: 36中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(d) 包含SEQ ID NO: 37中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(e) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(f) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 62中所述之胺基酸序列之VL；

(g) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(h) 包含SEQ ID NO: 39中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(i) 包含SEQ ID NO: 40中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(j) 分別包含SEQ ID NO: 121中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(k) 分別包含SEQ ID NO: 120中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(l) 分別包含SEQ ID NO: 112中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(m) 分別包含SEQ ID NO: 113中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(n) 分別包含SEQ ID NO: 114中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(o) 分別包含SEQ ID NO: 115中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ

ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(p) 分別包含SEQ ID NO: 116中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(q) 分別包含SEQ ID NO: 117中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(r) 分別包含SEQ ID NO: 118中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(s) 分別包含SEQ ID NO: 119中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；及

(t) 分別包含SEQ ID NO: 364中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

在一個實施例中，經分離抗TIM3抗體或其抗原結合部分在與參考抗體相同之表位結合至TIM3。

在其他實施例中，經分離抗TIM3抗體或其抗原結合部分包含選自由以下組成之群之VH及VL：

(a) 包含SEQ ID NO: 34中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(b) 包含SEQ ID NO: 35中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(c) 包含SEQ ID NO: 36中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(d) 包含SEQ ID NO: 37中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(e) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(f) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 62中所述之胺基酸序列之VL；

(g) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(h) 包含SEQ ID NO: 39中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(i) 包含SEQ ID NO: 40中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(j) 分別包含SEQ ID NO: 121中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(k) 分別包含SEQ ID NO: 120中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(l) 分別包含SEQ ID NO: 112中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(m) 分別包含SEQ ID NO: 113中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(n) 分別包含SEQ ID NO: 114中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(o) 分別包含SEQ ID NO: 115中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(p) 分別包含SEQ ID NO: 116中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ

ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(q) 分別包含SEQ ID NO: 117中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(r) 分別包含SEQ ID NO: 118中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(s) 分別包含SEQ ID NO: 119中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；及

(t) 分別包含SEQ ID NO: 364中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其變體。在一些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分包含無效應物之IgG1 Fc，其包含以下突變：L234A、L235E、G237A及視情況A330S及P331S。在其他實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分包括包含選自由SEQ ID NO: 130-133組成之群之胺基酸序列的重鏈恆定區。在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分係人類或人類化抗體。

在某些實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分特異性結合至人類TIM3且包含

(a1) 分別包含SEQ ID NO: 301 (或302)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a2) 分別包含SEQ ID NO: 1 (或8)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a3) 分別包含SEQ ID NO: 15 (或22)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a4) 分別包含SEQ ID NO: 303 (或304)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a5) 分別包含SEQ ID NO: 72 (或82)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a6) 分別包含SEQ ID NO: 92 (或102)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a7) 分別包含SEQ ID NO: 305 (或306)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a8) 分別包含SEQ ID NO: 73 (或83)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a9) 分別包含SEQ ID NO: 93 (或103)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a10) 分別包含SEQ ID NO: 307 (或308)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a11) 分別包含SEQ ID NO: 74 (或84)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a12) 分別包含SEQ ID NO: 94 (或104)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a13) 分別包含SEQ ID NO: 309 (或310)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a14) 分別包含SEQ ID NO: 75 (或85)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a15) 分別包含SEQ ID NO: 95 (或105)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a16) 分別包含SEQ ID NO: 311 (或312)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a17) 分別包含SEQ ID NO: 76 (或86)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a18) 分別包含SEQ ID NO: 96 (或106)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a19) 分別包含SEQ ID NO: 313 (或314)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a20) 分別包含SEQ ID NO: 77 (或87)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a21) 分別包含SEQ ID NO: 97 (或107)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a22) 分別包含SEQ ID NO: 315 (或316)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a23) 分別包含SEQ ID NO: 78 (或88)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a24) 分別包含SEQ ID NO: 98 (或108)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a25) 分別包含SEQ ID NO: 317 (或318)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a26) 分別包含SEQ ID NO: 79 (或89)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a27) 分別包含SEQ ID NO: 99 (或109)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a28) 分別包含SEQ ID NO: 319 (或320)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a29) 分別包含SEQ ID NO: 349 (或350)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a30) 分別包含SEQ ID NO: 351 (或352)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a31) 分別包含SEQ ID NO: 353 (或354)及29之重鏈及輕鏈序列；

(b1) 分別包含SEQ ID NO: 321 (或322)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b2) 分別包含SEQ ID NO: 2 (或9)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b3) 分別包含SEQ ID NO: 16 (或23)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b4) 分別包含SEQ ID NO: 323 (或324)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b5) 分別包含SEQ ID NO: 80 (或90)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b6) 分別包含SEQ ID NO: 100 (或110)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b7) 分別包含SEQ ID NO: 325 (或326)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c1) 分別包含SEQ ID NO: 327 (或328)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c2) 分別包含SEQ ID NO: 3 (或10)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c3) 分別包含SEQ ID NO: 17 (或24)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c4) 分別包含SEQ ID NO: 329 (或330)及30之重鏈及輕鏈序列；

(d1) 分別包含SEQ ID NO: 331 (或332)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d2) 分別包含SEQ ID NO: 4 (或11)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d3) 分別包含SEQ ID NO: 18 (或25)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d4) 分別包含SEQ ID NO: 333 (或334)及29之重鏈及輕鏈序列；

(e11) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及32之重鏈及輕鏈序列；

(e12) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e13) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e2) 分別包含SEQ ID NO: 5 (或12)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e3) 分別包含SEQ ID NO: 19 (或26)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e4) 分別包含SEQ ID NO: 337 (或338)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e5) 分別包含SEQ ID NO: 81 (或91)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e6) 分別包含SEQ ID NO: 101 (或111)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e7) 分別包含SEQ ID NO: 339 (或340)及33之重鏈及輕鏈序列；

(f1) 分別包含SEQ ID NO: 341 (或342)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f2) 分別包含SEQ ID NO: 6 (或13)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f3) 分別包含SEQ ID NO: 20 (或27)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f4) 分別包含SEQ ID NO: 343 (或344)及29之重鏈及輕鏈序列；

(g1) 分別包含SEQ ID NO: 345 (或346)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g2) 分別包含SEQ ID NO: 7 (或14)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g3) 分別包含SEQ ID NO: 21 (或28)及30之重鏈及輕鏈序列；或

(g4) 分別包含SEQ ID NO: 347 (或348)及30之重鏈及輕鏈序列。

在其他實施例中，抗TIM3抗體或其抗原結合部分具有以下性質中之一或多者：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類

TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如)20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、

S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS

所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

本文提供包含連接至具有第二結合特異性之分子之抗TIM3抗體的雙特異性分子。

本文提供編碼抗TIM3抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈可變區之核酸、包含核酸分子之表現載體及經表現載體轉變之細胞。

本文提供包含連接至藥劑之本文所述抗TIM3抗體的免疫偶聯物。

本文提供包含本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物及載劑的組合物。本文亦提供包含本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物及使用說明書之套組。

本文提供製備抗TIM3抗體或其抗原結合部分之方法，其包含使抗TIM3抗體或其抗原結合部分在細胞中表現及自細胞分離該抗體或其抗原結合部分。

本文提供刺激抗原特異性T細胞反應之方法，其包含使T細胞與本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物接觸，使得刺激抗原特異性T細胞反應(例如，藉由抑制TIM3對細胞(例如T細胞)之副作用)。

本文提供活化或共刺激T細胞(例如效應物T細胞(例如，Th1細胞))之方法，其包含使細胞(例如效應物T細胞)與本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物及CD3接觸，其中活化或共刺激效應物T細胞(例如，藉由抑制TIM3對細胞(例如T細胞)之副作用)。

本文提供增加T細胞(例如Th1細胞或TIL)中之IFN-γ產生及/或該T細胞之增殖之方法，其包含使T細胞與有效量之本文所述抗TIM3抗體或其抗

原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物接觸。

本文提供增加個體之T細胞中之IFN-γ產生的方法，其包含向個體投與有效量之本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物以增加自T細胞之IFN-γ產生。

本文提供刺激個體之TIL活性之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分，使得TIL增殖或分泌細胞介素，例如IFN-γ。

本文提供刺激個體之NK細胞(例如，藉由增加NK細胞細胞毒性活性)及/或巨噬細胞或其他抗原呈遞細胞之方法，其包含向個體投與有效量之本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物。舉例而言，本文所述抗TIM3抗體可增加由與TIM3抗體接觸之抗原呈遞細胞之IL-12分泌。

本文提供刺激個體之免疫反應之方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，使得刺激個體之免疫反應。在某些實施例中，個體具有腫瘤且刺激抵抗腫瘤之免疫反應。

本文提供抑制個體中腫瘤生長或減小腫瘤大小之方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，使得抑制個體中之腫瘤生長。

本文提供藉由(例如)免疫療法治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物以治療癌症。在某些實施例中，癌症選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、子宮/子宮頸癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、食道

癌、胃腸癌、胰臟癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎癌、頭頸癌、肺癌、胃癌、生殖細胞癌、骨癌、肝癌、甲狀腺癌、皮膚癌、中樞神經系統贅瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤、病毒相關之癌症及其任一組合。在一些實施例中，癌症係轉移性癌症、難治性癌症或復發性癌症。在一些實施例中，癌症係冷腫瘤。

在某些實施例中，本文所述方法進一步包含一或多種額外治療劑與抗TIM3抗體，例如抗PD-1抗體、抗LAG-3抗體、抗CTLA-4抗體、抗GITR抗體及/或抗PD-L1抗體。

本文提供檢測試樣中TIM3蛋白之存在之方法，其包含在容許在抗體或其抗原結合部分與TIM3之間形成複合物之條件下使試樣與抗TIM3抗體或其抗原結合部分接觸及檢測複合物之形成。

實施例

實施例1. 一種經分離抗體(例如，人類抗體)或其抗原結合部分，其結合至人類含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白-結構域-3 (TIM3)，其中該抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中

(a) 該重鏈CDR1選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42；SEQ ID NO: 43；SEQ ID NO: 44；及SEQ ID NO: 45；

(b) 該重鏈CDR2選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47；SEQ ID NO: 48；SEQ ID NO: 49；SEQ ID NO: 50；SEQ ID NO: 51；SEQ ID NO: 52；SEQ ID NO: 122；SEQ ID NO: 123；SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 125；

(c) 該重鏈CDR3選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 53、SEQ ID

NO: 54；SEQ ID NO: 55；SEQ ID NO: 56；SEQ ID NO: 57；SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 59；SEQ ID NO: 126；SEQ ID NO: 127；SEQ ID NO:128及SEQ ID NO: 129；

(d) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 64或SEQ ID NO: 65；

(e) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 66或SEQ ID NO: 67；且

(f) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70或SEQ ID NO: 71。

實施例2. 一種經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且包含：

(a1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a3) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、123、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a4) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、124、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a5) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、126，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO:

64、66、68；

(a6) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、127，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a7) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、128，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a8) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、129，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a9) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、128，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a10) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、126，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(b1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、47、54，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(b2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、125、54，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(c) 分別包含SEQ ID NO: 43、48及55之重鏈CDR1、CDR2及CDR3

序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(d) 分別包含SEQ ID NO: 44、49及56之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(e) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(f) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及71之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(g1) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 65、67及70之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(g2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、71；

(g3) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(h) 分別包含SEQ ID NO: 45、51及58之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(i) 分別包含SEQ ID NO: 45、52及59之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

實施例3. 如實施例1或2之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 34、35、36、37、38、39、40、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121及364組成之群之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列及/或該輕鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 60、61、62及63組成之群之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列。

實施例4. 如實施例1至3中任一實施例之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包括包含以下突變之無效應物之IgG1 Fc：L234A、L235E、G237A及視情況A330S及P331S。

實施例5. 如前述實施例中任一實施例之抗體或其抗原結合部分，其包括包含選自由SEQ ID NO: 263-266組成之群之胺基酸序列之重鏈恆定區。

實施例6. 如前述實施例中任一實施例之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分係人類或人類化抗體。

實施例7. 如實施例1至6中任一實施例之抗體，其中該抗體包含：

(a1) 分別包含SEQ ID NO: 301 (或302)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a2) 分別包含SEQ ID NO: 1 (或8)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a3) 分別包含SEQ ID NO: 15 (或22)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a4) 分別包含SEQ ID NO: 303 (或304)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a5) 分別包含SEQ ID NO: 72 (或82)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a6) 分別包含SEQ ID NO: 92 (或102)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a7) 分別包含SEQ ID NO: 305 (或306)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a8) 分別包含SEQ ID NO: 73 (或83)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a9) 分別包含SEQ ID NO: 93 (或103)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a10) 分別包含SEQ ID NO: 307 (或308)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a11) 分別包含SEQ ID NO: 74 (或84)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a12) 分別包含SEQ ID NO: 94 (或104)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a13) 分別包含SEQ ID NO: 309 (或310)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a14) 分別包含SEQ ID NO: 75 (或85)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a15) 分別包含SEQ ID NO: 95 (或105)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a16) 分別包含SEQ ID NO: 311 (或312)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a17) 分別包含SEQ ID NO: 76 (或86)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a18) 分別包含SEQ ID NO: 96 (或106)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a19) 分別包含SEQ ID NO: 313 (或314)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a20) 分別包含SEQ ID NO: 77 (或87)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a21) 分別包含SEQ ID NO: 97 (或107)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a22) 分別包含SEQ ID NO: 315 (或316)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a23) 分別包含SEQ ID NO: 78 (或88)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a24) 分別包含SEQ ID NO: 98 (或108)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a25) 分別包含SEQ ID NO: 317 (或318)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a26) 分別包含SEQ ID NO: 79 (或89)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a27) 分別包含SEQ ID NO: 99 (或109)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a28) 分別包含SEQ ID NO: 319 (或320)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a29) 分別包含SEQ ID NO: 349 (或350)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a30) 分別包含SEQ ID NO: 351 (或352)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a31) 分別包含SEQ ID NO: 353 (或354)及29之重鏈及輕鏈序列；

(b1) 分別包含SEQ ID NO: 321 (或322)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b2) 分別包含SEQ ID NO: 2 (或9)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b3) 分別包含SEQ ID NO: 16 (或23)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b4) 分別包含SEQ ID NO: 323 (或324)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b5) 分別包含SEQ ID NO: 80 (或90)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b6) 分別包含SEQ ID NO: 100 (或110)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b7) 分別包含SEQ ID NO: 325 (或326)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c1) 分別包含SEQ ID NO: 327 (或328)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c2) 分別包含SEQ ID NO: 3 (或10)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c3) 分別包含SEQ ID NO: 17 (或24)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c4) 分別包含SEQ ID NO: 329 (或330)及30之重鏈及輕鏈序列；

(d1) 分別包含SEQ ID NO: 331 (或332)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d2) 分別包含SEQ ID NO: 4 (或11)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d3) 分別包含SEQ ID NO: 18 (或25)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d4) 分別包含SEQ ID NO: 333 (或334)及29之重鏈及輕鏈序列；

(e1.1) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及32之重鏈及輕鏈序列；

(e1.2) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e1.3) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及31之重鏈及輕鏈序列；

(e2) 分別包含SEQ ID NO: 5 (或12)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e3) 分別包含SEQ ID NO: 19 (或26)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e4) 分別包含SEQ ID NO: 337 (或338)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e5) 分別包含SEQ ID NO: 81 (或91)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e6) 分別包含SEQ ID NO: 101 (或111)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e7) 分別包含SEQ ID NO: 339 (或340)及33之重鏈及輕鏈序列；

(f1) 分別包含SEQ ID NO: 341 (或342)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f2) 分別包含SEQ ID NO: 6 (或13)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f3) 分別包含SEQ ID NO: 20 (或27)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f4) 分別包含SEQ ID NO: 343 (或344)及29之重鏈及輕鏈序列；

(g1) 分別包含SEQ ID NO: 345 (或346)及29之重鏈及輕鏈序列；

(g2) 分別包含SEQ ID NO: 7 (或43)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g3) 分別包含SEQ ID NO: 21 (或28)及30之重鏈及輕鏈序列；或

(g4) 分別包含SEQ ID NO: 347 (或348)及30之重鏈及輕鏈序列；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

實施例8. 如實施例1至7中任一實施例之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分具有以下性質中之一或多者：

(1) 以如(例如)藉由Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之KD結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之KD結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，

0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC50結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由Scatchard分析量測之(例如) 1nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之KD結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC50結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由Scatchard分析量測之(例如) 1nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之KD結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖；

(8) 在混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120中之一或多者經另一胺基酸取代；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合。

實施例9. 一種雙特異性分子，其包含連接至具有第二結合特異性之分子之如前述實施例中任一實施例之抗體。

實施例10. 一種核酸，其編碼如實施例1至8中任一實施例之抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈可變區。

實施例11. 一種經如實施例10之核酸轉變之細胞。

實施例12. 一種免疫偶聯物，其包含連接至試劑之如實施例1至8中任一實施例之抗體。

實施例13. 一種組合物，其包含如實施例1至9及12中任一實施例之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物以及載劑。

實施例14. 一種套組，其包含如實施例1至9及12中任一實施例之抗體或其抗原結合部分、或雙特異性分子或免疫偶聯物以及使用說明書。

實施例15. 一種刺激、增加或調節有需要之個體之免疫反應或用於治療有需要之個體之癌症之方法，其包含投與如實施例1至9及12中任一實施例之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，在投與後，其中刺激抗原特異性T細胞反應，其中活化或共刺激效應物T細胞，其中增加T細胞中之IFN-γ產生，其中增加T細胞之數目，其中刺激TIL活性，其中減小該個體之腫瘤之大小，其中抑制該個體之腫瘤生長。

自以下詳細說明及實例(其應理解為不具有限制性)將明瞭本發明之其他特徵及優點。

【圖式簡單說明】

圖1A顯示抗TIM3單株抗體13A3之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 167)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 34)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 41)、CDR2 (SEQ ID NO: 46)及CDR3 (SEQ ID NO: 53)，且指示V、D及J種系來源。

圖1B顯示抗TIM3單株抗體13A3之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序

列(SEQ ID NO: 193)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 60)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 68)，且指示V及J種系來源。

圖1C顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 274及269)之抗TIM3單株抗體13A3之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 167)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 34)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 273及268)之抗TIM3單株抗體13A3之輕鏈VL區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 193)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 60)。

圖2A顯示抗TIM3單株抗體8B9之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 168)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 35)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 42)、CDR2 (SEQ ID NO: 47)及CDR3 (SEQ ID NO: 54)，且指示V、D及J種系來源。

圖2B顯示抗TIM3單株抗體8B9之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 69)，且指示V及J種系來源。

圖2C顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 274及269)之抗TIM3單株抗體8B9之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 168)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 35)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 273及268)之抗TIM3單株抗體8B9之輕鏈VL區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。

圖3A顯示抗TIM3單株抗體8C4之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 169)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 36)。描繪CDR1 (SEQ ID

NO: 43)、CDR2 (SEQ ID NO: 48)及CDR3 (SEQ ID NO: 55)，且指示V、D及J種系來源。

圖3B顯示抗TIM3單株抗體8C4之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 69)，且指示V及J種系來源。

圖3C顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 274及269)之抗TIM3單株抗體8C4之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 169)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 36)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 273及268)之抗TIM3單株抗體8C4之輕鏈VL區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。

圖4A顯示抗TIM3單株抗體17C3之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 170)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 37)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 44)、CDR2 (SEQ ID NO: 49)及CDR3 (SEQ ID NO: 56)，且指示V、D及J種系來源。

圖4B顯示抗TIM3單株抗體17C3之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 193)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 60)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 68)，且指示V及J種系來源。

圖4C顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 272及267)之抗TIM3單株抗體17C3之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 170)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 37)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 273及268)之抗TIM3單株抗體17C3之輕鏈VL區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 193)及胺基

酸序列(SEQ ID NO: 60)。

圖5A顯示抗TIM3單株抗體9F6之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 171)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 38)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 45)、CDR2 (SEQ ID NO: 50)及CDR3 (SEQ ID NO: 57)，且指示V、D及J種系來源。

圖5B顯示抗TIM3單株抗體9F6之VK1之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 195)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 62)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 65)、CDR2 (SEQ ID NO: 67)及CDR3 (SEQ ID NO: 70)，且指示V及J種系來源。

圖5C顯示抗TIM3單株抗體9F6之VK2之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 196)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 63)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 71)，且指示V及J種系來源。

圖5D顯示抗TIM3單株抗體9F6之VK3之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 69)，且指示V及J種系來源。

圖5E顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 275及270)之抗TIM3單株抗體9F6之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 171)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 38)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 276及271)之抗TIM3單株抗體9F6之VK1、VK2及VK3之輕鏈VL區的核苷酸序列(分別SEQ ID NO: 195、196及194)及胺基酸序列(分別SEQ ID NO: 62、63及61)。

圖6A顯示抗TIM3單株抗體3G4之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列

(SEQ ID NO: 172)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 39)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 45)、CDR2 (SEQ ID NO: 51)及CDR3 (SEQ ID NO: 58)，且指示V、D及J種系來源。

圖6B顯示抗TIM3單株抗體3G4之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 193)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 60)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 68)，且指示V及J種系來源。

圖6C顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 275及270)之抗TIM3單株抗體3G4之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 172)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 39)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 273及268)之抗TIM3單株抗體3G4之輕鏈VL區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 193)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 60)。

圖7A顯示抗TIM3單株抗體17C8之成熟重鏈可變(VH)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 173)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 40)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 45)、CDR2 (SEQ ID NO: 52)及CDR3 (SEQ ID NO: 59)，且指示V、D及J種系來源。

圖7B顯示抗TIM3單株抗體17C8之成熟輕鏈可變(VL)區之核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。描繪CDR1 (SEQ ID NO: 64)、CDR2 (SEQ ID NO: 66)及CDR3 (SEQ ID NO: 69)，且指示V及J種系來源。

圖7C顯示具有信號序列(分別SEQ ID NO: 275及270)之抗TIM3單株抗體17C8之重鏈VH區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 173)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 40)，及具有信號序列(分別SEQ ID NO: 273及268)之抗

TIM3單株抗體17C8之輕鏈VL區的核苷酸序列(SEQ ID NO: 194)及胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)。

圖8A顯示單株抗體13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之重鏈可變(VH)區之序列比對。互補決定區(CDR)加框。

圖8B列舉抗體之VH區、每一CDR及其突變體之SEQ ID NO。

圖9A顯示單株抗體13A3、8B9、8C4、17C3、9F6_VK1、9F6_VK2、9F6_VK3、3G4及17C8之輕鏈可變(VL)區之序列比對。互補決定區(CDR)加框。

圖9B列示抗體之VL區及每一CDR之SEQ ID NO。

圖10顯示單株抗體TIM3.5 (13A3)及其實例性變體TIM3.13 (D101E)、TIM3.14 (P102V)、TIM3.15 (P102Y)、TIM3.16 (P102L)、TIM3.17 (N60Q/P102Y)、TIM3.18 (N60Q/D101E)、TIM3.10 (N60Q)、TIM3.11 (N60S)及TIM3.12 (N60A)之成熟全長重鏈(HC)之序列比對。重鏈中之每一者之VH區加下劃線。

圖11顯示單株抗體9F6及其實例性變體TIM3.7 (A108T)之成熟全長HC之序列比對。每一重鏈之VH區加下劃線。

圖12顯示單株8B9及其實例性變體TIM3.8 (S61P)之成熟全長HC之序列比對。每一重鏈之VH區加下劃線。

圖13列示雜交瘤衍生之抗體(13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8)及重組體(TIM3.2-TIM3.18)抗人類TIM3抗體之全長重鏈及輕鏈、可變區及CDR之SEQ ID NO。亦指示重鏈及輕鏈之同型。「H.n.」係指雜交瘤名稱。圖13中提及之重鏈及輕鏈可源自其元件，例如本文揭示之可變及恆定區。若SEQ ID NO未在表之第二或第三頁上之給定欄中出

現，則提供於其之前一頁或該前一頁之前一頁中之該欄中。

圖14A-14B顯示抗TIM3抗體與人類TIM-3轉染之CHO細胞(圖14A)及活化人類T細胞(圖14B)之結合曲線及EC_{50}。

圖15A-15B顯示抗TIM3抗體與食蟹猴TIM3轉染之CHO細胞系(圖15A)及活化食蟹猴T細胞(圖15B)之結合曲線及EC_{50}。

圖16顯示在促進自腎細胞癌(RCC)中之腫瘤浸潤白血球(TIL)之IFN-γ產生中的抗TIM3活性(不同抗體濃度下)。每一抗體之8個條代表不同濃度之抗體，如所指示。

圖17A-17B顯示在促進自肺癌TIL之IFN-γ產生中之抗TIM3活性(不同抗體濃度下) (圖17A，IFN-γ ELISA；圖17B，細胞內IFN-γ染色)。在圖17A中，每一抗體之個別條代表不同濃度之抗體，如所指示。在圖17B中，上圖顯示$CD4^+$細胞且下圖顯示$CD8^+$細胞。利用8B9量測TIM3之含量(x-軸)。

圖18顯示在CHO-OKT3細胞存在下促進自分離自各種組織之TIL之IFN-γ分泌中的抗TIM-3抗體(即，抗體13A3及3G4)。

圖19顯示活化人類T細胞上之TIM-3抗體之抗TIM-3交叉阻斷。

圖20顯示抗TIM3單株抗體13A3、3G4、17C3及8B9與人類TIM3之結合所必需之胺基酸殘基。信號序列及跨膜結構域加下劃線。

圖21A-21B顯示某些抗TIM3抗體阻斷人類TIM3與PS-脂質體之間之相互作用。圖21A顯示磷酯醯絲胺酸(PS)-hTIM3 「串聯」阻斷分析之示意圖。圖21B顯示由某些抗TIM3抗體之hTIM3-Fc與PS-脂質體之結合的阻斷，如經由圖21A中所示之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測。

圖22顯示各種抗TIM3抗體(例如，TIM3.5、TIM3.4、TIM3.2、

TIM3.9、9F6、TIM3.8及TIM3.6)之功能活性之概述。提供結合分析、T細胞分析、TIL分析及PS-TIM3阻斷分析之數據。

圖23提供具有由SEQ ID編號代表之序列之說明之所有SEQ ID編號的清單。

圖24A-24B顯示CT26結腸直腸腫瘤小鼠模型中抗PD1及抗TIM3抗體之組合投與之抗腫瘤活性。圖24A顯示經以下物質處理之小鼠(n=10/組)中腫瘤植入後不同時間點之腫瘤體積：(i) 對照IgG (左上圖)，(ii) 單獨RMT3-23抗TIM3抗體(右上圖)，(iii) 單獨RMP1-14抗PD1抗體(左下圖)，及(iv) RMT3-23抗TIM3與RMP1-14抗PD1抗體之組合(右下圖)。圖24B顯示經以下物質處理之小鼠中隨時間(腫瘤植入後之天數)變化之平均腫瘤體積：(i) 單獨RMT3-23抗TIM3抗體，(ii) 單獨AbM抗TIM3抗體，(iii) 單獨RMP1-14抗PD1抗體，(iv) RMT3-23抗TIM3與RMP1-14抗PD1抗體之組合，(v) Ab M抗TIM3與RMP1-14抗PD1抗體之組合，及(vi) 同型對照抗體。

圖25顯示用於使用氫/氘交換質譜(HDX-MS)定位抗TIM3抗體(13A3及3G4)之表位的hTIM-3之常見肽之清單。每一條指示消化性肽。加圓圈之殘基(即，N99、T145及N172)指示醣基化位點。

圖26顯示使用HDX-MX鑑別之抗TIM3抗體(13A3及3G4)之人類TIM-3結合區。上圖顯示13A3抗TIM3抗體之結合區。下圖顯示3G4抗TIM3抗體之結合區。

圖27A-27B顯示TIM3.18.IgG1.3與異常表現人類或食蟹猴TIM3之CHO細胞之Scatchard分析的結果。圖27A顯示^{125}I-TIM3 Ab標準曲線。圖27B顯示結合至表現人類(左圖)及食蟹猴(右圖) TIM3之CHO細胞之

TIM3.18.IgG1.3抗體的量。

圖28顯示TIM3.18.IgG1.3與來自兩個供體(左圖及右圖)之活化Th1細胞之Scatchard分析的結果。

圖29A及29B顯示在極化Th1/經輻照CHO-OKT3共培養分析中，TIM3.18.IgG1.3及TIM3.18.IgG1.3 Fab增強Th1 T細胞之增殖。圖29A顯示利用不同濃度之TIM3.18.IgG1.3、13A3（「13A3-g4」)或無抗體或利用同型對照抗體(hIgG1.1及hIgG4)觀察之Th1細胞增殖。圖29B顯示利用不同濃度之TIM3.18.IgG1.3 Fab或無抗體或利用同型對照抗體IgG1.3觀察之Th1細胞增殖。

圖30顯示在與尼沃魯單抗(nivolumab)組合之極化Th1/經輻照CHO-OKT3-PD-L1共培養分析中，抗TIM3抗體TIM3.18.IgG1.3增強Th1 T細胞之增殖。

圖31顯示抗TIM3抗體TIM3.18.IgG1.3增強經輻照CHO-OKT3細胞刺激之腎細胞癌腫瘤浸潤淋巴球(TIL)之干擾素-γ分泌。

圖32顯示抗TIM3抗體TIM3.18.IgG1.3增強經輻照CHO-OKT3細胞刺激之乳癌TIL之干擾素-γ分泌。

圖33顯示用於AlloMLR (混合淋巴球反應)分析中之M0巨噬細胞上之CD163、CD206及TIM3表現，其結果示於圖34中。

圖34顯示在抗TIM3抗體TIM3.18.IgG1.3、同型對照存在下或在不存在抗體下執行之AlloMLR分析中之細胞之增殖。

圖35係TIM3:TIM3.18 Fab複合物之結構之帶狀圖，如藉由結晶學所測定。Fab片段係以淺灰色顯示且TIM3係以深灰色顯示。

圖36顯示TIM3:TIM3.18 Fab複合物之結構，如藉由結晶學所測定。

Fab片段顯示為帶狀圖。TIM3係以白色表面表示來顯示，其中Fab接觸殘基係以深灰色繪示。

圖37係用於量測由抗TIM3抗體之潛在內化之分析之圖。

圖38顯示抗TIM3抗體13A3 (左下圖)及其某些變體(D101E -左上圖；N60Q - 右上圖)不觸發受體(即，TIM3)介導之內化。

圖39A及39B顯示繪示抗TIM3抗體13A3 (圖39A)及3G4 (圖39B)之表位之帶狀圖。每一抗體之表位之胺基酸序列提供於下文帶狀圖中。不同圖案鑑別對應於特異性表位之抗TIM3抗體之特異性區。

【實施方式】

相關申請案交叉參考

本申請案主張於2016年7月14日提出申請之美國臨時申請案第62/362,541號及於2017年2月15日提出申請之第62/459,499號之優先權益，該等案件之全文以引用方式併入本文中。

經由EFS-WEB以電子方式提交之序列表參考

與本申請案一起申請之ASCII文本檔案中以電子方式提交之序列表之內容(名稱：3338_052PC02_SeqListing.txt；大小：779,837個字節；及創建日期：2017年7月10日)的全文以引用方式併入本文中。

為更容易地理解本說明，首先定義某些術語。其他定義在整個詳細說明中進行陳述。

應注意，術語「一(a或an)」個實體係指一或多個該實體；例如，「核苷酸序列」理解為表示一或多種核苷酸序列。因此，術語「一(a)」(或「一(an)」)、「一或多個」及「至少一個」在本文中可互換使用。

此外，「及/或」在本文中使用時應理解為具有或無他特徵或組分之兩

個指定特徵或組分中之每一者之具體揭示。因此，如(例如)本文中片語「A及/或B」中所用術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」(單獨)及「B」 (單獨)。同樣，諸如(例如)「A、B及/或C」等片語中所用之術語「及/或」涵蓋以下態樣中之每一者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

應理解，無論本文中在哪里以語言「包含」闡述態樣，亦提供以「由……組成」及/或「基本上由……組成」闡述之其他類似態樣。

除非另外定義，否則本文所用所有技術及科學術語皆具有與熟習本揭示內容所屬領域技術者之通常理解相同之意義。舉例而言，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press；及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 修訂, 2000, Oxford University Press提供熟練人員用於本揭示內容中之許多術語之一般辭典。

單位、前綴及符號係以其國際單位製(Système International de Unites，SI)接受之形式來表示。數字範圍包括界定該範圍之數字。除非另外指示，否則核苷酸序列按5'至3'取向自左至右書寫。胺基酸序列係按胺基至羧基取向自左至右書寫。本文提供之標題並不限制本揭示之各個態樣，該等態樣可參照整體說明書來掌握。因此，下文即將定義之術語係參照說明書全文更全面地定義。

本文所用術語「約」意指大約、大致、左右或在附近。當術語「約」結合一數字範圍使用時，其藉由將邊界延伸至高於及低於所述數值

來修改該範圍。一般而言，術語「約」可修改數值為高於及低於所述值，相差例如10%上或下(較高或較低)。

如本文所用術語「含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白-結構域-3」或「TIM3」係指作為蛋白質之T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域(TIM)家族之成員之受體。TIM3之一級配體包括磷酯醯絲胺酸(TIM3-L)。TIM3亦稱為A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2)、T細胞免疫球蛋白黏蛋白受體3、TIM-3、TIMD3、TIMD-3、腎損傷分子-3、KIM-3及CD366。術語「TIM3」包括TIM3之由細胞天然表現之任何變體或同種型。因此，本文所述抗體可與來自非人類物種之TIM3 (例如食蟹猴TIM3)交叉反應。另一選擇為，該等抗體可對人類TIM3具有特異性且不展現與其他物種之任何交叉反應性。TIM3或其任何變體及同種型可自天然表現其之細胞或組織分離或使用業內所熟知技術及/或本文所述之彼等以重組方式產生。

已鑑別人類TIM3之兩種同種型。同種型1 (登錄號NP_116171; SEQ ID NO: 286)由301個胺基酸組成且代表標準序列。同種型2 (登錄號AAH20843；SEQ ID NO: 287)由142個胺基酸組成且可溶。其無胺基酸殘基143-301，該等殘基編碼TIM3之跨膜結構域、細胞質結構域及細胞外結構域之部分。胺基酸殘基132-142亦不同於上述標準序列。

以下係兩種已知人類TIM3同種型之胺基酸序列。

(A) 人類TIM3同種型1 (登錄號NP_116171；SEQ ID NO: 286；由具有登錄號NM_032782.4之核苷酸序列編碼；SEQ ID NO: 288；圖20)：

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAA
PGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFR
KGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAP

TRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDS
RLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQ
NLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYV
SSRQQPSQPLGCRFAMP

(B) 人類TIM3同種型2 (登錄號AAH20843；SEQ ID NO: 287；由具有登錄號BC020843.1之核苷酸序列編碼；SEQ ID NO: 289)：

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAA
PGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFR
KGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPGEWTFAC
HLYE

同種型1及2之信號序列對應於胺基酸1-21 (加下劃線)。因此，成熟同種型1及2分別由胺基酸22至301或142組成。成熟人類TIM3之細胞外結構域由SEQ ID NO: 286之胺基酸22-202組成且具有胺基酸序列：

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECG
NVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCC
RIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGP
AETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG (SEQ ID
NO: 290)。

食蟹猴TIM3蛋白由以下胺基酸序列(包括信號序列)組成：

MFSHLPFDCVLLLLLLLLTRSSEVEYIAEVGQNAYLPCSYTPAPP
GNLVPVCWGKGACPVFDCSNVVLRTENRDVNDRTSGRYWLKGDFH
KGDVSLTIENVTLADSGVYCCRIQIPGIMNDEKHNLKLVVIKPAKVTP
APTLQRDLTSAFPRMLTTGEHGPAETQTPGSLPDVNLTQIFTLTNELR

DSGATIRTAIYIAAGISAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKTQNLSLISLA NIPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEEDVYEVEEPNEYYCYVSSGQQPSQ PLGCRFAMP (SEQ ID NO: 360)

在一個實施例中，術語「抗體」係指包含由二硫鍵互連之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈之蛋白質。每一重鏈包括重鏈可變區(在本文中縮寫為VH)及重鏈恆定區(在本文中縮寫為CH)。在某些抗體(例如天然IgG抗體)中，重鏈恆定區包括鉸鏈及三個結構域CH1、CH2及CH3。在某些抗體(例如天然IgG抗體)中，每一輕鏈包括輕鏈可變區(在本文中縮寫為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包括一個結構域(本文中縮寫為CL)。VH及VL區可進一步細分成超變區(稱為互補決定區(CDR))及更保守之區(稱為框架區(FR))，二者間雜排列。每一VH及VL由三個CDR及四個FR構成，其自胺基末端至羧基末端按下列順序佈置：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合結構域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子(包括免疫系統之各種細胞(例如效應物細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q))的結合。重鏈可具有C-末端離胺酸或不具有。除非本文中另外指明，否則可變區中之胺基酸係使用Kabat編號系統編號且恆定區中之胺基酸係使用EU系統編號。

在某些實施例中，如本文所用「IgG抗體」(例如人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4抗體)具有天然IgG抗體之結構，即其具有與相同亞類之天然IgG抗體相同數目之重鏈及輕鏈及二硫鍵。舉例而言，抗TIM3 IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體由兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)組成，其中兩條重鏈及輕鏈分別由天然IgG1、IgG2、IgG3及IgG4抗體中出現之相同數目

及位置之二硫橋連接(除非抗體經突變以修飾二硫橋)。

抗體通常以高親和力(由10^{-5} M至10^{-11} M或更小之解離常數(K_D)反映)特異性結合至其同源抗原。通常將大於約10^{-4} M之任何K_D視為指示非特異性結合。如本文所用,「特異性結合」至抗原之抗體係指以高親和力(此意味著K_D為10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、5×10^{-9} M或更小、或介於10^{-8} M與10^{-10} M之間或更小)結合至抗原及實質上一致抗原、但不以高親和力結合至無關抗原的抗體。若抗原展現與給定抗原之高度序列一致性,例如若其展現與給定抗原之序列至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%之序列一致性,則該抗原與給定抗原「實質上一致」。舉例而言,在某些實施例中,特異性結合至人類TIM3之抗體亦可與來自某些靈長類動物物種之TIM3抗原(例如,食蟹猴TIM3)具有交叉反應性,但不可與來自其他物種之TIM3抗原或除TIM3外之抗原交叉反應。

免疫球蛋白可來自普遍已知同型中之任一者,包括但不限於IgA、分泌IgA、IgG及IgM。IgG同型在某些物種中分成亞類:在人類中為IgG1、IgG2、IgG3及IgG4,且在小鼠中為IgG1、IgG2a、IgG2b及IgG3。在某些實施例中,本文所述抗TIM3抗體屬於IgG1亞型。免疫球蛋白(例如IgG1)係以若干異型存在,該等異型在至多多個胺基酸中彼此不同。「抗體」包括(例如)天然及非天然抗體;單株及多株抗體;嵌合及人類化抗體;人類及非人類抗體及全合成抗體。

如本文所用術語抗體之「抗原結合部分」係指抗體之保留特異性結合至抗原(例如人類TIM3)之能力的一或多個片段。已顯示,抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來實施。涵蓋於術語抗體(例如本文所述抗TIM3抗體)之「抗原結合部分」內之結合片段的實例包括(i) Fab片段(來

自木瓜蛋白酶裂解之片段)或類似單價片段，其係由V_L、V_H、LC及CH1結構域組成；(ii) F(ab')2片段(來自木瓜蛋白酶裂解之片段)或類似二價片段，其包含由二硫橋在鉸鏈區連接之兩個Fab片段；(iii) Fd片段，其係由V_H及CH1結構域組成；(iv) Fv片段，其係由抗體之單臂之V_L及V_H結構域組成，(v) dAb片段(Ward等人(1989) Nature 341:544-546)，其係由V_H結構域組成；及(vi) 經分離互補決定區(CDR)，及(vii) 可視情況藉由合成連接體連結之兩個或更多個經分離CDR之組合。此外，儘管Fv片段之兩個結構域(V_L及V_H)係由單獨基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接體連結在一起，該合成連接體使其能夠成為其中V_L及V_H區配對形成單價分子之單一蛋白鏈(稱作單鏈Fv (scFv))；例如，參見Bird等人， (1988) Science 242:423-426及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。此等單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。該等抗體片段係使用彼等熟習此項技術者已知之習用技術獲得，且以與完整抗體相同之方式針對效用篩選片段。抗原結合部分可藉由重組DNA技術或藉由酶或化學裂解完整免疫球蛋白來產生。

「雙特異性」或「雙功能性抗體」係具有兩個不同重鏈/輕鏈對及兩個不同結合位點之人工雜合抗體。雙特異性抗體可藉由多種方法(包括雜交瘤融合或Fab'片段之連接)來產生。參見例如Songsivilai及Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990)；Kostelny等人，*J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)。

如本文所用術語「單株抗體」係指來自實質上同源抗體之群體的抗體，亦即，群體中包含之個別抗體實質上類似且結合相同表位(例如，抗體展示單一結合特異性及親和力)，可在單株抗體產生期間生成之可能之

變體除外，此等變體通常以少量存在。修飾詞「單株」指示抗體之特徵在於自實質上同源之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任一特定方法來產生該抗體。術語「人類單株抗體」係指來自實質上同源抗體群體之抗體，其展示單一結合特異性且具有源自人類種系免疫球蛋白序列之可變及可選恆定區。在一個實施例中，人類單株抗體係由雜交瘤產生，該雜交瘤包括自轉基因非人動物(例如轉基因小鼠)獲得之B細胞，其基因體包含與永生化細胞融合之人類重鏈轉基因及人類輕鏈轉基因。

如本文所用術語「重組人類抗體」包括藉由重組方式製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，例如(a) 自對人類免疫球蛋白基因轉基因或轉染色體之動物(例如小鼠)或自其製備之雜交瘤分離之抗體，(b) 自經轉化以表現該抗體之宿主細胞、例如自轉染瘤分離之抗體，(c) 自重組、組合人類抗體文庫分離之抗體，及(d) 藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離的抗體。該等重組人類抗體包含可變及恆定區，其利用由種系基因編碼之特定人類種系免疫球蛋白序列，但包括在(例如)抗體成熟期間發生之後續重排及突變。如業內所知(例如參見Lonberg (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1117-1125)，可變區含有抗原結合結構域，其係由重排以形成對外來抗原具有特異性之各種基因編碼。除重排之外，可變區可進一步經多個單一胺基酸變化(稱為體細胞突變或超突變)修改以增加抗體對外來抗原之親和力。恆定區將進一步因應抗原而改變(即同型切換)。因此，因應抗原編碼輕鏈及重鏈免疫球蛋白多肽之重排且體細胞突變之核酸分子不可與初始核酸分子具有序列一致性，而是將實質上一致或類似(即，具有至少80%一致性)。

「人類」抗體(HuMAb)係指具有可變區之抗體，其中框架區及CDR

區皆源自人類種系免疫球蛋白序列。另外，若抗體含有恆定區，則恆定區亦係源自人類種系免疫球蛋白序列。本文所述抗TIM3抗體可包括不由人類種系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如，藉由活體外隨機誘變或位點特異性誘變或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，如本文所用術語「人類抗體」並不意欲包括源自另一哺乳動物物種(例如小鼠)種系之CDR序列已移植至人類框架序列上之抗體。術語「人類」抗體與「全人類」抗體係以同義使用。

「人類化」抗體係指非人類抗體之CDR結構域外之一些、大部分或所有胺基酸經源自人類免疫球蛋白之相應胺基酸替代之抗體。在抗體之人類化形式之一個實施例中，CDR結構域外之一些、大部分或所有胺基酸已經來自人類免疫球蛋白之胺基酸替代，而一或多個CDR區內之一些、大部分或所有胺基酸未發生變化。可容許胺基酸之小添加、缺失、插入、取代或修飾，只要其不消除抗體結合特定抗原之能力即可。「人類化」抗體保留類似於原始抗體之抗原特異性之抗原特異性。

「嵌合抗體」係指可變區源自一個物種且恆定區源自另一物種之抗體，例如可變區源自小鼠抗體且恆定區源自人類抗體之抗體。

如本文所使用，「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗體)。

「異型」係指特異性同型組內之天然變體，該等變體之多個胺基酸不同(例如，參見Jefferis等人 (2009) mAbs 1:1)。本文所述抗TIM3抗體可屬於任何同種異型。如本文所用，稱作「IgG1f」、「IgG1.1f」或「IgG1.3f」同型之抗體分別係同種異型「f」之IgG1、無效應物之IgG1.1及無效應物之IgG1.3抗體，即根據如(例如) SEQ ID NO: 3中所示之Kabat

中之EU索引具有214R、356E及358M。

片語「識別抗原之抗體」及「對抗原具有特異性之抗體」在本文中可與術語「特異性結合至抗原之抗體」互換使用。

如本文所用「經分離抗體」欲指實質上不含其他蛋白質及細胞物質之抗體。

如本文所用，「抑制TIM3-L與TIM3結合」之抗體欲指在業內公認方法(例如本文所述基於FACS之結合分析)中(例如)在使用經人類TIM3或TIM3表現活化T細胞轉染之CHO細胞之結合分析中以如下EC_{50}抑制TIM3與其配體(例如磷酯醯絲胺酸)結合的抗體：約1 μg/mL或更小，例如約0.9 μg/mL或更小、約0.85 μg/mL或更小、約0.8 μg/mL或更小、約0.75 μg/mL或更小、約0.7 μg/mL或更小、約0.65 μg/mL或更小、約0.6 μg/mL或更小、約0.55 μg/mL或更小、約0.5 μg/mL或更小、約0.45 μg/mL或更小、約0.4 μg/mL或更小、約0.35 μg/mL或更小、約0.3 μg/mL或更小、約0.25 μg/mL或更小、約0.2 μg/mL或更小、約0.15 μg/mL或更小、約0.1 μg/mL或更小或約0.05 μg/mL或更小。

「效應物功能」係指抗體Fc區與Fc受體或配體之相互作用或源自其之生物化學事件。實例性「效應物功能」包括Clq結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc受體結合、FcγR介導之效應物功能(例如ADCC及抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP))及細胞表面受體(例如，B細胞受體；BCR)之下調。該等效應物功能通常需要組合Fc區與結合結構域(例如抗體可變結構域)。

「Fc受體」或「FcR」係結合至免疫球蛋白之Fc區之受體。結合至IgG抗體之FcR包含FcγR家族之受體，包括對偶基因變體及另一選擇為該

等受體之剪接形式。FcγR家族係由三種活化受體(在小鼠中為FcγRI、FcγRIII及FcγRIV；在人類中為FcγRIA、FcγRIIA及FcγRIIIA)及一種抑制性受體(FcγRIIB)組成。業內已知人類FcγR之各種性質。大多數先天效應物細胞類型共表現一或多種活化FcγR及抑制FcγRIIB，而天然殺手(NK)細胞選擇性表現一種活化Fc受體(小鼠中為FcγRIII且人類中為FcγRIIIA)而不表現小鼠及人類中之抑制FcγRIIB。人類IgG1結合至大部分人類Fc受體且認為關於其所結合之活化Fc受體類型等效於鼠類IgG2a。

「Fc區」(片段可結晶區)或「Fc結構域」或「Fc」係指介導免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合(包括結合至位於免疫系統之各種細胞(例如，效應物細胞)上之Fc受體或經典補體系統之第一組分(C1q))之抗體之重鏈的C-末端區。因此，Fc區包含排除第一恆定區免疫球蛋白結構域(例如，CH1或CL)之抗體之恆定區。在IgG、IgA及IgD抗體同型中，Fc區包含兩個源自抗體之兩條重鏈之第二(CH2)及第三(CH3)恆定結構域之一致蛋白質片段；IgM及IgE Fc區在每一多肽鏈中包含三個重鏈恆定結構域(CH結構域2-4)。對於IgG而言，Fc區包含免疫球蛋白結構域CH2及CH3及CH1與CH2結構域之間之鉸鏈。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界之定義可變，但如本文中所定義，將人類IgG重鏈Fc區定義為自胺基酸殘基D221 (對於IgG1)、V222 (對於IgG2)、L221 (對於IgG3)及P224 (對於IgG4)延伸至重鏈之羧基-末端，其中編號係根據如Kabat中之EU索引。人類IgG Fc區之CH2結構域自胺基酸237延伸至胺基酸340，且CH3結構域位於Fc區中之CH2結構域之C-末端側上，即，其自IgG之胺基酸341延伸至胺基酸447或446 (若C-末端離胺酸殘基不存在)或445 (若C-末端甘胺酸及離胺酸殘基不存在)。如本文所用，Fc區可為天然序列Fc (包括任何異

型變體)或變體Fc (例如，非天然Fc)。Fc亦可指與包含Fc之蛋白多肽(例如「包含Fc區之結合蛋白」 (亦稱作「Fc融合蛋白」 (例如，抗體或免疫黏附素)))分離或在其背景下之此區。

「天然序列Fc區」或「天然序列Fc」包含與自然界中發現之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區以及其天然變體。天然序列Fc包括Fc之各種異型(例如，參見Jefferis等人 (2009) mAbs 1: 1)。

術語「表位」或「抗原決定子」係指免疫球蛋白或抗體特異性結合之抗原(例如，TIM3)上之位點，如(例如)藉由用於鑑別其之特定方法所定義。表位可自藉由蛋白質之三級摺疊(通常構象表位)並置之鄰接胺基酸(通常線性表位)或非鄰接胺基酸形成。在暴露於變性溶劑時，通常但不始終保留自鄰接胺基酸形成之表位，而在用變性溶劑處理時通常丟失由三級摺疊形成之表位。在獨特空間構象中，表位通常包括至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。確定由給定抗體結合表位之方法(即表位定位)已為業內熟知且包括(例如)免疫印跡及免疫沈澱分析，其中測試(例如來自TIM3)之重疊或鄰接肽與給定抗體(例如抗TIM3抗體)之反應性。確定表位之空間構象的方法包括業內之技術及本文所述之彼等，例如x射線結晶學、抗原突變分析、2維核磁共振及HDX-MS (例如，參見Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology，第66卷，G. E. Morris編輯(1996))。

術語「表位定位」係指鑑別分子決定子用於抗體-抗原識別之方法。

關於兩種或更多種抗體之術語「結合至相同表位」意指該等抗體結

合至胺基酸殘基之同一區段，如藉由給定方法所測定。確定抗體與本文所述抗體是否結合至「TIM3上之相同表位」之技術包括(例如)表位定位方法，例如抗原:抗體複合物之晶體之x射線分析，其提供表位之原子拆分及氫/氘交換質譜(HDX-MS)。其他方法監測抗體與抗原片段或抗原之突變變化形式的結合，其中由於抗原序列內胺基酸殘基之修飾所致之結合損失通常視為可指示表位組分。另外，亦可使用表位定位之計算組合方法。該等方法取決於所關注抗體自組合噬菌體展示肽文庫親和分離特異性短肽的能力。預計具有相同VH及VL或相同CDR1、2及3序列之抗體結合至相同表位。

「與另一抗體競爭結合至靶標」之抗體係指抑制(部分或完全)另一抗體與靶標結合之抗體。可使用已知競爭實驗(例如BIACORE®表面電漿共振(SPR)分析)確定兩個抗體是否彼此競爭結合至靶標，即一個抗體是否抑制另一抗體與靶標結合及其抑制程度。在某些實施例中，抗體與另一抗體競爭結合至靶標且將該結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。端視抗體係「阻斷抗體」(即，首先與靶標一起培育之冷抗體)而定，抑制或競爭之程度可不同。競爭分析可如以下中所述執行：例如，Ed Harlow及David Lane, Cold Spring Harb Protoc；2006；doi: 10.1101/pdb.prot4277，或Ed Harlow及David Lane之「Using Antibodies」之第11章，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999。若抗體以兩種方式彼此阻斷至少50%，即不管在競爭實驗中一種或另一抗體是否首先與抗原接觸，則兩種抗體「交叉競爭」。

用於確定兩種抗體是否競爭或交叉競爭結合之競爭性結合分析包

括：用於結合至表現TIM3之T細胞之競爭，例如藉由(例如)實例中所述之流式細胞術。其他方法包括：SPR (例如BIACORE®)、固相直接或間接放射性免疫分析(RIA)、固相直接或間接酶免疫分析(EIA)、夾心式競爭分析(參見Stahli等人，*Methods in Enzymology* 9:242 (1983))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (參見Kirkland等人，*J. Immunol.* 137:3614 (1986))；固相直接標記之分析、固相直接標記之夾心式分析(參見Harlow及Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988))；使用I-125標記之固相直接標記RIA (參見Morel等人，*Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (Cheung等人，*Virology* 176:546 (1990))；及直接標記之RIA。(Moldenhauer等人，*Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990))。

如本文所用術語「特異性結合」(「specific binding」)、「選擇性結合」(「selective binding」)、「選擇性結合」(「selectively binds」)及「特異性結合」(「specifically binds」)係指結合至預定抗原上之表位之抗體。通常，抗體(i) 在藉由(例如)在BIACORE® 2000儀器中使用預定抗原(例如重組人類TIM3)作為分析物及抗體作為配體之表面電漿共振(SPR)技術、或抗體與抗原陽性細胞之結合之Scatchard分析測定時，以約小於10^{-7} M、例如約小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更低之平衡解離常數(K_D)結合，及(ii) 以較其與除預定抗原或密切相關抗原以外之非特異性抗原(例如，BSA、酪蛋白)之結合親和力大至少兩倍之親和力結合至預定抗原。因此，「特異性結合至人類TIM3」之抗體係指以10^{-7} M或更小、例如約小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更低之K_D結合至可溶性或細胞結合之人類TIM3的抗體。「與食蟹猴TIM3交叉反應」之抗體係指以10^{-7} M或

更小、例如約小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更低之K_D結合至食蟹猴TIM3的抗體。在某些實施例中，在標準結合分析中，不與非人類物種之TIM3交叉反應之該等抗體展現針對該等蛋白質基本上不可檢測之結合。

如本文所用術語「$K_{締合}$」或「K_a」欲指特定抗體-抗原相互作用之締合速率，而如本文所用術語「$K_{解離}$」或「K_d」欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。本文所用術語「K_D」欲指解離常數，其係自K_d對K_a之比率(亦即K_d/K_a)獲得且以莫耳濃度(M)表示。可使用業內充分確立之方法測定抗體之K_D值。測定抗體之K_D之可用方法包括表面電漿共振、生物感測器系統(例如BIACORE®系統)或流式細胞術及Scatchard分析。

如本文所用術語對IgG抗體之「高親和力」係指抗體對於靶抗原具有10^{-8} M或更小、10^{-9} M或更小或10^{-10} M或更小之K_D。然而，對於其他抗體同型，「高親和力」結合可變。舉例而言，對於IgM同型之「高親和力」結合係指抗體具有10^{-10} M或更小、更佳10^{-8} M或更小之K_D。

術語「EC_{50}」在使用抗體或其抗原結合片段之活體外或活體內分析之上下文中係指誘導係最大反應之50%之反應、即介於最大反應與基線之間之一半的抗體或其抗原結合部分之濃度。

如適於物體之如本文所用術語「天然」係指自然界中可發現之物體之事實。舉例而言，存在於可自自然界來源分離且尚未在實驗室中經人類有意修飾之生物體(包括病毒)中的多肽或多核苷酸序列係天然的。

「多肽」係指包含至少兩個連續連接之胺基酸殘基之鏈，且鏈之長度無上限。蛋白質中之一或多個胺基酸殘基可含有例如但不限於醣基化、磷酸化或二硫鍵形成等修飾。「蛋白質」可包含一或多種多肽。

如本文所用術語「核酸分子」意欲包括DNA分子及RNA分子。核酸

分子可為單鏈或雙鏈，且可為cDNA。

「保守胺基酸取代」係指胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基取代。業內已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族。該等家族包括具有鹼性側鏈之胺基酸(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、具有酸性側鏈之胺基酸(例如天冬胺酸、麩胺酸)、具有不帶電極性側鏈之胺基酸(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩胺醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、具有非極性側鏈之胺基酸(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、具有β分枝側鏈之胺基酸(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及具有芳香族側鏈之胺基酸(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。在某些實施例中，抗TIM3抗體中之所預測非必需胺基酸殘基經來自同一側鏈家族之另一胺基酸殘基替代。不消除抗原結合之鑑別核苷酸及胺基酸保守取代之方法為業內所熟知(例如，參見Brummell等人，*Biochem.* 32: 1180-1187 (1993)；Kobayashi等人*Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999)；及Burks等人*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997))。

對於核酸而言，術語「實質同源性」指示，兩個核酸或其指定序列在最佳比對及比較(其中適當插入或缺失核苷酸)時有至少約80%之核苷酸、至少約90%至95%、或至少約98%至99.5%之核苷酸一致。另一選擇為，當區段將在選擇性雜交條件下與鏈之補體雜交時存在實質同源性。

對於多肽而言，術語「實質同源性」指示，兩個多肽或其指定序列在最佳比對及比較(其中適當插入或缺失核苷酸)時有至少約80%之胺基酸、至少約90%至95%、或至少約98%至99.5%之胺基酸一致。

兩個序列之間之一致性百分比隨該等序列共有之一致位置數而變化

(即同源性% = 一致位置數/總位置數× 100)，考慮為達成兩個序列最佳比對而需要引入之缺口數及各缺口長度。兩個序列之間之序列比較及一致性百分比測定可使用數學演算法來完成，如下文非限制性實例中所述。

兩個核苷酸序列之間之一致性百分比可使用GCG軟體包裝(可於worldwideweb.gcg.com獲得)中之GAP程式使用NWSgapdna.CMP矩陣及40、50、60、70或80之空位權重及1、2、3、4、5或6之長度權重來測定。兩個核苷酸或胺基酸序列之間之一致性百分比亦可使用E. Meyers及W. Miller之算法(*CABIOS*, 4: 11-17 (1989))使用PAM120權重殘基表來測定，該算法已納入ALIGN程式(2.0版)中，空位長度罰分為12且空位罰分為4。另外，兩個胺基酸序列之間之一致性百分比可使用Needleman及Wunsch (*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970))算法使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣測試，該算法已納入GCG軟體包裝(可於http://www.gcg.com獲得)中之GAP程式中，且空位權重為16、14、12、10、8、6或4且長度權重為1、2、3、4、5或6。

本文所述之核酸及蛋白質序列可進一步用作「詢問序列」來實施針對公共數據庫之檢索，以例如鑑別相關序列。該等搜索可使用Altschul等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)實施。BLAST核苷酸搜索可利用NBLAST程式實施(評分= 100，字長= 12)以獲得與本文所述核酸分子同源之核苷酸序列。BLAST蛋白質檢索可使用XBLAST程式、評分 = 50、字長 = 3來實施，以獲得與本文所述蛋白質分子同源之胺基酸序列。為獲得空位比對用於比較目的，可如Altschul等人(1997) *Nucleic Acids Res.*25(17):3389-3402中所述使用空位BLAST。在使用BLAST及空位BLAST程式時，可使用各別程式(例如XBLAST及

NBLAST)之缺省參數。*參見*worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov。

該等核酸可存在於全細胞中，存在於細胞溶解物中，或以部分純化或實質上純之形式存在。當藉由標準技術實施純化以清除其他細胞組分或其他污染物(例如其他細胞核酸(例如染色體之其他部分)或蛋白質)時，核酸係「經分離」或「使得實質上純的」，該等標準技術包括鹼/SDS處理、CsCl顯帶、管柱層析、瓊脂糖凝膠電泳及業內熟知之其他方法。參見F. Ausubel等人編輯，Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)。

可根據標準技術使核酸(例如cDNA)突變以提供基因序列。對於編碼序列而言，若期望，該等突變可影響胺基酸序列。具體而言，涵蓋與本文所述天然V、D、J、恆定、切換及其他該等序列之實質上同源或源自其之DNA序列(其中「源自」指示序列與另一序列一致或自其修飾得來)。

如本文所用術語「載體」欲指能夠轉運與其連接之另一核酸之核酸分子。一類載體為「質體」，其係指其他DNA區段可接合至其中之環形雙鏈DNA環。另一類載體為病毒載體，其中其他DNA區段可接合至病毒基因體中。某些載體能夠在已引入其之宿主細胞中進行自主複製(例如，具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)可在引入宿主細胞中時整合至該宿主細胞之基因體中，並藉此隨宿主基因體一同複製。另外，某些載體能夠引導與其可操作連接之基因的表現。該等載體在本文中稱為「重組體表現載體」(或簡稱為「表現載體」)。一般而言，用於重組體DNA技術中之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，「質體」與「載體」可互換使用，此乃因質體係載體之最常用形式。然而，本發明亦包括提供等效功能之其他形式之表

現載體，例如病毒載體(例如複製缺陷型反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

如本文所用術語「重組宿主細胞」(或簡稱為「宿主細胞」)欲指包含並非天然存在於細胞中之核酸之細胞，且可為已引入重組表現載體中之細胞。應理解，該等術語不僅欲指特定個體細胞且亦欲指此一細胞之子代。由於突變或環境影響可使後續各代發生某些修改，因此，此子代實際上可能與母細胞不同但卻仍包括於本文所用術語「宿主細胞」之範疇內。

「免疫反應」係如業內所理解，且通常係指脊椎動物內針對外來試劑或異常(例如)癌細胞之生物反應，該反應保護生物體抵抗該等試劑及由其引起之疾病。免疫反應係由免疫系統之一或多個細胞(例如T淋巴球、B淋巴球、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、嗜酸性球、肥大細胞、樹突狀細胞或嗜中性球)及由該等細胞中之任一者或肝臟產生之可溶性大分子(包括抗體、細胞介素及補體)的作用來介導，該作用導致選擇性靶向、結合、損傷、破壞及/或自脊椎動物身體消除侵襲性病原體、感染病原體之細胞或組織、癌性或其他異常細胞或(在自體免疫或病理性發炎之情形下)正常人類細胞或組織。免疫反應包括(例如) T細胞(例如效應物T細胞、Th細胞、CD4+細胞、CD8+ T細胞或Treg細胞)之活化或抑制、或免疫系統之任一其他細胞(例如NK細胞)之活化或抑制。

「免疫調節劑」或「免疫調控劑」係指可參與調節、調控或改良免疫反應之試劑，例如靶向信號傳導路徑之組分之試劑。「調節」、「調控」或「改良」免疫反應係指免疫系統細胞或該細胞(例如效應物T細胞，例如Th1細胞)活性之任何變化。該調節包括免疫系統之刺激或阻抑，其可表現為各種細胞類型之數目之增加或減少、該等細胞之活性之增加或減少或可

在免疫系統內發生之任何其他變化。已鑑別抑制性及刺激性免疫調節劑，其中之一些在腫瘤微環境中可具有增強之功能。在一些實施例中，免疫調節劑靶向T細胞表面上之分子。「免疫調節性靶標」或「免疫調控性靶標」係藉由物質、試劑、部分、化合物或分子靶向結合且其活性藉由物質、試劑、部分、化合物或分子之結合得以改變之分子，例如細胞表面分子。免疫調節性靶標包括(例如)細胞表面上之受體(「免疫調節性受體」)及受體配體(「免疫調節性配體」)。

「免疫療法」係指藉由包含誘導、增強、阻抑或以其他方式改良免疫系統或免疫反應之方法治療受疾病折磨或處於感染或患有疾病之復發之風險的個體。

「免疫刺激療法」或「免疫刺激性療法」係指引起增加(誘導或增強)個體中之免疫反應用於(例如)治療癌症的療法。

「增強內源免疫反應」意指增加個體中之現存免疫反應之有效性或功效。有效性及功效之此增加可藉由(例如)克服阻抑內源宿主免疫反應之機制或藉由刺激增強內源宿主免疫反應之機制來達成。

「T效應物」(「T_{eff}」)細胞係指具有細胞溶解活性之T細胞(例如，CD4+及CD8+ T細胞)以及T輔助(Th)細胞(例如Th1細胞)，該等細胞分泌細胞介素且活化並引導其他免疫細胞，但不包括調控性T細胞(Treg細胞)。本文所述某些抗TIM3抗體活化T_{eff}細胞，例如CD4+及CD8+ T_{eff}細胞及Th1細胞。

增加之刺激免疫反應或免疫系統之能力可自T細胞共刺激受體之增強之激動劑活性及/或抑制受體之增強之拮抗劑活性產生。增加之刺激免疫反應或免疫系統之能力可在量測免疫反應之分析、例如量測細胞介素或趨

化介素釋放、細胞溶解活性(在靶細胞上直接測定或經由檢測CD107a或粒酶間接測定)及增殖變化之分析中由EC_{50}或最大活性值之倍數增加反映。刺激免疫反應或免疫系統活性之能力可增強至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大。

如本文所用術語「連接」係指兩個或更多個分子之締合。鏈接可為共價或非共價。鏈接亦可為遺傳連接(即以重組方式融合)。該等鏈接可使用眾多種業內公認技術(例如化學偶聯及重組蛋白產生)來達成。

如本文所使用,「投與」係指使用彼等熟習此項技術者已知之多種方法及遞送系統中之任一者將包含治療劑之組合物物理引入至個體。本文所述抗TIM3抗體之不同投與途徑包括靜脈內、腹膜內、肌內、皮下、脊柱或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所使用之片語「非經腸投與」意指除經腸及局部投與外之投與模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、腹膜內、肌內、動脈內、鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。另一選擇為，本文所述抗體可經由經腸途徑來投與，例如局部、表皮或黏膜投與途徑，例如經鼻內、經口、經陰道、經直腸、經舌下或經局部。亦可實施例如一次、複數次投與及/或經一或多個延長時段實施投與。

如本文所用術語「T細胞介導之反應」係指由T細胞(包括效應物T細胞(例如，$CD8^+$細胞)及輔助T細胞(例如，$CD4^+$細胞))介導之反應。T細胞介導之反應包括例如T細胞毒性及增殖。

如本文所用術語「細胞毒性T淋巴球(CTL)反應」係指由細胞毒性T細胞誘導之免疫反應。CTL反應主要係由$CD8^+$ T細胞介導。

如本文所用術語「抑制」或「阻斷」(例如，在提及細胞上TIM3-L與TIM3之結合之抑制/阻斷時)可互換使用且涵蓋部分及完全抑制/阻斷。在一些實施例中，抗TIM3抗體將TIM3-L與TIM3之結合抑制至少約50%、例如約60%、70%、80%、90%、95%、99%或100%，如(例如)本文中進一步所述所測定。在一些實施例中，抗TIM3抗體將TIM3-L與TIM3之結合抑制不超過50%、例如約40%、30%、20%、10%、5%或1%，如(例如)本文中進一步所述所測定。

如本文所用片語「抑制腫瘤之生長」包括腫瘤生長之任何可量測減少，例如腫瘤生長抑制至少約10%、例如至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約99%或100%。

如本文所使用，「癌症」係指特徵在於身體中之不受控異常細胞生長之廣泛疾病群。失調之細胞分裂可形成侵襲相鄰組織且可經由淋巴系統或血流轉移至身體之遠部分的惡性腫瘤或細胞。

如本文所用術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」係指對個體實施或向個體投與活性劑以逆轉、緩和、改善、抑制或減緩或預防與疾病相關之症狀、併發症、病況或生物化學標記之進展、發展、嚴重程度或復發或增強總存活的任何類型之干預或過程。治療可針對患有疾病之個體或無疾病之個體(例如用於預防)。

「血液惡性病」包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤或淋巴樣惡性病以及脾及淋巴結癌症。實例性淋巴瘤包括B細胞淋巴瘤(B細胞血液癌)及T細胞淋巴瘤。B細胞淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphomas)及大多數非霍奇金氏淋巴瘤二者。B細胞淋巴瘤之非限制性實例包括瀰漫性大B

細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、黏膜相關之淋巴組織淋巴瘤、小細胞淋巴球性淋巴瘤(與慢性淋巴球性白血病重疊)、外套細胞淋巴瘤(MCL)、柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、縱膈大B細胞淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、結節邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫病。T細胞淋巴瘤之非限制性實例包括結節外T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤及血管免疫母細胞性T細胞淋巴瘤。血液惡性病亦包括白血病，例如(但不限於)繼發性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病及急性淋巴母細胞性白血病。血液惡性病進一步包括骨髓瘤，例如(但不限於)多發性骨髓瘤及燜燃型多發性骨髓瘤。術語血液惡性病涵蓋其他血液及/或B細胞或T細胞相關之癌症。

術語「有效劑量」(「effective dose」或「effective dosage」)定義為足以達成或至少部分達成期望效應之量。藥物或治療劑之「治療有效量」或「治療有效劑量」係藥物在單獨或與另一治療劑組合使用時促進疾病消退之任何量，該疾病消退係藉由減輕疾病症狀之嚴重程度、增加無疾病症狀期之頻率及持續時間或防止因感病性所致之損害或失能來證實。藥物之治療有效量或劑量包括「預防有效量」或「預防有效劑量」，其係在向處於發生疾病或患有疾病之復發之風險之個體單獨投與或與另一治療劑組合投與時抑制疾病發展或復發的藥物之任何量。可使用多種熟練從業者已知之方法、例如在臨床試驗期間在人類個體中、在預測於人類中之效能之動物模型系統中或藉由在活體外分析中分析試劑之活性評估治療劑促進疾病消退或抑制疾病發展或復發之能力。

舉例而言，抗癌劑係促進個體中癌症消退之藥物。在一些實施例

中，藥物之治療有效量促進癌症消退至消除癌症之程度。「促進癌症消退」意指單獨或與抗贅瘤劑組合投與有效量之藥物可減少腫瘤生長或大小、使腫瘤壞死、減少至少一種疾病症狀之嚴重程度、增加無疾病症狀期之頻率及持續時間、防止因感病性所致之損害或失能或以其他方式改善患者之疾病症狀。另外，關於治療之術語「有效」及「有效性」包括藥理學有效性及生理安全性。藥理有效性係指藥物促進患者中之癌症消退之能力。生理安全性係指因藥物投與引起之細胞、器官及/或生物體水平(不利效應)之毒性或其他不利生理效應的程度。

舉例而言，對於腫瘤之治療，藥物之治療有效量或劑量相對於未治療個體將細胞生長或腫瘤生長抑制至少約20%、至少約40%、至少約60%或至少約80%。在一些實施例中，藥物之治療有效量或劑量完全抑制細胞生長或腫瘤生長，即將細胞生長或腫瘤生長抑制100%。可使用下文所述之分析評估化合物抑制腫瘤生長之能力。另一選擇為，可藉由檢查化合物抑制細胞生長之能力來評估組合物之此性質，該抑制可在活體外藉由熟習此項技術者已知之分析來量測。在本文所述之其他實施例中，可觀察到腫瘤消退且其持續至少約20天、至少約40天或至少約60天之時段。

術語「患者」包括接受預防性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。

如本文所用術語「個體」包括任何人類或非人類動物。舉例而言，可使用本文所述之方法及組合物來治療患有癌症之個體。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，例如非人類靈長類動物、羊、狗、牛、雞、兩棲動物、爬蟲類等。

如本文中提及之術語「基於重量之」劑量或投藥意指投與患者之劑

量係基於患者之重量計算。舉例而言，在具有60 kg體重之患者需要3 mg/kg抗TIM3抗體時，可計算並使用適當量之抗TIM3抗體(即，180 mg)用於投與。

關於本揭示內容之方法使用之術語「固定劑量」意指單一組合物中之兩種或更多種不同抗體(例如，抗TIM3抗體及第二抗體，例如PD-1或PD-L1抗體)以彼此特定(固定)比率存於組合物中。在一些實施例中，固定劑量係基於抗體之重量(例如，mg)。在某些實施例中，固定劑量係基於抗體之濃度(例如，mg/ml)。在一些實施例中，兩種抗體(例如，抗TIM3及抗PD1或抗PD-L1)之比率係至少約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1或約2:1 mg第一抗體(例如，抗TIM3抗體)對mg第二抗體。舉例而言，抗TIM3抗體及PD-1抗體(例如尼沃魯單抗)之2:1比率可意指小瓶或注射劑可含有約480 mg抗TIM3抗體及240 mg抗PD-1抗體、或約2 mg/ml抗TIM3抗體及1 mg/ml抗PD-1抗體。

關於本文所述方法及劑量使用之術語「均一劑量」意指與患者之重量或體表面積(BSA)無關之投與患者之劑量。因此，均一劑量並不提供為mg/kg劑量，而是提供為試劑(例如，抗TIM3抗體)之絕對量。舉例而言，60 kg人及100 kg人將接受相同劑量之抗體(例如，480 mg抗TIM3抗體)。

如本文所用術語「ug」及「uM」分別可與「μg」及「μM」互換使

用。

本文所述之多個態樣進一步詳細闡述於以下子部分中。

I. 抗人類TIM3抗體

本文闡述特徵在於特定功能特徵或性質之抗體，例如全人類抗體。舉例而言，抗體特異性結合人類TIM3，且更特異性結合人類TIM3之細胞外結構域內之特定結構域(例如，功能結構域)。在特定實施例中，抗體特異性結合至TIM3-L結合之TIM3上之位點。在某些實施例中，抗體係拮抗劑抗體，即其抑制或阻抑細胞(例如T細胞)上之TIM3之T細胞抑制活性。在某些實施例中，抗TIM3抗體與來自一或多種非人類靈長類動物之TIM3(例如食蟹猴TIM3)交叉反應。在某些實施例中，抗體特異性結合至人類TIM3之細胞外區及食蟹猴TIM3之細胞外區。在一個實施例中，抗體以高親和力結合至人類TIM3。

本文所述抗TIM3抗體展現以下功能性質中之一或多者：

(a) 結合至可溶性及/或膜結合之人類TIM3；

(b) 結合至可溶性及/或膜結合之食蟹猴TIM3；

(c) 誘導或刺激免疫反應；

(d) 誘導或刺激T細胞活化，例如Th1細胞活化(如例如藉由增強之細胞介素分泌及/或增殖所證明)；

(e) 在例如(例如)實例中所述之共培養分析中誘導或刺激T細胞增殖(例如，CD4+、CD8+ T細胞、Th1細胞或TIL)；

(f) 由T細胞(例如Th1細胞)或腫瘤浸潤淋巴球(TIL) (例如來自人類腎、肺、胰臟或乳癌腫瘤之TIL)誘導或刺激IFN-γ產生，如(例如)實例中所述之分析中所測定；

(g) 阻斷或抑制人類TIM3與PtdSer之結合，如(例如)實例中所述之分析中所測定；

(h) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(i) 結合至人類TIM3細胞外結構域(i) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(ii) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(iii) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；或(iv) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)；

(j) 與本文所述結合至TIM3之抗體(例如，13A3、3G4、17C3、17C8、9F6或者TIM3.2至TIM3.18中之任一者)競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述之分析中所測定；

(k) 結合至人類TIM3，但不結合至具有以下胺基酸殘基中之一或多者之胺基酸取代的人類TIM3：L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120，如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20)；及

(l) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由HDX-MS所測定；

(m) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學所測定；及/或

(n) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

在一些實施例中，本文所述抗TIM3抗體以高親和力結合至人類TIM3，例如K_D為10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-11} M或更小、10^{-12} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M或10^{-9} M至10^{-7} M。在某些實施例中，抗TIM3抗體以10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M、10^{-9} M至10^{-7} M或10^{-8} M至10^{-7} M之K_D結合至可溶性人類TIM3，如(例如)藉由BIACORE™(例如，如實例中所述)所測定。在某些實施例中，抗TIM3抗體以10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、$5x10^{-10}$ M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-8} M、10^{-10} M至10^{-8} M、10^{-9} M至10^{-8} M、10^{-11} M至10^{-9} M或10^{-10} M至10^{-9} M之K_D結合至(例如)活化人類T細胞上之結合之(例如，細胞膜結合之)人類TIM3，如(例如)藉由流式細胞術及Scatchard圖所測定。在某些實施例中，抗TIM3抗體以10 ug/mL或更小、5 ug/mL或更小、1 ug/mL或更小、0.9 ug/mL或更小、0.8 ug/mL或更小、0.7 ug/mL或更小、0.6 ug/mL或更小、0.5 ug/mL或更小、0.4 ug/mL或更小、0.3 ug/mL或更小、0.2 ug/mL或更小、0.1 ug/mL或更小、0.05 ug/mL或更小、或0.01 ug/mL或更小之EC_{50}結合至(例如)活化人類T細胞上之結合之(例如，細胞膜結合之)人類TIM3，如(例如)藉由流式細胞術所測定。在一些實施例中，本文所述抗TIM3抗體以(例如) 10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-11} M或更小、10^{-12} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M或

10^{-9} M至10^{-7} M之K_D結合至食蟹猴TIM3。在某些實施例中，抗TIM3抗體以10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M、10^{-9} M至10^{-7} M或10^{-8} M至10^{-7} M之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3，如(例如)藉由BIACORE™ (例如，如實例中所述)所測定。抗TIM3抗體可以(例如) 100 nM或更小、10 nM或更小、100 nM至0.01 nM、100 nM至0.1 nM、100 nM至1 nM或10 nM至1 nM之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3，如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)所量測。在某些實施例中，抗TIM3抗體以10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、$5x10^{-10}$ M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-8} M、10^{-10} M至10^{-8} M、10^{-9} M至10^{-8} M、10^{-11} M至10^{-9} M或10^{-10} M至10^{-9} M之K_D結合至(例如)活化人類T細胞上之結合(例如，細胞膜結合之)食蟹猴TIM3，如(例如)藉由流式細胞術及Scatchard圖所測定。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3抗體藉由(例如)活化(例如)腫瘤中之T細胞刺激或增強免疫反應。舉例而言，抗TIM3抗體可活化或共刺激細胞，如藉由(例如)增強之細胞介素(例如，IFN-γ)分泌及/或增強之增殖所證明，其可自TIM3介導之T細胞抑制活性之抑制產生。在某些實施例中，在CD3刺激存在下發生由TIM3抗體之T細胞活化或共刺激。在某些實施例中，抗TIM3抗體將IFN-γ分泌增加50%、100% (即，2倍)、3倍、4倍、5倍或更大之因數，視情況最大值為至多10倍、30倍、100倍，如(例如)原代人類T細胞或表現人類TIM3之T細胞(例如腫瘤浸潤淋巴球(TIL))上所量測。

在某些實施例中，抗TIM3抗體以(例如) 10 μg/ml或更小、1 μg/ml或

更小、0.01 μg/ml至10 μg/ml、0.1 μg/ml至10 μg/ml或0.1 μg/ml至1 μg/ml.之EC_{50}抑制磷酯醯絲胺酸與人類TIM3在細胞(例如CHO細胞或表現人類TIM3之活化T細胞)上之結合。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至人類TIM3之細胞外部分、例如細胞外區之Ig樣結構域中之表位，例如構象表位，即SEQ ID NO: 286之胺基酸22至202 (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至位於人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 286)之胺基酸22至120或成熟人類TIM3 (SEQ ID NO: 290)之1-99內之表位(參見實例)。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸58-64 (其對應於成熟人類TIM3之胺基酸殘基37-43 (CPVFECG，SEQ ID NO: 296；參見圖20))組成之區或結合至該區內之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸111-120 (其對應於成熟人類TIM3之胺基酸殘基90-99 (RIQIPGIMND，SEQ ID NO: 298；參見圖20))組成之區或結合至該區內之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸58-64 (CPVFECG，SEQ ID NO: 296)組成之區或結合至該區內之表位，或結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸111-120 (RIQIPGIMND，SEQ ID NO: 298；參見圖20)組成之區或結合至該區內之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸78-89 (其對應於成熟人類TIM3之胺基酸殘基57-83 (WTSRYWLNGDFR，SEQ ID NO: 297；參見圖20))組成之區或結合至該區內之表位。

在一個實施例中，抗TIM3抗體結合至與13A3實質上相同之表位，即

包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、R111及D120中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、D104、R111、Q113及D120中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、R111及D120中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、D104、R111、Q113及D120中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與3G4實質上相同之表位，即包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G116及M118中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、D104、G116及M118中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G116及M118中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、D104、G116及M118中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另

一胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與17C3實質上相同之表位，即包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64及G116中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、D104及G116中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64及G116中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、D104及G116中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與8B9實質上相同之表位，即包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87及R89中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87及R89中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與8B9實質上相同之表位，即包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87、R89及D104中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯

著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87及R89 (圖20)中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87及R89 (圖20)中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在一些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87、R89及D104 (圖20)中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在某些實施例中，抗TIM3抗體與包含本文所述CDR或可變區之抗TIM3抗體(例如抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4及TIM3.2至TIM3.18中之任一者之彼等)競爭結合至人類TIM3 (或抑制其結合)。在某些實施例中，抗TIM3抗體將抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些實施例中，13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者將抗TIM3抗體與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些實施例中，抗TIM3抗體將13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%，且13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者將抗TIM3抗體與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100% (例如，

在兩個方向上完全)。

在某些實施例中，抗TIM3抗體具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個或全部以下特徵：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

因此，應理解，如根據業內已知之方法測定並在本文中闡述之展現該等功能性質中之一或多者(例如，生物化學、免疫化學、細胞、生理學或其他生物活性或諸如此類)之抗體呈現特定活性相對於在抗體不存在下(或在存在不相關特異性之對照抗體時)觀察到之活性統計學上顯著差異。在一些實施例中，給定分析中抗TIM3抗體誘導之量測參數(例如，T細胞增殖、細胞介素產生)之增加實現統計上顯著增加量測參數之至少10%，例如至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100% (即，2倍)、3倍、5倍或10倍，且在某些實施例中，相對於在不存在抗體下執行之相同分析，本文所述抗體可將量測參數增加(例如)大於

92%、94%、95%、97%、98%、99%、100% (即2倍)、3倍、5倍或10倍。相反，給定分析中抗TIM3抗體誘導之量測參數(例如，腫瘤體積、TIM3-L與人類TIM3之結合)之減小實現統計上顯著減小量測參數之至少10%，例如至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%，且在某些實施例中，相對於在不存在抗體下執行之相同分析，本文所述抗體可將量測參數減小(例如)大於92%、94%、95%、97%、98%或99%。

業內已知評估抗體對不同物種之TIM3之結合能力之標準分析，包括例如ELISA、西方印跡(Western blot)及RIA。適宜分析詳細闡述於實例中。亦可藉由業內已知之標準分析(例如藉由Biacore分析)評價抗體之結合動力學(例如，結合親和力)。用於評估抗體對TIM3之功能性質(例如，配體結合、T細胞增殖、細胞介素產生)之效應的分析更詳細闡述於下文及實例中。

在某些實施例中，抗TIM3抗體並非天然(native)抗體或並非天然(naturally- occurring)抗體。舉例而言，抗TIM3抗體與天然抗體之轉譯後修飾之不同之處在於例如具有更多、更少或不同類型之轉譯後修飾。

在某些實施例中，抗TIM3抗體無激動劑活性，如(例如) CHO-OKT3-CD32:T細胞共培養實驗中抗TIM3抗體之交聯所測定，其中該等抗體不增強單獨抗TIM3以外之活性。在某些實施例中，抗TIM3抗體阻斷TIM3與其配體之相互作用而不促進激動劑活性。

在某些實施例中，抗TIM3抗體增強自經LPS處理之單核球或樹突細胞之IL-12產生。

在某些實施例中，抗TIM3抗體藉由組合處理使共表現PD-1及TIM3之腫瘤浸潤CD8+ T細胞恢復，由此避免耗盡CD8+ T細胞。

II. 實例性抗TIM3抗體

本文所述特定抗TIM3抗體係具有如本文中所述分離並在結構上表徵之抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者之CDR及/或可變區序列的抗體(例如單株、重組及/或人類抗體)，以及與其可變區或CDR序列具有至少80%一致性(例如，至少85%、至少90%、至少95%或至少99%一致性)之抗體。13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之VH胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO: 34-40中。13A3、8B9及9F6之突變型式之VH胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 112-121及364中。13A3、17C3及3G4之VL胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 60中。8B9、8C4及17C8之VL胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 61中。9F6之VL胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 61、62及63中。13A3、8B9及9F6之突變型式之VL胺基酸序列係相應未突變抗體之彼等。SEQ ID NO之一致性之概述提供於圖13中。

因此，本文提供包含重鏈及輕鏈可變區之經分離抗體或其抗原結合部分，其中重鏈可變區包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 34-40、112-121及364。

亦提供包含重鏈及輕鏈可變區之經分離抗體或其抗原結合部分，其中輕鏈可變區包含選自由SEQ ID NO: 60-63組成之群之胺基酸序列。

本文提供經分離抗人類TIM3抗體或其抗原結合部分，其包含：

(a) 分別包含SEQ ID NO: 34及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(b) 分別包含SEQ ID NO: 35及61之重鏈及輕鏈可變區序列；

(c) 分別包含SEQ ID NO: 36及61之重鏈及輕鏈可變區序列；

(d) 分別包含SEQ ID NO: 37及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(e) 分別包含SEQ ID NO: 38及61之重鏈及輕鏈可變區序列；

(f) 分別包含SEQ ID NO: 38及62之重鏈及輕鏈可變區序列；

(g) 分別包含SEQ ID NO: 38及63之重鏈及輕鏈可變區序列；

(h) 分別包含SEQ ID NO: 39及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(i) 分別包含SEQ ID NO: 40及61之重鏈及輕鏈可變區序列；

(j) 分別包含SEQ ID NO: 121及63之重鏈及輕鏈可變區序列；

(k) 分別包含SEQ ID NO: 120及61之重鏈及輕鏈可變區序列；

(l) 分別包含SEQ ID NO: 112及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(m) 分別包含SEQ ID NO: 113及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(n) 分別包含SEQ ID NO: 114及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(o) 分別包含SEQ ID NO: 115及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(p) 分別包含SEQ ID NO: 116及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(q) 分別包含SEQ ID NO: 117及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(r) 分別包含SEQ ID NO: 118及60之重鏈及輕鏈可變區序列；

(s) 分別包含SEQ ID NO: 119及60之重鏈及輕鏈可變區序列；或

(t) 分別包含SEQ ID NO: 364及60之重鏈及輕鏈可變區序列。

抗TIM3抗體可包含13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8或TIM3.2至TIM3.18中之任一者或其組合之重鏈及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3。13A3、8B9、8C4及17C3之VH CDR1之胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO: 41-44中。9F6、3G4及17C8之VH CDR1之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO 45中。突變之13A3抗體(即，TIM3.10-TIM3.18)之VH CDR1之胺基酸序列與未突變之13A3抗體之胺基酸序列(即SEQ ID NO: 41)相同。突變之8B9抗體(即，TIM3.8)之VH CDR1之胺基酸序列與未突

變之8B9抗體之序列(即SEQ ID NO: 42)相同。突變之9F6抗體(即，TIM3.7)之VH CDR1之胺基酸序列與未突變之9F6抗體之胺基酸序列(即SEQ ID NO: 45)相同。13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之VH CDR2之胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO: 46-52中。突變之13A3抗體TIM3.10、TIM3.17及TIM3.18之VH CDR2之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 122中。突變之13A3抗體TIM3.11及TIM3.12之VH CDR2之胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO: 123及124中。突變之13A3抗體TIM3.13及TIM3.16之VH CDR2之胺基酸序列與未突變之13A3抗體之胺基酸序列(即SEQ ID NO: 46)相同。突變之8B9抗體(即，TIM3.8)之VH CDR2之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 125中。突變之9F6抗體(即，TIM3.7)之VH CDR2之胺基酸序列與未突變之9F6抗體之胺基酸序列(即SEQ ID NO: 45)相同。13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之VH CDR3之胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO: 53-59中。

突變之13A3抗體(即，TIM3.10至TIM3.12)之VH CDR3之胺基酸序列係未突變之13A3抗體之胺基酸序列，即SEQ ID NO: 53。突變之13A3抗體TIM3.13及TIM3.18之VH CDR3之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 126中。突變之13A3抗體TIM3.15及TIM3.17之VH CDR3之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 128中。突變之13A3抗體TIM3.14及TIM3.16之VH CDR3之胺基酸序列分別闡述於SEQ ID NO: 127及129中。突變之8B9抗體(即，TIM3.8)之VH CDR3之胺基酸序列係未突變之8B9抗體之胺基酸序列，即SEQ ID NO: 54。突變之9F6抗體(即，TIM3.7)之VH CDR3之胺基酸序列與未突變之9F6抗體之胺基酸序列(即SEQ ID NO: 57)相同。13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之VH CDR3之胺基酸序列

分別闡述於SEQ ID NO: 53-59中。13A3、8B9、8C4、17C3、3G4及17C8之VL CDR1之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 64中。9F6之VL CDR1之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 64及65中。13A3、8B9、8C4、17C3、3G4及17C8之VL CDR2之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 66中。9F6之VL CDR2之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 66及67中。13A3、17C3及3G4之VL CDR3之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 68中。8B9、8C4及17C8之VL CDR3之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 69中。9F6之VL CDR3之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 69、70及71中。突變抗體13A3、8B9及9F6之VL CDR之胺基酸序列係相應未突變之抗體之彼等。圖13提供本文所述抗TIM3抗體之CDR之SEQ ID NO的清單。

CDR區係使用Kabat系統描繪(Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)。Kabat系統係用於稱作EU索引或EU編號系統之方案之最常見編號系統，其係基於首先測序之人類IgG1之序列編號(the EU antibody；Edelman等人，1969)。基於本文揭示之Kabat編號方案，可將抗體編號轉化成業內已知之其他系統，例如Chotia、IMGT、Martin (增強之Chothia)或AHo編號方案。

假定該等抗體中之每一者皆結合至人類TIM3且抗原結合特異性主要係由CDR1、2及3區提供，可「混合並匹配」VH CDR1、2及3序列及VL CDR1、2及3序列(例如，圖13中之彼等) (即，可混合並匹配來自不同抗體之CDR，但每一抗體必須含有VH CDR1、2及3及VL CDR1、2及3)以產生本文所述其他抗TIM3結合分子。可使用上文及實例中所述之結合分析(例如ELISA)來測試該等「混合並匹配」抗體之TIM3結合。在一些實

施例中，當混合並匹配VH CDR序列時，來自特定VH序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列經結構類似之CDR序列替代。同樣，當混合並匹配VL CDR序列時，來自特定VL序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列經結構類似之CDR序列替代。熟習此項技術者將易於明瞭，可藉由使用來自本文針對單株抗體13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4、17C8及TIM3.2至TIM3.18中之任一者揭示之CDR序列之結構類似之序列取代一或多個VH及/或VL CDR區序列來產生新穎VH及VL序列。

本文提供經分離抗人類TIM3抗體或其抗原結合部分，其包含：

(a) 包含選自由SEQ ID NO:41-45組成之群之胺基酸序列之重鏈可變區CDR1；

(b) 包含選自由SEQ ID NO: 46-52及122-125組成之群之胺基酸序列之重鏈可變區CDR2；

(c) 包含選自由SEQ ID NO: 53-59及126-129組成之群之胺基酸序列之重鏈可變區CDR3；

(d) 包含選自由SEQ ID NO:64-65組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR1；

(e) 包含選自由SEQ ID NO:66-67組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR2；及

(f) 包含選自由SEQ ID NO:68-71組成之群之胺基酸序列之輕鏈可變區CDR3；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

在一個實施例中，抗人類TIM3抗體包含重鏈及輕鏈可變區，其中重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3區包含：

(a) SEQ ID NO: 41、46、53；

(b) SEQ ID NO: 42、47、54；

(c) SEQ ID NO: 43、48、55；

(d) SEQ ID NO: 44、49、56；

(e) SEQ ID NO: 45、50、57；

(f) SEQ ID NO: 45、51、58；

(g) SEQ ID NO: 45、52、59；

(h) SEQ ID NO: 41、122、53；

(i) SEQ ID NO: 41、123、53；

(j) SEQ ID NO: 41、124、53；

(k) SEQ ID NO: 41、46、126；

(l) SEQ ID NO: 41、46、127；

(m) SEQ ID NO: 41、46、128；

(n) SEQ ID NO: 41、46、129；

(o) SEQ ID NO: 41、122、128；或

(p) SEQ ID NO: 41、122、126；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

在一些實施例中，抗人類TIM3抗體包含重鏈及輕鏈可變區，其中輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3區包含：

(a) SEQ ID NO: 64、66、68；

(b) SEQ ID NO: 64、66、69；

(c) SEQ ID NO: 65、67、70；或

(d) SEQ ID NO: 64、66、71；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

在特定實施例中，抗TIM3抗體包含重鏈及輕鏈可變區，其中：

(a1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a3) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、123、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a4) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、124、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a5) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、126，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a6) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、127，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a7) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、128，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a8) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、129，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a9) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、128，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a10) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、126，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(b1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、47、54，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(b2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、125、54，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(c) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 43、48、55，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(d) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 44、49、56，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(e) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、

66、69；

(f) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、71；

(g1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 65、67、70；

(g2) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、71；

(g3) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(h) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、51、58，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；或

(i) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、52、59，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

本文所述之VH結構域或其一或多個CDR可連接至恆定結構域用於形成重鏈，例如全長重鏈。類似地，本文所述之VL結構域或其一或多個CDR可連接至恆定結構域用於形成輕鏈，例如全長輕鏈。全長重鏈(C-末

端離胺酸(K)除外或C-末端甘胺酸及離胺酸(GK)除外，其可不存在)及全長輕鏈組合以形成全長抗體。

本文所述VH結構域可稠合至人類IgG (例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4，其係天然的或經修飾)之恆定結構域，例如，如本文進一步闡述。舉例而言，VH結構域可包含本文所述稠合至人類IgG (例如IgG1)恆定區之任何VH結構域之胺基酸序列，例如以下野生型人類IgG1恆定結構域胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK (SEQ ID NO: 291)

或SEQ ID NO: 291異型變體之胺基酸序列且具有以下胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

LSPGK (SEQ ID NO: 277；同種異型特定胺基酸殘基係以粗體及加下劃線表示)

抗TIM3抗體之VH結構域可包含本文所述稠合至無效應物之恆定區之任何VH結構域之胺基酸序列，例如以下無效應物之人類IgG1恆定結構域胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPE<u>AE</u>G<u>A</u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<u>SS</u>IEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO: 294；「IgG1.1f」，包含加下劃線之取代L234A、L235E、G237A、A330S及P331S)

或

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPE<u>AE</u>G<u>A</u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<u>AP</u>IEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO: 295；「IgG1.3f」，包含加下劃線之取代L234A、

L235E及G237A)

舉例而言，IgG1之異型變體包含K97R、D239E及/或L241M (上文加下劃線且加粗者)且編號係根據SEQ ID NO: 277、294及295中之編號。在全長重區(例如8C4 (SEQ ID NO: 3))內且根據EU編號，該等胺基酸取代編號為K214R、D356E及L358M。在一些實施例中，抗TIM3抗體之恆定區可進一步包含如SEQ ID NO: 277、294及295中編號之胺基酸L117、A118、G120、A213及P214 (上文加下劃線)、或根據EU編號之L234、A235、G237、A330及P331之一或多個突變或取代。在其他實施例中，抗TIM3抗體之恆定區包含SEQ ID NO: 291之胺基酸L117A、A118E、G120A、A213S及P214S、或根據EU編號之L234A、L235E、G237A、A330S及P331S之一或多個突變或取代。抗TIM3抗體之恆定區亦可包含SEQ ID NO: 291之L117A、A118E及G120A、或根據EU編號之L234A、L235E及G237A之一或多個突變或取代。

或者，抗TIM3抗體之VH結構域可包含本文所述稠合至人類IgG4恆定區之任何VH結構域之胺基酸序列，例如以下人類IgG4胺基酸序列或其變體：

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT
KVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

(SEQ ID NO: 292，包含S228P)。

本文所述VL結構域可稠合至人類κ或λ輕鏈之恆定結構域。舉例而言，抗TIM3抗體之VL結構域可包含本文所述稠合至以下人類IgG1 κ輕鏈胺基酸序列之任一VL結構域的胺基酸序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 278)

在某些實施例中，重鏈恆定區在C-末端包含離胺酸或另一胺基酸，例如，其包含以下最後胺基酸：重鏈中之LSPGK (SEQ ID NO: 279)。在某些實施例中，重鏈恆定區在C-末端缺乏一或多個胺基酸，且具有(例如) C-末端序列LSPG (SEQ ID NO: 280)或LSP (SEQ ID NO: 281)。

實例性重鏈及輕鏈之胺基酸序列對於重鏈對應於SEQ ID NO: 1-28、72-111、301-354且對於輕鏈對應於SEQ ID NO: 29-30及32-33。

本文提供經分離抗人類TIM3抗體或其抗原結合部分，其包含：

(a1) 分別包含SEQ ID NO: 301 (或302)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a2) 分別包含SEQ ID NO: 1 (或8)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a3) 分別包含SEQ ID NO: 15 (或22)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a4) 分別包含SEQ ID NO: 303 (或304)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a5) 分別包含SEQ ID NO: 72 (或82)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a6) 分別包含SEQ ID NO: 92 (或102)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a7) 分別包含SEQ ID NO: 305 (或306)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a8) 分別包含SEQ ID NO: 73 (或83)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a9) 分別包含SEQ ID NO: 93 (或103)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a10) 分別包含SEQ ID NO: 307 (或308)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a11) 分別包含SEQ ID NO: 74 (或84)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a12) 分別包含SEQ ID NO: 94 (或104)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a13) 分別包含SEQ ID NO: 309 (或310)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a14) 分別包含SEQ ID NO: 75 (或85)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a15) 分別包含SEQ ID NO: 95 (或105)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a16) 分別包含SEQ ID NO: 311 (或312)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a17) 分別包含SEQ ID NO: 76 (或86)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a18) 分別包含SEQ ID NO: 96 (或106)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a19) 分別包含SEQ ID NO: 313 (或314)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a20) 分別包含SEQ ID NO: 77 (或87)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a21) 分別包含SEQ ID NO: 97 (或107)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a22) 分別包含SEQ ID NO: 315 (或316)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a23) 分別包含SEQ ID NO: 78 (或88)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a24) 分別包含SEQ ID NO: 98 (或108)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a25) 分別包含SEQ ID NO: 317 (或318)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a26) 分別包含SEQ ID NO: 79 (或89)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a27) 分別包含SEQ ID NO: 99 (或109)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a28) 分別包含SEQ ID NO: 319 (或320)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a29) 分別包含SEQ ID NO: 349 (或350)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a30) 分別包含SEQ ID NO: 351 (或352)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a31) 分別包含SEQ ID NO: 353 (或354)及29之重鏈及輕鏈序列；

(b1) 分別包含SEQ ID NO: 321 (或322)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b2) 分別包含SEQ ID NO: 2 (或9)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b3) 分別包含SEQ ID NO: 16 (或23)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b4) 分別包含SEQ ID NO: 323 (或324)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b5) 分別包含SEQ ID NO: 80 (或90)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b6) 分別包含SEQ ID NO: 100 (或110)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b7) 分別包含SEQ ID NO: 325 (或326)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c1) 分別包含SEQ ID NO: 327 (或328)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c2) 分別包含SEQ ID NO: 3 (或10)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c3) 分別包含SEQ ID NO: 17 (或24)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c4) 分別包含SEQ ID NO: 329 (或330)及30之重鏈及輕鏈序列；

(d1) 分別包含SEQ ID NO: 331 (或332)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d2) 分別包含SEQ ID NO: 4 (或11)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d3) 分別包含SEQ ID NO: 18 (或25)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d4) 分別包含SEQ ID NO: 333 (或334)及29之重鏈及輕鏈序列；

(e1.1) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及32之重鏈及輕鏈序列；

(e1.2) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e1.3) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及31之重鏈及輕鏈序列；

(e2) 分別包含SEQ ID NO: 5 (或12)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e3) 分別包含SEQ ID NO: 19 (或26)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e4) 分別包含SEQ ID NO: 337 (或338)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e5) 分別包含SEQ ID NO: 81 (或91)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e6) 分別包含SEQ ID NO: 101 (或111)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e7) 分別包含SEQ ID NO: 339 (或340)及33之重鏈及輕鏈序列；

(f1) 分別包含SEQ ID NO: 341 (或342)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f2) 分別包含SEQ ID NO: 6 (或13)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f3) 分別包含SEQ ID NO: 20 (或27)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f4) 分別包含SEQ ID NO: 343 (或344)及29之重鏈及輕鏈序列；

(g1) 分別包含SEQ ID NO: 345 (或346)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g2) 分別包含SEQ ID NO: 7 (或14)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g3) 分別包含SEQ ID NO: 21 (或28)及30之重鏈及輕鏈序列；或

(g4) 分別包含SEQ ID NO: 347 (或348)及30之重鏈及輕鏈序列；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含本文中、例如前一段落中闡述之重鏈及輕鏈序列之組合，其中該抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈，且可進一步包含至少一個將兩條重鏈連接在一起之二硫鍵。抗體亦可包含將每一輕鏈連接至每一重鏈之二硫鍵。

包含與本文中闡述之重鏈或輕鏈中之任一者(或其可變區)至少99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%或70%一致之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 1-33、72-111及301-354)的重鏈及輕鏈可用於形成具有期望特徵(例如本文中進一步闡述之彼等)之抗人類TIM3抗體。實例性變體係包含(例如)恆定結構域之異型變化及/或可變區或恆定區之突變(例如本文揭示之突變)之彼等。包含與本文中闡述之重鏈或輕鏈中之任一者(或其可變區)至多1-30、1-25、1-20、1-15、1-10、1-5、1-4、1-3、1-2或1個胺基酸不同(藉由取代、添加或缺失)之胺基酸序列的重鏈及輕鏈可用於形成具有期望特徵(例如本文中進一步闡述之彼等)之抗人類TIM3抗體。

在各個實施例中，上述抗體展現以下功能性質中之一或多者、兩者或更多者、三者或更多者、四者或更多者、五者或更多者、六者或更多者、七者或更多者、八者或更多者、九者或更多者、十者或更多者、十一者或更多者、十二者或更多者、十三者或更多者、十四者或更多者、十五者或更多者或全部：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之KD結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之KD結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC50結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC50結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中

增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO:

367)及[111]RIQIPGIMNDEKFNLKL[127] (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至[49]VPVCWGKGACPVFE[62] (SEQ ID NO: 367)、[111]RIQIPGIMNDEKFNLKL[127] (SEQ ID NO: 368)及[119]NDEKFNLKL[127] (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

該等抗體包括例如人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至構象表位。

在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區內之胺基酸殘基：

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECG NVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCC RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 299)，對應於成熟人類TIM3細胞外結構域

(SEQ ID NO: 290)之胺基酸殘基1-99或具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸22至120。

在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區內之胺基酸殘基：CPVFECG (SEQ ID NO: 296)，對應於成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之胺基酸殘基37-43。

在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區內之胺基酸殘基：WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，對應於成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之胺基酸殘基57-83。

在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區內之胺基酸殘基：RIQIPGIMND (SEQ ID NO:298)，對應於成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之胺基酸殘基90-99。

在一個實施例中，抗TIM3抗體具有與抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4及TIM3.2至TIM3.18中之一或多者相同型式之與野生型及突變人類TIM3之結合。在一個實施例中，抗TIM3抗體結合至成熟人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區內之胺基酸殘基：CPVFECG (SEQ ID NO: 296)、WTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLAD (SEQ ID NO: 297)及/或RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)。

在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至(1) ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)或

(2) ^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 369)、^{66}VVLRTDERDVNY^{77} (SEQ ID NO: 370)、^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371)、^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 372)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定。在某些實施例中，抗TIM3抗體與hTIM3之胺基酸殘基40-62及111-127之區相互作用，但不與其他區(例如在胺基酸殘基Y40之N-末端之區、位於胺基酸殘基E62與R111之間之區及在胺基酸殘基L127C-末端之區)顯著相互作用，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定。

在某些實施例中，相對於與野生型人類TIM3之結合，抗TIM3抗體與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，且該抗體結合至(1) ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)或(2) ^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 369)、^{66}VVLRTDERDVNY^{77} (SEQ ID NO: 370)、^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371)、^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 372)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定。

在某些實施例中，抗TIM3抗體具有與TIM3.18.IgG1.3或13A3相同型式之與野生型及突變人類TIM3之結合，即抗體：

(i) 結合至(1) ^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，但(例如)不顯著結合至(a) 具有位於胺基酸殘基49之N-末端之序列之肽；(b) 具有位於胺基酸殘基62與111之間之序列之肽(例如，^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371))；及(c) 具有位於胺基酸殘基127之C-末端之序列之肽，如藉由HDX-MS (例如，如實例中所述)所測定；

(ii) 不能結合至人類TIM3，或與具有以下胺基酸突變中之一或多者之人類TIM3之結合顯著降低，如(例如)使用酵母表面展示方法(例如，如實例中所述)所測定：C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))；及/或

(iii) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，如實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈選自由SEQ ID NO: 72-111、305-354、325-326及339-340組成之群，及/或輕鏈選自由SEQ ID NO: 29-33組成之群。

如本文進一步論述，本文所述抗TIM3抗體之重鏈恆定區可屬於任一同型，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4或其組合及/或其修飾形式。抗TIM3抗體可具有效應物功能或可具有降低的或無效應物功能。在某些實

施例中，抗TIM3抗體包含為抗體提供增強之性質之經修飾重鏈恆定區。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含重鏈及輕鏈，其中重鏈選自由SEQ ID NO: 72-111及349-352組成之群，及/或輕鏈選自由SEQ ID NO: 29-33組成之群。

III.具有特定種系序列之抗體

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含來自特定種系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定種系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。

如本文所展示，製備對TIM3具有特異性之人類抗體，其包含係人類種系VH 4-39基因、VH 4-59基因、VH 1-46基因、VH 3-11、VH 4-17基因、VH 3-10基因、VH 6-19基因、VH 6-13基因、VH JH5b基因及/或VH JH6b基因之產物或源自其之重鏈可變區。因此，本文提供經分離單株抗體或其抗原結合部分，其包含係選自由以下組成之群之人類VH種系基因之產物或源自其之重鏈可變區：VH 4-39、VH 4-59、VH 1-46、VH 3-11、VH 4-17、VH 3-10、VH6-19、VH 6-13、VH JH5b、VH JH6b及其任一組合。

製備對TIM3具有特異性之人類抗體，其包含係人類種系VK A27基因、VK JK5基因、VK JK4基因、VK L18基因及/或VK JK1基因之產物或源自其之輕鏈可變區。因此，本文提供經分離單株抗體或其抗原結合部分，其包含係選自由以下組成之群之人類VK種系基因之產物或源自其之輕鏈可變區：VK A27、VK JK5、VK JK4、VK L18、VK JK1及其任一組合。

本文所述抗TIM3抗體包括包含係上文所列舉人類種系VH基因中之一者之產物或源自其之重鏈可變區且亦包含係上文所列舉人類種系VK基

因中之一者之產物或源自其之輕鏈可變區的彼等，如圖中所示。

如本文所使用，若人類抗體之可變區係自使用人類種系免疫球蛋白基因之系統獲得，則該抗體包含係特定序列之「產物」或「源自」該序列之重鏈及輕鏈可變區。該等系統包括用所關注抗原免疫攜帶人類免疫球蛋白基因之轉基因小鼠或用所關注抗原篩選展示於噬菌體上之人類免疫球蛋白基因文庫。作為人類種系免疫球蛋白序列之「產物」或「源自」其之人類抗體可藉由以下方式來鑑別：比較人類抗體之胺基酸序列與人類種系免疫球蛋白之胺基酸序列，並選擇序列最接近人類抗體序列(即最大一致性百分比)之人類種系免疫球蛋白序列。作為特定人類種系免疫球蛋白序列之「產物」或「源自」其之人類抗體與種系序列相比可含有胺基酸差異，此乃因存在(例如)天然體細胞突變或有意引入定點突變。然而，所選人類抗體之胺基酸序列通常與由人類種系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少90%一致，且含有當與其他物種之種系免疫球蛋白胺基酸序列(例如鼠類種系序列)相比時將人類抗體鑑別為人類之胺基酸殘基。在某些情形下，人類抗體之胺基酸序列可與由種系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少95%或甚至至少96%、97%、98%或99%一致。通常，源自特定人類種系序列之人類抗體將展示與由人類種系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列不大於10個的胺基酸差異。在某些情形下，人類抗體可展示與由種系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列不超過5個或甚至不超過4個、3個、2個或1個的胺基酸差異。

IV. 同源抗體

本文涵蓋具有包含與本文所述抗TIM3抗體之胺基酸序列同源之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區的抗體，且其中該抗體保留本文所述抗TIM3

抗體之期望功能性質。

舉例而言，經分離抗TIM3抗體或其抗原結合部分可包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中：

(a) 重鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 34-40、112-121及364組成之群之胺基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列，或相對於選自由SEQ ID NO: 34-40、112-121及364組成之群之胺基酸序列包含1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-15、1-20、1-25或1-50個胺基酸變化(即，胺基酸取代、添加或缺失)，其中視情況，重鏈可變區包含本文所述抗TIM3抗體中之一者之CDR序列；

(b) 輕鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 60-63組成之群之胺基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列，或相對於選自由SEQ ID NO: 60-63組成之群之胺基酸序列包含1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-15、1-20、1-25或1-50個胺基酸變化(即，胺基酸取代、添加或缺失)，其中視情況，輕鏈可變區包含本文所述抗TIM3抗體中之一者之CDR序列；

(c) 抗體特異性結合至人類TIM3，且

(d) 抗體展現1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15種或全部以下性質：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID

NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND（分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降

低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

在各個實施例中，抗體可展現如上文(1)至(16)所列舉之功能性質中之一或多者、兩者或更多者、三者或更多者、四者或更多者、五者或更多者、六者或更多者、七者或更多者、八者或更多者、九者或更多者或全部。該抗體可係(例如)人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

經分離之抗TIM3抗體或其抗原結合部分可包含重鏈及輕鏈，其中：

(a) 重鏈包含與選自由SEQ ID NO: 1-28、72-111及349-352組成之群之胺基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列，或相對於選自由SEQ ID NO: 1-28、72-111及349-352組成之群之胺基酸序列包含1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-15、1-20、1-25或1-50個胺基酸變化(即，胺基酸取代、添加或缺失)，條件係在某些實施例中，若序列係無效應物之重鏈之序列，則對於IgG1.1恆定區未修飾使得重鏈無效應物之突變(例如，未對R214、A234、E235、A237、S330及S331進行修飾)，且對於IgG1.3恆定區未對R214、A234及E235進行修飾，其中視情況，重鏈可變區包含本文所述抗TIM3抗體中之一者之CDR序列；

(b) 輕鏈包含與選自由SEQ ID NO: 29-31組成之群之胺基酸序列至

少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列，或相對於選自由SEQ ID NO: 29-31組成之群之胺基酸序列包含1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-15、1-20、1-25或1-50個胺基酸變化(即，胺基酸取代、添加或缺失)，其中視情況，輕鏈可變區包含本文所述抗TIM3抗體中之一者之CDR序列；

(c) 抗體特異性結合至人類TIM3，且

(d) 抗體展現1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15個或全部以下性質：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴

TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及

VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由HDX-MS所測定，如實例中所述；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

亦提供包含與13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者之相應CDR相差1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、或1-5個胺基酸變化(即，胺基酸取代、添加或缺失)之VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2及/或VL CDR3的

抗TIM3抗體。在某些實施例中，抗TIM3抗體在1、2、3、4、5或6個CDR中之每一者中相對於13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者中之相應序列包含1-5個胺基酸變化。在某些實施例中，抗TIM3抗體在所有CDR中相對於13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者中之CDR包含總共1-5個胺基酸變化。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含由13A3之彼等組成之VH及VL CDR，其中一或多個CDR中之一或多個胺基酸係本文揭示之其他抗TIM3抗體中之一者之彼等胺基酸。

舉例而言，在某些實施例中，抗TIM3抗體包含相對於SRSYYWG (SEQ ID NO: 41)包含一或多個胺基酸修飾之VH CDR1，且可包含(例如)以下簡併序列：$X_1X_2X_3X_4YX_5X_6$ (SEQ ID NO: 282)，其中X_1係任一胺基酸，例如S或不存在；X_2係任一胺基酸，例如R或不存在；X_3係任一胺基酸，例如S、R或D；X_4係任一胺基酸，例如Y或H；X_5係任一胺基酸，例如W或M；且X_6係任一胺基酸，例如G、N、S或H。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含相對於SIYYSGFTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 46)包含一或多個胺基酸修飾之VH CDR2，且可包含(例如)以下簡併序列：$X_1IX_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8YX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$ (SEQ ID NO: 283)，其中X_1係任一胺基酸，例如S、Y、I或F；X_2係任一胺基酸，例如Y、H、N或S；X3係任一胺基酸，例如Y、P、G、T或S；X4係任一胺基酸，例如S、T、R或G；X5係任一胺基酸，例如F、S或D；X6係任一胺基酸，例如S、T或I；X7係任一胺基酸，例如I或不存在；X8係任一胺基酸，例如Y、N或I；X9係任一胺基酸，例如N、Q、S或A；X10係任一

胺基酸，例如P、S、Q或D；X11係任一胺基酸，例如S或K；X12係任一胺基酸，例如L、F或V；X13係任一胺基酸，例如K或Q；且X14係任一胺基酸，例如S或G。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含相對於GGPYGDYAHWFDP (SEQ ID NO: 53)包含一或多個胺基酸修飾之VH CDR3，且可包含(例如)以下簡併序列：$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}YGX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}$ (SEQ ID NO: 284)，其中X_1係任一胺基酸，例如D、E或不存在；X_2係任一胺基酸，例如F、G或不存在；X3係任一胺基酸，例如Y或不存在；X4係任一胺基酸，例如G、S或不存在；X5係任一胺基酸，例如G、T或S；X6係任一胺基酸，例如G或S；X7係任一胺基酸，例如N、W或不存在；X8係任一胺基酸，例如Y、S、E或不存在；X9係任一胺基酸，例如Y或不存在；X10係任一胺基酸，例如P或Y；X11係任一胺基酸，例如D或不存在；X12係任一胺基酸，例如Y或不存在；X13係任一胺基酸，例如A或不存在；X14係任一胺基酸，例如H或不存在；X15係任一胺基酸，例如W或不存在；X16係任一胺基酸，例如F或M；X17係任一胺基酸，例如D或E；且X18係任一胺基酸，例如P、I、V、Y或L。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 53-59及126-129組成之群之胺基酸序列之VH CDR3。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包括包含如SEQ ID NO: 64或SEQ ID NO: 65中所述之胺基酸序列之VL CDR1。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包括包含如SEQ ID NO: 66或SEQ ID NO: 67中所述之胺基酸序列之VL CDR2。

在某些實施例中，抗TIM3抗體包含相對於QQYGSSPIT (SEQ ID

NO: 68)包含一或多個胺基酸修飾之VL CDR3，且可包含(例如)以下簡併序列：$QQX_1X_2SX_3X_4X_5T$ (SEQ ID NO: 285)，其中X_1係任一胺基酸，例如F或Y；X_2係任一胺基酸，例如N或G；X_3係任一胺基酸，例如Y或S；X_4係任一胺基酸，例如P或不存在；X_5係任一胺基酸，例如I、R或L。

可藉由編碼SEQ ID NO: 167-173及/或SEQ ID NO: 193-196或SEQ ID NO: 134-161及/或SEQ ID NO: 162-166之核酸分子之誘變(例如，定點誘變或PCR介導之誘變)來獲得具有與13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者之彼等序列(例如分別SEQ ID NO: 34-40、112-121或364及SEQ ID NO: 60-63之VH及VL區、或分別SEQ ID NO: 1-28、72-111或349-352及SEQ ID NO: 29-33之重鏈及輕鏈、或CDR)具有同源性之序列的抗體，之後使用本文所述功能分析測試所編碼改變之抗體之保留功能(即，上文(1)至(16)中所述之功能)。

V. 具有保守修飾之抗體

抗TIM3抗體可包括包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區，其中該等CDR序列中之一或多者包含基於本文所述抗TIM3抗體(例如，13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者)的指定胺基酸序列或其保守修飾形式，且其中抗體保留本文所述抗TIM3抗體之期望功能性質。因此，經分離之抗TIM3抗體或其抗原結合部分可包括包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區，其中：

(a) 重鏈可變區CDR3序列包含選自由SEQ ID NO: 53-59及126-129之胺基酸序列及其保守修飾(例如1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4或1-5個

保守胺基酸取代)組成之群之胺基酸序列，其中視情況，重鏈可變區包含本文所述抗TIM3抗體中之一者之CDR序列；

(b) 輕鏈可變區CDR3序列包含選自由SEQ ID NO: 68-71之胺基酸序列及其保守修飾(例如1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4或1-5個保守胺基酸取代)組成之群之胺基酸序列，其中視情況，輕鏈可變區包含本文所述抗TIM3抗體中之一者之CDR序列；

(c) 抗體特異性結合至人類TIM3，且

(d) 抗體展現1、2、3、4、5、6、7、8、9個或全部以下特徵：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴

TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及

VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

在一個實施例中，重鏈可變區CDR2序列包含選自由SEQ ID NO: 46-52及122-125之胺基酸序列及其保守修飾形式(例如1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4或1-5個保守胺基酸取代)組成之群之胺基酸序列；且輕鏈可變區CDR2序列包含選自由SEQ ID NO: 66-67之胺基酸序列及其保守修飾

形式(例如1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4或1-5個保守胺基酸取代)組成之群之胺基酸序列。

在另一實施例中，重鏈可變區CDR1序列包含選自由SEQ ID NO: 41-45之胺基酸序列及其保守修飾形式(例如1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4或1-5個保守胺基酸取代)組成之群之胺基酸序列；且輕鏈可變區CDR1序列包含選自由SEQ ID NO: 64-65之胺基酸序列及其保守修飾形式(例如1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4或1-5個保守胺基酸取代)組成之群之胺基酸序列。

在各個實施例中，抗體可展現如上文(1)至(16)所列舉之功能性質中之一或多者、兩者或更多者、三者或更多者、四者或更多者、五者或更多者、六者或更多者、七者或更多者、八者或更多者、九者或更多者或全部。該等抗體可係(例如)人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體。

亦可在除CDR外或以及CDR的抗體部分中進行保守胺基酸取代。舉例而言，可在框架區或Fc區中進行保守胺基酸修飾。相對於本文提供之抗TIM3抗體序列，可變區或重鏈或輕鏈可包含1、2、3、4、5、1-2、1-3、1-4、1-5、1-10、1-15、1-20、1-25或1-50個保守胺基酸取代。在某些實施例中，抗TIM3抗體包含保守及非保守胺基酸修飾之組合。

VI. 結合至相同表位或競爭結合之抗體

亦提供與本文所述特定抗TIM3抗體(例如，抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4及/或TIM3.2-TIM3.18)中之一或多者競爭結合至人類TIM3之抗體。該等競爭抗體可基於標準TIM3結合分析中其競爭性抑制與單株抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4及/或TIM3.2-TIM3.18中之一或多者之人類TIM3之結合的能力來鑑別。舉例而

言，可使用標準ELISA分析或競爭性ELISA分析，其中將重組人類TIM3蛋白固定於板上，添加不同濃度之未標記之第一抗體，洗滌板，添加經標記之第二抗體，且量測標記之量。若增加濃度之未經標記(第一)抗體(亦稱作「封阻抗體」)抑制經標記(第二)抗體之結合，則據稱第一抗體抑制第二抗體與板上之靶標之結合，或據稱競爭第二抗體之結合。另外或或者，可使用Biacore分析以評價抗體競爭之能力。測試抗體抑制本文所述抗TIM3抗體與TIM3結合之能力展示測試抗體可與該抗體競爭結合至人類TIM3。

因此，本文提供如下抗TIM3抗體：將本文所述抗TIM3抗體與細胞(例如活化T細胞)上之TIM3之結合抑制至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%及/或與細胞(例如活化T細胞)上之人類TIM3之結合被抑制至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如(例如)藉由ELISA或FACS例如藉由使用以下段落中所述之分析所量測。

可如實例中所述或如下執行用以確定(例如)第一抗體是否阻斷第二抗體之結合(即，「與其競爭」)之實例性競爭實驗：如下製備活化人類T細胞：使用聚蔗糖梯度自人類全血分離末梢血單核細胞(PBMC)並用10μg/mL植物血球凝集素(PHA-L) (USBiol編號P3370-30)及200IU/mL重組IL-2 (Peprotech編號200-02)活化3天。將活化T細胞重新懸浮於FACS緩衝液(具有5%胎牛血清之PBS)中並以10^5個細胞/試樣孔在96孔板中接種。將板設定於冰上，之後以介於0 μg/mL至50 μg/mL範圍內之濃度(自50

μg/mL之最高濃度開始三倍滴定)添加未偶聯之第一抗體。可使用無關IgG作為第一抗體之同型對照且其以相同濃度(自50 μg/mL之最高濃度開始三倍滴定)添加。可包括與50 μg/mL未經標記之第二抗體一起預培育之試樣作為競爭阻斷之陽性對照(100%抑制)且可使用一級培育中無抗體之試樣作為陰性對照(無競爭；0%抑制)。培育30分鐘後，以2 μg/mL/孔之濃度添加經標記(例如生物素化)第二抗體而不洗滌。將試樣在冰上再培育30分鐘。藉由用FACS緩衝液洗滌細胞去除未結合之抗體。利用檢測標記用於檢測生物素之試劑(例如PE偶聯之鏈黴抗生物素蛋白(Invitrogen，目錄號S21388))檢測細胞結合之經標記之第二抗體。在FACS Calibur流式細胞儀(BD, San Jose)上獲取試樣並利用FLOWJO®軟體(Tree Star, Inc, Ashland, OR)進行分析。結果可表示為抑制% (即，自100%減去每一濃度下標記之量除以在無封阻抗體情況下獲得之標記之量)。通常，隨後逆向執行相同實驗，即第一抗體係第二抗體且第二抗體係第一抗體。

在某些實施例中，抗體至少部分(例如，至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)或完全(100%)阻斷另一抗體與靶標(例如人類TIM3或其部分)之結合，且與在一種或另一抗體係第一抗體時是否發生抑制無關。在抗體以兩種方式(即在首先添加第一抗體之競爭實驗中及在首先添加第二抗體之競爭實驗中)彼此競爭時，第一及第二抗體「交叉阻斷」彼此與靶標之結合。

在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至與本文所述抗TIM3抗體(例如，13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4及/或TIM3.2-TIM3.18)相同之表位，如(例如)藉由給定表位定位技術所測定。用於測定與本文所述抗TIM3抗體結合至「TIM3上之相同表位」之抗體的技術包括(例如)表

位定位方法，例如抗原:抗體複合物之晶體之x射線分析，其提供表位之原子拆分。其他方法監測抗體與抗原片段或抗原之突變變化形式的結合，其中由於抗原序列內胺基酸殘基之修飾所致之結合損失通常視為可指示表位組分(參見圖20)。另外，亦可使用表位定位之計算組合方法。方法亦可取決於所關注抗體自組合噬菌體展示肽文庫親和分離特異性短肽(呈天然三維形式或呈變性形式)的能力。隨後該等肽可視為界定對應於用於篩選肽文庫之抗體之表位的引導者。對於表位定位而言，亦已研發出已顯示可定位構象不連續表位之計算演算法。

可藉由使用業內已知方法鑑別與本文所述抗TIM3抗體競爭結合或與其結合至相同表位的抗體。舉例而言，可用如本文所述人類TIM3免疫小鼠，產生雜交瘤，且針對與本文所述抗體競爭結合至人類TIM3之能力篩選所得單株抗體。亦可用含有抗體所結合之表位之較小TIM3片段來免疫小鼠。可藉由(例如)針對與跨越TIM3之一系列重疊肽之結合進行篩選來定位表位或包含表位之區。另一選擇為，可使用Jespers等人，Biotechnology 12:899, 1994之方法來指導具有與本文所述抗TIM3抗體相同之表位且因此具有相似性質之抗體的選擇。使用噬菌體展示，首先使抗TIM3抗體之重鏈與(人類)輕鏈譜配對來選擇TIM3結合抗體，且然後使新輕鏈與(人類)重鏈譜配對來選擇具有與本文所述抗TIM3抗體相同之表位或表位區的(人類) TIM3結合抗體。另一選擇為，本文所述抗體之變體可藉由誘變編碼該抗體之重鏈及輕鏈之cDNA獲得。

亦可使用如由Cunningham及Wells (1989) *Science* 244: 1081-1085所述之丙胺酸掃描誘變或TIM3中胺基酸殘基之定點誘變之一些其他形式以獲得抗TIM3抗體結合特徵。

特異性抗體之結合特徵亦可藉由評價抗體與包含TIM3之片段(例如非變性或變性片段)之肽之結合來測定。可合成涵蓋TIM3 (例如人類TIM3)之序列之一系列重疊肽，並針對例如在直接ELISA、競爭性ELISA (其中評價該肽防止抗體與結合至微量滴定板孔之TIM3結合之能力)中或在晶片上之結合進行篩選。

抗TIM3抗體之結合特徵亦可藉由基於MS之蛋白質足跡法(例如氫/氘交換質譜(HDX-MS)及蛋白質之快速光化學氧化(FPOP))來獲得。HDX-MS可如(例如)以下中所述來執行：WO2015/18735及Wei等人(2014) *Drug Discovery Today* 19:95，其方法以引用方式明確併入本文中。FPOP可如(例如) Hambley and Gross (2005) *J. American Soc. Mass Spectrometry* 16:2057中所述來執行，其方法以引用方式明確併入本文中。

抗TIM3抗體之結合特徵亦可藉由結構方法(例如X射線晶體結構測定(例如，WO2005/044853))、分子建模及核磁共振(NMR)譜(包括在游離時及在與所關注抗體之複合物中結合時TIM3中不穩定醯胺氫之H-D交換速率之NMR測定)來獲得(Zinn-Justin等人(1992) *Biochemistry* 31, 11335-11347；Zinn-Justin等人(1993) *Biochemistry* 32, 6884-6891)。

關於X射線結晶照相術，結晶可使用業內已知方法中之任一者來完成(例如Giege等人 (1994) *Acta Crystallogr.* D50:339-350；McPherson (1990) *Eur. J. Biochem.* 189: 1-23)，包括微配液(microbatch) (例如Chayen (1997) *Structure* 5: 1269-1274)、懸滴氣相擴散(例如McPherson (1976) *J. Biol. Chem.* 251:6300-6303)、接種及透析。期望使用具有至少約1 mg/mL或約10 mg/mL至約20 mg/mL之濃度之蛋白製劑。可在含有聚

乙二醇1000-20,000 (PEG；平均分子量介於約1000 Da至約20,000 Da之範圍內、或約5000 Da至約7000 Da或約6000 Da)之沈澱溶液中最佳達成結晶，其中濃度介於約10%至約30% (w/v)之範圍內。亦可期望包括蛋白穩定劑，例如甘油，且濃度介於約0.5%至約20%範圍內。適宜鹽(例如氯化鈉、氯化鋰或檸檬酸鈉)在沈澱溶液中亦可係合意的，濃度較佳介於約1 mM至約1000 mM範圍內。將沈澱緩衝至約3.0至約5.0之pH。可用於沈澱溶液中之特定緩衝液可變且為業內所熟知(Scopes, Protein Purification: Principles and Practice，第三版，(1994) Springer- Verlag, New York)。有用緩衝液之實例包括(但不限於) HEPES、Tris、MES及乙酸鹽。晶體可在寬範圍溫度(包括2℃、4℃、8℃及26℃)下生長。

抗體:抗原晶體可使用熟知之X射線繞射技術來研究且可使用電腦軟體(例如X-PLOR (Yale University, 1992，由Molecular Simulations, Inc.分發；*參見*例如Blundell及Johnson (1985) *Meth. Enzymol.* 114及115, H. W. Wyckoff等人編輯，Academic Press；美國專利申請公開案第2004/0014194號)及BUSTER (Bricogne (1993) *Acta Cryst.* D49:37-60；Bricogne (1997) *Meth. Enzymol.* 276A:361-423, Carter及Sweet編輯；Roversi等人 (2000) *Acta Cryst.* D56: 1313-1323))來精製，其揭示內容之全文係以引用方式併入本文中。

抗TIM3抗體可結合至與具有本文所述胺基酸序列之抗TIM3抗體中之任一者相同之表位，如藉由表位定位技術(例如本文所述之技術)所測定。

本文涵蓋具有與本文所述抗TIM3抗體相似之結合特徵且藉由實例中所用方法中之一者來測定之結合至人類TIM3及視情況食蟹猴TIM3的抗

體。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3抗體結合至人類TIM3之細胞外部分、例如細胞外區之Ig樣結構域或IgV結構域中之表位，例如構象表位，即SEQ ID NO: 286之胺基酸22至130 (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至位於人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 286)之胺基酸22至120或成熟人類TIM3 (SEQ ID NO: 290)之1-99內之表位(參見實例)。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸58-64 (其對應於成熟人類TIM3之胺基酸殘基37-43 (CPVFECG，SEQ ID NO: 296；參見圖20))組成之區或結合至該區內之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸111-120 (其對應於成熟人類TIM3之胺基酸殘基90-99 (RIQIPGIMND，SEQ ID NO: 298；參見圖20))組成之區或結合至該區內之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸58-64 (CPVFECG，SEQ ID NO: 296)組成之區或結合至該區內之表位,或結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸111-120 (RIQIPGIMND，SEQ ID NO: 298；參見圖20)組成之區。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至由具有SEQ ID NO: 286之人類TIM3之胺基酸78-89 (其對應於成熟人類TIM3之胺基酸殘基57-83 (WTSRYWLNGDFR，SEQ ID NO: 297；參見圖20))組成之區或結合至該區內之表位。

在一個實施例中，抗TIM3抗體結合至與13A3實質上相同之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、R111及D120中之一或多者之表位(或人類

TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、D104、R111、Q113及D120中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、R111及D120中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、F61、E62、C63、D104、R111、Q113及D120中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與3G4實質上相同之表位。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G116及M118中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、D104、G116及M118中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G116及M118中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、D104、G116及M118中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與17C3實質上相同之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64及G116中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、D104及G116中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64及G116中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、D104及G116中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與8B9實質上相同之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87及R89中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87及R89中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在一些實施例中，抗TIM3抗體結合至與8B9實質上相同之表位。在某些實施例中，抗TIM3抗體結合至包含SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87、R89及D104中之一或多者之表位(或人類TIM3之區) (圖20)。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低

之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87及R89中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87及R89中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。在某些實施例中，抗TIM3抗體不顯著結合或僅以顯著降低之結合親和力結合至人類TIM3蛋白，其中SEQ ID NO: 286之胺基酸殘基L48、W78、S80、R81、W83、G86、D87、R89及D104 (圖20)中之一或多者例如以非保守胺基酸取代變為另一胺基酸。

在某些實施例中，抗TIM3抗體與包含本文所述CDR或可變區之抗TIM3抗體(例如抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4及TIM3.2至TIM3.18中之任一者之彼等)競爭結合至人類TIM3 (或抑制其結合)。在某些實施例中，抗TIM3抗體將抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些實施例中，13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者將抗TIM3抗體與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些實施例中，抗TIM3抗體將13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100%，且13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者將抗TIM3抗體與人類TIM3之結合抑制至少50%、60%、70%、80%、90%或100% (例如，

在兩個方向上完全)。

VII. 經改造及經修飾抗體

亦提供經改造及經修飾抗體，其可使用具有本文所揭示VH及/或VL序列中之一或多者之抗體作為起始材料來製備以改造經修飾抗體，該經修飾抗體可具有自起始抗體改變之性質。抗體可藉由修飾一或兩個可變區(即VH及/或VL)內、例如一或多個CDR區內及/或一或多個框架區內之一或多個殘基來改造。另外或另一選擇為，抗體可藉由修飾恆定區內之殘基來改造，例如以改變抗體之效應物功能。

可實施之一種可變區改造類型係CDR移植。抗體與靶抗原主要經由位於六個重鏈及輕鏈互補決定區(CDR)中之胺基酸殘基相互作用。出於此原因，在個別抗體之間CDR內之胺基酸序列比CDR外之序列更多樣化。由於CDR序列負責大部分抗體-抗原相互作用，故可藉由構築包括來自移植至具有不同性質之不同抗體之框架序列之特異性天然抗體之CDR序列的表現載體表現模擬特異性天然抗體之性質的重組抗體(例如參見Riechmann, L.等人 (1998) *Nature* 332:323-327；Jones, P.等人(1986) *Nature* 321 :522-525；Queen等人 (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 10029-10033；頒予Winter之美國專利第5,225,539號，及頒予Queen等人之美國專利第5,530,101號、第5,585,089號、第5,693,762號及第6,180,370號)。

因此，本文所述另一實施例係關於包含以下之經分離單株抗體或其抗原結合部分：重鏈可變區，其包括包含分別選自由SEQ ID NO: 41-45、SEQ ID NO: 46-52、122-125及SEQ ID NO: 53-59、126-129組成之群之胺基酸序列的CDR1、CDR2及CDR3序列；及輕鏈可變區，其包括包

含分別選自由SEQ ID NO: 64-65、SEQ ID NO: 66-67及SEQ ID NO: 68-71組成之群之胺基酸序列的CDR1、CDR2及CDR3序列。因此，該等抗體含有單株抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者之VH及VL CDR序列，但可含有不同於該等抗體之框架序列。

該等框架序列可自包括種系抗體基因序列之公開DNA數據庫或公開參考文獻來獲得。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之種系DNA序列可參見「VBase」人類種系序列數據庫(可在網際網路www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase獲得)以及Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；Tomlinson, I. M.等人 (1992)「The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops」 /. *Mol. Biol.* 227:776-798；及Cox, J. P. L.等人 (1994)「A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage」 *Eur. J. Immunol.* 24:827-836；該等文獻各自之內容係以引用方式明確併入本文中。

在一些實施例中，用於本文所述抗TIM3抗體中之框架序列係在結構上類似於本文所述抗TIM3抗體所使用之框架序列之彼等。可將VH CDR1、2及3序列及VL CDR1、2及3序列移植至具有與發現於衍生出框架序列之種系免疫球蛋白基因中之序列一致之序列的框架區上，或可將CDR序列移植至與種系序列相比含有一或多個突變之框架區上。舉例而言，已發現，在某些情況下，有益地突變框架區內之殘基以維持或增強抗體之抗

原結合能力(例如，參見頒予Queen等人之美國專利第5,530,101號、第5,585,089號、第5,693,762號及第6,180,370號)。

本文所述經改造抗TIM3抗體包括已對VH及/或VL內之框架殘基進行修飾以(例如)改良抗體之性質之彼等，例如9F6中胺基酸107之突變。通常，進行該等框架修飾以降低抗體之免疫原性。舉例而言，一種方式係將一或多個框架殘基「回復突變」成相應種系序列。更特定而言，已經受體細胞突變之抗體可含有與衍生出該抗體之種系序列不同之框架殘基。該等殘基可藉由比較抗體框架序列與衍生出該抗體之種系序列來鑑別。為使框架區序列返回至其種系構形，可藉由(例如)定點誘變或PCR介導之誘變將體細胞突變「回復突變」成種系序列。亦意欲涵蓋該等「回復突變」抗體。另一類型之框架修飾涉及突變框架區或甚至一或多個CDR區內之一或多個殘基，以去除T細胞表位，由此降低抗體之潛在免疫原性。此方式亦稱為「去免疫化」且另外詳細闡述於Carr等人之美國專利公開案第20030153043號中。

另一類型之可變區修飾係突變VH及/或VL CDR1、CDR2及/或CDR3區內之胺基酸殘基，藉此改良所關注抗體之一或多種結合性質(例如親和力)。可實施定點誘變或PCR介導之誘變以引入突變，且可在如本文所述且於實例中提供之活體外或活體內分析中評估對抗體結合或所關注之其他功能性質之效應。在一些實施例中，引入保守修飾(如上文所論述)。突變可為胺基酸取代、添加或缺失。另外，通常改變CDR區內之不超過一個、兩個、三個、四個或五個殘基。

因此，亦提供經分離抗TIM3單株抗體或其抗原結合部分，其包括包含以下之重鏈可變區：

(a) VH CDR1區，其包含選自由SEQ ID NO: 41-45組成之群之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 41-45相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；

(b) VH CDR2區，其包含選自由SEQ ID NO: 46-52及122-125組成之群之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 46-52及122-125相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；

(c) VH CDR3區，其包含選自由SEQ ID NO: 53-59及126-129組成之群之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 53-59及126-129相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；

(d) VL CDR1區，其包含選自由SEQ ID NO: 64-65組成之群之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 64-65相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；

(e) VL CDR2區，其包含選自由SEQ ID NO: 66-67組成之群之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 66-67相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；及

(f) VL CDR3區，其包含選自由SEQ ID NO: 68-71組成之群之胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 68-71相比具有1個、2個、3個、4個或5個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

抗體之CDR中之甲硫胺酸殘基可被氧化，引起抗體之潛在化學降解及因此降低功效。因此，亦提供抗TIM3抗體，其重鏈及/或輕鏈CDR中一或多個甲硫胺酸殘基被不會進行氧化降解之胺基酸殘基替代。在一個實施例中，抗體13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4或TIM3.2至TIM3.18中之任一者之CDR中之甲硫胺酸殘基被不會進行氧化降解之胺基

酸殘基替代。

類似地，可自抗TIM3抗體、具體而言CDR去除去醯胺位點。

本文所述抗TIM3可變區可連接(例如，共價連接或稠合)至Fc，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc，其可屬於任何同種異型或同族同種異型，例如對於IgG1：Glm、Glml(a)、Glm2(x)、Glm3(f)、Glml7(z)；對於IgG2：G2m、G2m23(n)；對於IgG3：G3m、G3m21(gl)、G3m28(g5)、G3ml l(b0)、G3m5(bl)、G3ml3(b3)、G3ml4(b4)、G3ml0(b5)、G3ml5(s)、G3ml6(t)、G3m6(c3)、G3m24(c5)、G3m26(u)、G3m27(v)；且對於K：Km、Km1、Km2、Km3 (例如，參見Jefferies等人 (2009) mAbs 1:1)。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3可變區連接至無效應物之或大部分無效應物之Fc，例如IgG1。

通常，本文所述可變區可連接至包含一或多個修飾通常以改變抗體之一或多種功能性質(例如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞細胞毒性)的Fc。此外，本文所述抗體可經化學修飾(例如可將一或多個化學部分附接至該抗體)或經修飾以改變其醣基化，以改變抗體之一或多種功能性質。該等實施例中之每一者進一步詳細闡述於下文中。Fc區中殘基之編號係Kabat之EU索引之編號。

Fc區涵蓋源自免疫球蛋白之恆定區(包括恆定區之片段、類似物、變體、突變體或衍生物)之結構域。適宜免疫球蛋白包括IgG1、IgG2、IgG3、IgG4及其他類別，例如IgA、IgD、IgE及IgM。免疫球蛋白之恆定區定義為與免疫球蛋白C-末端區同源之天然或合成產生之多肽，且可單獨或組合包括CH1結構域、鉸鏈、CH2結構域、CH3結構域或CH4結構域。

Ig分子與多個類別之細胞受體相互作用。舉例而言，IgG分子與三類對抗體之IgG類別具有特異性之Fcγ受體(FcγR) (即FcγRI、FcγRII及FcγRIII)相互作用。已報導對於IgG與FcγR受體之結合重要的序列位於CH2及CH3結構域中。抗體之血清半衰期受抗體結合至Fc受體(FcR)之能力影響。

在某些實施例中，Fc區係變體Fc區，例如相對於母體Fc序列(例如，隨後經修飾以生成變體之未經修飾之Fc多肽)經修飾(例如，藉由胺基酸取代、缺失及/或插入)的Fc序列，以提供合意之結構特徵及/或生物活性。

通常，恆定結構域或其部分(例如CH1、CL、鉸鏈、CH2或CH3結構域)之變體可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個或更多個突變、及/或至多10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個突變、或1-10或1-5個突變，或包含與相應野生型區或結構域(分別CH1、CL、鉸鏈、CH2或CH3結構域)之胺基酸序列至少約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列，條件係包含特異性變體之重鏈恆定區保留必需生物活性。

舉例而言，可對Fc區進行修飾以生成如下Fc變體：(a) 具有增加或降低之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)，(b) 增加或降低補體介導之細胞毒性(CDC)，(c) 具有增加或降低之對C1q之親和力及/或(d) 相對於母體Fc具有增加或降低之對Fc受體之親和力。該等Fc區變體通常將包含Fc區中之至少一個胺基酸修飾。業內認為組合胺基酸修飾尤其合意。舉例而言，變體Fc區可包括其中、(例如)本文中鑑別之特定Fc區位置之兩個、三個、四個、五個等取代。

變體Fc區亦可包含序列改變，其中去除參與二硫鍵形成之胺基酸或

其經其他胺基酸替代。該去除可避免與用於產生本文所述抗TIM3抗體之宿主細胞中存在的其他含有半胱胺酸之蛋白質反應。即使在去除半胱胺酸殘基時，單鏈Fc結構域仍可形成非共價保持在一起之二聚體Fc結構域。在其他實施例中，Fc區可經修飾以使得其與所選宿主細胞更相容。舉例而言，可去除典型天然Fc區之N-末端附近之PA序列，其可由大腸桿菌(E. coli)中之消化酶(例如脯胺酸亞胺基肽酶)識別。在其他實施例中，可去除Fc結構域內之一或多個醣基化位點。通常經醣基化之殘基(例如，天冬醯胺)可賦予細胞溶解反應。該等殘基可缺失或經未醣基化殘基(例如，丙胺酸)取代。在其他實施例中，可自Fc區去除參與與補體相互作用之位點(例如C1q結合位點)。舉例而言，可缺失或取代人類IgG1之EKK序列。在某些實施例中，可去除影響與Fc受體結合之位點，較佳除補救受體結合位點外之位點。在其他實施例中，Fc區可經修飾以去除ADCC位點。ADCC位點為業內已知；關於IgG1中之ADCC位點，參見例如Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992)。變體Fc結構域之具體實例揭示於(例如) WO 97/34631及WO 96/32478中。

在一個實施例中，Fc之鉸鏈區經修飾以改變(例如增加或減少)鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數。此方式另外闡述於Bodmer等人之美國專利第5,677,425號中。改變Fc之鉸鏈區中之半胱胺酸殘基數以(例如)有利於輕鏈及重鏈之裝配或增加或降低抗體之穩定性。在一個實施例中，抗體之Fc鉸鏈區經突變以縮短抗體之生物半衰期。更特定而言，將一或多個胺基酸突變引入Fc-鉸鏈片段之CH2-CH3結構域界面區中，以使得該抗體具有相對於天然Fc-鉸鏈結構域SpA結合受損的葡萄球菌蛋白A (SpA)結合。此方式另外詳細闡述於Ward等人之美國專利第6,165,745號中。

在再一些實施例中，藉由用不同胺基酸殘基替代至少一個胺基酸殘基來改變Fc區以改變抗體之效應物功能。舉例而言，一或多個選自胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320、322、330及/或331之胺基酸可經不同胺基酸殘基替代，使得抗體具有改變之對效應物配體之親和力，但保留親代抗體之抗原結合能力。對其親和力改變之效應物配體可係(例如) Fc受體或補體之C1組分。此方法進一步詳細闡述於Winter等人之美國專利第5,624,821號及第5,648,260號中。

在另一實例中，一或多個選自胺基酸殘基329、331及322之胺基酸可經不同胺基酸殘基替代，以使抗體具有經改變之C1q結合及/或降低或消除補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法進一步詳細闡述於Idusogie等人之美國專利第6,194,551號中。

在另一實例中，改變胺基酸位置231及239內之一或多個胺基酸殘基以藉此改變抗體結合補體之能力。此方法進一步闡述於Bodmer等人之PCT公開案WO 94/29351中。

在另一實例中，Fc區可藉由修飾以下位置之一或多個胺基酸經修飾以降低抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及/或降低對Fcγ受體之親和力：234、235、236、238、239、240、241 、243、244、245、247、248、249、252、254、255、256、258、262、263、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、299、301、303、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438或439。

實例性取代包括236A、239D、239E、268D、267E、268E、268F、324T、332D及332E。實例性變體包括239D/332E、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324T及267E/268F7324T。用於增強FcγR及補體相互作用之其他修飾包括(但不限於)取代298 A、333A、334A、326A、2471、339D、339Q、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、3051及396L。該等及其他修飾參閱Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691。

增加與Fcγ受體之結合之Fc修飾包括Fc區之胺基酸位置238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、324、327、329、330、335、337、338、340、360、373、376、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439中之一或多者之胺基酸修飾，其中Fc區中之殘基之編號係如abat中之EU索引之編號(WO00/42072)。

可對Fc進行之其他Fc修飾係用於降低或除去與FcγR及/或補體蛋白之結合、藉此降低或除去Fc介導之效應物功能(例如ADCC、ADCP及CDC)的彼等。實例性修飾包括(但不限於)位置234、235、236、237、267、269、325、328、330及/或331 (例如，330及331)之取代、插入及缺失，其中編號係根據EU索引。實例性取代包括(但不限於) 234A、235E、236R、237A、267R、269R、325L、328R、330S及331S (例如，330S及331S)，其中編號係根據EU索引。Fc變體可包含236R/328R。用於降低

FcγR與補體相互作用之其他修飾包括取代297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331 S、220S、226S、229S、238S、233P及234V，以及藉由突變或酶方式或藉由在並不醣基化蛋白質之生物體(例如細菌)中產生去除位置297之醣基化。該等及其他修飾參閱Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691。

視情況，Fc區可包含熟習此項技術者已知之額外及/或替代位置之非天然胺基酸殘基(例如，參見美國專利第5,624,821號；第6,277,375號；第6,737,056號；第6,194,551號；第7,317,091號；第8,101,720號；PCX專利公開案WO 00/42072；WO 01/58957；WO 02/06919；WO 04/016750；WO 04/029207；WO 04/035752；WO 04/074455；WO 04/099249；WO 04/063351；WO 05/070963；WO 05/040217, WO 05/092925及WO 06/0201 14)。

亦可使用增強對抑制性受體FcγRIIb之親和力之Fc變體。該等變體可提供具有與FcγRIIb細胞(包括例如B細胞及單核球)相關之免疫調節活性之Fc融合蛋白。在一個實施例中，Fc變體提供相對於一或多種活化受體與FcγRIIb選擇性增強之親和力。用於改變與FcγRIIb之結合之修飾包括選自由以下組成之群之位置之一或多個修飾：234、235、236、237、239、266、267、268、325、326、327、328、330、331及332，其係根據EU索引。用於增強FcγRllb親和力之實例性取代包括(但不限於) 234A、234D、234E、234F、234W、235D、235E、235F、235R、235Y、236D、236N、237A、237D、237N、239D、239E、266M、267D、267E、268D、268E、327D、327E、328F、328W、328Y、330S、331S及332E。實例性取包括235Y、236D、239D、266M、267E、268D、

268E、328F、328W及328Y。用於增強與FcγRIIb之結合之其他Fc變體包括235Y/267E、236D/267E、239D/268D、239D/267E、267E/268D、267E/268E及267E/328F。

Fc區對其配體之親和力及結合性質可藉由業內已知之多種活體外分析方法(基於生物化學或免疫學之分析)來測定，該等方法包括(但不限於)平衡方法(例如，酶聯免疫吸附分析(ELISA)或放射免疫分析(RIA))或動力學(例如，BIACORE分析)及其他方法，例如間接結合分析、競爭抑制分析、螢光共振能量轉移(FRET)、凝膠電泳及層析(例如，凝膠過濾)。該等及其他方法可在所檢查組分之一或多者上利用標記及/或採用多種檢測方法，其包括(但不限於)發色、螢光、發光或同位素標記。結合親和力及動力學之詳細說明可參見Paul, W. E.編輯，Fundamental immunology，第4版，Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)，其關注抗體-免疫原相互作用。

在某些實施例中，抗體經修飾以延長其生物半衰期。多種方式係可能的。舉例而言，此可藉由增加Fc區對FcRn之結合親和力來完成，舉例而言，以下殘基中之一或多者可經突變：252、254、256、433、435、436，如美國專利第6,277,375號中所述。具體實例性取代包括以下中之一或多者：T252L、T254S及/或T256F。或者，為延長生物半衰期，抗體可在CH1或CL區內經改變以含有取自IgG之Fc區之CH2結構域之兩個環的補救受體結合表位，如Presta等人之美國專利第5,869,046號及第6,121,022號中所述。增加與FcRn之結合及/或改良藥物動力學性質之其他實例性變體包括位置259、308、428及434之取代，包括例如2591、308F、428L、428M、434S、4341 1. 434F、434Y及434X1。增加Fc與FcRn結合之其他

變體包括：250E、250Q、428 L、428F、250Q/428L (Hinton等人 2004, *J. Biol. Chem.* 279(8): 6213-6216, Hinton 等人 2006 *Journal of Immunology* 176:346-356)、256A、272A、286A、305A、307A、307Q、31 1A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A (Shields等人，*Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(9):6591-6604)、252F、252T、252Y、252W、254T、256S、256R、256Q、256E、256D、256T、309P、31 1 S、433R、433S、4331、433P、433Q、434H、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H、308T/309P/311S (Dall Acqua 等人 *Journal of Immunology*, 2002, 169:5171-5180, Dall'Acqua等人，2006, *Journal of Biological Chemistry* 281:23514-23524)。用於調節FcRn結合之其他修飾闡述於Yeung等人，2010, *J Immunol*, 182:7663-7671中。

在某些實施例中，可使用具有特定生物特徵之雜合IgG同型。舉例而言，可藉由用來自IgG3之兩個同型不同之位置之胺基酸取代CH2及/或CH3區中的IgG1位置來構築IgG1/IgG3雜合變體。因此，可構築包含一或多個取代(例如274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、4221、435R及436F)之雜合變體IgG抗體。在本文所述之其他實施例中，可藉由用來自IgG1之兩個同型不同之位置之胺基酸取代CH2及/或CH3區中的IgG2位置來構築IgG1/IgG2雜合變體。因此，可構築包含一或多個取代之雜合變體IgG抗體，該等取代係例如以下胺基酸取代中之一或多者：233E、234L、235L、-236G (指在位置236插入甘胺酸)及327A。

另外，已定位人類IgG1上針對FcγRI、FcγRII、FcγRIII及FcRn之結

合位點，且已闡述具有經改良結合之變體(參見Shields等人， (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604)。顯示位置256、290、298、333、334及339之具體突變以改良與FcγRIII之結合。另外，顯示以下組合突變體以改良FcγRIII結合：T256A/S298A, S298A/E333A, S298A/K224A及S298A/E333A/K334A，已顯示其展現增強之FcγRIIIa結合及ADCC活性(Shields等人，2001)。已鑑別具有強烈增強之與FcγRIIIa之結合的其他IgG1變體，包括具有S239D/I332E及S239D/I332E/A330L突變之變體，其在食蟹猴中顯示對FcγRIIIa之親和力最大增加、FcγRIIb結合減少及強的細胞毒性活性(Lazar等人，2006)。向抗體(例如阿倫單抗(alemtuzumab) (CD52特異性)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HER2/neu特異性)、利妥昔單抗(rituximab) (CD20特異性)及西妥昔單抗(cetuximab) (EGFR特異性))中引入三重突變轉譯成大大增強之活體外ADCC活性，且S239D/I332E變體顯示在猴中增強之消耗B細胞之能力(Lazar等人，2006)。另外，已鑑別含有L235V、F243L、R292P、Y300L及P396L突變之IgG1突變體，其在B細胞惡性病及乳癌之模型中在表現人類FcγRIIIa之轉基因小鼠中展現增強之與FcγRIIIa之結合及同時增強之ADCC活性(Stavenhagen等人，2007；Nordstrom等人，2011)。可使用之其他Fc突變體包括：S298A/E333A/L334A、S239D/I332E、S239D/I332E/A330L、L235V/F243L/R292P/Y300L/ P396L及M428L/N434S。

在某些實施例中，選擇具有降低之與FcγR之結合之Fc。具有降低之FcγR結合之實例性Fc (例如IgG1 Fc)包含以下三個胺基酸取代：L234A、L235E及G237A。

在某些實施例中，選擇具有降低之補體結合之Fc。具有降低之補體結合之實例性Fc（例如IgG1 Fc)具有以下兩個胺基酸取代：A330S及P331S。

在某些實施例中，選擇基本上不具效應物功能之Fc，即其具有降低的與FcγR之結合及降低的補體結合。為較差效應物之實例性Fc（例如IgG1 Fc)包含以下五個突變：L234A、L235E、G237A、A330S及P331S。

在使用IgG4恆定結構域時，其可包括取代S228P，該取代模擬IgG1中之鉸鏈序列且藉此穩定IgG4分子。

在再一實施例中，修飾抗體之醣基化。舉例而言，可製備無醣基化抗體(即抗體缺少醣基化)。可改變醣基化以(例如)增加抗體對抗原之親和力。該等碳水化合物修飾可藉由(例如)改變抗體序列內之一或多個醣基化位點來達成。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代以消除一或多個可變區框架醣基化位點，由此消除該位點處之醣基化。該無醣基化可增加抗體對抗原之親和力。此方法進一步詳細闡述於Co等人之美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中。

可藉由將N297殘基突變成另一殘基(例如N297A)及/或藉由使毗鄰胺基酸(例如298)突變以藉此降低N297上之醣基化來防止N297上恆定區之醣基化。

另外或另一選擇為，可製備具有經改變醣基化類型之抗體，例如具有降低量之岩藻糖基殘基之低岩藻醣基化抗體或具有增加之二等分GlcNac結構的抗體。已證實，該等經改變醣基化模式增加抗體之ADCC能力。該等碳水化合物修飾可藉由(例如)在具有經改變之醣基化機構之宿主

細胞中表現抗體來達成。具有經改變醣基化機構之細胞已於業內有所闡述且可用作其中表現本文所述重組抗TIM3抗體之宿主細胞，以藉此產生具有經改變醣基化之抗體。舉例而言，Hanai等人之EP 1,176,195闡述具有編碼岩藻糖基轉移酶之功能被破壞之FUT8基因的細胞系，使得在該細胞系中表現之抗體展現低岩藻醣基化。Presta之PCT公開案WO 03/035835闡述將岩藻糖附接至Asn(297)連接之碳水化合物之能力降低的變體CHO細胞系Led 3細胞，亦導致在該宿主細胞中表現之抗體的低岩藻醣基化(亦參見Shields, R.L.等人， (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740)。Umana等人之PCT公開案WO 99/54342闡述經改造以表現修飾醣蛋白之醣基轉移酶(例如，β(1,4)-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶III (GnTIII))的細胞系，使得在經改造細胞系中表現之抗體展現增加之二等分GlcNac結構，從而增加抗體之ADCC活性(亦參見Umana等人，(1999) *Nat. Biotech.* 17:176-180)。

本文所述抗TIM3抗體之另一修飾係聚乙二醇化。抗體可經聚乙二醇化以例如延長抗體之生物(例如血清)半衰期。為聚乙二醇化抗體，通常在一或多個PEG基團附接至抗體或抗體片段之條件下使抗體或其片段與聚乙二醇(PEG) (例如PEG之反應性酯或醛衍生物)反應。在一些實施例中，聚乙二醇化係經由與反應性PEG分子(或類似反應性水溶性聚合物)之醯化反應或烷基化反應來實施。如本文所用術語「聚乙二醇」意欲涵蓋PEG之已用於衍生其他蛋白質之任一形式，例如單(C1-C10)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-馬來醯亞胺。在某些實施例中，欲聚乙二醇化之抗體係無醣基化抗體。聚乙二醇化蛋白質之方法為業內已知且可適用於本文所述抗TIM3抗體。參見(例如) Nishimura等人之EP 0 154 316及Ishikawa等人

之EP 0 401 384。

在一些實施例中，抗TIM3抗體包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區，其中重鏈恆定區選自由SEQ ID NO: 263-266組成之群。

VIII. 抗體物理性質

抗TIM3抗體(例如本文所述彼等)具有本文所述特異性抗TIM3抗體之物理特徵之一些或全部，例如實例中所述之特徵。

本文所述抗TIM3抗體可在輕鏈或重鏈可變區中含有一或多個醣基化位點。該等糖基化位點由於改變之抗原結合可增加抗體之免疫原性或改變抗體之pK (Marshall等人(1972) *Annu Rev Biochem* 41:673-702；Gala及Morrison (2004) *J. Immunol* 172:5489-94；Wallick等人(1988) *J Exp Med* 168:1099-109；Spiro (2002) *Glycobiology* 12:43R-56R；Parekh等人(1985) *Nature* 316:452-7；Mimura等人(2000) *Mol Immunol* 37:697-706)。已知醣基化發生在含有N-X-S/T序列之基序處。在一些情況下，抗TIM3抗體不含可變區醣基化。此可藉由選擇不含可變區中之醣基化基序之抗體或藉由突變醣基化區內之殘基來達成。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3抗體不含天冬醯胺異構現象位點。天冬醯胺之去醯胺可在N-G或D-G序列上發生且引起產生向多肽鏈中引入扭結且降低其穩定性(異天冬胺酸效應)的異天冬胺酸殘基。

每一抗體將具有獨特等電點(pi)，其通常在介於6與9.5之間之pH範圍內。IgG1抗體之pi通常通常在7-9.5之pH範圍內且IgG4抗體之pi通常在6-8之pH範圍內。pi在正常範圍外之推測抗體可在活體內條件下具有一定展開及不穩定。因此，抗TIM3抗體可含有在正常範圍內之pi值。此可藉由選擇pi在正常範圍內之抗體或藉由突變帶電表面殘基來達成。

每一抗體將具有特有的熔融溫度，且較高熔融溫度指示較大活體內總體穩定性(Krishnamurthy R及Manning M C (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71)。通常，$T_{M}i$ (初始展開之溫度)可大於60℃、大於65℃或大於70℃。抗體之熔點可使用差示掃描量熱法(Chen等人(2003) *Pharm Res* 20: 1952-60；Ghirlando等人(1999) *Immunol Lett* 68:47-52)或圓二色性(Murray等人(2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9)來量測。

在一個實施例中，選擇不快速降解之抗體。抗體之降解可使用毛細管電泳(CE)及MALDI-MS (Alexander A J及Hughes D E (1995) *Anal Chem* 67:3626-32)來量測。

在另一實施例中，選擇具有最小聚集效應之抗體，聚集效應可導致觸發不期望免疫反應及/或改變或不利之藥物動力學性質。通常，聚集為25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小或5%或更小之抗體係可接受的。聚集可藉由若干技術來量測，該等技術包括粒徑排阻管柱(SEC)、高效液相層析(HPLC)及光散射。

在某些實施例中，抗TIM3抗體具有上文部分(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)及(IX)中所述之結構與性質之組合。在一個實施例中，抗TIM3抗體與如部分I及/或VI中所述且衍生自如部分III中所述之種系序列之抗體13A3、17C3、8B9、8C4、3G4、17C8及9F6交叉競爭，具有如部分V中所述之保守突變，及/或如部分IV中所述與部分I及II中之抗TIM3抗體具有同源性以及本文任一處所述之一或多種功能性質。

IX. 改造抗體之方法

如上文所論述，可使用具有本文所揭示VH及VL序列之抗TIM3抗體藉由修飾VH及/或VL序列或附接至其之恆定區來產生新穎抗TIM3抗體。

因此，在本文所述之一個態樣中，使用本文所述抗TIM3抗體之結構特徵以產生保留本文所述抗TIM3抗體之至少一種功能性質(例如與人類TIM3及食蟹猴TIM3之結合)之結構上相關之抗TIM3抗體。舉例而言，可將17C3、8B9、8C4、3G4、17C8、9F6、13A3或TIM3.2至TIM3.18中之任一者之一或多個CDR區與已知框架區及/或其他CDR以重組方式組合以產生額外經重組改造之本文所述抗TIM3抗體，如上文所論述。其他類型之修飾包括先前部分中所述之彼等。用於改造方法之起始材料係本文所提供VH及/或VL序列中之一或多者或其一或多個CDR區。為產生經改造抗體，實際上無需製備(即表現為蛋白質)具有本文所提供VH及/或VL序列中之一或多者或其一或多個CDR區之抗體。而是，使用序列中所含有之資訊作為起始材料以產生源自初始序列之「第二代」序列，且然後製備「第二代」序列並表現為蛋白質。

因此，本文提供用於製備抗TIM3抗體之方法，其包含：

(a) 提供：(i) 重鏈可變區抗體序列，其包含選自由SEQ ID NO: 41至45組成之群之CDR1序列、選自由SEQ ID NO: 46至52及122-125組成之群之CDR2序列、及/或選自由SEQ ID NO: 53至59及126-129組成之群之CDR3序列；及(ii) 輕鏈可變區抗體序列，其包含選自由SEQ ID NO: 64及65組成之群之CDR1序列、選自由SEQ ID NO: 66及67組成之群之CDR2序列、及/或選自由SEQ ID NO: 68至71組成之群之CDR3序列；

(b) 改變重鏈可變區抗體序列及/或輕鏈可變區抗體序列內之至少一個胺基酸殘基以產生至少一條經改變之抗體序列；及

(c) 將經改變抗體序列表現為蛋白質。

可使用標準分子生物學技術來製備並表現經改變抗體序列。在一些

實施例中，由經改變之抗體序列編碼之抗體係保留本文所述抗TIM3抗體之功能性質中之一者、一些或全部者，該等功能性質包括：

(1) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之KD結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之KD結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC50結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術(例如，如實例中所述)量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC50結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由如(例如)實例中所述之Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之增強之增殖，如(例如)實例中所述；

(8) 在如(例如)實例中所述之混合淋巴球反應(MLR)分析中刺激T細

胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由如(例如)實例中所述之PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)，如(例如)實例中所述；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者經另一胺基酸取代，如(例如)實例中所述；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3，如(例如)實例中所述；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由如(例如)實例中所述之HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之至少5個、10個、15個、20個或全部以下胺

基酸相互作用之重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c) 與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合或交叉阻斷該結合，如(例如)實例中所述。

經改變抗體可展現如上文(1)至(16)所列舉之功能性質中之一或多者、兩者或更多者、三者或更多者、四者或更多者、五者或更多者、六者或更多者、七者或更多者、八者或更多者、九者或更多者或全部。經改變抗體之功能性質可使用業內可獲得及/或本文所述之標準分析(例如實例中所述之彼等，例如ELISA、FACS)來評價。

在改造本文所述抗TIM3抗體之方法之某些實施例中，可沿抗TIM3抗體編碼序列之全部或一部分隨機或選擇性引入突變，且可針對結合活性及/或如本文所述之其他功能性質篩選所得經修飾抗TIM3抗體。突變方法已於業內有所闡述。舉例而言，Short之PCT公開案WO 02/092780闡述使用飽和誘變、合成性接合組裝或其組合產生及篩選抗體突變之方法。另一

選擇為，Lazar等人之PCT公開案WO 03/074679闡述使用計算篩選方法最佳化抗體之物理化學性質之方法。

X. 核酸分子

本文所述之另一態樣係關於編碼本文所述抗TIM3抗體之核酸分子。該等核酸可存在於全細胞中，存在於細胞溶解物中，或以部分純化或實質上純之形式存在。當藉由標準技術實施純化以清除其他細胞組分或其他污染物(例如其他細胞核酸(例如其他染色體DNA，例如連接至自然界中經分離DNA之染色體DNA)或蛋白質)時，核酸係「經分離」或「使得實質上純的」，該等標準技術包括鹼/SDS處理、CsCl顯帶、管柱層析、限制酶、瓊脂糖凝膠電泳及業內熟知之其他方法。參見F. Ausubel等人編輯，(1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York。本文所述核酸可為(例如) DNA或RNA且可含有或不含有內含子序列。在某些實施例中，核酸係cDNA分子。

本文所述之核酸可使用標準分子生物學技術來獲得。對於由雜交瘤(例如自攜帶人類免疫球蛋白基因之轉基因小鼠製備之雜交瘤，如下文進一步闡述)表現之抗體，編碼藉由雜交瘤製造之抗體之輕鏈及重鏈的cDNA可藉由標準PCR擴增或cDNA選殖技術來獲得。對於自免疫球蛋白基因文庫(例如使用噬菌體展示技術)獲得之抗體，可自該文庫回收編碼該抗體之核酸。

本文所述之一些核酸分子係編碼13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4、17C8或TIM3.2至TIM3.18抗體中之任一者之VH及VL序列之彼等。編碼13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之VH序列之實例性DNA序列闡述於SEQ ID NO: 167至173、245至254及359中。編碼

13A3、17C3及3G4之VL序列之實例性DNA序列闡述於SEQ ID NO: 193中。編碼8B9、8C4及17C8之VL序列之實例性DNA序列闡述於SEQ ID NO: 194中。編碼9F6之VL序列之實例性DNA序列闡述於SEQ ID NO: 194至196中。編碼13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之重鏈序列之實例性DNA序列闡述於SEQ ID NO: 134至161、205至244及355-358中。編碼13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之輕鏈序列之實例性DNA序列闡述於SEQ ID NO: 162-166中。

編碼13A3.IgG1.1及13A3.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 167及193。編碼13A3.IgG1.1及13A3.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 134及148，且編碼13A3.IgG1.1及13A3.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 162。

編碼8B9.IgG1.1及8B9.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 168及194。編碼8B9.IgG1.1及8B9.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 135及149，且編碼8B9.IgG1.1及8B9.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 163。

編碼8C4.IgG1.1及8C4.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 169及194。編碼8C4.IgG1.1及8C4.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 136及150，且編碼8C4.IgG1.1及8C4.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 163。

編碼17C3.IgG1.1及17C3.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL

結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 170及193。編碼17C3.IgG1.1及17C3.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 137及151，且編碼17C3.IgG1.1及17C3.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 162。

編碼9F6.IgG1.1及9F6.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 171及197。編碼9F6.IgG1.1及9F6.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 138及152，且編碼9F6.IgG1.1及9F6.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 166。

編碼3G4.IgG1.1及3G4.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 172及193。編碼3G4.IgG1.1及3G4.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 139及153，且編碼3G4.IgG1.1及3G4.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 162。

編碼17C8.IgG1.1及17C8.IgG1.3 (相同可變區)抗體之成熟VH及VL結構域之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 173及194。編碼17C8.IgG1.1及17C8.IgG1.3抗體之成熟重鏈之實例性核酸分別闡述為SEQ ID NO: 140及154，且編碼17C8.IgG1.1及17C8.IgG1.3抗體之成熟輕鏈之實例性核酸闡述為SEQ ID NO: 163。

上述實例性核酸可進一步包括闡述於SEQ ID NO: 267至271及361中之信號肽。編碼該等信號肽之核苷酸序列闡述為SEQ ID NO: 272至276、362及363中。

本文所述核酸分子可經修飾以缺失特定序列(例如限制酶識別序列)或

最佳化密碼子。

用於製備13A3 IgG1.1、8B9 IgG1.1、8C4 IgG1.1、17C3 IgG1.1、9F6 IgG1.1、3G4 IgG1.1、17C8 IgG1.1及/或TIM3.2至TIM3.18 IgG1.1之方法可包含在細胞系中表現重鏈及輕鏈，該細胞系包含編碼該重鏈及輕鏈且具有信號肽之核苷酸序列例如對於13A3 IgG1.1，分別為SEQ ID NO: 269及268。用於製備13A3 IgG1.3、8B9 IgG1.3、8C4 IgG1.3、17C3 IgG1.3、9F6 IgG1.3、3G4 IgG1.3及/或17C8 IgG1.3之方法可包含在細胞系中表現重鏈及輕鏈，該細胞系包含編碼該重鏈及輕鏈且具有信號肽之核苷酸序列之，例如對於13A3 IgG1.3，分別為SEQ ID NO: 274及273。本文中涵蓋包含該等核苷酸序列之宿主細胞。

一旦獲得編碼VH及VL區段之DNA片段，即可藉由標準重組DNA技術進一步操縱該等DNA片段，以例如將可變區基因轉換成全長抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在該等操縱中，編碼VL或VH之DNA片段可操作地連接至編碼另一蛋白質之另一DNA片段，例如抗體恆定區或撓性連接體。如在此上下文中所使用，術語「可操作地連接」欲指連結兩個DNA片段，使得由該兩個DNA片段編碼之胺基酸序列保留在框內。

可藉由將編碼VH之DNA可操作地連接至編碼重鏈恆定區(鉸鏈、CH1、CH2及/或CH3)之另一DNA分子，將編碼VH區之經分離DNA轉換成全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列為業內已知(例如，參見Kabat, E. A.等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)且涵蓋該等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增來獲得。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD

恆定區，例如IgG1區。對於Fab片段重鏈基因，編碼VH之DNA可操作地連接至僅編碼重鏈CH1恆定區之另一DNA分子。

可藉由將編碼VL之DNA可操作地連接至編碼輕鏈恆定區CL之另一DNA分子，將編碼VL區之經分離DNA轉化成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列為業內已知(例如，參見Kabat, E. A. 等人，(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)且涵蓋該等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增來獲得。輕鏈恆定區可為κ或λ恆定區。

為產生scFv基因，將編碼VH及VL之DNA片段可操作地連接至編碼撓性連接體、例如編碼胺基酸序列$(Gly_4\text{-}Ser)_3$之另一片段，使得VH及VL序列可表現為連續單鏈蛋白質，且藉由撓性連接體連結VL及VH區(例如，參見Bird等人(1988) *Science* 242:423-426；Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883；McCafferty等人，(1990) *Nature* 348:552-554)。

本文亦提供編碼與17C3、8B9、8C4、3G4、17C8、9F6、13A3及TIM3.2至TIM3.18抗體中之任一者之彼等序列同源之VH及VL序列的核酸分子。實例性核酸分子編碼與編碼17C3、8B9、8C4、3G4、17C8、9F6、13A3或TIM3.2至TIM3.18抗體中之任一者之VH及VL序列之核酸分子至少70%一致、例如至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%一致的VH及VL序列。本文亦提供具有保守取代(即，在核酸分子轉譯時不改變所得胺基酸序列之取代)之核酸分子，例如用於密碼子最佳化。

亦提供編碼抗TIM3抗體(例如本文所述抗TIM3抗體)之VH及/或VL區之核酸，該核酸包含與編碼本文所述抗TIM3抗體之VH及/或VL區之核苷酸序列中之任一者至少約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的核苷酸序列。

亦提供編碼抗TIM3抗體(例如本文所述抗TIM3抗體)之重鏈及/或輕鏈之核酸，該核酸包含與編碼本文所述抗TIM3抗體之重鏈及/或輕鏈之核苷酸序列中之任一者至少約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的核苷酸序列。

XI. 抗體產生

本文所述單株抗TIM3抗體可使用多種已知技術(例如由Kohler及Milstein, *Nature* 256: 495 (1975)闡述之標準體細胞雜交技術)來產生。儘管體細胞雜交程序較佳，但原則上，亦可採用產生單株抗體之其他技術，例如B淋巴球之病毒或致癌轉化、使用人類抗體基因文庫之噬菌體展示技術。

用於製備雜交瘤之較佳動物系統係鼠類系統。小鼠中之雜交瘤產生係已充分確立之程序。業內已知分離融合用免疫脾細胞之免疫方案及技術。亦已知融合伴侶(例如鼠類骨髓瘤細胞)及融合程序。

可基於如上文所述製備之鼠類單株抗體之序列來製備本文所述之嵌合或人類化抗TIM3抗體。編碼重鏈及輕鏈免疫球蛋白之DNA可自所關注鼠類雜交瘤獲得並使用標準分子生物學技術進行改造以含有非鼠類(例如人類)免疫球蛋白序列。舉例而言，為產生嵌合抗體，可使用業內已知方法將鼠類可變區連接至人類恆定區(例如，參見頒予Cabilly等人之美國專利第4,816,567號)。為產生人類化抗體，可使用業內已知之方法將鼠類

CDR區插入人類框架中(例如，參見頒予Winter之美國專利第5,225,539號及頒予Queen等人之美國專利第5,530,101號；第5,585,089號；第5,693,762號及第6,180,370號)。

在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體係人類單株抗體。可使用攜帶人類免疫系統而非小鼠系統之部分的轉基因或轉染色體小鼠來產生該等針對TIM3之人類單株抗體。該等轉基因及轉染色體小鼠包括在本文中分別稱為HuMAb小鼠及KM小鼠之小鼠，且在本文中統稱為「人類Ig小鼠」。

HUMAB-MOUSE® (Medarex, Inc.)含有編碼未重排人類重鏈(μ及γ)及κ輕鏈免疫球蛋白序列以及使內源性μ及κ鏈基因座失活之靶突變的人類免疫球蛋白基因微小基因座(例如，參見Lonberg等人(1994) *Nature* 368(6474): 856-859)。因此，小鼠展現降低之小鼠IgM或κ表現，且因應免疫，所引入人類重鏈及輕鏈轉基因經歷類別切換及體細胞突變以生成高親和力人類IgGK單株(Lonberg, N.等人 (1994)，*上文文獻；*參閱Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101；Lonberg, N.及Huszar, D. (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93，及Harding, F.及Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546)。HuMab小鼠之製備及使用及由該等小鼠攜帶之基因體修飾進一步闡述於以下中：Taylor, L.等人 (1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295；Chen, J.等人，(1993) *International Immunology* 5: 647-656；Tuaillon等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3720-3724；Choi等人 (1993) *Nature Genetics* 4:117-123；Chen, J.等人 (1993) *EMBO J.* 12: 821-830；Tuaillon等人 (1994) *Immunol.* 152:2912-2920；Taylor, L.等人

(1994) *International Immunology* 6: 579-591；及Fishwild, D.等人(1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851。進一步參見所有皆頒予Lonberg及Kay之美國專利第5,545,806號；第5,569,825號；第5,625,126號；第5,633,425號；第5,789,650號；第5,877,397號；第5,661,016號；第5,814,318號；第5,874,299號；及第5,770,429號；頒予Surani等人之美國專利第5,545,807號；所有皆頒予Lonberg及Kay之PCT公開案第WO 92/03918號、第WO 93/12227號、第WO 94/25585號、第WO 97/13852號、第WO 98/24884號及第WO 99/45962號；及頒予Korman等人之PCT公開案第WO 01/14424號。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3抗體係使用在轉基因及轉染色體上攜帶人類免疫球蛋白序列之小鼠(例如攜帶人類重鏈轉基因及人類輕鏈轉染色體之小鼠)產生。在本文中稱為「KM小鼠」之該等小鼠詳細闡述於頒予Ishida等人之PCT公開案WO 02/43478中。

另外，業內可獲得表現人類免疫球蛋白基因之替代性轉基因動物系統且可使用其來產生本文所述之抗TIM3抗體。舉例而言，可使用稱為Xenomouse (Abgenix, Inc.)之替代性轉基因系統；該等小鼠闡述於例如頒予Kucherlapati等人之美國專利第5,939,598號；第6,075,181號；第6,114,598號；第6,150,584號及第6,162,963號中。

另外，業內可獲得表現人類免疫球蛋白基因之替代性轉染色體動物系統且可使用其來產生本文所述之抗TIM3抗體。舉例而言，可使用攜帶人類重鏈轉染色體及人類輕鏈轉染色體之小鼠，稱作「TC小鼠」；該等小鼠闡述於Tomizuka等人(2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:722-727中。此外，攜帶人類重鏈及輕鏈轉染色體之牛已在業內加以闡述(Kuroiwa

等人(2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894)且可使用其來產生本文所述抗TIM3抗體。

業內所述用於產生人類抗體(例如人類抗TIM3抗體)之其他小鼠系統包括(i) VELOCLMMUNE®小鼠(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)，其中內源小鼠重鏈及輕鏈可變區已經由同源重組經可操作地連接至內源小鼠恆定區之人類重鏈及輕鏈可變區替代，使得在小鼠中產生嵌合抗體(人類V/小鼠C)，且然後使用標準重組DNA技術轉換成完全人類抗體；及(ii) MEMO®小鼠(Merus Biopharmaceuticals, Inc.)，其中小鼠含有未重排人類重鏈可變區但含有單一重排人類常見輕鏈可變區。該等小鼠及其產生抗體之用途闡述於(例如) WO 2009/15777、US 2010/0069614、WO 2011/072204、WO 2011/097603、WO 2011/163311、WO 2011/163314、WO 2012/148873、US 2012/0070861及US 2012/0073004中。

本文所述之人類單株抗TIM3抗體亦可使用噬菌體展示方法篩選人類免疫球蛋白基因文庫來製備。用於分離人類抗體之該等噬菌體展示方法已於業內確立。參見(例如)：頒予Ladner等人之美國專利第5,223,409號、第5,403,484號及第5,571,698號；頒予Dower等人之美國專利第5,427,908號及第5,580,717號；頒予McCafferty等人之美國專利第5,969,108號及第6,172,197號；及頒予Griffiths等人之美國專利第5,885,793號、第6,521,404號、第6,544,731號、第6,555,313號、第6,582,915號及第6,593,081號。

本文所述人類單株抗TIM3抗體亦可使用SCID小鼠來製備，其中人類免疫細胞已經重構以使得可在實施免疫後生成人類抗體反應。該等小鼠闡

述於例如頒予Wilson等人之美國專利第5,476,996號及第5,698,767號中。

XI.A. 免疫

為產生針對TIM3之完全人類抗體，可如(例如) Lonberg等人(1994) *Nature* 368(6474): 856-859；Fishwild等人(1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851及WO 98/24884針對其他抗原所述，用TIM3抗原及/或表現TIM3之細胞的經純化或經富集製劑免疫含有人類免疫球蛋白基因之轉基因或轉染色體小鼠(例如HCol2、HCo7或KM小鼠)。另一選擇為，可用編碼人類TIM3之DNA或其片段免疫小鼠。在一些實施例中，在第一次輸注時小鼠可為6-16週齡。舉例而言，可使用重組TIM3抗原之經純化或經富集製劑(5-50 μg)腹膜內免疫HuMAb小鼠。倘若使用TIM3抗原之純化或富集製劑之免疫不產生抗體，則亦可利用表現TIM3之細胞(例如細胞系)對小鼠實施免疫以促進免疫反應。實例性細胞系包括過表現TIM3之穩定CHO及Raji細胞系。

利用各種抗原之累積經驗已顯示，在最初用Ribi之佐劑中之抗原經腹膜內(IP)或皮下(SC)實施免疫、之後用Ribi之佐劑中之抗原每隔一週實施IP/SC免疫(直至總共10次)時，HuMAb轉基因小鼠反應最佳。可在免疫方案之進程內監測免疫反應，其中藉由眶後采血獲得血漿試樣。可藉由ELISA及FACS (如下文所述)篩選血漿，且可使用具有足夠抗TIM3人類免疫球蛋白效價之小鼠進行融合。可用抗原對小鼠實施靜脈內加強免疫，3天後殺死並去除脾及淋巴結。預計對於每一免疫可需要實施2-3次融合。對於每一抗原通常免疫6至24只小鼠。通常，使用HCo7、HCol2及KM菌株。另外，可將HCo7及HCol2轉基因一起配種成具有兩種不同人類重鏈轉基因(HCo7/HCol2)之單一小鼠。

XI.B.產生針對TIM3之單株抗體之雜交瘤之產生

為生成產生本文所述人類單株抗TIM3抗體之雜交瘤，可自免疫小鼠分離脾細胞及/或淋巴結細胞並融合至適當永生細胞系，例如小鼠骨髓瘤細胞系。所得雜交瘤可經篩選用於產生抗原特異性抗體。舉例而言，利用PEG將來自經免疫小鼠之脾淋巴球之單細胞懸浮液融合至Sp2/0非分泌小鼠骨髓瘤細胞(ATCC，CRL 1581)。可將細胞平鋪於平底微量滴定板中，之後在選擇性培養基中培育。幾週後，可在培養基中培養細胞。然後可藉由ELISA篩選針對人類單株IgM及IgG抗體之個別孔。一旦出現雜交瘤過度生長，通常即可在10-14天後觀察培養基。可將分泌雜交瘤之抗體再平鋪，再篩選，且若對人類IgG仍呈陽性，則可藉由限制性稀釋將單株抗體亞選殖至少兩次。然後可在活體外培養穩定的亞純系以在組織培養基中產生少量抗體用於表徵。

為純化人類單株抗體，可使所選雜交瘤在兩升旋轉燒瓶中生長用於純化單株抗體。可將上清液過濾並濃縮，然後用蛋白質A-sepharose (Pharmacia, Piscataway, N.J.)進行親和層析。可藉由凝膠電泳及高效液相層析檢查所溶析之IgG以確保純度。可將緩衝溶液更換為PBS，且可使用1.43消光係數藉由OD_{280}來測定濃度。可將單株抗體等分並儲存。

XI.C.產生針對TIM3之單株抗體之轉染瘤之產生

抗體可在宿主細胞轉染瘤中使用(例如)如業內所熟知之重組DNA技術及基因轉染方法之組合產生(Morrison, S. (1985) *Science* 229:1202)。

舉例而言，為表現抗體或其抗體片段，可藉由標準分子生物學技術(例如PCR擴增或使用表現所關注抗體之雜交瘤之cDNA選殖)獲得編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA，且可將DNA插入表現載體中，使得該等基

因可操作地連接至轉錄及轉譯控制序列。在此背景下，術語「可操作地連接」欲指將抗體基因接合至載體中，使得該載體內之轉錄及轉譯控制序列發揮其調控抗體基因之轉錄及轉譯之期望功能。表現載體及表現控制序列經選擇與所用表現宿主細胞相容。可將抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因插入單獨載體中，或將兩種基因插入同一表現載體中。藉由標準方法(例如，接合抗體基因片段上之互補限制位點與載體，或若不存在限制位點則利用鈍端接合)將抗體基因插入表現載體中。可使用本文所述抗TIM3抗體之輕鏈及重鏈可變區藉由將其插入已編碼期望同型之重鏈恆定區及輕鏈恆定區之表現載體中來產生任何抗體同型之全長抗體基因，使得V_H區段可操作地連接至載體內之C_H區段，且使V_L區段可操作地連接至載體內之C_L區段。

另外或另一選擇為，重組表現載體可編碼促進宿主細胞分泌抗體鏈之信號肽。可將抗體鏈基因選殖至載體中，從而信號肽框內連接至抗體鏈基因之胺基末端。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即來自非免疫球蛋白之信號肽)。

在實例性實施例中，可使用人類抗體重鏈及輕鏈之以下信號肽：MDWTWRVFCLLAVAPGAHS (SEQ ID NO: 267)；METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)；MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)；MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)；MDMRVPAQLLGLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 271) 或 MRAWIFFLLCLAGRALA (SEQ ID NO: 361)。在特定實施例中，用於表現本文所述抗TIM3抗體中之任一者之信號序列係SEQ ID NO: 361。抗

TIM3抗體之重鏈及輕鏈可利用連接至該等抗體所選殖自之雜交瘤中之每一鏈之各別信號序列來表現。下文係如選殖抗TIM3抗體之雜交瘤中存在之各種抗TIM3抗體的信號序列，該等信號序列可用於表現同一抗體或另一抗體：

(i) 13A3 VH信號序列之胺基酸序列：MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)

(ii) 13A3 VH信號序列之核酸序列：ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (SEQ ID NO: 274)

(iii) 13A3 VL信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(iv) 13A3 VL信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(v) 8B9 VH信號序列之胺基酸序列：MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)

(vi) 8B9 VH信號序列之核酸序列：ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (SEQ ID NO: 274)

(vii) 8B9 VL信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(viii) 8B9 VL信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC

CAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(ix) 8C4 VH信號序列之胺基酸序列：MKHLWFFLLLVAAPRWVLS (SEQ ID NO: 269)

(x) 8C4 VH 信號序列之核酸序列：ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCC (SEQ ID NO: 274)

(xi) 8C4 VL信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xii) 8C4 VL 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xiii) 17C3 VH 信號序列之胺基酸序列：MDWTWRVFCLLAVAPGAHS (SEQ ID NO: 267)

(xiv) 17C3 VH 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 272)

(xv) 17C3 VL 信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xvi) 17C3 VL 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xvii) 9F6 VH 信號序列之胺基酸序列：MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)

(xviii) 9F6 VH 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO: 275)

(xix) 9F6 VL1 信號序列之胺基酸序列：MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARC (SEQ ID NO: 271)

(xx) 9F6 VL1 信號序列之核酸序列：ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGT (SEQ ID NO: 276)

(xxi) 9F6 VL2 及 VL3 信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xxii) 9F6 VL2 及 VL3 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xxiii) 3G4 VH 信號序列之胺基酸序列：MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)

(xxiv) 3G4 VH 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO: 275)

(xxv) 3G4 VL 信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xxvi) 3G4 VL 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)

(xxvii) 17C8 VH 信號序列之胺基酸序列：MEFGLSWVFLVAIIKGVQC (SEQ ID NO: 270)

(xxviii) 17C8 VH 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA(SEQ ID NO: 275)

(xxix) 17C8 VL 信號序列之胺基酸序列：METPAQLLFLLLLWLPDTTG (SEQ ID NO: 268)

(xxx) 17C8 VL 信號序列之核酸序列：ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGA (SEQ ID NO: 273)。

在另一實施例中，可利用與其所選殖自之雜交瘤中存在之彼等信號序列不同之信號序列改造抗TIM3抗體(例如，TIM3.2至TIM3.18)之重鏈及輕鏈。該等序列之實例包括(但不限於)以下：

(i) 重鏈之信號序列之核酸序列：ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGAGAGCGCTCGCA (SEQ ID NO: 362)

(ii) 輕鏈之信號序列之核酸序列：ATGAGGGCTTGGATCTTCTTTCTGCTCTGCCTGGCCGGGCGCGCCTTGGCC (SEQ ID NO: 363)

(iii) 重鏈及輕鏈之信號序列之胺基酸序列：MRAWIFFLLCLAGRALA (SEQ ID NO: 361)。

除抗體鏈基因外，重組表現載體可攜帶控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現之調控序列。術語「調控序列」意欲包括控制抗體鏈基因轉錄或

轉譯之啟動子、增強子及其他表現控制元件(例如多腺苷酸化信號)。該等調控序列闡述於(例如) Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990))中。彼等熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計(包括調控序列之選擇)可端視諸如欲轉變之宿主細胞之選擇、期望蛋白質之表現程度等因素而定。用於哺乳動物宿主細胞表現之較佳調控序列包括在哺乳動物細胞中引導較高蛋白質表現程度之病毒元件，例如源自以下各項之啟動子及/或增強子：巨細胞病毒(CMV)、猿猴病毒40 (SV40)、腺病毒(例如，腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))及多瘤病毒。另一選擇為，可使用非病毒調控序列，例如泛素啟動子或β-球蛋白啟動子。此外，調控元件係由來自不同來源(例如SRa啟動子系統)之序列構成，該SRa啟動子系統含有來自SV40早期啟動子之序列及人類T細胞1型白血病病毒之長末端重複(Takebe, Y.等人 (1988) *Mol. Cell. Biol.* 8:466-472)。

除抗體鏈基因及調控序列外，重組表現載體亦可攜帶額外序列，例如調控載體在宿主細胞中複製之序列(例如複製起點)及可選標記物基因。可選標記物基因有利於選擇其中已引入載體之宿主細胞(例如，參見美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號，其皆來自Axel等人)。舉例而言，通常可選標記物基因賦予已引入載體之宿主細胞對藥物(例如G418、潮黴素(hygromycin)或胺甲喋呤)之抗性。較佳可選標記物基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於利用胺甲喋呤選擇/擴增之dhfr-宿主細胞中)及neo基因(用於G418選擇)。

為表現輕鏈及重鏈，藉由標準技術將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋常用於將外源DNA

引入原核或真核宿主細胞中之多種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-葡聚糖轉染及諸如此類。

儘管理論上可在原核或真核宿主細胞中表現本文所述抗TIM3抗體，但在真核細胞(且最佳哺乳動物宿主細胞)中表現抗體最佳，此乃因此等真核細胞且具體而言哺乳動物細胞較原核細胞更有可能裝配並分泌經適當摺疊且具有免疫活性之抗體。已報導抗體基因之原核表現無法有效地產生高產率之活性抗體(Boss, M. A.及Wood, C. R. (1985) *Immunology Today* 6: 12-13)。

用於表現本發明重組抗TIM3抗體之某些哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢細胞(CHO細胞)(包括dhfr- CHO細胞，其闡述於Urlaub及Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中，其與DHFR可選標記物一起使用，如(例如) R.J. Kaufman及P.A. Sharp (1982) Mol. Biol. 759:601-621中所述)、NSO骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。具體而言，為與NSO骨髓瘤細胞一起使用，另一表現系統係WO 87/04462、WO 89/01036及EP 338,841中所揭示之GS基因表現系統。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入哺乳動物宿主細胞中時，藉由將宿主細胞培養一段時間來產生抗體，該段時間足以允許抗體在宿主細胞中表現或更佳地使抗體分泌至生長宿主細胞之培養基中。可使用標準蛋白質純化方法自培養基回收抗體。

XII. 分析

可藉由例如標準ELISA測試本文所述抗TIM3抗體與人類TIM3之結合。簡言之，用純化TIM3塗佈微量滴定板，且隨後用牛血清白蛋白封阻。向每一孔中添加抗體之稀釋物(例如，來自經TIM3免疫之小鼠之血漿

之稀釋物)並培育。將板洗滌並與偶聯至辣根過氧化酶(HRP)之二級試劑(例如，對於人類抗體，山羊-抗人類IgG Fc特異性多株試劑)一起培育。洗滌後，可使板顯影並藉由分光光度計進行分析。隨後可藉由流式細胞術針對與表現人類TIM3之細胞系、而非不表現TIM3之對照細胞系之結合來進一步篩選來自經免疫小鼠之血清。簡言之，可藉由將表現TIM3之CHO細胞與抗TIM3抗體一起培育來評價抗TIM3抗體之結合。可洗滌該等細胞並可利用抗人類IgG Ab檢測結合。使用FACScan流式細胞術(Becton Dickinson, San Jose, CA)實施流式細胞分析。可使用產生最高效價之小鼠進行融合。

可使用如上文所述之ELISA分析來篩選抗體，且因此篩選產生顯示與TIM3免疫原具有陽性反應性之抗體的雜交瘤。然後可亞選殖且進一步表徵產生以高親和力結合至TIM3之抗體之雜交瘤。然後可選擇每一雜交瘤之保留親代細胞之反應性(藉由ELISA)之一個純系來製造細胞庫及用於抗體純化。

為純化抗TIM3抗體，可使所選雜交瘤生長用於單株抗體純化。在親和層析之前，可過濾並濃縮上清液。可藉由凝膠電泳及高效液相層析檢查所溶析之IgG以確保純度。可更換緩衝溶液，且可測定濃度。可將單株抗體等分並儲存。

為確定所選抗TIM3單株抗體是否結合至獨特表位，可使用市售試劑(Pierce, Rockford, IL)將每一抗體生物素化。可利用鏈黴抗生物素蛋白標記之探針檢測生物素化MAb結合。可使用如上文所述經TIM3塗佈之ELISA板使用未經標記之單株抗體及生物素化單株抗體實施競爭研究。

為確定經純化抗體之同型，可使用對特定同型之抗體具有特異性之

試劑實施同型ELISA。舉例而言，為測定人類單株抗體之同型，可於4℃下將微量滴定板之孔用1 μg/ml抗人類免疫球蛋白塗佈過夜。在用1% BSA封阻後，於環境溫度下使板與1 μg /ml或更少測試單株抗體或純化同型對照反應1至2小時。然後可使各孔與人類IgG1或人類IgM特異性鹼性磷酸酶偶聯之探針反應。如上文所述將板顯影且分析。

為測試單株抗體與表現TIM3之活細胞之結合，可使用流式細胞術，如實例中所述。簡言之，在4℃下，將表現膜結合之TIM3之細胞系(在標準生長條件下生長)與含有0.1% BSA之PBS中不同濃度之單株抗體混合1小時。洗滌後，在與一級抗體染色相同之條件下使細胞與螢光素標記之抗IgG抗體反應。可使用光及側散射性質藉由FACScan儀器分析試樣以對單一細胞設門並測定經標記抗體之結合。可使用使用螢光顯微鏡之替代分析(除流式細胞術分析外或代替流式細胞術分析)。可恰如上文所述對細胞進行染色且藉由螢光顯微鏡檢查。此方法容許可視化個別細胞，但端視抗原之密度而定可具有減低之靈敏性。

可藉由西方印跡進一步測試抗TIM3抗體與TIM3抗原之反應性。簡言之，可製備來自表現TIM3之細胞之細胞提取物且使其經受十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳。電泳後，將所分離抗原轉移至硝基纖維素膜，用20%小鼠血清封阻，且用欲測試單株抗體探測。可使用抗IgG鹼性磷酸酶檢測IgG結合並用BCIP/NBT受質片(Sigma Chem.Co., St. Louis, MO)使其顯影。

用於分析多種抗TIM3抗體之結合親和力、交叉反應性及結合動力學之方法包括業內已知之標準分析，例如使用BIACORE™ 2000 SPR儀器(Biacore AB, Uppsala, Sweden)之BIACORE™表面電漿共振(SPR)分析。

可使用多種分析以表徵抗TIM3抗體之生物活性，該等分析可用於(例如)比較不同抗TIM3抗體，例如本文所述彼等：

(1) T細胞活化分析，例如使用自人類供體之PBMC獲得之純化T細胞之分析。分析可利用總T細胞或其亞群體(例如Th1細胞、T細胞毒性細胞、Treg細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞，條件係其表現TIM3)來執行。活化可藉由測定某些細胞介素(例如干擾素-γ或IL-2)之分泌程度或T細胞之增殖程度來量測。不希望受限於特定作用機制，TIM3抗體與T細胞上之TIM3之結合可防止TIM3與TIM3配體(TIM3推定配體包括半乳糖凝集素-9、HMGB1、信號素-4A、CEACAM-1、ILT-4及磷酯醯絲胺酸)之結合且藉此防止T細胞中TIM3介導之信號傳導，藉此防止T細胞由TIM3負性調控。實例性分析(包括Th1分析、TIL分析及混合淋巴球反應(MLR))提供於實例中；

(2) 量測巨噬細胞(例如M1或M2巨噬細胞)之刺激之分析；及

(3) 量測骨髓相關之細胞介素(例如，來自TIM3陽性骨髓細胞之TNFα、IL-1β、GM-CSF、IL-6、IL-2、IL-10、CCL2、CCL3、CCL4或CCL5)之分泌之分析。在某一實施例中，抗TIM3抗體刺激TNFα、IL-1β、GM-CSF、IL-6及IL-2之分泌及/或抑制IL-10、CCL2、CCL3、CCL4或CCL5自TIM3陽性骨髓細胞分泌。

通常，可表徵用於測試抑制免疫反應之試劑之生物活性的任何以表徵抗TIM3抗體(例如涉及TIM3之文獻(包括專利及專利申請案)中所述之彼等)之生物活性。

XIII. 免疫偶聯物、抗體衍生物及診斷

本文所述抗TIM3抗體可用於診斷目的，包括試樣測試及活體內成

像，且出於此目的，抗體(或其結合片段)可偶聯至適當可檢測之試劑，以形成免疫偶聯物。出於診斷之目的，適宜試劑係可檢測標記，其包括用於全身成像之放射性同位素及用於試樣測試之放射性同位素、酶、螢光標記及其他適宜抗體標籤。

可連接至本文所述任何TIM3抗體之可檢測標記可為活體外診斷領域中當前所用之各種類型中之任一者，包括包含金屬溶膠(例如膠狀金)之顆粒標記、提供有(例如) N_2S_2、N_3S或N_4類型之肽螯合劑之同位素(例如I^{125}或Tc^{99})、發色團(包括螢光標記物、發光標記物、磷光標記物及諸如此類)、以及將給定受質轉化成可檢測標記物之酶標記及在藉由(例如)聚合酶鏈式反應擴增後顯示之多核苷酸標籤。適宜酶標記包括辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶及諸如此類。舉例而言，標記可為酶鹼性磷酸酶，其係在1,2二氧雜環丁烷受質(例如金剛烷基甲氧基磷醯基氧基苯基二氧雜環丁烷(AMPPD)、3-(4-(甲氧基螺{1,2-二氧雜環丁烷-3,2'-(5'-氯)三環{3.3.1.13,7}癸}-4-基)苯基磷酸二鈉(CSPD)、以及CDP及CDP-STAR®或彼等熟習此項技術者熟知之其他發光受質(例如適宜鑭系元素(例如鈰(III)及銪(III))之螯合物)轉化後藉由量測化學發光之存在或形成來檢測。檢測方式係根據所選標記來確定。標記或其反應產物之出現可使用肉眼(在標記係顆粒且以適當量積聚之情形下)或使用儀器(例如分光光度計、發光計、螢光計及諸如此類)來達成，所有皆符合標準實踐。

在一些實施例中，偶聯方法產生鏈接，其實質上(或幾乎)係非免疫原性，例如肽- (即醯胺-)、硫化物- (立體阻礙)、二硫化物-、脲-及醚鏈接。該等鏈接幾乎係非免疫原性且在血清內顯示合理穩定性(例如，參見Senter, P. D., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13 (2009) 235-244；WO

2009/059278；WO 95/17886)。

端視部分及抗體之生物化學性質，可採用不同的偶聯策略。倘若部分係50至500個天然或重組胺基酸，則在闡述蛋白偶聯物之合成之化學法之教科書中存在標準程序，其可由熟習此項技術者容易地遵守(例如，參見Hackenberger, C. P. R.及Schwarzer, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 47 (2008) 10030-10074)。在一個實施例中，使用馬來醯亞胺基部分與抗體或部分內之半胱胺酸殘基之反應。倘若(例如)使用抗體之Fab或Fab'-片段，則此係尤其適宜之偶合化學。另一選擇為，在一個實施例中，實施與抗體或部分之C末端之偶合。蛋白質(例如Fab-片段)之C-末端修飾可如(例如) (Sunbul, M.及Yin, J., *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3361-3371)所述實施。

一般而言，位點特異性反應及共價偶合係基於將天然胺基酸轉變成具有與存在之其他官能基之反應性正交之反應性的胺基酸。舉例而言，稀有序列上下文內之具體半胱胺酸可在醛中經酶轉化(參見Frese, M. A.及Dierks, T., ChemBioChem.10 (2009) 425-427)。亦可藉由利用某些酶與給定序列上下文中之天然胺基酸特異性酶反應性來獲得期望胺基酸修飾(例如，參見Taki, M.等人，*Prot. Eng. Des. Sel.* 17 (2004) 119-126；Gautier, A.等人，*Chem. Biol.* 15 (2008) 128-136；及Protease-catalyzed formation of C— N bonds is used by Bordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry (2004) 389-403)。位點特異性反應及共價偶合亦可藉由末端胺基酸與適當修飾試劑之選擇性反應來達成。

可使用N末端半胱胺酸與苯甲腈之反應性(參見Ren, H.等人，*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48 (2009) 9658-9662)來達成位點特異性共價偶合。

天然化學接合亦可依賴於C-末端半胱胺酸殘基(Taylor, E. Vogel；Imperiali, B, *Nucleic Acids and Molecular Biology* (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96)。

US6437095 B1闡述偶聯方法，其係基於一段帶負電荷胺基酸內之半胱胺酸與位於一段帶正電胺基酸中之半胱胺酸之較快反應。

該部分亦可為合成肽或肽模擬物。倘若多肽係經化學合成，則在該合成期間可納入具有正交化學反應性之胺基酸(例如，參見de Graaf, A. J. 等人，*Bioconjug. Chem.* 20 (2009) 1281-1295)。由於眾多個正交官能基受到威脅且可引入合成肽中，故標準化學法係將該肽偶聯至連接體。

為獲得單標記之多肽，可藉由層析分離具有1:1化學計量之偶聯物與其他偶聯副產物。此程序可藉由使用染料標記之結合對成員及帶電連接體來促進。藉由使用此類標記及帶高負電之結合對成員，單偶聯多肽容易地與未經標記之多肽及攜帶一個以上連接體之多肽分離，此乃因可利用電荷及分子量之差異來分離。螢光染料可用於自未結合組分(如經標記單價結合劑)純化複合物。

在一個實施例中，附接至抗TIM3抗體之部分選自由結合部分、標記部分及生物活性部分組成之群。

本文所述抗TIM3抗體亦可偶聯至治療劑以形成免疫偶聯物，例如抗體-藥物偶聯物(ADC)。適宜治療劑包括抗代謝物、烷基化劑、DNA小溝結合劑、DNA嵌入劑、DNA交聯劑、組蛋白去乙醯酶抑制劑、出核抑制劑、蛋白酶體抑制劑、拓樸異構酶I或II抑制劑、熱休克蛋白抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、抗生素及抗有絲分裂劑。在ADC中，抗體及治療劑較佳係經由可裂解連接體(例如肽基、二硫化物或腙連接體)偶聯。在其他實

施例中，連接體係肽基連接體，例如Val-Cit、Ala-Val、Val-Ala-Val、Lys-Lys、Pro-Val-Gly-Val-Val (SEQ ID NO: 300)、Ala-Asn-Val、Val-Leu-Lys、Ala-Ala-Asn、Cit-Cit、Val-Lys、Lys、Cit、Ser或Glu。ADC可如以下中所述製備：美國專利第7,087,600號、第6,989,452號及第7,129,261號；PCT公開案WO 02/096910、WO 07/038658、WO 07/051081、WO 07/059404、WO 08/083312及WO 08/103693；美國專利公開案20060024317、20060004081及20060247295。

抗TIM3抗體(例如本文所述之彼等)亦可用於檢測TIM3，例如人類TIM3，例如組織或組織試樣中之人類TIM3。該等抗體可用於(例如)ELISA分析或流式細胞術中。在某些實施例中，使抗TIM3抗體與細胞(例如組織中之細胞)接觸適於發生特異性結合之時間，且隨後添加試劑(例如檢測抗TIM3抗體之抗體)。實例性分析提供於實例中。抗TIM3抗體可為完全人類抗體，或其可為嵌合抗體，例如具有人類可變區及鼠類恆定區或其部分之抗體。用於檢測試樣(細胞或組織試樣)中之TIM3 (例如人類TIM3)之實例性方法包含(i) 使試樣與抗TIM3抗體接觸足以容許抗TIM3抗體與試樣中之TIM3特異性結合的時間，及(2) 使試樣與特異性結合至抗TIM3抗體(例如結合至抗TIM3抗體之Fc區)之檢測試劑(例如抗體)接觸，藉此檢測由抗TIM3抗體結合之TIM3。在與抗體及/或檢測試劑一起培育後，可包括洗滌步驟。用於該等方法中之抗TIM3抗體不必連接至標記或檢測試劑，此乃因可使用單獨檢測試劑。

抗TIM3抗體作為(例如)單一療法或組合療法之其他用途提供於本文中之別處，例如涉及組合治療之部分中。

XIV. 雙特異性分子

本文所述抗TIM3抗體可用於形成雙特異性分子。抗TIM3抗體或其抗原結合部分可衍生成或連接至另一功能分子，例如另一肽或蛋白質(例如受體之另一抗體或配體)，以產生結合至至少兩個不同結合位點或靶分子之雙特異性分子。舉例而言，抗TIM3抗體可連接至特異性結合至可用作組合治療之潛在靶標之任何蛋白質(例如本文所述蛋白質)之抗體或scFv(例如，針對PD-1、PD-L1、GITR或LAG-3之抗體)。本文所述抗體事實上可衍生成或連接至一個以上之其他功能分子，以產生結合至兩個以上不同結合位點及/或靶分子之多特異性分子；該等多特異性分子亦欲由如本文所使用之術語「雙特異性分子」涵蓋。為產生本文所述之雙特異性分子，本文所述抗體可在功能上連接(例如藉由化學偶合、基因融合、非共價締合或其他方式)至一或多個其他結合分子，例如另一抗體、抗體片段、肽或結合模擬物，使得產生雙特異性分子。

因此，本文提供包含至少一種針對TIM3之第一結合特異性及針對第二靶表位之第二結合特異性之雙特異性分子。在其中雙特異性分子具有多特異性之本文所述實施例中，該分子可進一步包括第三結合特異性。

在一個實施例中，本文所述雙特異性分子包含至少一種抗體或其抗體片段(包括例如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv或單鏈Fv(scFv))作為結合特異性。抗體亦可係輕鏈或重鏈二聚體或其任何最小片段，例如Fv或單鏈構築物，如Ladner等人，美國專利第4,946,778號中所述。

儘管人類單株抗體較佳，但本文所述雙特異性分子中可採用之其他抗體係鼠類、嵌合及人類化單株抗體。

本文所述雙特異性分子可使用業內已知之方法藉由偶聯成分結合特異性來製備。舉例而言，可單獨生成雙特異性分子之每一結合特異性且隨

後彼此偶聯。當結合特異性係蛋白質或肽時，可使用多種偶合劑或交聯劑進行共價偶聯。交聯劑之實例包括蛋白質A、碳化二亞胺、N-琥珀醯亞胺基-S-乙醯基-硫代乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫基雙(2-硝基苯甲酸)(DTNB)、鄰伸苯基二馬來醯亞胺(oPDM)、丙酸N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)酯(SPDP)及4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸磺基琥珀醯亞胺基酯(磺基-SMCC) (例如，參見Karpovsky等人， (1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686；Liu, MA等人 (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:8648)。其他方法包括闡述於以下中之彼等：Paulus (1985) *Behring Ins. Mitt.* 第78期，118-132；Brennan等人 (1985) *Science* 229:81-83)及Glennie等人(1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375)。一些偶聯劑係SATA及磺基-SMCC，二者皆購自Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)。

當結合特異性係抗體時，其可經由兩條重鏈之C-末端鉸鏈區之巰基鍵結來偶聯。在特定實施例中，鉸鏈區在偶聯之前經修飾以含有奇數個(較佳一個)巰基殘基。

或者，兩種結合特異性可在同一載體中編碼且在同一宿主細胞中表現並裝配。在雙特異性分子係mAb × mAb、mAb × Fab、mAb × $(scFv)_2$、Fab × $F(ab')_2$或配體 × Fab融合蛋白時，此方法尤其有用。雙特異性抗體可包含在每一重鏈之C-末端包含scFv之抗體。本文所述雙特異性分子可係包含一種單鏈抗體及結合決定子之單鏈分子或包含兩種結合決定子之單鏈雙特異性分子。雙特異性分子可包含至少兩種單鏈分子。用於製備雙特異性分子之方法闡述於以下中：例如美國專利第5,260,203號；美國專利第5,455,030號；美國專利第4,881,175號；美國專利第5,132,405號；美國專利第5,091,513號；美國專利第5,476,786號；美國專利第

5,013,653號；美國專利第5,258,498號及美國專利第5,482,858號。

雙特異性分子與其特異性靶標之結合可使用業內公認之方法(例如酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、FACS分析、生物分析(例如，生長抑制)或西方印跡分析)來確認。該等分析中之每一者通常藉由採用對所關注複合物具有特異性之經標記試劑(例如抗體)來檢測尤其受關注之蛋白質-抗體複合物之存在。

XV.組合物

進一步提供組合物，例如醫藥組合物，其等含有與醫藥上可接受之載劑調配在一起之本文所述抗TIM3抗體或與針對其他靶標之抗體或其抗原結合部分中之一者或組合。該等組合物可包括本文所述(例如兩種或更多種不同)抗體或免疫偶聯物或雙特異性分子中之一者或組合。舉例而言，本文所述之醫藥組合物可包含結合至靶抗原上之不同表位或具有互補活性之抗體(或免疫偶聯物或雙特異性分子)之組合。

在某些實施例中，組合物包含至少1 mg/ml、5 mg/ml、10 mg/ml、50 mg/ml、100 mg/ml、150 mg/ml、200 mg/ml、1-300 mg/ml或100-300 mg/ml之濃度之抗TIM3抗體。

本文所述之醫藥組合物亦可以組合療法、即與其他藥劑組合投與。舉例而言，組合療法可包括本文所述抗TIM3抗體與至少一種其他抗癌及/或免疫調節劑(例如T細胞刺激(例如活化)劑)之組合。可用於組合療法中之治療劑之實例更詳細闡述於下文關於本文所述抗TIM3抗體之用途之部分中。

在一些實施例中，本文所揭示之治療組合物可包括用於治療癌症之其他化合物、藥物及/或藥劑。該等化合物、藥物及/或藥劑可包括例如刺

激針對給定癌症之免疫反應之化學療法藥物、小分子藥物或抗體。在一些情況下，組合物可包括(例如)抗CTLA-4抗體、抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗OX40 (亦稱為CD134、TNFRSF4、ACT35及/或TXGP1L)抗體、抗CD137抗體、抗LAG-3抗體、抗GITR抗體或其任一組合中之一或多者。

如本文中所使用，「醫藥上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及生理上相容之類似試劑。在一些實施例中，載劑適於靜脈內、肌內、皮下、非經腸、脊柱或表皮投與(例如藉由注射或輸注)。端視投與途徑而定，可於材料中對活性化合物(即抗體、免疫偶聯物或雙特異性分子)進行包衣以保護化合物免受酸及可使化合物失活之其他天然條件的作用。

本文所述醫藥化合物可包括一或多種醫藥上可接受之鹽。「醫藥上可接受之鹽」係指保留母體化合物之期望生物活性且不賦予任何不期望毒理學效應之鹽(例如，參見Berge, S.M.等人(1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19)。該等鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括源自無毒無機酸(例如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸及諸如此類)以及源自無毒有機酸(例如脂肪族單-及二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸及諸如此類)之彼等。鹼加成鹽包括源自鹼土金屬(例如鈉、鉀、鎂、鈣及諸如此類)以及源自無毒有機胺(例如N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因(procaine)及諸如此類)之彼等。

本文所述醫藥組合物亦可包括醫藥上可接受之抗氧化劑。醫藥上可

接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，例如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及諸如此類；(2)油溶性抗氧化劑，例如棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基苯甲醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及諸如此類；及(3)金屬螯合劑，例如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及諸如此類。

可用於本文所述醫藥組合物中之適宜水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物、植物油(例如橄欖油)及可注射有機酯(例如油酸乙酯)。舉例而言，可藉由使用諸如卵磷脂等包衣材料、藉由維持所需粒徑(在分散液之情形下)且藉由使用表面活性劑維持適當流動性。

該等組合物亦可含有佐劑，例如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。藉由上述滅菌程序並藉由納入各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及諸如此類)二者可確保阻止微生物之存在。亦可期望該等組合物中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉及諸如此類。另外，可藉由納入吸收延遲劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來延長可注射醫藥形式之吸收。

醫藥上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。業內已知用於醫藥活性物質之該等介質及藥劑之使用。除任何與活性化合物不相容之習用介質或藥劑外，本發明涵蓋其於本文所述醫藥組合物中之用途。醫藥組合物可包含防腐劑或可不含防腐劑。該等組合物中亦可納入附加活性化合物。

通常，治療組合物必須無菌且在製造及儲存條件下穩定。可將組合

物調配成溶液、微乳液、脂質體或其他適於高藥物濃度之有序結構。載劑可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及諸如此類)及其適宜混合物。可(例如)藉由使用包衣(例如卵磷脂)、藉由維持所需粒徑(在分散液情形下)且藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。在許多情形下，組合物可在組合物中包括等滲劑(例如糖、多元醇(例如，甘露醇、山梨醇)或氯化鈉)。可藉由向組合物中納入延遲吸收劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來延長可注射組合物之吸收。

無菌可注射溶液可藉由以下來製備：將所需量之活性化合物納入含有上文所列舉成分中之一者或組合(視需要)之適當溶劑中，隨後進行無菌微濾。通常，藉由將活性化合物納入含有基本分散介質及來自上文所列舉之彼等所需之其他成分的無菌媒劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情形下，一些製備方法係真空乾燥及冷凍-乾燥(凍乾)，其可自其預先經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任一所期望額外成分之粉末。

可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分之量將端視所治療個體及特定投與模式而變化。可與載劑材料組合產生單一劑型之活性成分之量通常為產生治療效應之組合物之量。通常，以100%計，在與醫藥上可接受之載劑之組合中，此量介於約0.01%至約99%活性成分、約0.1%至約70%、或約1%至約30%活性成分之範圍內。

對劑量方案進行調節以提供最佳期望反應(例如治療反應)。舉例而言，可投與單次濃注，可隨時間投與若干個分開劑量或可根據治療狀況之緊急程度所指示按比例減少或增加劑量。尤其有利的是將非經腸組合物調配成劑量單位形式以便於投與及劑量均勻性。如本文所用之劑量單位形式

係指適於作為單位劑量供欲治療個體使用之物理離散單元；各單元含有預定量之活性化合物，此預定量經計算與所需醫藥載劑一起產生期望治療效應。本文所述劑量單位形式之規格取決於且直接依賴於下列因素：(a) 活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療效應，及(b) 複合此一活性化合物來治療個體敏感性之技術中的固有限制條件。

對於(例如)本文所述抗TIM3抗體之投與而言，劑量將介於約0.0001 mg/kg至100 mg/kg且更通常0.01 mg/kg至5 mg/kg或10 mg/kg宿主體重之範圍內。舉例而言，劑量可為0.3 mg/kg體重、1 mg/kg體重、3 mg/kg體重、5 mg/kg體重或10 mg/kg體重或在1- 10 mg/kg範圍內。實例性治療方案需要投與每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每3個月一次或每3至6個月一次。本文所述抗TIM3抗體之實例性劑量方案包括經由靜脈內投與1 mg/kg體重或3 mg/kg體重，其中抗體係使用以下投藥排程表中之一者給予：(i) 每四週共六個劑量，隨後每三個月；(ii) 每三週；(iii) 3 mg/kg體重一次，之後每三週1 mg/kg體重。

抗TIM3抗體可以固定劑量(固定劑量方案)投與。在其他實施例中，抗TIM3抗體可以固定劑量與另一抗體一起投與。在某些實施例中，抗TIM3抗體係以基於體重之劑量投與。

在一些方法中，同時投與兩種或更多種具有不同結合特異性之單株抗體，在該情形下所投與每一抗體之劑量在所指示範圍內。抗體通常係在多個情況下來投與。單一劑量之間之間隔可為(例如)每週、每月、每3個月或每年。間隔亦可如藉由量測患者之針對靶抗原之抗體血液含量所指示而不規則。在一些方法中，對劑量進行調節以達成約1-1000 μg/ml且在一些方法中為約25-300 μg/ml之血漿濃度。

抗TIM3抗體可以另一抗體之劑量方案與另一抗體一起投與。舉例而言，抗TIM3抗體可每兩週在60分鐘內以靜脈內輸注形式與抗PD-1抗體(例如尼沃魯單抗(OPDIVO®)一起投與直至疾病進展或不可接受之毒性發生為止。抗TIM3抗體可每3週在30分鐘內以靜脈內輸注形式與派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®)一起投與直至疾病進展或不可接受之毒性發生為止。抗TIM3抗體可每3週在60或30分鐘內以靜脈內輸注形式與阿替珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ™)一起投與直至疾病進展或不可接受之毒性發生為止。

抗體可以持續釋放調配物形式來投與，在該情形下需要較不頻繁投與。劑量及頻率端視抗體在患者中之半衰期而變化。一般而言，人類抗體顯示最長半衰期，其次為人類化抗體、嵌合抗體及非人類抗體。投與劑量及頻率可端視治療為預防性抑或治療性而變化。在預防性應用中，以相對較不頻繁之間隔經較長時間段投與相對較低之劑量。一些患者在其餘生中繼續接受治療。在治療性應用中，有時需要相對較短間隔之相對較高之劑量直至減輕或終止疾病進展為止，且直至患者展示疾病症狀之部分或完全改善為止。此後，可向患者投與預防性方案。

本文所述醫藥組合物中活性成分之實際劑量值可有所變化，以便獲得對於特定患者、組合物及投與方式有效達到期望治療反應而對患者不具毒性之活性成分量。所選劑量值將端視多種藥物動力學因素而定，該等因素包括所用本文所述特定組合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投與途徑、投與時間、所用特定化合物之排泄速率、治療之持續時間、與所用特定組合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、體重、身體狀況、一般健康情況及先前病史及醫學技術中所熟知之類似因

素。

本文所述抗TIM3抗體之「治療有效量」可降低疾病症狀之嚴重程度，增加無疾病症狀期之頻率及持續時間或預防因感病性所致之損害或失能。在癌症之上下文中，治療有效劑量可增加存活(例如整體存活)、及/或預防與癌症相關之身體症狀之進一步劣化。癌症之症狀為業內所熟知且包括例如不常見胎痣特徵、胎痣外觀之變化(包括不對稱、邊界、色彩及/或直徑)、新色素皮膚區域、異常胎痣、指甲下之暗化區域、乳房腫塊、乳頭變化、乳房囊腫、乳房疼痛、死亡、體重損失、虛弱、過度疲勞、飲食困難、食慾下降、慢性咳嗽、氣喘惡化、咳血、尿中帶血、便血、噁心、嘔吐、肝轉移、肺轉移、骨轉移、腹滿、氣脹、體液在腹腔中積聚、陰道出血、便秘、腹脹、結腸穿孔、急性腹膜炎(感染、發熱、疼痛)、疼痛、吐血、倒汗、發熱、高血壓、貧血、腹瀉、黃疸、眩暈、風寒、肌肉痙攣、結腸轉移、肺轉移、膀胱轉移、肝轉移、骨轉移、腎轉移及胰臟轉移、吞嚥困難及諸如此類。

治療有效劑量可防止或延遲癌症發作，例如在存在疾病之早期或初步體徵時可為合意的。用於診斷癌症之實驗室測試包括化學法(包括量測TIM3含量)、血液學、血清學及放射學。因此，監測上述中之任一者之任何臨床或生物化學分析可用於確定特定治療是否係用於治療癌症之治療有效劑量。熟習此項技術者能夠基於諸如以下等因素來測定該等量：個體尺寸、個體症狀之嚴重程度及特定組合物或所選投與途徑。

本文所述之組合物可使用業內已知之多種方法中之一或多者經由一或多個投與途徑來投與。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或模式將端視期望結果而變化。本文所述抗TIM3抗體之投與途徑可包括靜脈

內、肌內、皮內、腹膜腔內、皮下、脊柱或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。本文所用之片語「非經腸投與」意指除經腸及局部投與外之投與模式，通常藉由注射，且包含但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眼窩內、心內、皮內、腹膜腔內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、經囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

另一選擇為，本文所述抗體可經由經腸途徑潛在地投與，例如局部、表皮或黏膜投與途徑，例如經鼻內、經口、經陰道、經直腸、經舌下或經局部。

活性化合物可利用保護化合物免於快速釋放之載劑製備，例如受控釋放調配物，包括植入物、經皮貼劑及微囊封遞送系統。可使用生物可降解之生物相容聚合物，例如乙烯基乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備該等調配物之許多方法已獲得專利權或通常為彼等熟習此項技術者所知。例如，參見Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編輯，Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

治療組合物可使用業內已知之醫療器件來投與。舉例而言，在特定實施例中，本文所述之治療組合物可使用皮下無針注射器件來投與，例如美國專利第5,399,163號；第5,383,851號；第5,312,335號；第5,064,413號；第4,941,880號；第4,790,824號；或第4,596,556號中所揭示之器件。與本文所述抗TIM3抗體一起使用之熟知植入物及模組之實例包括：美國專利第4,487,603號，其揭示用於以可控速率分配藥劑之可植入微輸注幫浦；美國專利第4,486,194號，其揭示用於經由皮膚投與藥劑之治療器件；美國專利第4,447,233號，其揭示用於以精確輸注速率遞送藥劑之藥

劑輸注幫浦；美國專利第4,447,224號，其揭示用於連續藥物遞送之可變流量可植入輸注裝置；美國專利第4,439,196號，其揭示具有多室隔室之滲透藥物遞送系統；及美國專利第4,475,196號，其揭示滲透藥物遞送系統。該等專利皆以引用方式併入本文中。熟習此項技術者已知許多其他該等植入物、遞送系統及模組。

在某些實施例中，本文所述之抗TIM3抗體可經調配以確保活體內之適當分佈。舉例而言，血腦障壁(BBB)排斥許多高度親水性化合物。為確保本文所述治療化合物跨越BBB (若期望，例如，針對腦癌)，則其可(例如)在脂質體中經調配。關於製造脂質體之方法，參見例如美國專利4,522,811；5,374,548；及5,399,331。脂質體可包含一或多個選擇性轉運至特定細胞或器官中、由此增強靶向藥物遞送之部分(例如，參見V.V. Ranade (1989) *J. Clin. Pharmacol.* 29:685)。實例性靶向部分包括葉酸或生物素(例如，參見頒予Low等人之美國專利5,416,016)；甘露糖苷(Umezawa等人，(1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153: 1038)；抗體(P.G. Bloeman等人 (1995) *FEBS Lett.* 357: 140；M. Owais等人 (1995) *Antimicrob.Agents Chemother.* 39: 180)；表面活性劑蛋白質A受體(Briscoe等人 (1995) *Am. J. Physiol.* 1233: 134)；pl20 (Schreier等人 (1994) *J. Biol. Chem.* 269:9090)；亦參見K. Keinanen；M.L. Laukkanen (1994) *FEBS Lett.* 346: 123；J.J. Killion；I.J. Fidler (1994) *Immunomethods* 4:273。

XVI. 用途及方法

本文所述抗體、抗體組合物及方法具有多種活體外及活體內應用，其涉及(例如)藉由抑制(或拮抗) TIM3 (信號傳導)增強免疫反應或檢測

TIM3。在一個實施例中，本文所述抗TIM3抗體係人類抗體。舉例而言，本文所述抗TIM3抗體可在活體外或離體投與培養物中之細胞或(例如)在活體內投與人類個體以增強多種疾病中之免疫性。因此，本文提供改良個體之免疫反應的方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合部分，使得個體之免疫反應經改良。在一個實施例中，增強、刺激或上調反應。

適於本發明方法之個體包括免疫反應之增強可為合意的之人類患者。該等方法尤其適於治療患有可藉由加強免疫反應(例如，T細胞介導之免疫反應，例如抗原特異性T細胞反應)治療之病症之人類患者。在特定實施例中，該等方法尤其適於在活體內治療癌症。為達成免疫性之抗原特異性增強，本文所述抗TIM3抗體可與所關注抗原一起投與或抗原可已經存於欲治療之個體(例如，帶有腫瘤或帶有病毒之個體)中。當針對TIM3之抗體與另一藥劑一起投與時，該兩者可單獨或同時投與。

亦涵蓋用於檢測試樣中人類TIM3抗原之存在或量測人類TIM3抗原之量的方法，其包含在容許在抗體或其部分與人類TIM3之間形成複合物之條件下使試樣及對照試樣與單株抗體(例如，特異性結合至人類TIM3之人類單株抗體或其抗原結合部分)接觸。然後檢測複合物之形成，其中該試樣之間之複合物形成與對照試樣相比之差異指示試樣中存在人類TIM3抗原。另外，可使用本文所述之抗TIM3抗體經由免疫親和純化來純化人類TIM3。

假定本文所述抗TIM3抗體刺激或共刺激T細胞反應(例如抗原特異性T細胞反應) (例如藉由抑制TIM3之副作用)之能力，本文提供使用本文所述抗TIM3抗體以刺激、增強或上調抗原特異性T細胞反應(例如抗腫瘤T細

胞反應)之活體外及活體內方法。在某些實施例中，亦提供CD3刺激(例如，藉由與表現膜CD3之細胞共培育)，該刺激可與用抗TIM3抗體刺激同時、之後或之後提供。舉例而言，本文提供刺激抗原特異性T細胞反應之方法，其包含使該T細胞與本文所述抗TIM3抗體及視情況與抗CD3抗體接觸，使得刺激抗原特異性T細胞反應。

可使用抗原特異性T細胞反應之任何適宜標識以量測抗原特異性T細胞反應。該等適宜標識之非限制性實例包括在抗體存在下增加之T細胞增殖及/或在抗體存在下增加細胞介素產生。在一些實施例中，刺激由抗原特異性T細胞之介白素-2及/或干擾素-γ產生。

可利用抗TIM3抗體增強或共刺激之T細胞包括CD4+ T細胞及CD8+ T細胞。T細胞可為Teff細胞，例如CD4+ Teff細胞、CD8+ Teff細胞、T輔助(Th)細胞(例如，Th1細胞)或T細胞毒性(Tc)細胞。

本文進一步涵蓋刺激個體之免疫反應(例如抗原特異性T細胞反應)之方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體，使得刺激個體之免疫反應(例如抗原特異性T細胞反應)。在一些實施例中，個體係帶有腫瘤之個體且刺激針對腫瘤之免疫反應。腫瘤可為實體腫瘤或液體腫瘤，例如血液惡性病。在某些實施例中，腫瘤係免疫原性腫瘤。在某些實施例中，腫瘤具有非免疫原性。在某些實施例中，腫瘤係PD-L1陽性。在某些實施例中，腫瘤係PD-L1陰性。個體亦可為帶有病毒之個體且刺激針對病毒之免疫反應。

進一步提供抑制個體中腫瘤細胞生長之方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體，使得抑制個體中之腫瘤生長。亦提供治療個體之病毒感染之方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體，使得治療個體

之病毒感染。

在某些實施例中，給予個體抗TIM3抗體作為附加療法。利用抗TIM3抗體治療患有癌症之個體可引起延長存活，例如相對於當前護理標準長期耐久反應；至少3個月、6個月、9個月、1年、2年、3年、4年、5年、10年或更多年之長期存活，或至少3個月、6個月、9個月、1年、2年、3年、4年、5年或10年或更多年之無復發存活。在某些實施例中，利用抗TIM3抗體治療患有癌症之個體防止癌症復發或延遲癌症復發(例如) 3個月、6個月、9個月、1年、2年、3年、4年、5年或10年或更多年。抗TIM3治療可用作一線、二線或三線治療。

利用本文所述抗TIM3抗體(例如TIM3.18.IgG1)治療患有癌症之個體可產生(例如)穩定疾病、部分反應、增加之總存活、增加之無疾病存活或增強之無進展存活。

在某些實施例中，本文所述抗TIM3抗體無顯著毒性。舉例而言，TIM3抗體對人類器官(例如肝、腎、腦、肺及心臟中之一或多者)並無顯著毒性，如(例如)臨床試驗中所測定。在某些實施例中，TIM3抗體並不顯著觸發不合意之免疫反應，例如自體免疫性或發炎。

在某些實施例中，利用抗TIM3激動劑(例如，本文所述抗TIM3抗體)治療個體不會引起免疫系統過刺激至個體之免疫系統隨後攻擊個體自身之程度(例如，自體免疫反應)或引起(例如)過敏反應。因此，在一些實施例中，抗TIM3抗體不引起過敏反應。

在某些實施例中，利用本文所述抗TIM3抗體(例如包含13A3之CDR或可變區之抗體或其變體(例如，如本文所述))或本文所述其他抗TIM3抗體治療個體不引起顯著免疫反應，例如免疫介導之肺炎、免疫介導之結腸

炎、免疫介導之肝炎、免疫介導之腎炎或腎功能障礙、免疫介導之垂體炎、免疫介導之甲狀腺功能減退及甲狀腺功能亢進、或其他免疫介導之不良反應。在某些實施例中，包含13A3之CDR或可變區之抗TIM3抗體或其變體(例如，如本文所述)較其他抗TIM3抗體引起較少發炎反應，例如免疫介導之肺炎、免疫介導之結腸炎、免疫介導之肝炎、免疫介導之腎炎或腎功能障礙、免疫介導之垂體炎、免疫介導之甲狀腺功能減退及甲狀腺功能亢進、過敏反應或其他免疫介導之不良反應。在某些實施例中，利用本文所述抗TIM3抗體(例如包含13A3之CDR或可變區之抗體或其變體(例如，如本文所述))或本文所述其他抗TIM3抗體治療個體不引起顯著心臟病症，例如心室性心律不整；眼病症，例如虹膜睫狀體炎；輸注相關之反應；增加之澱粉酶、增加之脂酶；神經系統病症，例如眩暈、末梢及感覺神經病變；皮膚及皮下組織病症，例如疹、搔癢症、表皮脫落性皮膚炎、多形性紅斑、白斑病或牛皮癬；呼吸、胸腔及縱膈病症，例如咳嗽；疲勞；噁心；食慾下降；便秘；關節痛；或腹瀉。

在某些實施例中，抗TIM3抗體與另一癌症療法(例如刺激免疫系統之化合物(例如，免疫-腫瘤藥劑)，例如本文所述化合物或調節本文所述靶標之化合物)組合提供協同抗腫瘤效應。

與嵌合或人類化抗體相反，使用人類抗體可產生較低含量之抗藥物抗體(ADA)。因此，相對於並非人類抗體之抗TIM3抗體(例如，相對於人類化或嵌合抗TIM3抗體)，本文所述人類抗TIM3抗體(例如TIM3.18.IgG1.3)可具有較低ADA。

本文所述之該等及其他方法進一步詳細論述於下文中。

XVI.A. 癌症

TIM3由抗TIM3抗體抑制可增強患有癌症之患者中對癌細胞之免疫反應。本文提供治療患有癌症之個體之方法，其包含向個體投與本文所述抗TIM3抗體，使得治療個體，例如使得抑制或減少癌性腫瘤之生長及/或腫瘤退化及/或達成延長存活。可單獨使用抗TIM3抗體來抑制癌性腫瘤之生長。或者，抗TIM3抗體可與另一藥劑(例如另一免疫原性藥劑、標準癌症治療或另一抗體)組合使用，如下文所述。

因此，本文提供藉由(例如)抑制個體之腫瘤細胞生長來治療癌症之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所述抗TIM3抗體，例如具有野生型IgG恆定區或具有降低效應物功能之恆定區(例如IgG1.1或IgG1.3)之TIM3.2、TIM3.4、TIM3.5、TIM3.6、9F6、8B9、TIM3.9、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17、TIM3.18、TIM3.7及TIM3.8、或其抗原結合部分。該抗體可為人類抗TIM3抗體(例如本文所述人類抗人類TIM3抗體中之任一者)。可使用本揭示內容之抗體抑制生長之癌症包括通常對免疫療法有反應之癌症及通常對免疫療法無反應之彼等。可治療之癌症亦包括TIM3陽性癌症。癌症可為具有實體腫瘤或血液惡性病(液體腫瘤)之癌症。用於治療之癌症之非限制性實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)、非鱗狀NSCLC、神經膠質瘤、胃腸癌、腎癌(例如透明細胞癌)、卵巢癌、肝癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、腎癌(例如，腎細胞癌(RCC))、前列腺癌(例如激素難治性前列腺腺癌)、甲狀腺癌、神經胚細胞瘤、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(多形性神經膠母細胞瘤)、子宮頸癌、胃癌、膀胱癌、肝瘤、乳癌、結腸癌及頭頸癌(或癌瘤)、胃癌、生殖細胞腫瘤、兒科肉瘤、鼻竇天然殺傷、黑色素瘤(例如，轉移性惡性黑色素

瘤，例如皮膚或眼內惡性黑色素瘤)、骨癌、皮膚癌、子宮癌、肛區癌、睪丸癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、兒童期實體腫瘤、輸尿管癌、腎盂癌、中樞神經系統之贅瘤(CNS)、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤、腦癌、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導之癌症(包括由石棉誘導之彼等)、病毒相關癌症或病毒起源之癌症(例如，人類乳頭瘤病毒(HPV相關或起源之腫瘤))、及源自兩種主要血球譜系(即骨髓細胞系(其產生顆粒球、紅血球、血栓細胞、巨噬細胞及肥胖細胞)或淋巴細胞系(其產生B、T、NK及漿細胞))中之任一者之血液學惡性病，例如所有類型之白血病、淋巴瘤及骨髓瘤，例如急性、慢性、淋巴球性及/或骨髓性白血病，例如急性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)及慢性骨髓性白血病(CML)、未分化之AML (M0)、骨髓母細胞性白血病(M1)、骨髓母細胞性白血病(M2；細胞成熟)、前髓球性白血病(M3或M3變體[M3V])、骨髓單核球性白血病(具有嗜酸性球增多症之M4或M4變體[M4E])、單核球性白血病(M5)、紅白血病(M6)、巨核母球性白血病(M7)、分離之顆粒球性肉瘤及綠色瘤；淋巴瘤，例如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma) (HL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B細胞血液學惡性病(例如B細胞淋巴瘤)、T細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞樣淋巴瘤、單核球樣B細胞淋巴瘤、黏膜相關之淋巴組織(MALT)淋巴瘤、退行性(例如，Ki 1+)大細胞淋巴瘤、成人T細胞淋巴瘤/白血病、外套細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、血管中心淋巴瘤、腸T細胞淋巴瘤、原發性縱膈B

細胞淋巴瘤、前體T-淋巴母細胞性淋巴瘤、T-淋巴母細胞性；及淋巴瘤/白血病(T-Lbly/T-ALL)、末梢T細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、移植後淋巴增殖病症、真實組織細胞性淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤(LBL)、淋巴譜系之造血性腫瘤、急性淋巴母細胞性白血病、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性組織細胞性淋巴瘤(DHL)、免疫母細胞大細胞淋巴瘤、前體B-淋巴母細胞性淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤(CTLC) (亦稱作蕈樣真菌病或塞紮裏症候群(Sezary syndrome)) 及具有瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)之淋巴漿細胞樣淋巴瘤(LPL)；骨髓瘤，例如IgG骨髓瘤、輕鏈骨髓瘤、非分泌骨髓瘤、燜燃型骨髓瘤(亦稱作無痛骨髓瘤)、孤立性漿細胞瘤及多發性骨髓瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、多毛細胞淋巴瘤；類骨髓譜系之造血性腫瘤、間質起源之腫瘤(包括纖維肉瘤及橫紋肌肉瘤)；精細胞瘤、畸形癌、中樞及周圍神經腫瘤，包括星細胞瘤、神經鞘瘤；間質起源之腫瘤，包括纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤及骨肉瘤；及其他腫瘤，包括黑色素瘤、著色性乾皮病、角質棘皮瘤、精細胞瘤、甲狀腺濾泡性癌及畸形癌、淋巴譜系之造血性腫瘤，例如T細胞及B細胞腫瘤，包括(但不限於) T細胞病症，例如T前淋巴球性白血病(T-PLL)，包括小細胞及腦回狀細胞類型；T細胞類型之大的顆粒性淋巴球白血病(LGL)；a/d T-NHL肝脾淋巴瘤；末梢/胸腺後T細胞淋巴瘤(多型及免疫母細胞亞型)；血管中心(鼻) T細胞淋巴瘤；頭或頸癌、腎癌、直腸癌、甲狀腺癌；急性類骨髓性淋巴瘤以及該等癌症之任何組合。本文所述方法亦可用於治療轉移性癌症、不能切除之難治性癌症(例如，對例如使用封阻性CTLA-4或PD-

1抗體之先前免疫療法具有難治性之癌症)及/或復發性癌症。

在某些實施例中，向展現對先前治療(例如利用免疫-腫瘤藥物之先前治療)之反應不足或進行該先前治療之患有癌症之患者或患有難治或抗性、固有難治或抗性(例如，利用PD-1路徑拮抗劑難治)或其中抗性或難治性狀態係獲得性之癌症之患者投與抗TIM3抗體。舉例而言，可藉由單獨投與抗TIM3抗體或與另一療法(例如，抗PD-1療法)之組合治療對第一療法無反應或反應不足或在治療(例如抗PD-1治療)後觀察到疾病進展之個體。

在某些實施例中，向先前未接受免疫-腫瘤藥劑(例如PD-1路徑拮抗劑) (即，經其治療)之患者投與抗TIM3抗體。

在某些實施例中，治療個體之癌症之方法包含首先確定個體是否TIM3陽性，例如，具有表現TIM3之腫瘤細胞或TIL，且若個體具有TIM3陽性癌症或TIL細胞，則向個體投與(例如)本文所述抗TIM3抗體。利用抗TIM3抗體治療患有癌症之個體之方法可包含向具有表現TIM3之癌細胞或TIL細胞之個體投與治療有效量之TIM3抗體。本文亦提供預測個體是否對抗TIM3抗體治療有反應之方法，其中該等方法包含測定患者之癌症或TIL細胞中之TIM3含量，且若個體之癌症或TIL細胞係TIM3陽性，則個體可能對TIM3抗體治療有反應。

在某些實施例中，治療之癌症之方法包含首先確定個體是否係PD-L1或PD-1陽性，例如具有表現PD-L1或PD-1之腫瘤細胞或TIL，且若個體具有PD-L1或PD-1陽性癌症或TIL細胞，則向個體投與(例如)本文所述抗TIM3抗體(及視情況PD-1或PD-L1拮抗劑)。利用抗TIM3抗體(及視情況PD-1或PD-L1拮抗劑)治療患有癌症之個體之方法可包含向具有表現

PD-L1或PD-1之癌細胞或TIL細胞之個體投與治療有效量之TIM3抗體(及視情況PD-1或PD-L1拮抗劑)。本文亦提供預測個體是否對抗TIM3抗體(及視情況PD-1或PD-L1拮抗劑)治療有反應之方法，其中該等方法包含測定患者之癌症或TIL細胞中之PD-L1或PD-1含量，且若個體之癌症或TIL細胞係PD-L1或PD-1陽性，則個體可能對TIM3抗體(及視情況PD-1或PD-L1拮抗劑)治療有反應。

可利用護理治療之標準投與抗TIM3抗體。抗TIM3抗體可作為維持療法(例如意欲防止腫瘤發生或復發之療法)投與。

抗TIM3抗體可與另一治療(例如放射、手術或化學療法)一起投與。舉例而言，在存在可存在微轉移之風險時及/或為了降低復發之風險，可投與抗TIM3抗體附加療法。

抗TIM3抗體可作為單一療法、或作為唯一免疫刺激療法投與。針對TIM3之抗體(例如抗TIM3)亦可與免疫原性劑(例如癌性細胞、經純化腫瘤抗原(包括重組蛋白、肽及碳水化合物分子)、細胞及經編碼免疫刺激細胞介素之基因轉染之細胞)組合(He等人(2004) *J. Immunol.* 173:4919-28)。可使用之腫瘤疫苗之非限制性實例包括黑色素瘤抗原之肽，例如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及/或酪胺酸酶或經轉染以表現細胞介素GM-CSF之腫瘤細胞之肽(進一步論述於下文中)。

在人類中，一些腫瘤已顯示免疫原性，例如黑色素瘤。藉由經由TIM3抑制減小T細胞活化之臨限值，可活化宿主中之腫瘤反應，從而允許治療非免疫原性腫瘤或具有有限免疫原性之彼等。

抗TIM3抗體(例如本文所述之抗TIM3抗體)可與疫苗接種方案組合。已設計出針對腫瘤之疫苗接種之許多實驗策略(參見Rosenberg, S., 2000,

Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62；Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302；Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428；Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738；亦參見Restifo, N.及Sznol, M., Cancer Vaccines，第61章，第3023-3043頁，DeVita等人(編輯), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology，第五版)。在該等策略中之一者中，使用自體或異基因腫瘤細胞製備疫苗。該等細胞疫苗已顯示在腫瘤細胞經轉導以表現GM-CSF時最有效。已顯示GM-CSF係用於腫瘤疫苗接種之抗原呈遞之有效力之活化劑(Dranoff等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A.* 90: 3539-43)。

不同腫瘤中之基因表現及大規模基因表現模式之研究已產生所謂的腫瘤特異性抗原之定義(Rosenberg, S A (1999) *Immunity* 10: 281-7)。在許多情形下，該等腫瘤特異性抗原係表現於腫瘤及產生腫瘤之細胞中之分化抗原，例如黑色素細胞抗原gp100、MAGE抗原及Trp-2。更重要的是，許多該等抗原可顯示為宿主中所發現腫瘤特異性T細胞之靶標。TIM3抑制可與在腫瘤中表現之重組蛋白及/或肽之集合結合使用以產生針對該等蛋白質之免疫反應。該等蛋白質通常由免疫系統視為自身抗原且由此對其耐受。腫瘤抗原可包括蛋白端粒酶，其係染色體之端粒之合成所需的且在85%以上人類癌症及僅有限數目之體細胞組織中表現(Kim等人 (1994) *Science* 266: 2011-2013)。由於改變蛋白質序列或在兩條不相關序列(即費城染色體(Philadelphia chromosome)中之bcr-abl)之間產生融合蛋白或來自B細胞腫瘤之個體基因型的體細胞突變，腫瘤抗原亦可為在癌細胞中表現之「新抗原」。

其他腫瘤疫苗可包括來自參與人類癌症之病毒(例如人類乳頭瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡波西氏皰疹肉瘤病毒(Kaposi's Herpes Sarcoma Virus，KHSV))之蛋白質。可與TIM3抑制結合使用之另一形式之腫瘤特異性抗原係自腫瘤組織自身分離之經純化熱休克蛋白(HSP)。該等熱休克蛋白含有來自腫瘤細胞之蛋白之片段且該等HSP高度有效地遞送至抗原呈遞細胞用於引發腫瘤免疫性(Suot及Srivastava (1995) *Science* 269: 1585-1588；Tamura等人 (1997) *Science* 278: 117-120)。

樹突細胞(DC)係可用於引發抗原特異性反應之有效力之抗原呈遞細胞。DC可離體產生且裝載有各種蛋白質及肽抗原以及腫瘤細胞萃取物(Nestle等人 (1998) *Nature Medicine* 4: 328-332)。DC亦可藉由遺傳方式轉導以亦表現該等腫瘤抗原。出於免疫目的，DC亦已直接融合至腫瘤細胞(Kugler等人 (2000) *Nature Medicine* 6:332-336)。作為疫苗接種之方法，DC免疫可有效地與TIM3抑制組合來活化更強效的抗腫瘤反應。

TIM3抑制亦可與標準癌症治療(例如手術、放射及化學療法)組合。TIM3抑制可有效地與化學治療方案組合。在該等情況下，可減少所投與化學治療試劑之劑量(Mokyr等人(1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304)。此一組合之實例係抗TIM3抗體與達卡巴嗪(decarbazine)組合治療黑色素瘤。此一組合之另一實例係抗TIM3抗體與介白素-2 (IL-2)組合治療黑色素瘤。支持組合使用TIM3抑制及化學療法之科學原理在於，細胞死亡(為大部分化學治療性化合物之細胞毒性作用之結果)應增加抗原呈遞路徑中腫瘤抗原之含量。可經由細胞死亡引起與TIM3抑制之協同作用之其他組合療法係放射、手術及激素剝奪。該等方案中之每一者皆在宿主中產生腫瘤抗原之來源。血管生成抑制劑亦可與TIM3抑制組合。抑制血管

生成會導致腫瘤細胞死亡，此可將腫瘤抗原供給至宿主抗原呈遞路徑中。

本文所述抗TIM3抗體亦可與使表現Fcα或Fcγ受體之效應物細胞靶向腫瘤細胞之雙特異性抗體組合使用(例如，參見美國專利第5,922,845號及第5,837,243號)。雙特異性抗體可用於靶向兩種單獨抗原。舉例而言，已使用抗Fc受體/抗腫瘤抗原(例如Her-2/neu)雙特異性抗體使巨噬細胞靶向腫瘤位點。此靶向可更有效地活化腫瘤特異性反應。可藉由TIM3之抑制加強該等反應之T細胞臂。另一選擇為，可藉由使用結合至腫瘤抗原及樹突狀細胞特異性細胞表面標記物之雙特異性抗體將抗原直接遞送至DC。

腫瘤藉由各種機制來逃避宿主免疫監督。許多該等機制可藉由由腫瘤表現且具有免疫阻抑性之蛋白質之不活化來克服。該等機制尤其包括TGF-β (Kehrl等人 (1986) *J. Exp. Med.* 163: 1037-1050)、IL-10 (Howard及O'Garra (1992) *Immunology Today* 13: 198-200)及Fas配體(Hahne等人 (1996) *Science* 274: 1363-1365)。針對該等實體中每一者之抗體可與抗TIM3抗體組合使用以抵消免疫阻抑劑之效應且有利於宿主之腫瘤免疫反應。

活化宿主免疫反應性之其他抗體可與抗TIM3抗體組合使用。該等化合物包括樹突狀細胞表面上活化DC功能及抗原呈遞之分子。抗CD40抗體能夠有效地取代T細胞輔助活性(Ridge等人 (1998) Nature 393: 474-478)且可與抗TIM3抗體結合使用。活化針對T細胞共刺激分子之抗體(例如CTLA-4 (例如，美國專利第5,811,097號)、OX-40 (Weinberg等人 (2000) *Immunol* 164: 2160-2169)、4-lBB (Melero等人 (1997) *Nature Medicine* 3: 682-685 (1997)及ICOS (Hutloff等人 (1999) *Nature* 397: 262-266)亦可提供增加之T細胞活化程度。PD1或PD-L1之抑制劑亦可與抗TIM3抗體結

合使用。本文中別處提供其他組合。

當前使用骨髓移植來治療造血來源之各種腫瘤。儘管移植物抗宿主疾病係此治療之結果，但可自移植物抗腫瘤反應獲得治療性益處。TIM3抑制可用於增加移入腫瘤特異性T細胞中之供體之有效性。

亦存在若干實驗治療方案，其涉及抗原特異性T細胞之離體活化及擴增及該等細胞授受性轉移至受體中以針對腫瘤刺激抗原特異性T細胞(Greenberg及Riddell (1999) *Science* 285: 546-51)。該等方法亦可用於活化T細胞對感染物(例如CMV)之反應。在抗TIM3抗體存在下之離體活化可增加授受性轉移之T細胞之頻率及活性。

XVI.B. 傳染病

本文所述方法亦可用於治療已暴露於特定毒素或病原體之患者。因此，本文所述之另一態樣提供治療個體之傳染病之方法，其包含向個體投與抗TIM3抗體或其抗原結合部分，使得治療該個體之傳染病。另外或另一選擇為，抗體可為嵌合或人類化抗體。

類似於如上文所論述抗體介導之TIM3抑制對於腫瘤之應用，其可單獨使用或作為佐劑與疫苗組合使用，以刺激對病原體、毒素及自身抗原之免疫反應。此治療方法可尤其有用之病原體之實例包括目前無有效疫苗之病原體或習用疫苗並非完全有效之病原體。該等病原體包括(但不限於)HIV、肝炎(A、B及C型)、流行性感冒、疱疹、梨形鞭毛蟲屬(Giardia)、瘧疾、利什曼蟲(Leishmania)、金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa)。TIM3抑制可針對由在感染過程中呈遞改變抗原之試劑(例如HIV)之確立感染有用。在抗人類TIM3抗體投與時，該等新穎表位被識別為外來物，由此引起強的T細胞反應。

引起可由本文所述方法治療之感染之病原體病毒的一些實例包括HIV、肝炎(A、B或C型)、疱疹病毒(例如，VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II及CMV、艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein Barr virus))、腺病毒、流行性感冒病毒、蟲媒病毒、埃可病毒(echovirus)、鼻病毒、柯薩奇病毒(coxsackie virus)、冠狀病毒、呼吸道融合病毒、腮腺炎病毒、輪狀病毒、麻疹病毒、風疹病毒、小病毒、痘瘡病毒、HTLV病毒、登革熱病毒(dengue virus)、乳頭瘤病毒、軟疣病毒、脊髓灰白質炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒及蟲媒病毒腦炎病毒。

引起可由本文所述方法治療之感染之病原體細菌的一些實例包括披衣菌屬(chlamydia)、立克次體細菌(rickettsial bacteria)、分枝桿菌(mycobacteria)、葡萄球菌(staphylococci)、鏈球菌(streptococci)、肺炎球菌(pneumonococci)、腦膜炎球菌(meningococci)及淋球菌(gonococci)、克留氏菌屬(klebsiella)、變形桿菌屬(proteus)、沙雷菌屬(serratia)、假單胞菌屬(pseudomonas)、軍團病桿菌屬(legionella)、白喉(diphtheria)、沙門桿菌屬(salmonella)、桿菌、霍亂(cholera)、破傷風(tetanus)、肉毒中毒、炭疽(anthrax)、瘟疫、鉤端螺旋體病(leptospirosis)及萊姆病細菌(Lymes disease bacteria)。

引起可由本文所述方法治療之感染之病原體真菌的一些實例包括念珠菌屬(Candida) (白色念珠菌(albicans)、克魯斯氏念珠菌(krusei)、光滑念珠菌(glabrata)、熱帶念珠菌(tropicalis)等)、新型隱球菌(Cryptococcus neoformans)、麴菌屬(Aspergillus) (煙曲黴菌(fumigatus)、黑曲黴菌(niger)等)、毛黴菌屬(Genus Mucorales) (毛黴(mucor)、犁頭黴(absidia)、根黴菌(rhizopus))、申克氏孢子絲菌(*Sporothrix schenkii*)、皮

炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球黴菌(*Coccidioides immitis*)及莢膜組織漿菌(*Coccidioides immitis*)。

引起可由本文所述方法治療之感染之病原體寄生蟲的一些實例包括溶組織內阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、大腸絨毛蟲(*Balantidium coli*)、福氏耐格裏變形蟲(Naegleriafowleri)、棘狀變形蟲屬(*Acanthamoeba sp.*)、藍氏梨形鞭毛蟲屬(*Giardia lambia*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium sp.*)、卡氏肺囊蟲(*Pneumocystis carinii*)、間日瘧原蟲(*Plasmodium vivax*)、小鼠焦蟲(*Babesia microti*)、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*)、克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、黑熱病利什曼原蟲(*Leishmania donovani*)、弓蟲(*Toxoplasma gondii*)及巴西鼠鉤蟲(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

在所有上述方法中，TIM3抑制可與其他形式之免疫療法(例如本文所述之彼等，例如細胞介素治療(例如干擾素、GM-CSF、G-CSF、IL-2))或提供增強的腫瘤抗原呈遞之雙特異性抗體療法組合(例如，參見Holliger (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448；Poljak (1994) *Structure* 2: 1121-1123)。

XVI.C. 自體免疫反應

抗TIM3抗體可引起並擴增自體免疫反應。實際上，使用腫瘤細胞及肽疫苗之抗腫瘤反應之誘導揭示，許多抗腫瘤反應涉及抗自身反應性(van Elsas等人(2001) *J. Exp. Med.* 194:481-489；Overwijk等人 (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96: 2982-2987；Hurwitz, (2000)，上文文獻；Rosenberg及White (1996) *J. Immunother Emphasis Tumor Immunol* 19

(1): 81-4)。因此，可考慮使用抗TIM3抗體結合各種自身蛋白以設計疫苗接種方案以有效地生成針對該等自身蛋白之免疫反應用於疾病治療。舉例而言，阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)涉及Aβ肽在腦中類澱粉沈積物中之不適當累積；針對類澱粉之抗體反應能夠清除該等類澱粉沈積物(Schenk等人，(1999) *Nature* 400: 173-177)。

亦可使用其他自身蛋白作為靶標，例如治療過敏及氣喘之IgE及治療類風濕性關節炎之TNF-α。最後，可藉由使用抗TIM3抗體誘導對於各種激素之抗體反應。中和對生殖激素之抗體反應可用於避孕。亦可將中和對激素及特定腫瘤之生長所需之其他可溶性因子之抗體反應視為可能之疫苗接種靶標。

如上文針對抗TIM3抗體之使用所述之類似方法可用於誘導治療性自體免疫反應以治療具有其他自身抗原(例如類澱粉沈積物，包括阿茲海默氏病中之Aβ)、細胞介素(例如TNFα)及IgE之不適當累積的患者。

XVI.D. 疫苗

本文所述抗TIM3抗體可藉由共投與抗TIM3抗體與所關注抗原(例如，疫苗)用於刺激抗原特異性免疫反應。因此，本文提供增強對個體中之抗原之免疫反應的方法，其包含向個體投與：(i) 抗原；及(ii) 抗TIM3抗體或其抗原結合部分，使得增強對個體中之抗原之免疫反應。抗體可為人類抗人類TIM3抗體(例如本文所述人類抗TIM3抗體中之任一者)。另外或另一選擇為，抗體可為嵌合或人類化抗體。抗原可為(例如)腫瘤抗原、病毒抗原、細菌抗原或來自病原體之抗原。該等抗原之非限制性實例包括論述於上文部分中之彼等，例如上文論述之腫瘤抗原(或腫瘤疫苗)或來自病毒、細菌或上述其他病原體之抗原。

在某些實施例中，包含抗TIM3抗體結合之表位之肽或融合蛋白可作為疫苗代替抗TIM3抗體之用，或除了抗TIM3抗體之外增加使用該肽或融合蛋白。

在活體內及活體外投與本文所述抗體組合物(例如，人類單株抗體、多特異性及雙特異性分子及免疫偶聯物)的適宜途徑為業內所熟知且可由彼等熟習此項技術者選擇。舉例而言，抗體組合物可藉由注射(例如，靜脈內或皮下)投與。所用分子之適宜劑量將端視個體之年齡及體重及抗體組合物之濃度及/或調配物而定。

如前文所述，本文所述抗TIM3抗體可與一或多種其他治療劑(例如細胞毒性劑、放射性毒性劑或免疫阻抑劑)共投與。抗體可連接至試劑(呈免疫-複合物形式)或可與試劑分開投與。在後一情形(單獨投與)中，抗體可在試劑之前、之後或同時投與或可與其他已知療法(例如抗癌療法，例如放射)共投與。該等治療劑尤其包括抗贅瘤劑，例如多柔比星(doxorubicin)(阿德力黴素(adriamycin))、順鉑、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate)、卡莫司汀(carmustine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、達卡巴嗪(dacarbazine)及環磷醯胺羥基脲，其自身僅在對患者具有毒性或亞毒性之量下有效。順鉑係以100 mg/ml劑量每四週一次靜脈內投與且阿德力黴素係以60-75 mg/ml劑量每21天一次靜脈內投與。本文所述抗TIM3抗體或其抗原結合片段與化學治療劑之共投與提供兩種抗癌劑，其經由對人類腫瘤細胞產生細胞毒性效應之不同機制起作用。該共投與可解決由於發生對藥物之抗性或可使得腫瘤細胞與抗體不反應之腫瘤細胞之抗原性變化所引起的問題。

包含本文所述抗體組合物(例如，人類抗體、雙特異性或多特異性分

子或免疫偶聯物)及使用說明書之套組亦在本文所述範疇內。該套組可進一步含有至少一種額外試劑或一或多種額外本文所述人類抗TIM3抗體(例如，具有互補活性且結合至不同於第一人類抗體之TIM3抗原中之表位的人類抗體)。套組通常包括說明套組內容物之意欲用途的標籤。術語標籤包括任一提供於套組上或與套組一起或以其他方式伴隨套組之書面或記錄材料。

***XVI.E.* 組合療法**

除上文提供之組合療法外，抗TIM3抗體(例如本文所述之彼等)亦可用於組合療法(例如)以治療癌症，如下文所述。

本文提供組合療法之方法，其中抗TIM3抗體與一或多種額外試劑(例如有效刺激免疫反應以藉此進一步增強、刺激或上調個體之免疫反應的小分子藥物、抗體或其抗原結合部分)共投與。

通常，例如本文所述抗TIM3抗體可與以下物質組合：(i) 刺激性(例如，共刺激)分子(例如，受體或配體)之激動劑及/或(ii) 免疫細胞(例如T細胞)上之抑制性信號或分子(例如，受體或配體)之拮抗劑，二者皆可擴增免疫反應(例如抗原特異性T細胞反應)。在某些態樣中，免疫-腫瘤藥劑係(i) 刺激性(包括共刺激)分子(例如，受體或配體)之激動劑或(ii) 細胞(例如抑制T細胞活化之彼等或參與先天免疫性之彼等(例如NK細胞))上之抑制性(包括共抑制性)分子(例如，受體或配體)的拮抗劑，且其中免疫-腫瘤藥劑增強先天免疫性。該等免疫-腫瘤藥劑通常稱作免疫檢查點調節劑，例如免疫檢查點抑制劑或免疫檢查點刺激劑。

在某些實施例中，抗TIM3抗體與靶向作為免疫球蛋白超家族(IgSF)之成員之刺激性或抑制性分子的試劑一起投與。舉例而言，例如本文所述

抗TIM3抗體可與靶向IgSF家族之成員以增加免疫反應之試劑一起投與個體。舉例而言，抗TIM3抗體可與靶向(或特異性結合至)膜結合之配體之B7家族之成員(其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA)及B7-H6)或特異性結合至B7家族成員之共刺激性或共抑制性受體或配體的試劑一起投與。

抗TIM3抗體亦可與靶向分子(配體或受體)之TNF及TNFR家族之成員之試劑一起投與，該等試劑係例如CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-lBBL、CD137、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn 14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTpR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDA1、EDA2、TNFR1、淋巴毒素a/TNFp、TNFR2、TNFa、LTpR、淋巴毒素a 1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY及NGFR (例如，參見Tansey (2009) *Drug Discovery Today* 00: 1)。

可藉由具有(例如) TIM3.2、TIM3.4、TIM3.5、TIM3.6、9F6、8B9、TIM3.9、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17、TIM3.18、TIM3.7及TIM3.8之可變區之抗TIM3抗體與以下藥劑中之一或多者之組合刺激T細胞反應：

(1) 抑制T細胞活化之蛋白質之拮抗劑(抑制劑或阻斷劑) (例如，免疫檢查點抑制劑)，例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、GITR及LAG-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、B7-H3、B7-H4、2B4、CD48、

GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1及TIM-4；及/或

(2) 刺激T細胞活化之蛋白質之激動劑，例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、GITR、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H。

調節上述蛋白質中之一者且可與抗TIM3抗體(例如本文所述之彼等)組合用於治療癌症之實例性藥劑包括：YERVOY® (伊匹單抗(ipilimumab))或曲美目單抗(Tremelimumab) (針對CTLA-4)、加利昔單抗(galiximab) (針對B7.1)、BMS-936558 (針對PD-1)、MK-3475 (針對PD-1)、阿替珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、AMP224 (針對B7DC)、BMS-936559 (針對B7-H1)、MPDL3280A (針對B7-H1)、MEDI-570 (針對ICOS)、AMG557 (針對B7H2)、MGA271 (針對B7H3)、IMP321 (針對LAG-3)、BMS-663513 (針對CD137)、PF-05082566 (針對CD137)、CDX-1127 (針對CD27)、抗OX40 (Providence Health Services)、huMAbOX40L (針對OX40L)、阿塞西普(Atacicept) (針對TACI)、CP-870893 (針對CD40)、魯卡木單抗(Lucatumumab) (針對CD40)、達西珠單抗(Dacetuzumab) (針對CD40)、莫羅單抗-CD3 (Muromonab-CD3) (針對CD3)；抗GITR抗體MK4166、TRX518、Medi1873、INBRX-110、LK2-145、GWN-323、GITRL-Fc或其任一組合。

可與抗TIM3抗體組合治療癌症之其他分子包括NK細胞上抑制性受體之拮抗劑或NK細胞上活化受體之激動劑。舉例而言，抗TIM3拮抗劑抗體可與KIR之拮抗劑(例如利利單抗(lirilumab))組合。

T細胞活化亦由可溶性細胞介素來調控，且抗TIM3抗體可與抑制T細

胞活化之細胞介素之拮抗劑或刺激T細胞活化之細胞介素之激動劑一起投與(例如)患有癌症之個體。

在某些實施例中，抗TIM3抗體可與以下各項組合使用：(i) 抑制T細胞活化之IgSF家族或B7家族或TNF家族蛋白質之拮抗劑(或抑制劑或阻斷劑)或抑制T細胞活化之細胞介素(例如IL-6、IL-10、TGF-β、VEGF；「免疫阻抑性細胞介素」)之拮抗劑，及/或(ii) 刺激T細胞活化之IgSF家族、B7家族或TNF家族之刺激性受體或細胞介素之激動劑，用於刺激免疫反應，例如用於治療增殖性疾病，例如癌症。

用於組合療法之再一些藥劑包括抑制或消耗巨噬細胞或單核球之藥劑，包括(但不限於) CSF-1R拮抗劑，例如CSF-1R拮抗劑抗體，包括RG7155 (WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、W013/87699、W013/119716、WO13/132044) 或 FPA-008 (WO11/140249；W013169264；WO14/036357)。

抗TIM3抗體亦可與抑制TGF-β信號傳導之藥劑一起投與。

可與抗TIM3抗體組合之其他藥劑包括增強腫瘤抗原呈遞之藥劑，例如樹突狀細胞疫苗、GM-CSF分泌細胞疫苗、CpG寡核苷酸及咪喹莫特(imiquimod)，或增強腫瘤細胞之免疫原性之療法(例如蒽環)。

可與抗TIM3抗體組合之其他療法包括消耗或阻斷Treg細胞之療法，例如特異性結合至CD25之藥劑。

可與抗TIM3抗體組合之另一療法係抑制代謝酶(例如吲哚胺雙加氧酶(IDO)、雙加氧酶、精胺酸酶或一氧化氮合成酶)之療法。

可與抗TIM3抗體一起使用之另一類藥劑包括抑制腺苷形成之藥劑(例如CD73抑制劑)或抑制腺苷A2A受體之藥劑。

可與抗TIM3抗體組合治療癌症之其他療法包括逆轉/預防T細胞無效能或耗盡之療法及觸發腫瘤位點之先天免疫活化及/或發炎之療法。

可與抗TIM3抗體組合治療癌症之其他療法包括阻斷IL-8 (例如利用HuMax-IL8)之療法。

抗TIM3抗體可與一種以上免疫-腫瘤藥劑組合，且可(例如)與靶向免疫路徑之多個要素之組合方法組合，例如以下中之一或多者：增強腫瘤抗原呈遞之療法(例如，樹突細胞疫苗、GM-CSF分泌細胞疫苗、CpG寡核苷酸、咪喹莫特)；藉由(例如)抑制CTLA-4及/或PD1/PD-L1/PD-L2路徑及/或消耗或阻斷Treg或其他免疫阻抑細胞抑制陰性免疫調控之療法；利用(例如)刺激CD-137、OX-40及/或CD40或GITR路徑及/或刺激T細胞效應物功能之激動劑刺激陽性免疫調控的療法；全身性增加抗腫瘤T細胞之頻率的療法；使用(例如) CD25之拮抗劑(例如，達克珠單抗(daclizumab))或藉由離體抗CD25珠粒消耗來消耗或抑制Treg (例如腫瘤中之Treg)的療法；影響腫瘤中之阻抑劑骨髓細胞之功能的療法；增強腫瘤細胞之免疫原性之療法(例如，蒽環)；包括經遺傳修飾之細胞(例如由嵌合抗原受體修飾之細胞)的授受性T細胞或NK細胞轉移(CAR-T療法)；抑制代謝酶(例如吲哚胺加雙氧酶(IDO)、加雙氧酶、精胺酸酶或一氧化氮合成酶)之療法；逆轉/防止T細胞無反應或耗盡之療法；在腫瘤位點觸發先天免疫活化及/或發炎之療法；投與免疫刺激性細胞介素；或阻斷免疫抑制性細胞介素。

本文所述抗TIM3抗體可與以下試劑中之一或多者一起使用：接合陽性共刺激性受體之激動試劑、減弱經由抑制性受體信號傳導之阻斷劑、拮抗劑及一或多種全身性增加抗腫瘤T細胞之頻率之藥劑、克服腫瘤微環境內之不同免疫阻抑性路徑(例如，阻斷抑制性受體接合(例如，PD-L1/PD-

1相互作用)、消耗或抑制Treg (例如，使用抗CD25單株抗體(例如，達克珠單抗)或藉由離體抗CD25珠粒消耗)、抑制代謝酶(例如IDO)或逆轉/防止T細胞無反應或耗竭)的藥劑及在腫瘤位點觸發先天免疫活化及/或發炎之藥劑。

在某些實施例中，若個體呈BRAF V600突變陽性，則將抗TIM3抗體與BRAF抑制劑一起投與個體。

適用於本文所述組合療法中之PD-1拮抗劑包括(但不限於)配體、抗體(例如，單株抗體及雙特異性抗體)及多價試劑。在一個實施例中，PD-1拮抗劑係融合蛋白，例如Fc融合蛋白，例如AMP-244。在一個實施例中，PD-1拮抗劑係抗PD-1或抗PD-L1抗體。

實例性抗PD-1抗體係尼沃魯單抗(BMS-936558)或包含WO 2006/121168中所述之抗體17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4及4A11中之一者之CDR或可變區的抗體。在某些實施例中，抗PD-1抗體係WO2012/ 145493中所述之MK-3475 (蘭布魯珠單抗(Lambrolizumab))；WO 2012/145493中所述之AMP-514；或PDR001。其他已知PD-1抗體及其他PD-1抑制劑包括以下中所述之彼等：WO 2009/014708、WO 03/099196、WO 2009/114335、WO 2011/066389、WO 2011/161699、WO 2012/145493、美國專利第7,635,757號及第8,217,149號及美國專利公開案第2009/0317368號。亦可使用WO2013/173223中揭示之抗PD-1抗體中之任一者。與該等抗體中之一者競爭結合及/或結合至與該等抗體中之一者相同之PD-1上之表位的抗PD-1抗體亦可用於組合治療。

在一些實施例中，可用於組合療法之抗PD-L1抗體係BMS-936559(在WO 2007/005874及美國專利第7,943,743號中稱作12A4)、或包含PCT

公開案WO 07/005874及美國專利第7,943,743號中所述之3G10、12A4、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7及13G4之CDR或可變區之抗體。在某些實施例中，抗PD-L1抗體係MEDI4736 (亦稱為德瓦魯單抗(durvalumab)及抗B7-H1)、MPDL3280A (亦稱為阿替珠單抗及RG7446)、MSB0010718C (亦稱為阿維魯單抗(avelumab)；WO2013/79174)或rHigM12B7。亦可使用WO2013/173223、WO2011/066389、WO2012/ 145493、美國專利第7,635,757號及第8,217,149號及美國公開案第2009/145493號中所揭示之抗PD-L1抗體中之任一者。與該等抗體中之任一者競爭及/或結合至與該等抗體中之任一者相同之表位的抗PD-L1抗體亦可用於組合治療中。

在某些實施例中，本揭示內容之抗TIM3抗體可與CTLA-4拮抗劑(例如,抗CTLA-4抗體)一起使用。在一個實施例中，抗CTLA-4抗體係選自以下之群之抗體：YERVOY® (伊匹單抗或抗體10D1，如PCT公開案WO 01/14424中所述)、曲美目單抗(先前稱作替西木單抗(ticilimumab)、CP-675,206)、以下公開案中之任一者中所述之單株或抗CTLA-4抗體：WO 98/42752；WO 00/37504；美國專利第6,207,156號；Hurwitz等人(1998) *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* 95(17): 10067-10071；Camacho等人(2004) *J. Clin. Oncology* 22(145)：摘要號2505 (抗體CP-675206)；及Mokyr等人 (1998) *Cancer Res.*58:5301-5304。亦可使用WO2013/173223中揭示之抗CTLA-4抗體中之任一者。

在其他實施例中，本揭示內容之抗TIM3抗體與LAG3拮抗劑組合使用。抗LAG3抗體之實例包括包含美國專利公開案第US2011/0150892號、WO10/19570及WO2014/008218中所述之抗體25F7、26H10、

25E3、8B7、11F2或17E5之CDR或可變區的抗體。在一個實施例中，抗LAG-3抗體係BMS-986016。可使用之其他業內公認之抗LAG-3抗體包括US 2011/007023、WO08/132601及WO09/44273中所述之IMP731及IMP-321。與該等抗體中之任一者競爭及/或結合至相同表位之抗LAG-3抗體亦可用於組合治療。

在一些實施例中，本揭示內容之抗TIM3抗體可與CD137 (4-1BB)激動劑(例如激動性CD137抗體)組合投與。適宜CD137抗體包括(例如)烏瑞魯單抗(urelumab)或PF-05082566 (WO12/32433)。

在其他實施例中，抗TIM3抗體可與OX40激動劑(例如激動性OX40抗體)組合投與。適宜OX40抗體包括(例如) MEDI-6383、MEDI-6469或MOXR0916 (RG7888；WO06/029879)。

在一個實施例中，抗TIM3抗體係與CD40激動劑(例如激動性CD40抗體)組合投與。在某些實施例中，免疫-腫瘤藥劑係CD40拮抗劑，例如拮抗性CD40抗體。適宜CD40抗體包括(例如)魯卡木單抗(HCD122)、達西珠單抗(SGN-40)、CP-870,893或Chi Lob 7/4。

在一個實施例中，抗TIM3抗體係與CD27激動劑(例如激動性CD27抗體)組合投與。適宜CD27抗體包括(例如)瓦利珠單抗(varlilumab，CDX-1127)。

在某些實施例中，抗TIM3抗體係與一起抗體一起投與：抗GITR抗體，例如具有6C8之CDR序列之抗體，例如具有6C8之CDR之人類化抗體，如(例如) WO2006/105021中所述；包含WO2011/028683中所述之抗GITR抗體之CDR的抗體；包含JP2008278814中所述之抗GITR抗體之CDR的抗體；包含WO2015/031667、WO2015/187835、

WO2015/184099、WO2016/054638、WO2016/057841或WO2016/057846中所述之抗GITR抗體之CDR的抗體；或本文中所述或提及之其他抗GITR抗體。

在其他實施例中，抗TIM3抗體係與MGA271（針對B7H3)(WO11/109400)組合投與。

在一些實施例中，抗TIM3抗體係與KIR拮抗劑(例如利利單抗)組合投與。

在其他實施例中，抗TIM3抗體係與IDO拮抗劑組合投與。適宜IDO拮抗劑包括(例如）INCB-024360 (WO2006/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、吲哚西莫(indoximod)、NLG-919 (WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)或F001287。

在其他實施例中，抗TIM3抗體係與類鐸受體激動劑(例如TLR2/4激動劑(例如，卡介苗))；TLR7激動劑(例如，海特諾爾(Hiltonol)或咪喹莫特)；TLR7/8激動劑(例如，雷西莫特(Resiquimod))；或TLR9激動劑(例如，CpG7909)組合投與。

在一個實施例中，抗TIM3係與TGF-β抑制劑(例如GC1008、LY2157299、TEW7197或IMC-TR1)組合投與。

本文所述之抗TIM3抗體及組合療法亦可與針對其對所治療適應症(例如癌症)之特定用途選擇之其他熟知療法結合使用。本文所述抗TIM3抗體之組合可與已知醫藥上可接受之藥劑依序使用。

舉例而言，本文所述抗TIM3抗體及組合療法可與額外治療(例如輻照及/或化學療法(例如，使用喜樹鹼(camptothecin) (CPT-11)、5-氟尿嘧啶

(5-fluorouracil) (5-FU)、順鉑、多柔比星、伊立替康(irinotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他濱(gemcitabine)、順鉑、太平洋紫杉醇、卡鉑-太平洋紫杉醇(紫杉醇)、多柔比星或喜樹鹼 + apo2l/TRAIL (6X combo))、一或多種蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib)或MG132)、一或多種Bcl-2抑制劑(例如，BH3I-2' (bcl-xl抑制劑)、吲哚胺加雙氧酶-1抑制劑(例如，INCB24360、吲哚西莫、NLG-919或F001287)、AT-101 (R-(-)-棉酚衍生物)、ABT-263 (小分子)、GX-15-070 (奧巴克拉(obatoclax))或MCL-1 (類骨髓性白血病細胞分化蛋白-1)拮抗劑)、iAP (細胞凋亡蛋白之抑制劑)拮抗劑(例如，smac7、smac4、小分子smac模擬物、合成smac肽(參見Fulda等人，*Nat Med* 2002；8:808-15)、ISIS23722 (LY2181308)或AEG-35156 (GEM-640))、HDAC (組織蛋白去乙醯酶)抑制劑、抗CD20抗體(例如，利妥昔單抗)、血管生成抑制劑(例如，貝伐珠單抗(bevacizumab))、靶向VEGF及VEGFR之抗血管生成劑(例如，癌思停(Avastin))、合成三萜系化合物(參見Hyer等人，*Cancer Research* 2005；65:4799-808)、c-FLIP (細胞FLICE-抑制性蛋白)調節劑(例如，PPARγ (過氧化體增殖子-活化受體γ)之天然及合成配體、5809354或5569100)、激酶抑制劑(例如，索拉菲尼(Sorafenib))、曲妥珠單抗、西妥昔單抗、替西羅莫司(Temsirolimus)、mTOR抑制劑(例如雷帕黴素(rapamycin)及替西羅莫司、硼替佐米、JAK2抑制劑、HSP90抑制劑、PI3K-AKT抑制劑、來那度胺(Lenalildomide)、GSK3P抑制劑、IAP抑制劑及/或遺傳毒性藥物組合使用(例如同時或分開)。

本文所述之抗TIM3抗體及組合療法可進一步與一或多種抗增殖細胞毒性劑組合使用。可用作抗增殖細胞毒性劑之化合物之類別包括(但不限

於)以下：

烷基化劑(包括但不限於氮芥(nitrogen mustard)、次乙亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)：尿嘧啶氮芥、甲川氯(Chlormethine)、環磷醯胺(CYTOXAN®)愛斯達(fosfamide)、美法侖(Melphalan)、氮芥苯丁酸(Chlorambucil)、哌泊溴烷(Pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷醯胺、白消安(Busulfan)、卡莫司汀、洛莫司汀(Lomustine)、鏈脲菌素(Streptozocin)、達卡巴嗪及替莫唑胺(Temozolomide)。

抗代謝物(包括(但不限於)葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑)：胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)、噴司他丁(Pentostatine)及吉西他濱。

除業內已知之其他微小管穩定劑外，適於與抗TIM3抗體組合之抗增殖劑包括(但不限於)紫杉烷(taxane)、太平洋紫杉醇(太平洋紫杉醇係以TAXOL™在市面上出售)、多西他賽(docetaxel)、海綿內酯(DDM)、迪克他汀(dictyostatin，DCT)、培洛賽德(Peloruside) A、埃博黴素(epothilone)、埃博黴素A、埃博黴素B、埃博黴素C、埃博黴素D、埃博黴素E、埃博黴素F、呋喃埃博黴素D、去氧埃博黴素B1、[17]-去氫去氧埃博黴素B、[18]去氫去氧埃博黴素B、C12,13-環丙基-埃博黴素A、C6-C8橋接埃博黴素A、反式-9,10-去氫埃博黴素D、順式-9,10-去氫埃博黴素D、16-去甲基埃博黴素B、埃博黴素BIO、海綿內酯、帕土匹龍(patupilone，EPO-906)、KOS-862、KOS-1584、ZK-EPO、ABJ-789、XAA296A (海綿內酯)、TZT-1027 (索利多汀(soblidotin))、ILX-651 (鹽酸泰絲多汀(tasidotin hydrochloride))、軟海綿素(Halichondrin) B、甲磺

酸艾日布林(Eribulin mesylate，E-7389)、哈米特林(Hemiasterlin，HTI-286)、E-7974、薩托辛(Cyrptophycin)、LY-355703、美登素免疫偶聯物(DM-1)、MKC-1、ABT-751、T1-38067、T-900607、SB-715992 (伊斯平斯(ispinesib))、SB-743921、MK-0731、STA-5312、艾榴塞洛素(eleutherobin)、17β-乙醯氧基-2-乙氧基-6-側氧基-B-均-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇、環鏈汀(cyclostreptin)、異勞力馬來(isolaulimalide)、勞力馬來、4-表-7-去羥基-14,16-二去甲基-(+)-海綿內酯及克托賽龍(cryptothilone) 1。

在期望結合使用本文所述抗TIM3抗體治療或在其之前使異常增殖細胞靜止之情形下，亦可向患者投與本文所述抗TIM3抗體、激素及類固醇(包括合成類似物)，例如17a-炔雌醇、乙烯雌酚、睪固酮、普賴松(Prednisone)、氟甲睪酮(Fluoxymesterone)、丙酸屈他雄酮酯(Dromostanolone propionate)、睪內酯、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲基普賴蘇濃(Methylprednisolone)、甲基-睪固酮、普賴蘇濃、曲安奈德(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羥基孕酮、胺魯米特(Aminoglutethimide)、雌氮芥(Estramustine)、乙酸甲羥助孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、柳培林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、ZOLADEX®。當採用本文所述之方法或組合物時，亦可視需要投與用於調節臨床環境中之腫瘤生長或轉移之其他藥劑，例如抗模擬物。

在某些實施例中，本文論述之抗TIM3抗體與第二藥劑之組合可以單一組合物形式在醫藥上可接受之載劑中同時投與，或以單獨組合物形式與抗TIM3抗體及第二藥劑在醫藥上可接受之載劑中同時投與。在另一實施

例中，抗TIM3抗體與第二藥劑之組合可依序投與。兩種藥劑之投與可於以下時間開始：例如間隔30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、3小時、6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、3天、5天、7天或一或多週，或第二藥劑之投與可在投與第一藥劑之後(例如) 30分鐘、60分鐘、90分鐘、120分鐘、3小時、6小時、12小時、24小時、36小時、48小時、3天、5天、7天或一或多週開始。

在一些實施例中，可與抗TIM3抗體及/或第二藥劑組合之抗贅瘤抗體包括RITUXAN®（利妥昔單抗）、HERCEPTIN®（曲妥珠單抗）、BEXXAR®（托西莫單抗）、ZEVALIN®（替伊莫單抗）、CAMPATH®（阿倫單抗）、LYMPHOCIDE®（依帕珠單抗(eprtuzumab)）、AVASTIN®（貝伐珠單抗)及TARCEVA®（厄洛替尼)、或其任一組合。在其他實施例中，可與抗TIM3抗體用於組合療法之第二抗體可為抗體藥物偶聯物。

在另一實施例中，抗TIM3抗體單獨或與另一藥劑組合與骨髓移植同時或依序使用以治療各種造血來源之腫瘤。

本文提供利用免疫刺激劑改變與過度增殖疾病(例如，癌症)之治療相關之不良事件的方法，其包含向個體投與抗TIM3抗體，具有或沒有第二藥劑。舉例而言，本文所述方法提供藉由向患者投與不可吸收性類固醇來降低免疫刺激性治療抗體誘導之結腸炎或腹瀉之發病率之方法。如本文中所使用，「非吸收性類固醇」係展現深度首關代謝以便在肝中代謝後類固醇之生物利用度較低(亦即小於約20%)之糖皮質激素。在本文所述之一個實施例中，不可吸收性類固醇係布地奈德(budesonide)。布地奈德係局部作用性皮質類固醇，其在經口投與後主要由肝深度代謝。ENTOCORT EC®（Astra-Zeneca)係布地奈德之pH及時間依賴性口服調配物，其經研

發以最佳化至回腸及整個結腸之藥物遞送。ENTOCORT EC®在美國經批准用於治療涉及回腸及/或升結腸之輕度至中度克羅恩氏病(Crohn's disease)。在其他實施例中，抗TIM3抗體結合不可吸收性類固醇可進一步與柳酸鹽組合。柳酸鹽包括5-ASA劑，例如：磺胺塞拉金(sulfasalazine，AZULFIDINE®, Pharmacia & Up John)；奧沙拉秦(olsalazine，DJPENTUM®, Pharmacia & Up John)；巴柳氮(balsalazide，COLAZAL®, Salix Pharmaceuticals, Inc.)；及美沙拉明(mesalamine，ASACOL®, Procter & Gamble Pharmaceuticals；PENTASA®, Shire US; CANASA®, Axcan Scandipharm, Inc.；ROWASA®, Solvay)。

表1.

SEQ ID	說明	序列
1	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
2	8B9 IgG1.1f重鏈	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS

SEQ ID	說明	序列
		SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
3	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鏈	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
4	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY

SEQ ID	說明	序列
		RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
5	9F6 IgG1.1f重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
6	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID	說明	序列
7	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
8	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
9	8B9 IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT

SEQ ID	說明	序列
		QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
10	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
11	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

SEQ ID	說明	序列
		AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
12	9F6 IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
13	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
14	TIM3.9 (17C8)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS

SEQ ID	說明	序列
	IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
15	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
16	8B9 IgG1.3f重鏈	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV

SEQ ID	說明	序列
		KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
17	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重 鏈	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
18	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重 鏈	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID	說明	序列
19	9F6 IgG1.3f重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
20	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
21	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV

SEQ ID	說明	序列
		TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
22	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
23	8B9 IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

SEQ ID	說明	序列
		ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
24	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQ PPGKGLEWIGYIHYTGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
25	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWV RQAPGQGLEWMGIINPRGDSIIYAQKFQGRVTMTRDTST STVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
26	9F6 IgG1.3f重	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN

SEQ ID	說明	序列
	鏈(無C-末端K)	SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
27	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISTSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
28	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISSSGSIIYYADSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD

SEQ ID	說明	序列
		VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
72	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q)重 鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
73	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S)重 鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID	說明	序列
74	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
75	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
76	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

SEQ ID	說明	序列
		VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
77	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
78	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

SEQ ID	說明	序列
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
79	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ P102Y)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
349	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ D101E)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
80	TIM3.8 (8B9)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS

SEQ ID	說明	序列
	IgG1.1f (S61P)重鏈	LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
81	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T)重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
82	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

SEQ ID	說明	序列
		SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
83	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
84	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

SEQ ID	說明	序列
85	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
86	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
87	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鏈(無C-	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

SEQ ID	說明	序列
	末端K)	VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
88	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
89	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ P102Y)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

SEQ ID	說明	序列
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
350	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ D101E)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
90	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P)重鏈(無C-末端K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
91	TIM3.7 (9F6)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN

SEQ ID	說明	序列
	IgG1.1f (A108T) 重鏈(無C-末端K)	SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
92	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
93	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

SEQ ID	說明	序列
		HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
94	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
95	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

SEQ ID	說明	序列
96	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
97	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
98	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

SEQ ID	說明	序列
		VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
99	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ P102Y)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
351	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ D101E)重鏈	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

SEQ ID	說明	序列
		WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
100	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P)重鏈	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
101	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鏈	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*
102	TIM3.10 (13A3)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN

SEQ ID	說明	序列
	IgG1.3f (N60Q)重鏈(無C-末端K)	QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
103	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYSPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
104	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYAPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

SEQ ID	說明	序列
		HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
105	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
106	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*

SEQ ID	說明	序列
107	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
108	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDLWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
109	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ P102Y)重	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

SEQ ID	說明	序列
	鏈(無C-末端K)	VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
352	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ D101E)重鏈(無C-末端K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFEPWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
110	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P)重鏈(無C-末端K)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQ PPGKGLEWIGYIHYSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

SEQ ID	說明	序列
		ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
111	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鏈(無C-末端K)	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR QAPGKGLEWVSFISGGGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKN SLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVW GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG*
29	TIM3.5 (13A3)、TIM3.2 (17C3)、TIM3.4 (3G4) IgG1輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC*
30	8B9、TIM3.6 (8C4)、TIM3.9 (17C8) IgG1輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC*
32	9F6 VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKP

SEQ ID	說明	序列
	IgG1輕鏈	GKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC*
134	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA

SEQ ID	說明	序列
		CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
135	8B9 IgG1.1f重鏈	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG GTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG

SEQ ID	說明	序列
		TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG CCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
136	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鏈	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGG TATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG

SEQ ID	說明	序列
		CAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATAC GGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC

SEQ ID	說明	序列
		CCTGTCCCCGGGTAAATGA
137	TIM3.2 (17C3) IgG1.1f重鏈	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCAT CTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTG CGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA ATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA

SEQ ID	說明	序列
		GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
138	9F6 IgG1.1f重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT

SEQ ID	說明	序列
		TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
139	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG GGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG

SEQ ID	說明	序列
		GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
140	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT

SEQ ID	說明	序列
		TCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATG GGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG

SEQ ID	說明	序列
		ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
141	TIM3.5 (13A3) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC

SEQ ID	說明	序列
		GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
142	8B9 IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG GTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC

SEQ ID	說明	序列
		AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG CCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGTTGA
143	TIM3.6 (8C4) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGG TATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATAC GGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC

SEQ ID	說明	序列
		ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCCCCGGGTTGA
144	TIM3.2	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG

SEQ ID	說明	序列
	(17C3) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCAT CTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTG CGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA ATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG

SEQ ID	說明	序列
		GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
145	9F6 IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC

SEQ ID	說明	序列
		GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
146	TIM3.4 (3G4) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG GGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT

SEQ ID	說明	序列
		GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
147	TIM3.9 (17C8) IgG1.1f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC

SEQ ID	說明	序列
		CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATG GGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC

SEQ ID	說明	序列
		TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
148	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA

SEQ ID	說明	序列
		CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
149	8B9 IgG1.3f重鏈	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTC TGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGG TATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAC TGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA

SEQ ID	說明	序列
		AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCCCCGGGTAAATGA
150	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鏈	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGG TATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATAC GGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCAT

SEQ ID	說明	序列
		CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCCCCGGGTAAATGA
151	TIM3.2 (17C3)	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCAT

SEQ ID	說明	序列
	IgG1.3f重鏈	CTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTG CGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA ATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA

SEQ ID	說明	序列
		GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
152	9F6 IgG1.3f重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT

SEQ ID	說明	序列
		ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
153	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG GGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC

SEQ ID	說明	序列
		TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
154	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA

SEQ ID	說明	序列
		GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATG GGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA

SEQ ID	說明	序列
		CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
155	TIM3.5 (13A3) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC

SEQ ID	說明	序列
		AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
156	8B9 IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	AGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTC TGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGG TATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATTCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAC TGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA

SEQ ID	說明	序列
		CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCCCCGGGTTGA
157	TIM3.6 (8C4) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTTACTACTGGAGCTGGATC CGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGG TATATCCATTACACTGGGAGCACCAACTACAACCCCTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCC AAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCG CAGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATAC GGGCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCAT CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTC TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA

SEQ ID	說明	序列
		CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACA AAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGC CGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCCCCGGGTTGA
158	TIM3.2 (17C3) IgG1.3f重鏈(無C-末	CAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCAT CTGGATACACTTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTG CGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA

SEQ ID	說明	序列
	端K)	ATAATCAACCCTAGGGGTGATAGCATAATCTACGCACA GAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTG AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG ATTTCTATGGTTCGGGAAACTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG

SEQ ID	說明	序列
		ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
159	9F6 IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG

SEQ ID	說明	序列
		TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
160	TIM3.4 (3G4) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTACTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAG GGTATAGCAGCAGCTGGTCCTACTACTACGGTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA

SEQ ID	說明	序列
		CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
161	TIM3.9 (17C8) IgG1.3f重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTAGTAGTGGTAGTATCATATACTACGCAGACT CTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGC CAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATG GGTATAGCAGTGGCTGGGAGTACTACGGTATGGACGT

SEQ ID	說明	序列
		CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
205	TIM3.10	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG

SEQ ID	說明	序列
	(13A3) IgG1.1f (N60Q)重鏈	AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC

SEQ ID	說明	序列
		AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
206	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTC ACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAC AGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAC CCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT

SEQ ID	說明	序列
		CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
207	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG

SEQ ID	說明	序列
		ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
208	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG

SEQ ID	說明	序列
	重鏈	GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT

SEQ ID	說明	序列
		GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
209	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA

SEQ ID	說明	序列
		CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
210	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC

SEQ ID	說明	序列
		TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
211	TIM3.16 (13A3) IgG1.1f (P102L)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA

SEQ ID	說明	序列
		CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT

SEQ ID	說明	序列
		TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
212	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ P102Y)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG

SEQ ID	說明	序列
		GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
355	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ D101E)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT

SEQ ID	說明	序列
		CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
213	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P)重鏈	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG GTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA

SEQ ID	說明	序列
		CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG CCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCCCCGGGTAAATGA

SEQ ID	說明	序列
214	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC

SEQ ID	說明	序列
		CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
215	TIM3.10 (13A3) IgG1.1f (N60Q)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT

SEQ ID	說明	序列
		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
216	TIM3.11 (13A3) IgG1.1f (N60S)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTC ACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAC AGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAC CCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA

SEQ ID	說明	序列
		CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
217	TIM3.12 (13A3) IgG1.1f (N60A)重鏈(無C-末	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG

SEQ ID	說明	序列
	端K)	CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA

SEQ ID	說明	序列
		CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
218	TIM3.13 (13A3) IgG1.1f (D101E) 重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG

SEQ ID	說明	序列
		GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
219	TIM3.14 (13A3) IgG1.1f (P102V) 重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT

SEQ ID	說明	序列
		GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
220	TIM3.15 (13A3) IgG1.1f (P102Y) 重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID	說明	序列
		GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
221	TIM3.16 (13A3)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT

SEQ ID	說明	序列
	IgG1.1f (P102L)重鏈(無C-末端K)	CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC

SEQ ID	說明	序列
		CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
222	TIM3.17 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ P102Y)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

SEQ ID	說明	序列
		TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
356	TIM3.18 (13A3) IgG1.1f (N60Q/ D101E)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC

SEQ ID	說明	序列
		TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
223	TIM3.8 (8B9) IgG1.1f (S61P)重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG GTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC

SEQ ID	說明	序列
		GCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG CCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAAGCAGC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGG AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC

SEQ ID	說明	序列
		TCCCTGTCCCCGGGTTGA
224	TIM3.7 (9F6) IgG1.1f (A108T) 重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAAGCAGCATCGAGAAAACCATCTCCAAA

SEQ ID	說明	序列
		GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
225	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG

SEQ ID	說明	序列
		TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
226	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f (N60S)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTC ACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAC AGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAC CCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC

SEQ ID	說明	序列
		CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
227	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG

SEQ ID	說明	序列
	(N60A)重鏈	CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA

SEQ ID	說明	序列
		GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
228	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC

SEQ ID	說明	序列
		TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
229	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC

SEQ ID	說明	序列
		GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
230	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA

SEQ ID	說明	序列
		ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA

SEQ ID	說明	序列
		CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
231	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L)重 鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC

SEQ ID	說明	序列
		GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
232	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ P102Y)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG

SEQ ID	說明	序列
		CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAAT GA
357	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ D101E)重鏈	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT

SEQ ID	說明	序列
		GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC

SEQ ID	說明	序列
		TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
233	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P)重鏈	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA

SEQ ID	說明	序列
		TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCCCCGGGTAAATGA
234	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鏈	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG

SEQ ID	說明	序列
		TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTAAATGA
235	TIM3.10 (13A3) IgG1.3f (N60Q)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC

SEQ ID	說明	序列
		CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
236	TIM3.11 (13A3) IgG1.3f	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG

SEQ ID	說明	序列
	(N60S)重鏈(無C-末端K)	CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACTC ACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAC AGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGAC CCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG CTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC

SEQ ID	說明	序列
		CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
237	TIM3.12 (13A3) IgG1.3f (N60A)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACG CACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA

SEQ ID	說明	序列
		CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
238	TIM3.13 (13A3) IgG1.3f (D101E) 重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG

SEQ ID	說明	序列
		CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
239	TIM3.14 (13A3) IgG1.3f (P102V) 重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA

SEQ ID	說明	序列
		CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CGTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA

SEQ ID	說明	序列
240	TIM3.15 (13A3) IgG1.3f (P102Y) 重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC

SEQ ID	說明	序列
		ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
241	TIM3.16 (13A3) IgG1.3f (P102L)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACA ACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CCTATGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT

SEQ ID	說明	序列
		GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
242	TIM3.17 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ P102Y)重鏈(無C-末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA CTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG

SEQ ID	說明	序列
		ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
358	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ D101E)重	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC

SEQ ID	說明	序列
	鏈(無C-末端K)	AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA

SEQ ID	說明	序列
		CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
374	TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (N60Q/ D101E) (T168C) 重鏈(無C- 末端K)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGAAGTTACTACTGGGG CTGGATTCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGTTCACCTACTACC AACCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGA CAGGGGGGCCCTACGGTGACTACGCCCACTGGTTCGA ACCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAG TCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG

SEQ ID	說明	序列
		GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
243	TIM3.8 (8B9) IgG1.3f (S61P)重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCT CTGGTGGCTCCATCAGTCGTCACTACTGGAACTGGAT CCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGG GTATATCCATTACAGTGGAAGCACCAACTACAATCCCT CCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTC CAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACC GCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATA CTGGGTACTACGGTATGGACATCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTC AGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCG TGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC

SEQ ID	說明	序列
		AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG CCGAAGGGGCCCCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGAC CCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCAC CGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT CCCTGTCCCCGGGTTGA
244	TIM3.7 (9F6) IgG1.3f (A108T) 重鏈(無C-末端K)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTC AAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCAT TCATTAGTGGTGGTGGTAGTACCATATACTACGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG CCAAGAACTCGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAG AGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAT GGCTATAGCAGTGGCTGGTACTACTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCT

SEQ ID	說明	序列
		AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCCGAAGGGGCCCCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCCCCGGGTTGA
162	TIM3.5 (13A3)、	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC

SEQ ID	說明	序列
	TIM3.2 (17C3)、TIM3.4 (3G4) IgG1輕鏈	CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG GTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTC ACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGT ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTC GGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
163	8B9、TIM3.6 (8C4)、TIM3.9 (17C8) IgG1輕鏈	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG GTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTC ACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGT ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA

SEQ ID	說明	序列
		GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
165	9F6 VK1 IgG1輕鏈	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGA TGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGC ACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGG TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAG CCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGTTAG
166	9F6 VK2 IgG1輕鏈	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG GTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTC ACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGT

SEQ ID	說明	序列
		ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGA AGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA ACAGGGGAGAGTGTTAG
164	9F6 VK3 IgG1輕鏈	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGC CAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCT ATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAG GTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTC ACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGT ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAC CTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGT CACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

除非另有指示，否則本發明之實踐將採用細胞生物學、細胞培養、分子生物學、轉基因生物學、微生物學、重組DNA及免疫學中為熟習此項技術者熟知之習用技術。該等技術在文獻中已全面解釋。參見(例如) Sambrook等人編輯，(1989) Molecular Cloning A Laboratory Manual (第2版；Cold Spring Harbor Laboratory Press)；Sambrook等人編輯，(1992) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, (Cold Springs Harbor Laboratory, NY)；D. N. Glover編輯，(1985) DNA Cloning，第I及II卷；Gait編輯(1984) Oligonucleotide Synthesis；Mullis等人之美國專利第4,683,195號；Hames及Higgins編輯 (1984) Nucleic Acid Hybridization；Hames及Higgins編輯 (1984) Transcription And Translation；Freshney (1987) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.)；Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986)；Perbal (1984) A Practical Guide To Molecular Cloning；the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.)；Miller及Calos編輯(1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells, (Cold Spring Harbor Laboratory)；Wu等人編輯，Methods In Enzymology, 第154及155卷；Mayer及Walker編輯 (1987) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London)；Weir及Blackwell編輯，(1986) Handbook Of Experimental Immunology, 第I-IV卷；Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., (1986)；)；Crooks, Antisense drug Technology: Principles, strategies and applications, 第2版，CRC Press (2007)及Ausubel等人 (1989) Current Protocols in Molecular Biology

(John Wiley and Sons, Baltimore, Md.)。

上文所引用之所有參考文獻以及本文所引用之所有參考文獻皆係全文以引用方式併入本文中。

以說明方式而非限制方式提供以下實例。

實例

實例1：人類抗TIM3抗體之鑑別

將人類IgG轉基因(KM)小鼠用經人類TIM-3轉染之HEK-293人類細胞之質膜部分免疫。將來自所有經免疫小鼠之淋巴結細胞融合至SP2/0融合伴侶。首先使用高通量分析篩選雜交瘤上清液之人類IgG抗體之存在。隨後藉由人類TIM-3轉染之細胞上之FACS結合測定抗原特異性。簡言之，實施47次融合，鑑別3935個IgG陽性純系，其中448個藉由ELISA鑑別為對於hTIM3呈陽性，且發現該等中126個藉由hTIM3 FACS呈陽性。該等中，藉由各種方法進一步分析117個純系(或抗體)，該等方法包括：(1) 藉由Biacore實施之表位分倉；(2) 與TIM-3轉染之細胞系(293-TIM3)之TIM3結合以測定EC_{50}；(3) Th1分析(如下文進一闡述)；及(4) TIL分析(如下文進一闡述)。在117個純系中，選擇7個具有合意特徵之完全表現人類抗人類TIM3抗體之雜交瘤：13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8。編碼由該等雜交瘤產生之抗體之可變結構域之胺基酸及核苷酸序列提供於圖1-7中，且CDR、可變區及重鏈及輕鏈以及其同型之SEQ ID NO提供於圖13中(參見具有雜交瘤名稱之行)。雜交瘤及由其分泌之抗體具有相同名稱(例如，13A3)。

包含抗體13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之CDR及/或可變結構域之抗體亦在宿主細胞中以重組方式表現。重組體抗體在本文中

係以名稱「TIM3.2」至「TIM3.18」提及。在該等重組體抗體中之任一者由其名稱「TIM3.2」至「TIM3.18」提及時，未提及特定恆定區，即抗體TIM3.2至TIM3.18可具有任何期望恆定區(例如圖13中所示之彼等)。

CDR及可變結構域係在無效應物之IgG1恆定區(同種異型「f」) (其包含取代L234A、L235E、G237A、A330S及P331S (「IgG1.1f」))及IgG1.3f (一種無效應物之IgG1恆定區(同種異型「f」)，其包含取代L234A、L235E、G237A，即，其與IgG1.1f之不同之處僅在於不具有A330S及P331S取代)之背景下表現。CDR及可變區亦可在IgG4 (例如IgG4P (即，具有「S228P」取代之IgG4)背景下使用。該等抗體之某些CDR及框架區亦經突變。特定而言，13A3及8B9之VHCDR2、13A3之VHCDR3及VHFR4經突變。已產生之IgG1.1f及IgG1.3f抗體及可製得之其他抗體之清單提供於圖13之表1及序列表中。重組表現之抗體包括下文實例中所述之彼等、以及表現為IgG1.1f抗體之抗體3G4、8C4、9F6、8B9、17C8、5D6。

抗體13A3、8B9、8C4、17C3、9F6、3G4及17C8之重鏈及輕鏈可變區之序列比對分別提供於圖8A及9A中。VH及VL區序列命名分別提供於圖8B及9B中。野生型及經突變13A3 VH鏈之序列比對提供於圖10中。野生型及經突變9F6 VH鏈之序列比對提供於圖11中。野生型及經突變8B9 VH鏈之序列比對提供於圖12中。

實例2：人類抗TIM3抗體之表徵

分析所選抗TIM3抗體與表現TIM3之細胞之結合。圖14A顯示各種抗TIM3抗體與經人類TIM3轉染之細胞(圖14A)、及與抗CD3/抗CD28活化之人類T細胞(圖14B)之結合，如藉由流式細胞術所測定。亦藉由使用經

食蟹猴TIM3轉染之細胞(圖15A)及抗CD3/抗CD28活化之食蟹猴T細胞(圖15B)測試抗體與食蟹猴TIM3之結合。圖15A顯示13A3對於cyno-TIM3轉染之細胞系具有最佳結合EC_{50}，且其係與活化食蟹猴T細胞具有反應性之唯一抗TIM3抗體。

實例3：藉由表面電漿共振測定之TIM3抗體與人類及食蟹猴TIM3之結合親和力

於37℃下在補充有0.05% (v/v) Tween-20之PBS (pH 7.4)中利用Biacore T200儀器測定抗TIM3 13A3 Fab片段對於人類及食蟹猴TIM3之動力學及親和力，如下文進一步闡述。所用人類TIM3蛋白由連接至小鼠Fc之人類TIM3之細胞外結構域(ECD)組成，藉此形成二聚體hTIM3 ECD-Fc蛋白(「hTIM3-mFc」)。此融合蛋白係自穩定轉染之CHO細胞表現，且使用蛋白質A親和力、之後粒徑篩析層析自培養基純化出。所用重組體食蟹猴TIM3蛋白由食蟹猴TIM3之細胞外結構域、之後連接體及親和力標籤組成，藉此形成單體cynoTIM3 ECD蛋白(「食蟹猴TIM3-MycHisAvi」)。此融合蛋白係自瞬時轉染之Expi293細胞(Life Tech)表現且自培養基分離該蛋白質且使用親和力標籤(6x His)、之後粒徑篩析層析純化出。

hTIM3-mFc之胺基酸序列係如下：

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECG
NVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCC
RIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGP
AETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGASVPRD
CGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVAISKDDPEV

QFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFK
CRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCM
ITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKS
NWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGK (SEQ ID NO: 375)

cynoTIM3-MycHisAvi之胺基酸序列係如下：

SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECG
NVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCC
RIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKSPGGGSGGGSEQKLISEEDLGHHHH
HHGLNDIFEAQKIEWHE (SEQ ID NO: 376)

使用連接至組胺酸尾之13A3及TIM3.18.IgG1.3之Fab。13A3重鏈(HC) Fab 6xHis之胺基酸序列係如下：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGK
GLEWIGSIYYSGFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV
YYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH
(SEQ ID NO: 365)

13A3重鏈(HC) N60Q D101E Fab 6xHis之胺基酸序列係如下：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGK
GLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV
YYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH

(SEQ ID NO: 366)

重組體13A3及TIM3.18.IgG1.3 Fab係使用Expi293 (Life Tech)之瞬時轉染來製得。所表現Fab包含重鏈可變區、之後hIgG1之CH1、以及輕鏈可變區、之後hκ之CL結構域。將所表現Fab分泌至培養基中並使用親和力標籤(6x His)純化。

在Biacore CM4系列S薄片(GE Healthcare Life Sciences目錄號BR-1005-34)使用小鼠抗體之Biacore捕獲套組(目錄號BR-1008-38)製備抗小鼠抗體捕獲薄片。在流動槽2及3上以兩個不同表面密度捕獲人類TIM3-小鼠Fc融合蛋白。在流動槽4上捕獲食蟹猴TIM3-小鼠Fc融合蛋白。流動槽1(空白捕獲表面)用作參照。在所有表面上以3倍、6員系列利用1.0 μM最高濃度及4.1 nM最低濃度使重組體表現之His標記之抗體Fab片段作為分析物流動。雙重參考所得感測圖(使用流動槽1及緩衝液空白)且利用質量傳遞擬合至1:1 Langmuir結合模型。總體擬合流動槽2及3之數據。

複合物形成速率(K_a)及解離速率(K_D)以及總體解離常數(K_D)提供於表2中。

表2：抗TIM3抗體13A3及TIM3.18.IgG1.3與人類及食蟹猴TIM3蛋白之結合之動力學及親和力

配體	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
人類TIM3	hTIM3Fc/13A3 Fab	3.2×10^{6}	6.9×10^{-3}	2.2
食蟹猴TIM3	cynoTIM3Fc/13A3 Fab	2.4×10^{6}	5.3×10^{-2}	22
人類TIM3	hTIM3Fc/TIM3.18 Fab	3.2×10^{6}	5×10^{-3}	1.6
食蟹猴TIM3	cynoTIM3Fc/TIM3.18 Fab	3.4×10^{6}	5.9×10^{-2}	17

利用13A3之實驗與利用TIM3.18之彼等實驗不在同一天實施。

實例4：藉由Scatchard分析測定之TIM3抗體與人類及食蟹猴TIM3之結合親和力

使用IODO-GEN®固相碘化試劑(1,3,4,6-四氯-3a-6a-二苯基甘脲；Pierce Catalog 28601)利用^{125}I-Na (1mCi；PerkinElmer Catalog NEZ033H001 MC)將TIM3.18.IgG1.3抗體放射性碘化。使用脫鹽管柱(Pierce目錄號43243)去除過量碘化物。收集經標記抗體之部分並利用Wizard 1470 γ計數器(PerkinElmer)分析其放射性。利用來自Invitrogen之Qubit螢光計計算每一部分中之^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗體濃度。藉由峰蛋白及放射性部分(Pinestar Technology目錄號151-005)之薄層層析確立放射性純度。

藉由將表現人類或食蟹猴TIM3之CHO細胞與一定滴度(titration)之^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗體一起培育來展現放射性碘化TIM3.18.IgG1.3抗體與表現人類或食蟹猴TIM3之CHO細胞之結合。藉由在100倍莫耳濃度過量之未經標記之抗體存在下之結合測定非特異性結合且將其自總CPM減去以計算特異性結合。使用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗體濃度對CPM之線性標準曲線以外推特異性活性最大nM結合之^{125}I- TIM3.18.IgG1.3抗體並藉此計算每細胞之受體數目。

結果顯示於圖27A及27B中。^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗體標準曲線(圖27A)顯示1 nM ^{125}I標記之抗體等於81119.3 cpm。藉由以下等式計算每孔之受體數目：(Bmax) × (Avogadro之數目) × (分析體積) / 每孔之細胞數目。結果顯示TIM3.18.IgG1.3抗體對於CHO細胞上過表現之人類TIM3具有0.26-0.48 nM之親和力(具有414,720個受體/細胞)且對於過表現之食蟹猴TIM3具有0.36-0.48 nM之親和力(具有235,944個受體/細胞)。

利用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3抗體在來自2個供體之活化人類Th1細胞(50,000個細胞/孔)上執行之類似分析提供0.125 - 0.164 nM之親和力，但供體之間之每孔之受體數目具有幾乎四倍差異(圖28)。放射性碘化TIM3.18.IgG1.3與人類TIM3之結合係藉由將活化原代人類Th1細胞(如本文中其他實例中所述)與一定滴度之^{125}I-TIM3.18.IgG1.3一起培育來展示。藉由在一定滴度之100倍莫耳濃度過量之未經標記之抗體存在下之結合測定非特異性結合且將其自總CPM減去以計算特異性結合。使用^{125}I-TIM3.18.IgG1.3濃度對CPM之線性標準曲線以外推最大nM結合之^{125}I-TIM3.18.IgG1.3並藉此計算每細胞之受體數目。

實例5：TIM3.18.IgG1.3與人類TIM1、人類TIM4及小鼠TIM3無交叉反應性

在針對整個基因庫進行TIM-3 IgV結構域之突擊搜索時，最高同源分子為TIM1及TIM4 (45%一致性)。藉由流式細胞術使用人類TIM1或TIM4轉染之細胞系之TIM3.18.IgG1.3之選擇性剖析顯示與TIM1或TIM4無交叉反應性。亦藉由小鼠TIM3轉染之細胞上之流式細胞術顯示，TIM3.18.IgG1.3與小鼠TIM-3轉染之細胞無交叉反應性。

實例6：由腫瘤浸潤淋巴球(TIL)之IFN-γ產生由抗TIM3抗體增強

為進一步表徵抗TIM3抗體並鑑別更可能具有顯著活體內T細胞刺激活性之彼等，研發T細胞分析。該分析量測自腫瘤浸潤淋巴球(TIL)分泌之IFN-γ之量，該等腫瘤浸潤淋巴球係分離自新鮮腫瘤組織且在經輻照表現CD3之CHO細胞(「CHO-OKT3細胞」)存在下、在存在或不存在TIM3抗體(或對照)下培育。不希望受特定作用機制限制，在給定抗TIM3抗體存在下IFN-γ之分泌指示抗體抑制通常由TIL上之TIM3提供之負信號傳導，

且刺激TIL之活化(即，IFN-γ產生)。

藉由酶消解將來自腎細胞癌患者之新鮮腫瘤組織(包括腫瘤浸潤淋巴球(TIL))製備成單一細胞懸浮液(Miltenyi，目錄號130-095-929)。細胞存活率超過80%，如藉由FACS所測定。在不同濃度之同型對照抗體或抗TIM3抗體存在下將1.5 10^5個細胞與2.5 10^4個經輻照(67,000 RAD持續1 hr 20 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System) CHO-OKT3細胞在含有IL-2之培養基(IL-2 (Peprotech，目錄號200-02)，20 IU/ml)中一起共培養5天。在培養之第5天，收集細胞上清液並藉由ELISA (BD Opteia hIFNγ ELISA套組，BD，目錄號555152)評價IFN-γ含量。圖16中所示之結果指示，抗TIM3抗體13A3、3G4、17C3、17C8及9F6刺激由腎細胞癌TIL之IFN-γ產生。

利用Miltenyi酶消解套組(Miltenyi，目錄號130-095-929)消解肺癌患者之新鮮腫瘤組織。在不同濃度之同型對照抗體或抗TIM3抗體存在下將單一細胞懸浮液與經輻照(67,000 RAD持續1 hr 20 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System) CHO-OKT3細胞在含有IL-2之培養基(IL-2 (Peprotech，目錄號200-02)，20 IU/ml)中一起共培養。在培養之第5天，收集細胞上清液用於IFN-γ ELISA (BD Opteia hIFNγ ELISA套組，BD，目錄號555152)。圖17A中所示之結果指示，所測試抗TIM3抗體(即，13A3及3G4)刺激由肺癌TIL之IFN-γ產生。

另外，在IL-2存在下肺癌腫瘤組織之細胞懸浮液與經同型對照抗體或抗TIM3抗體處理之經輻照(67,000 RAD持續1 hr 20 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System) CHO-OKT3細胞共培養之第3.5天，將細胞與BD GolgiStop一起培育過夜。隨後，首先用細胞表面標記

物、CD45、CD4、CD8、TIM3及PD1對細胞進行染色，且隨後固定並用BD Cytofix/ Cytoperm套組進行可滲透化處理，之後細胞內IFN-γ染色。圖17B中所示之結果顯示，在抗TIM3抗體處理後，細胞內表現IFN-γ之細胞之百分比在$CD8^+$細胞(下圖)中增加。

圖18顯示因應抗TIM-3抗體純系13A3或3G4之多個腫瘤TIL實驗(如此實例中上文所述實施)的彙集數據(即，圖上之每個點代表一個經13A3或3G4處理之患者腫瘤試樣之TIL)。若干腎細胞癌(RCC)及肺癌TIL在促進IFN-γ產生中對應於抗TIM-3抗體，而來自甲狀腺腫瘤之單一TIL製劑不能。

實例7：抗TIM3抗體之基於FACS之交叉阻斷

使用Miltenyi T細胞純化套組自PBMC分離總人類T細胞並利用板結合之抗CD3 (1μg/ml；抗CD3純系OKT3, eBioscience，目錄號16-0037-85)及可溶性抗CD28 (1μg/ml；抗CD28純系CD28.2, BD Biosciences，目錄號555725)活化4天。TIM3在>80% T細胞中表現，如藉由FACS所測定。將T細胞與各種抗TIM3抗體一起培育30分鐘，之後與所選生物素標記之抗TIM3抗體一起培育30分鐘並藉由PE偶聯之鏈黴抗生物素蛋白檢測。圖19中所示之結果指示，抗體13A3、3G4、17C3、17C8及9F6係在同一分倉組(組I)中，即彼此交叉競爭，而抗體8B9及8C4在分開分倉組(組II)中，即不與組I中之抗體交叉競爭，但彼此交叉競爭。顯示分倉組I中之抗體具有生物活性(參見實例)，而分倉組II中之彼等抗體具有較弱活性。不與組I或組II交叉競爭之兩種抗TIM3抗體似乎不具有任何生物活性。分倉組I之抗體亦係干擾TIM3與PS結合(如本文進一步闡述)之彼等。

實例8：藉由酵母表面展示方法之表位定位

將編碼人類TIM3之細胞外結構域之核苷酸序列(NM_032782)、即SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIG (SEQ ID NO: 290)藉由接合至XhoI及NotI限制酶位點中而選殖至酵母展示質體PDV0023中。使用來自Agilent Technologies之GeneMorph II隨機誘變套組對序列實施低速率隨機誘變以橫跨TIM3編碼區生成單一點突變。在VWK18gal啤酒酵母細胞中生成9.8 × 10^6個純系之文庫。使2 × 10^8個文庫細胞傳代並經誘導用於抗體標記及細胞分選。於25℃下將約2 × 10^7個經誘導細胞與100nM一級靶標抗人類TIM3抗體及100nM抗cMyc (9E10)抗體一起培育1 hr。隨後於4℃下利用螢光標記之山羊抗人類IgG-PE及山羊抗小鼠IgG-A633二級抗體檢測細胞達45min以檢測細胞表面上結合之一級抗體。利用BD FACSARIA II儀器將經標記細胞分選至酵母培養基中。收集經抗Myc抗體陽性標記且經抗人類TIM3陰性標記之細胞。使細胞之APC+ / PE-群體擴增、傳代並經誘導用於第二輪相同標記及分選以富集期望群體。自未選擇之文庫及兩輪經選擇分選之細胞自約2 10^7個細胞純化出酵母質體DNA。對於每一細胞群體而言，挽救TIM3靶序列並藉由PCR使用側接人類TIM3序列之載體特異性引子自酵母質體DNA純化出。使用用於Illumina之Illumina測序之Nextera XT DNA文庫套組使靶序列PCR產物經受NGS文庫製備。將所製備文庫發送至EA/Q2 Solutions用於在Illumina之MiSeq平臺上進行高通量測序，具有300個循環/ 流動槽。比較每一文庫之介於50萬與100萬之間個序列讀段與野生型TIM3序列，且沿

著序列對每一位置之突變製表。計算所選輪與未選擇文庫之間之每一殘基位置之突變頻率差異並使用其以測定用於抗體結合之關鍵殘基。使用人類TIM3結構模型基於小鼠TIM3之已知晶體結構(PDB: 2OYP及PDB: 3BIB)檢查具有高突變頻率之位置之表面暴露。將高突變頻率、表面暴露殘基視為表位之部分，而將高突變頻率、隱蔽殘基視為偽陽性。偽陽性殘基通常係破壞蛋白質之局部或核心摺疊且間接改變Ab與其表面表位之結合的彼等殘基。

圖20顯示經測定為用於所用抗體中之每一者之人類TIM3上之表位的部分之殘基。另外，D104在所有圖譜中均顯示陽性突變評分，且可為與R81之結構鹽橋。對於8B9表位而言，L84顯示高突變頻率，但似乎隱蔽於支撐表位殘基之結構中。Q113對於13A3顯示低的、但正性評分。其可能起表位區結構支撐作用，但具有一些表面暴露。

實例9：TIM3-PtdSer相互作用由TIM3抗體之阻斷

使用圖21A中所示之「串聯阻斷分析」以確定抗TIM3抗體是否抑制人類TIM3與磷酯醯絲胺酸(「PtSer」或「PS」)之間之相互作用。由於PS不具有水溶性，故製備PS-脂質體用於分析。簡言之，將脂質與甲醇/氯仿混合且隨後在氮流及真空下蒸發氯仿過夜。隨後，將脂質用micro tip進行超音波處理以將完全分散脂質以生成脂質體。使其進一步通過擠出機>10次以確保均勻大小。

利用懸浮於氯仿中之PS (L-α-磷酯醯絲胺酸(Brain, Porcine) Avanti Polar Lipids目錄號840032C)生成PS脂質體。首先將PS原液在氯仿中稀釋至所需量，且在氮流下蒸發氯仿直至看不到液體為止。為去除痕量氯仿，將乾燥之PS在真空下放置過夜。隨後經由渦旋及簡單超音波處理將乾燥

之PS懸浮於PBS中直至溶液變渾濁為止。為產生大小界定之PS脂質體，使用具有100nm過濾器之擠出機。將所懸浮PS裝載至擠出機中並通過過濾器至少10次。此時，將PS脂質體在PBS中稀釋至需要濃度。

在「串聯阻斷分析」中，將TIM3 (ECD)-Fc捕獲於Octet生物感測器上，且容許抗TIM3抗體及PS-脂質體結合至TIM3蛋白。在抗TIM3結合至阻斷PS結合之區時，PS-脂質體顯示無結合。

圖21B中所示之結果指示，抗體3G4、13A3、17C3及17C8抑制PtSer與人類TIM3結合，而2種其他抗TIM3抗體(即AbA及AbB)不抑制PtSer與人類TIM3結合。如實例中進一步闡述，抑制PtSer結合之抗體亦係具有最強功能活性(如Th1及TIL分析中所測定)之彼等抗體。

實例10：TIM3抗體之HDX-MS表位定位

利用氫/氘交換質譜(HDX-MS)以探測hTIM-3與抗體13A3及3G4之結合表位。

HDX-MS藉由監測主鏈醯胺氫原子之氘交換之速率及程度探測溶液中之蛋白質構象及構象動力學[1, 2]。HDX之程度取決於主鏈醯胺氫原子及蛋白質氫鍵之溶劑可及性。可藉由MS精確地量測HDX時蛋白質之質量增加。在此技術與酶消解配對時，可拆分肽水平下之結構特徵，從而使得能夠區分表面暴露之肽與內部摺疊之彼等、或在蛋白-蛋白複合物之界面掩蔽之彼等。通常，實施氘標記及隨後淬滅實驗，之後酶消解、肽分離及MS分析。

在表位定位實驗之前，實施非氘化實驗以生成重組體人類TIM-3((hTIM3-ECD (22-200) His標記(參見圖25)；10 μM，Sino Biological Inc.)及hTIM-3與抗體13A3及3G4 (1:1莫耳比)之Fab之蛋白質複合物的常

見肽之清單。將試樣注射至Waters Enzymate BEH胃蛋白酶管柱(2.1 × 30 mm)中，並於200℃下消解3 min。將容納所有層析元件之UPLC系統之冷卻室於0.0 ± 0.1℃下保持整個量測時間。捕集所注射肽並以100 μL/min脫鹽3 min且隨後在6 min內藉由5- 40%乙腈-水梯度以65 μL/min分離。分離管柱係1.0 mm × 50.0 mm ACQUITY UPLC BEH C18管柱(Waters)。經由使用Waters HDX-MS系統上之ProteinLynx Global SERVER 2.5 (Waters)之精確質量分析及MSE的組合來完成消化性肽之鑑別。

在HDX-MS實驗中，將5 μL每一試樣(hTIM-3或具有抗體13A3或3G4之Fab之hTIM-3)稀釋至55 μL D_2O緩衝液(10 mM磷酸鹽緩衝液，D_2O，pH7.0)中以開始標記反應。將反應實施不同時間段：1 min、10 min及240 min。直至每一標記反應時段結束，藉由添加淬滅緩衝液(100 mM磷酸鹽緩衝液，具有4M GdnCl及0.4M TCEP，pH 2.5，1:1, v/v)淬滅反應。使用與非氘化實驗相同之條件在線消解50 μL淬滅試樣。所有比較實驗皆係在相同實驗條件下實施。所有實驗皆係一式兩份地實施。利用軟體程式DynamX 3.0™ (Waters)繪示所得相對氘含量對交換時間之曲線。

如圖25中，在HDX-MS實驗中獲得hTIM-3之97.3%之序列覆蓋率。如圖26中所示，在與抗體13A3及3G4之Fab結合後hTIM-3之HDX-MS數據分析鑑別以下中斷表位：

mAb 13A3：^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及其片段^{119}NDEKFNLKL^{127}；及

mAb 3G4：^{40}YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 369)、^{66}VVLRTDERDVNY^{77} (SEQ ID NO: 370)、

^{78}WTSRYWLNGDFRKGDVSL^{95} (SEQ ID NO: 371)及^{110}CRIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 372)。

圖26顯示抗體13A3及3G4所結合之HDX-MS肽，如使用此實例中所述之HDX-MS方案所測定。

因此，抗體13A3與hTIM3之胺基酸殘基區49-62及111-127相互作用，但不與其他區(例如在胺基酸殘基Y40或V49之N-末端之區、位於胺基酸殘基E62與R111之間之區及在胺基酸殘基L127之C-末端之區)顯著相互作用。13A3結合至TIM-3 IgV結構域之磷酯醯絲胺酸結合環。

實例11：人類組織交叉反應性中藉由TIM3.18之最終靶標IHC染色

利用13A3在人類及食蟹猴脾之冷凍切片上實施免疫組織化學(IHC)。在兩個物種中，13A3 (0.5 μg/mL)使竇狀隙之內皮染色。如所預計，不與食蟹猴TIM-3交叉反應之抗體3G4使人類脾而非食蟹猴脾染色。

在初步組織交叉反應性分析中，將FITC偶聯之TIM3.18.IgG1.3施加至20種類型之正常人類組織(其包括大腦、小腦、心臟、肝、肺、腎、PBMC塗片、脾、扁桃腺、胸腺、皮膚、結腸、小腸、胃、胰臟、周圍神經、垂體、甲狀腺、前列腺及胎盤(各自1個供體))之冷凍切片或塗片。在PBMC、脾及扁桃腺中之單核細胞(MNC)之亞組以及胸腺中之上皮網狀細胞或巨噬細胞中觀察到特異性染色。最顯著之染色係在巨噬細胞/DC樣細胞中，其在檢查之每個組織(包括組織特異性巨噬細胞(例如，肝中之庫弗氏細胞(Kupffer cell)、皮膚中之皮膚巨噬細胞/DC及胎盤中之霍夫包爾氏細胞(Hofbauer cell)))中觀察到。在器官層面下，在脾中發現最強染色。除MNC之小亞組外，亦極為通常在紅髓中之脾內皮細胞中觀察到強染色。另外，在腎皮質中之皮質小管上皮細胞之小亞組中觀察到陽性染色。

實例12：小鼠中組合抗TIM3及PD-1抗體之抗種腫瘤活性

在CT26結腸直腸腫瘤模型中評估大鼠抗小鼠TIM-3 (RMT3 23)及PD-1 (RMP1-14)市售抗體(Bio-X-Cell)。實驗設計類似於先前所述活體內研究，Ngiow等人 (2011) *Cancer Res.* 71:3540。由於TIM-3在此腫瘤模型中表現相對較晚(第15天)，故在每一小鼠之側腹中植入小體積之腫瘤細胞(2×10^5)，以使腫瘤生長將最小，從而容許TIM-3表現之時間。在第8天腫瘤變得可觸及時，將小鼠隨機化成4個各自10隻小鼠之治療組，其中平均腫瘤體積為40 mm^3。藉由腹膜內注射以單一或組合試劑(250 μg/每次每一抗體注射)形式投與RMT3-23 (抗TIM-3抗體)及RMP1-14 (抗PD-1抗體)；以500 μg/每次注射投與同型對照。每一研究動物對於每一注射接受250 μg一種抗體或500 μg 2種組合抗體，總共3個劑量。每兩週評價腫瘤大小。接受單一或組合檢品之每一組中之小鼠皆展現抗腫瘤活性，其中抗PD-1單一療法組中之2/10小鼠及組合抗PD-1及抗TIM-3組中之6/10小鼠在研究結束時保持無腫瘤(圖24A)。相同設計之先前CT26研究產生類似結果，其中抗PD-1單一療法組中之3/10小鼠及組合抗PD-1及抗TIM-3組中之7/10小鼠無腫瘤。利用以單一藥劑形式投與之抗TIM-3具有極小或無抗腫瘤活性。

應注意，RMT3-23與活化小鼠T細胞之結合之EC50值係1.7 nM，其比TIM3.18與人類TIM-3之結合之EC50弱17倍。另一大鼠抗小鼠TIM-3抗體(Ab M) (其交叉阻斷RMT3-23)在與活化小鼠T細胞之結合中具有0.1 nM之EC50，其等效於TIM3.18之EC50。與RMT3-23一樣，Ab M定位至小鼠TIM-3之PS結合環。在CT26腫瘤模型中使用具有mIgG1-D265A (Fc-惰性同型)重鏈恆定區之此抗體展現其增強對於抗PD-1之抗腫瘤反應(圖

24B)。

實例13：具有TIM3抗體(全長或Fab)阻斷之Th1細胞增殖分析

為進一步表徵抗TIM3抗體，研發使用活體外極化Th1細胞之特異性T細胞增殖分析。藉由反覆重新刺激未經處理之CD4+ T細胞獲得極化Th1細胞。隨後將該等細胞與經輻照(阻止生長) CHO-OKT3細胞在抗TIM3抗體(或對照)存在下一起培育並量測Th1細胞增殖。

如下將未經處理之CD4 T細胞極化成Th1記憶體樣T細胞。使用來自Miltenyi之未經處理之CD4 T細胞分離套組自PBMC純化未經處理之CD4 T細胞。將該等細胞在IMDM/10% FBS中以3.6×10^5個細胞/ml在以下存在下培養3-4天：CD3/CD28塗佈(分別80%/20%)之珠粒，以1個珠粒對1個細胞比率；10 ng/ml人類IL-2；1 ng/ml人類IL-12及10000 ng/ml抗人類IL-4抗體。在培育後，將細胞收集於管中，利用磁鐵去除珠粒並使細胞返回至新燒瓶中之培養物。添加重組體人類IL-2至4 ng/ml之最終濃度，且將細胞培育額外3天。隨後收集細胞並用1× IMDM/10% FBS洗滌。對細胞進行計數，以4.1×10^5個細胞/ml重新懸浮於IMDM/10% FBS中，並在以下存在下培養3-4天：CD3/CD28塗佈(分別80%/20%)之珠粒，以1個珠粒對1個細胞比率；10 ng/ml人類IL-2；1 ng/ml人類IL-12及10000 ng/ml抗人類IL-4抗體。在培育後，將細胞收集於管中，利用磁鐵去除珠粒並使細胞返回至新燒瓶中之培養物。添加重組體人類IL-2至4 ng/ml之最終濃度，且將細胞培育額外2-3天。隨後收穫極化Th1細胞並洗滌3次。在分析設定當天，將極化Th1細胞重新懸浮於完全培養基中。

使用以下試劑：

Dynabeads M-450 Epoxy　　Dynal Biotech ASA　140.11

100mM磷酸鈉緩衝液，pH 8.5	Teknova	0214-250
功能級抗hCD3純系UCHT-1	eBioscience	16-0038-85
功能級抗hCD28純系CD28.2	eBioscience	16-0289-85
重組體人類IL-2	PeproTech, Inc.	200-02
重組體人類IL-12	PeproTech, Inc.	200-12
抗人類IL-4	eBioscience	16-7048-85
Iscove's DMEM	Mediatech, Inc.	10-016-CM
胎牛血清(熱不活化)	Hyclone	SH30071.03

使CHO-OKT3細胞系在搖瓶中生長並在分析設定當天輻照(67,000 RAD持續1 hr 20 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System)。經輻照CHO-OKT3細胞提供T細胞刺激及經暴露磷脂醯基絲胺酸(PS)，如藉由膜聯蛋白V染色所確認。

自20 μg/mL藉由4倍連續稀釋滴定TIM3.18.IgG1.3或同型對照，其中每一條件一式三份設定。自53μg/mL亦藉由4倍連續稀釋滴定TIM3.18.IgG1.3 Fab。TIM3.18.IgG1.3 Fab片段與結晶學實驗中所用者相同(參見實例)。

將培養物設定於在0.1 μg/ml抗CD28（純系CD28.2，BD Biosciences，目錄號555725)存在下200 μL完全培養基/孔中具有1×10^5個極化Th1細胞及2.5×10^4個經輻照CHO-OKT3細胞(CHO:T細胞比率為1:4)之平底TC處理之96孔板(Costar)中，並於37℃及5% CO_2下培育3天。隨後將板每孔用1 μCi氚化胸苷(Perkin Elmer，目錄號NET027001MC)脈衝16小時且隨後將細胞收穫至濾板(Perkin Elmer)上用於氚化胸苷納入之分析以評價增殖。

圖29A及29B中所示之結果指示，在CHO-OKT3/Th1共培養細胞分析中，抗TIM3抗體TIM3.18.IgG1.3以劑量依賴性方式增加Th1細胞增殖。TIM3.18.IgG1.3之整體活性等效於其親代抗體13A3 (IgG4同型)之活性(圖29A)。在CHO-OKT3/Th1細胞分析中，TIM3.18.IgG1.3 Fab片段亦展現增殖之劑量依賴性誘導(圖29B)。

因此，在與經輻照CHO-OKT3細胞之共培養物中，TIM3.18.IgG1.3(全長及Fab二者)以劑量依賴性方式強化Th1細胞活性。利用Fab片段之活性之存在指示TIM3.18.IgG1.3用作拮抗性抗體且TIM-3係T細胞功能之抑制性受體。TIM3.18.IgG1.3生物活性無需Fc交聯。

實例14：具有TIM 3及PD 1共阻斷之Th1細胞增殖分析

此分析係經輻照(阻止生長；67,000 RAD持續1 hr 20 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System)經人類PD-L1轉染之CHO-OKT3細胞(CHO-OKT3-PD-L1)與Th1細胞以1:4之CHO:T細胞比率在抗CD28存在下之共培養物。使CHO-OKT3-PD-L1細胞系在搖瓶中生長並在分析設定當天經輻照。如本文所述其他實例中所述製備極化Th1細胞。在分析設定當天，將極化Th1細胞重新懸浮於完全培養基中。

自10 μg/mL藉由10倍連續稀釋滴定抗PD-1抗體尼沃魯單抗，其中每一條件一式三份設定。以20 μg/mL摻加TIM-3抗體TIM3.18.IgG1.3或同型對照。

將培養物設定於在0.1 μg/ml抗CD28 (純系CD28.2，BD Biosciences，目錄號555725)存在下200 μL完全培養基/孔中具有1×10^5個Th1細胞及2.5×10^4個CHO-OKT3-PD-L1細胞之平底TC處理之96孔板(Costar)中，並於37℃及5% CO_2下培育3天。隨後將板每孔用1 μCi氚化胸

苷(Perkin Elmer，目錄號NET027001MC)脈衝16小時且隨後將細胞收穫至濾板(Perkin Elmer)上用於氚化胸苷納入之分析以評價增殖。

圖30中所示之結果指示，抗PD-1抗體尼沃魯單抗以劑量依賴性方式增加經CHO-OKT3-PD-L1細胞刺激之Th1 T細胞之增殖，且在與TIM3.18.IgG1.3組合時增殖大大增強。TIM-3及PD-1路徑之共阻斷在此分析中顯示相加性效應。

實例15：具有TIM3.18.IgG1.3阻斷之腫瘤浸潤淋巴球IFN-γ釋放分析

對於此分析而言，自手術去除人類腎細胞癌試樣或乳癌試樣獲得新鮮腫瘤組織。使用酶解離套組(Miltenyi，目錄號130-095-929)分離腫瘤浸潤淋巴球(TIL)。向TIL補充20 IU/mL IL-2（重組體人類IL-2，Peprotech，目錄號200-02)並與經輻照(阻止生長；67,000 RAD持續1 hr 20 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System) CHO-OKT3細胞以1:6之CHO:T比率共培養。使CHO-OKT3細胞系在搖瓶中生長並在分析設定當天經輻照。

自20 μg/mL藉由4倍連續稀釋滴定TIM-3抗體TIM3.18.IgG1.3或同型對照，其中每一條件一式三份設定。將培養物設定於IMDM + 5% FBS及5%人類AB血清(Gemini，目錄號100-512)中200 μL/孔之具有1.5×10^5個T細胞及2.5×10^4個經輻照CHO-OKT3細胞的平底TC處理之96孔板(Costar)中，並於37℃及5% CO_2下培育5天。自每一試樣收穫上清液用於藉由ELISA (BD Opteia hIFN-γ ELISA套組，BD，目錄號555152)進行IFN-γ量測。

圖31中針對腎細胞癌TIL及圖32中針對乳癌TIL所示之結果指示，在CHO-OKT3/TIL共培養分析中，TIM3.18.IgG1.3以劑量依賴性方式增加

IFN-γ產生，且在腎細胞癌TIL分析中於TIM3.18.IgG1.3之較高濃度下相對於陰性對照增加高達4倍。

實例16：TIM3.18.IgG1.3在M0:T同種異體MLR分析中促進IFN-γ分泌

自健康供體分離之CD14+單核球在含有M-CSF之培養基中分化至M0階段。在培養物中6天後，藉由FACS染色，巨噬細胞之顯著群體表現細胞表面上之CD163+及CD206+，此與抑制性巨噬細胞之特性一致。藉由利用抗TIM-3抗體之流式細胞術，顯示TIM-3在M0巨噬細胞中表現(圖33)。隨後將該等M0巨噬細胞輻照(5,000 RAD持續7 min；Rad Source Irradiator, RS-2000 Biological System)並與同種異體供體之總T細胞共培養，且在共培養後第6天，將混合細胞用^{3}H-胸苷脈衝過夜用於評價T細胞增殖。

圖34中所示之結果指示，與同型對照相比，TIM3.18.IgG1.3增加T細胞增殖。

實例17：與hTIM3相互作用之TIM3.18.IgG1.3 Fab之晶體結構

將hTIM3 IgV區與如下TIM3.18之Fab片段共結晶。所用序列係如下：

hTim3_IgV：

HHHHHHSAALEVLFQGPG<u>SEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNGDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPA</u> (SEQ ID NO: 377；TIM3序列加下劃線)

Tim3.18_Fab：

QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGK

GLEWIGSIYYSGFTYYQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV
YYCATGGPYGDYAHWFEPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGGHHHHHH
(SEQ ID NO: 366)

Tim3.18_κ：

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP
RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS
SPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 29)

表現及純化. 使組胺酸標記之hTim3 IgV結構域在具有pET47b載體之大腸桿菌(BL21 DE3)中表現。遵循mTim3之公開方案進行純化及重摺疊(DeKruyff等人*J. Immunology* 2010)。使Tim3.18 Fab在HEK293細胞中瞬時表現，並經由重鏈上之C-末端His標籤進行純化。

複合物結晶及結構測定. 將具有Tim3.18 Fab之hTim3 IgV結構域之晶體結構拆分至1.5Å。首先針對結晶條件利用來自Hampton Research之各種篩網篩選Fab:抗原複合物，且在具有pH介於6.5至5.5範圍內之PEG 3350之條件中觀察到晶體簇。進一步最佳化晶體生長條件以容許單晶生長。利用甘油作為低溫保護劑收穫單晶，且在液氮中急凍。於APS之IMCA-CAT下使用Pilatus-6M檢測器執行數據收集。利用Global Phasing軟體處理繞射影像，且使用Tim3.18之Fab模型進行定相。使用CCP4套件、Coot、Phenix及Global Phasing軟體套件進行多輪精修。

經拆分hTim3 IgV結構域與已公開hTim3結構(PDB: 5F71；worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=5F71)、以及在與PS之複合物中拆分之mTim3結構(PDB: 3KAA；worldwideweb.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3kaa；Rosemarie等人 (2010) *J Immunol* 184:1918)充分匹配。自該等結構比對推斷hTim3中之PS結合袋。另外，PS結合袋之位置在人類及小鼠中之TIM成員中保守(Freemen等人 (2010) *Immunol Rev*. 235: 172)。

藉由計算hTIM3:TIM3.18 Fab晶體結構與單獨hTIM3結構之間之可及表面積差(「表面掩埋方法」)鑑別hTim3蛋白上之TIM3.18之接觸殘基。將顯示在與TIM3.18 Fab形成複合物後之掩埋表面積之hTIM3殘基定義為接觸殘基之部分。將蛋白質之溶劑可及表面定義為當探針球(代表1.4-Å半徑之溶劑分子)在蛋白質之凡得瓦(Van der Waals)表面上滾動時其中心之軌跡。藉由在圍繞每一原子之延伸球上生成表面點(在距原子中心之距離等於原子及探針半徑之總和處)並排除位於與相鄰原子相關之等效球內之彼等來計算溶劑可及表面積，如程式AREAIMOL (http://www.ccp4.ac.uk/newsletters/newsletter38/03_surfarea.html)中所實施。

圖35及36中所示之結果提供以下胺基酸係接觸殘基，如藉由上述表面掩埋方法所鑑別：P29、V30、C31、P38、V39、F40、E41、C42、G43、N44、V45、V46、L47、R48、T49、D50、E51、D53、R90、Q92、G95、I96、M97、D99 (根據SEQ ID NO: 290編號，其係成熟hTIM3細胞外結構域)或P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、T70、D71、E72、D74、

R111、Q113、G116、I117、M118、D120 (根據SEQ ID NO: 286 (圖20)編號，其係具有信號肽之hTIM3)。該等結果指示，人類TIM3上之TIM3.18.IgG1.3之接觸殘基與人類TIM3上之PS結合袋重疊。特定而言，TIM3.18之重鏈CDR2佔據PS結合袋。由重鏈CDR1及CDR3進行與PS結合環之額外接觸。此處生成之結構數據確認PS阻斷分析中獲得之結果(參見實例)。

結晶學結果亦顯示hTIM3之以下胺基酸殘基具有位於TIM3.18 Fab之胺基酸殘基之原子之5 Å內的原子(「5 Å距離方法」)：P29、V30、C31、P38、V39、F40、E41、C42、G43、N44、V45、V46、L47、R48、D50、E51、D53、R90、I91、Q92、G95、I96、M97、D99 (根據SEQ ID NO: 290編號，其係成熟hTIM3細胞外結構域)或P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、I112、Q113、G116、I117、M118、D120 (根據SEQ ID NO: 286 (圖20)編號，其係具有信號肽之hTIM3)。Fab及hTIM3蛋白之特異性相互作用殘基闡述於表3中。

表3. 與Fab殘基相互作用之人類TIM3殘基之清單

Tim3	Tim3,18 抗體		
殘基	重鏈/輕鏈	殘基編號	殘基類型
29(PRO)	H/	56	(SER)
	H/	57	(GLY)
	H/	58	(PHE)
30(VAL)	H/	56	(SER)
	H/	58	(PHE)
31(CYS)	H/	58	(PHE)
	H/	55	(TYR)
38(PRO)	H/	106	(TYR)
39(VAL)	H/	60	(TYR)
	H/	106	(TYR)
	L/	92	(TYR)
	L/	93	(GLY)
	L/	94	(SER)
	L/	95	(SER)
40(PHE)	H/	49	(TRP)
	H/	54	(TYR)
	H/	60	(TYR)
	H/	106	(TYR)
	H/	108	(HIS)
	L/	96	(SER)
	L/	97	(ILE)

41(GLU)	H/	54	(TYR)
	H/	55	(TYR)
	H/	56	(SER)
	H/	58	(PHE)
	H/	60	(TYR)
	H/	103	(TYR)
42(CYS)	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
43(GLY)	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
	H/	105	(ASP)
	H/	106	(TYR)
44(ASN)	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
	H/	105	(ASP)
45(VAL)	H/	32	(ARG)
	H/	33	(SER)
	H/	56	(TYR)
	H/	103	(TYR)
	H/	104	(GLY)
46(VAL)	H/	32	(ARG)
47(ILE)	H/	32	(ARG)
	H/	55	(TYR)
48(ARG)	H/	30	(SER)
	H/	31	(SER)
	H/	32	(ARG)
	H/	55	(TYR)
50(ASP)	H/	55	(TYR)
	H/	56	(SER)
51(GLU)	H/	30	(SER)
53(ASP)	H/	32	(ARG)
90(ARG)	H/	58	(PHE)
	H/	60	(TYR)
91(ILE)	H/	58	(PHE)
92(GLN)	H/	57	(GLY)
	H/	58	(PHE)
	H/	59	(THR)
	H/	60	(TYR)
95(GLY)	H/	66	(LYS)
96(ILE)	H/	66	(LYS)
97(MET)	H/	66	(LYS)
99(ASP)	H/	58	(PHE)
	H/	60	(TYR)

藉由兩種方法鑑別之胺基酸殘基之比較顯示，殘基基本上相同，只是僅藉由表面掩埋方法鑑別之殘基T49及僅藉由「5 Å距離方法」鑑別之殘基I91除外。

實例18：TIM3.18.IgG1.3之額外特徵

在CHO細胞中表現之TIM3.18.IgG1.3之生物物理特徵提供於表4中。

表4：TIM3.18.IgG1.3之生物物理特徵

性質	方法	結果
身份	LC-MS/MS肽圖	去醣基化MW =145,619 Da (如所預測) 去醣基化、經還原及烷基化HC = 50,068 Da 無醣基化、經還原及烷基化LC = 23,683 Da 藉由肽圖譜分析及質譜確認之> 99 %序列及二硫化物結構
純度/均質性	CE-SDS	95.1%單體，雜質包括2.9% HHL、0.9% HL、0.5% HH、0.6% LC；非醣基化重鏈2.1%
	SEC	98.5%單體
	SE-MALS	99.94% (150 kDa)、0.06% (322 kDa)
	HIC-HPLC	92%主峰、1%主峰前、7%主峰後
	CE (聚醣)	GOF (79.3%)、G1F (12.2%)、G2F (0.7%)、Man5 (6.8%)、G0 (0.9%)。
	cIEF	主峰pI = 8.6，pI範圍8.17-8.66
化學修飾	LC-MS/MS肽圖	極低
熱穩定性及可逆性	DSC (稀釋至儲存緩衝液中)	Tm1 = 68.1℃，Tm2 = 80.3℃，Tm3=82.6℃ 74℃下之可逆性 = 96 %，80℃下之可逆性 =26 %

在重鏈之N297確認單一N醣基化位點，且聚醣曲線與CHO表現之IgG1單株抗體之聚醣曲線一致。TIM3.18.IgG1.3不結合至CD16、CD32或CD64，此表明其對於任何Fc-FcR介導之效應物功能呈惰性。

TIM3.18.IgG1.3具有良好熱穩定性(Tm1 = 68.1℃，Tm2 = 80.3℃，Tm3 = 82.6℃)及熱可逆性(74℃下為95.6 %，80℃下為25.5 %)，此表明分子在熱應力下保留其結構完整性且在應力經釋放時具有穩健重摺疊性質。

TIM3.18.IgG1.3之穩定性特徵提供於表5中。

表5： TIM3.18.IgG1.3之穩定性

性質	方法	結果
冷凍/解凍(於-80℃下1 h，於RT下1 h，6次)	UV，SEC	未展現冷凍/解凍穩定性風險
溶解性/濃度特性	UV，SEC	至少60 mg/mL
加速穩定性 在平臺調配物中於4℃、25℃及40℃下50 mg/mL 12w	SEC、DLS、HIC、cIEF、LC-MS/MS肽圖譜分析	於40℃下12w = LMW每月增加2% 於40℃下12w HMW增加<1% 於40℃下12w = 酸性變體每月增加18%

於50 mg/mL下在冷凍-解凍應力(6個循環)期間未觀察到物理穩定性問題。於4℃、25℃及40℃下設定50 mg/mL下之強制降解研究。在任何測試條件下在12週內未觀察到CDR區之化學修飾。

藉由電腦模擬方法評估TIM3.18.IgG1.3之潛在免疫原性風險。TIM3.18.IgG1.3之電腦模擬iDAB分析顯示此mAb之CDR中極少潛在HLA結合序列，此指示誘導人類免疫反應之低風險。

實例19：猴中之TIM3.18.IgG1.3之PK/PD

在單一劑量PK/PD及耐受性研究中，將所有猴用2.5 mg鑰孔帽貝血藍蛋白(KLH)及表現猿猴免疫缺失病毒(SIV) Nef及Gag蛋白之非增殖性重組腺病毒-5 (Ad5)載體(每一載體3×10^9)進行肌內免疫。在免疫後，以0 mg/kg (媒劑)、0.5 mg/kg、10 mg/kg或25 mg/kg之劑量向猴靜脈內投與

TIM3.18.IgG1.3 (N = 3/組；混合性別)。收集血清試樣多達42天用於評價藥物動力學(PK)及抗藥物抗體(ADA)，且收集血樣多達42天用於評價受體佔據。儲備額外血清試樣用於其他探索性終點，包括可溶性TIM-3含量。

$AUC_{0\text{-}168h}$與0.5 mg/kg至25 mg/kg之劑量成正比。TIM3.18.IgG1.3展現約2週之$T_{1/2}$及0.18 mL/h/kg之總血清清除率。穩定狀態下之分佈體積介於68 mL/kg至84 mL/kg之範圍內，此表明TIM3.18.IgG1.3主要駐留於細胞外間隙中(表6)。

表6： 食蟹猴中IV投與後之TIM3.18.IgG1.3之藥物動力學參數

研究	猴數目	劑量 (mg/kg)	$AUC_{(0\text{-}INF)}$ (μM × h)	$T_{1/2}$ (h)	CLT (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)
	3	0.5	NC	NC	NC	NC
DT16095	3	10	358 ± 90*	337 ± 91	0.19 ± 0.047	84 ± 3.8
	3	25	1076 ± 324	321 ± 104	0.17 ± 0.053	68 ± 7.4

* 外推之AUC超過20%截止值且介於21%至55%之範圍內。

基於食蟹猴中之PK及異速生長標度，突出之人類總血清清除率係0.10 mL/h/kg且Vss為88 mL/kg。因此，突出之人類半衰期係約26天。

實例20：初步細胞介素釋放分析

為確定TIM3.18.IgG1.3治療是否產生細胞介素釋放症候群之風險，將16個人類供體之全血與20 μg/mL TIM3.18.IgG1.3或陽性對照在溶液中一起培育。針對每一供體檢查一組75種血清細胞介素及趨化介素。無增強之T細胞源細胞介素或趨化介素釋放之證據，此表明細胞介素釋放症候群之低風險。在來自一些供體之全血分析中，IL-1β、IL-6、IL-10、TNF-α及G-CSF升高，此與TIM-3阻斷增加單核球或巨噬細胞源細胞介素之產生之上文所提供證據一致。

實例21：TIM3.18.IgG1.3不引起受體下調或內化

為確定13A3在與細胞膜上之人類TIM3結合時是否下調或內化該人類TIM3，執行圖37中所示之螢光淬滅研究。圖38中所示之3小時處理後之結果指示，13A3抗體及變體D101E或N60Q皆不引起活化供體CD8+ T細胞中細胞內TIM3抗體之劑量依賴性累積，此表明抗體未經內化。

為測定潛在下調，在不同量之13A3、13A3.D101.Ig1.1f、13A3.D101E/N60Q.IgG1.1f或對照抗體或無抗體存在下將活化供體CD8+ T細胞培育2小時，並測定細胞表面上之TIM3之量。結果指示與抗TIM3抗體一起培育不會下調細胞表面TIM3。

【序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY)

<120> 針對 TIM3 之抗體及其用途

<130> TW 106123527

<150> US 62/459,499
<151> 2017-02-15

<150> US 62/362,541
<151> 2016-07-14

<160> 385

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.1f HC

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
```

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
                325                 330                 335

Ser 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> 2
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.1f HC

<400> 2

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
```

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

```
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 3
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.1f HC

<400> 3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
```

```
Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
```

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 4
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.1f HC

<400> 4

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 5
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.1f HC

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 6
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.1f HC

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Arg 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

Ala Glu Gly Ala 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 Asn
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

Ser Ser 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> 7
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.1f HC

<400> 7

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

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

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

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

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

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

```
Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 8
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 8

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 9
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 9

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

```
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 10
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 10

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
```

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 11
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 11

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 12
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 12

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 13
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Arg 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

Ala Glu Gly Ala 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 Asn
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

Ser Ser 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
450

<210> 14
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 14

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 15
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.3f HC

<400> 15

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 16
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.3f HC

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 17
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.3f HC

<400> 17

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

```
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440                 445
```

<210> 18
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.3f HC

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 19
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.3f HC

<400> 19

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 20
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.3f HC

<400> 20

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Arg 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

Ala Glu Gly Ala 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 Asn
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> 21
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.3f HC

<400> 21

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 22
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 22

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 23
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 23

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 24
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 24

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

```
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205
```

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 25
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 26
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 27
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Arg 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

Ala Glu Gly Ala 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 Asn
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
450

<210> 28
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 28

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 29
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 17C3, 3G4 LC

<400> 29

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

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

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

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

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

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

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

100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 30
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9, 8C4, 17C8 LC

<400> 30

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

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 31
<211> 215
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK3) LC

<400> 31

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

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

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
            100                 105                 110

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

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                 170                 175
```

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 32
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) LC

<400> 32

Ala 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 Gly Ile Ser Ser Ala
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 Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg
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> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK2) LC

<400> 33

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser 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> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 VH

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 35
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 VH

<400> 35

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 36
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 VH

<400> 36

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 VH

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 VH

<400> 38

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 39
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 VH

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 40
<211> 123
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 VH

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 CDR1 (VH)

<400> 41

Ser Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly

1 5

<210> 42
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 CDR1 (VH)

<400> 42

Arg His Tyr Trp Asn
1 5

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 CDR1 (VH)

<400> 43

Arg Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 CDR1 (VH)

<400> 44

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 CDR1 (VH)

<400> 45

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 CDR2 (VH)

<400> 46

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 47
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 CDR2 (VH)

<400> 47

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 48
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 CDR2 (VH)

<400> 48

Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 CDR2 (VH)

<400> 49

Ile Ile Asn Pro Arg Gly Asp Ser Ile Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 CDR2 (VH)

<400> 50

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

Gly

<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 CDR2 (VH)

<400> 51

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

Gly

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 CDR2 (VH)

<400> 52

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

Gly

<210> 53
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 CDR3 (VH)

<400> 53

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 CDR3 (VH)

<400> 54

Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 CDR3 (VH)

<400> 55

Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 56
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 CDR3 (VH)

<400> 56

Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 57
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 CDR3 (VH)

<400> 57

Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 CDR3 (VH)

<400> 58

Glu Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 59
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 CDR3 (VH)

<400> 59

Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 60
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 17C3, 3G4 VL

<400> 60

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

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

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

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

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

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

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

<210> 61
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) VL

<400> 61

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

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

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

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

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

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

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

<210> 62
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) VL

<400> 62

Ala 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 Gly Ile Ser Ser Ala
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 Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK2) VL

<400> 63

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 64
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR1 (VL)

<400> 64

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

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) CDR1 (VL)

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR2 (VL)

<400> 66

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 67
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) CDR2 (VL)

<400> 67

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 17C3, 3G4 CDR3 (VL)

<400> 68

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8 CDR3 (VL)

<400> 69

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) CDR3 (VL)

<400> 70

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK2) CDR3 (VL)

<400> 71

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
1 5

<210> 72
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC

<400> 72

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
```

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 73
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.1f HC

<400> 73

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 74
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.1f HC

<400> 74

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 75
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.1f HC

<400> 75

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 76
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.1f HC

<400> 76

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
            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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 77
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC

<400> 77

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
```

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 78
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.1f HC

<400> 78

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
                325                 330                 335

Ser 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> 79
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC

<400> 79

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 80
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.1f HC

<400> 80

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
```

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 81
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.1f HC

<400> 81

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 82
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 82

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 83
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 83

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 84
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 84

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
    450
```

<210> 85
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 85

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
```

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 86
<211> 452
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 86

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
            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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
                325                 330                 335

Ser 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
450

<210> 87
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 87

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 88

<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 88

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
            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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 89
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 89

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 90
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 90

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160
```

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

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

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 91
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 91

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

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

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

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

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

65 70 75 80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 92

<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC

<400> 92

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 93
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.3f HC

<400> 93

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 94
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.3f HC

<400> 94

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 95
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.3f HC

<400> 95

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 96
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.3f HC

<400> 96

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 97
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC

<400> 97

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 98
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.3f HC

<400> 98

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 99
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC

<400> 99

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 100
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.3f HC

<400> 100

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.3f HC

<400> 101

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 102

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 103
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 103

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 104
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 104

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 105
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 105

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala

225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 106
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 106

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 107
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 107

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg

20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 108
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 108

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 109
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 109

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 Arg Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 110
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 110

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
```

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 111
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 111

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

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

20 25 30

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

```
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
450

<210> 112
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) VH

<400> 112

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 113
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) VH

<400> 113

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 114
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) VH

<400> 114

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Pro
100 105 110

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

<210> 115
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) VH

<400> 115

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

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

<210> 116
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) VH

<400> 116

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
100 105 110

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

<210> 117
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) VH

<400> 117

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 118
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) VH

<400> 118

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
100 105 110

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

<210> 119
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) VH

<400> 119

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 120
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) VH

<400> 120

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 121
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) VH

<400> 121

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

<210> 122
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E) CDR2 (VH)

<400> 122

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 123
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) CDR2 (VH)

<400> 123

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 124
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) CDR2 (VH)

<400> 124

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

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) CDR2 (VH)

<400> 125

Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E) CDR3 (VH)

<400> 126

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
1 5 10

<210> 127
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) CDR3 (VH)

<400> 127

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
1 5 10

<210> 128
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y) CDR3 (VH)

<400> 128

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) CDR3 (VH)

<400> 129

Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.1f)

<400> 130

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 131
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.1f) (無 C-末端 K)

<400> 131

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 132
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.3f)

<400> 132

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 133
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.3f) (無 C-末端 K)

<400> 133

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 134
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.1f HC

<400> 134
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 135
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.1f HC

<400> 135
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 136
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.1f HC

<400> 136
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 137
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.1f HC

<400> 137
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 138
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體 9F6 IgG1.1f HC

<400> 138

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 139
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.1f HC

<400> 139
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 140
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.1f HC

<400> 140
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 141
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 141
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 142
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 142
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 143
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 143
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 144
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 144
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 145
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 145
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 146
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 146

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccaag cagcatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 147

<211> 1359

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 147
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 148
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.3f HC

<400> 148
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 149
<211> 1343
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.3f HC

<400> 149
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60

cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120

cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180

cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240

agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300

actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360

agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420

ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480

gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540

ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600

acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660

acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720

tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat 780

gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840

gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900

gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960

gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020

ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080

accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140

gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200

acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcaggggga 1260

acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320

tctccctgtc cccgggtaaa tga 1343

<210> 150
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.3f HC

<400> 150
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 151
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.3f HC

<400> 151
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 152
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.3f HC

<400> 152
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 153
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.3f HC

<400> 153
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggta aatga 1365

<210> 154
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.3f HC

<400> 154
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 155
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 155
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 156
<211> 1340
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 156
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 60

cctgcactgt ctctggtggc tccatcagtc gtcactactg gaactggatc cggcagcccc 120

cagggaaggg actggagtgg attgggtata tccattacag tggaagcacc aactacaatt 180

cctccctcaa gagtcgagtc accatatcag tagacacgtc caagaaccag ttctccctga 240

agctgagctc tgtgaccgct gcggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga gatactgggt 300

actacggtat ggacatctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca gctagcacca 360

agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg 420

ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag 480

gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact 540

ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca 600

acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg 660

acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc ccgtcagtct 720

tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc gaggtcacat 780

gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg 840

gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc 900

gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt 960

gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag 1020

ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga 1080

accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt 1140

gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg 1200

acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga 1260

acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc 1320

tctccctgtc cccgggttga 1340

<210> 157
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 157
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 158
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 158
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 159
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 159
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cgcggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 160
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 160
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtacta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggg 300

tatagcagca gctggtccta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660

agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 720

gccgaagggg ccccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 780

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 840

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 900

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 960

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1020

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1080

tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1140

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1200

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct atagcaagct caccgtggac 1260

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1320

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tccccgggtt ga 1362

<210> 161
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 161
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtagta gtggtagtat catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

tatagcagtg gctgggagta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 162
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 17C3, 3G4 LC

<400> 162
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 163
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9, 8C4, 17C8 LC

<400> 163
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 164
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK3) LC

<400> 164
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgttag 648

<210> 165
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) LC

<400> 165
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 166
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK2) LC

<400> 166
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 167
<211> 369

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 VH

<400> 167
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 168
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 VH

<400> 168
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

tcctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 169
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體 8C4 VH

<400> 169
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca ctgggagcac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgac agatacgggc 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 170
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 VH

<400> 170
caggtgcagt tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg catctggata cactttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta ggggtgatag cataatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttc 300

tatggttcgg gaaactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 171
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 VH

<400> 171
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtggtggtgg tagtaccata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactcg 240

ctgtttctgc aaatgaacag cctgagagtc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccgcg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 172
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 VH

<400> 172
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtactagtgg tagtatcata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccg tctcctca 378

<210> 173
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 VH

<400> 173
cagtgtcagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg 60

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc ttcagtgact actacatgag ctggatccgc 120

caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt tcattcatta gtagtagtgg tagtatcata 180

tactacgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gggacaacgc caagaactca 240

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga 300

gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

<210> 174
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 CDR1 (VH) 及 變體 (N60Q; N60S; N60A; D101E; P102V; P102Y; P102L; N60Q 及 P102Y; 13A3 (N60Q, D101E))

<400> 174
agtagaagtt actactgggg c 21

<210> 175
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 CDR1 (VH) 及 8B9 (S61P) 變體

<400> 175
cgtcactact ggaac 15

<210> 176
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 CDR1 (VH)

<400> 176
cgttactact ggagc 15

<210> 177

<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 CDR1 (VH)

<400> 177
agctactata tgcac 15

<210> 178
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 CDR1 (VH), 9F6 (A108T) 變體, 3G4 及 17C8

<400> 178
gactactaca tgagc 15

<210> 179
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 CDR2 (VH) 及 變體 (D101E, P102V, P102Y, 及 P102L)

<400> 179
agtatctatt atagtgggtt cacctactac aacccgtccc tcaagagt 48

<210> 180
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 CDR2 (VH)

<400> 180
tatatccatt acagtggaag caccaactac aattcctccc tcaagagt 48

<210> 181
<211> 48

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 CDR2 (VH)

<400> 181
tatatccatt acactgggag caccaactac aacccctccc tcaagagt 48

<210> 182
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 CDR2 (VH)

<400> 182
ataatcaacc ctaggggtga tagcataatc tacgcacaga agttccaggg c 51

<210> 183
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 CDR2 (VH) 及 9F6 (A108T) 變體

<400> 183
ttcattagtg gtggtggtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 184
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 CDR2 (VH)

<400> 184
ttcattagta ctagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 185
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 CDR2 (VH)

<400> 185
ttcattagta gtagtggtag tatcatatac tacgcagact ctgtgaaggg c 51

<210> 186
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 CDR3 (VH) 及 變體 (N60Q, N60S, N60A)

<400> 186
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacccc 39

<210> 187
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 CDR3 (VH) 及 8B9 (S61P) 變體

<400> 187
gatactgggt actacggtat ggacatc 27

<210> 188
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 CDR3 (VH)

<400> 188
gatacgggct actacggtat ggacgtc 27

<210> 189
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體 17C3 CDR3 (VH)

<400> 189
gatttctatg gttcgggaaa ctactactac ggtatggacg tc 42

<210> 190
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 CDR3 (VH) 及 9F6 (A108T) 變體

<400> 190
gatggctata gcagtggctg gtactactac ggtatggacg tc 42

<210> 191
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 CDR3 (VH)

<400> 191
gaagggtata gcagcagctg gtcctactac tacggtatgg acgtc 45

<210> 192
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 CDR3 (VH)

<400> 192
gatgggtata gcagtggctg ggagtactac ggtatggacg tc 42

<210> 193
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 17C3, 3G4 VL

<400> 193
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 194
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9, 8C4, 17C8 , 9F6 (VK3) VL

<400> 194
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccgct cactttcggc 300

ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 195
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) VL

<400> 195
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 196
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK2) VL

<400> 196
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 197
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR1 (VL)

<400> 197
agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcc 36

<210> 198
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) CDR1 (VL)

<400> 198
cgggcaagtc agggcattag cagtgcttta gcc 33

<210> 199
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 8B9, 8C4, 17C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 17C8 CDR2 (VL)

<400> 199
ggtgcatcca gcagggccac t 21

<210> 200
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) CDR2 (VL)

<400> 200
gatgcctcca gtttggaaag t 21

<210> 201
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3, 17C3, 3G4 CDR3 (VL)

<400> 201
cagcagtatg gtagctcacc gatcacc 27

<210> 202
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 17C8 CDR3 (VL)

<400> 202
cagcagtatg gtagctcacc gctcact 27

<210> 203
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK1) CDR3 (VL)

<400> 203
caacagttta atagttaccc tcggacg 27

<210> 204
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (VK2) CDR3 (VL)

<400> 204
cagcagtatg gtagctcact cact 24

<210> 205
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC

<400> 205
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 206
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.1f HC

<400> 206
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 207
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.1f HC

<400> 207
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 208
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.1f HC

<400> 208
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 209
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.1f HC

<400> 209
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 210
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC

<400> 210
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 211
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.1f HC

<400> 211
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 212
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC

<400> 212
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 213
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.1f HC

<400> 213
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 214
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.1f HC

<400> 214
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 215
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 215
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 216
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 216

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 217
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60a) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 217
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 218
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 218
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 219
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 219
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 220
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 220
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 221
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 221
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 222
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 222
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 223
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 223
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 224
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 224

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 225

<211> 1362

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC

<400> 225
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 226
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.3f HC

<400> 226
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 227
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.3f HC

<400> 227
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 228
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.3f HC

<400> 228
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 229
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.3f HC

<400> 229
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 230
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC

<400> 230
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 231
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.3f HC

<400> 231
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 232
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC

<400> 232
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 233
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.3f HC

<400> 233
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggtaa atga 1344

<210> 234
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.3f HC

<400> 234
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 235
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 235
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 236
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 236
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 237
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 237
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 238
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 238
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 239
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 239
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 240
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 240
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 241
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 抗體 13A3 (P102L) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 241

cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 242
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 242
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 243
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 243
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc agctagcacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc cccgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ccccgggttg a 1341

<210> 244
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 244
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcattc attagtggtg gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300

tatagcagtg gctggtacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 245
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q) VH

<400> 245
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 246
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) VH

<400> 246
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 247
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) VH

<400> 247
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacgcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 248
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) VH

<400> 248
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 249
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) VH

<400> 249
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacgtatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 250
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y) VH

<400> 250
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 251
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) VH

<400> 251
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tacaacccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacctatggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 252
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, P102Y) VH

<400> 252
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 253
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) VH

<400> 253
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt cgtcactact ggaactggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atccattaca gtggaagcac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatactggg 300

tactacggta tggacatctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 254
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 (A108T) VH

<400> 254
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

tactcaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 255
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q), 13A3 (N60Q, P102Y), 13A3 (N60Q, D101E) CDR2 (VH)

<400> 255
agtatctatt atagtgggtt cacctactac caaccgtccc tcaagagt 48

<210> 256
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60S) CDR2 (VH)

<400> 256
agtatctatt atagtgggtt cacctactac tcaccgtccc tcaagagt 48

<210> 257
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60A) CDR2 (VH)

<400> 257
agtatctatt atagtgggtt cacctactac gcaccgtccc tcaagagt 48

<210> 258
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 (S61P) CDR2 (VH)

<400> 258
tatatccatt acagtggaag caccaactac aatccctccc tcaagagt 48

<210> 259
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (D101E) CDR3 (VH)

<400> 259
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaaccc 39

<210> 260
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102V) CDR3 (VH)

<400> 260
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgacgta 39

<210> 261
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102Y), 13A3 (N60Q, P102Y), 13A3 (N60Q, D101E)
CDR3 (VH)

<400> 261
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgactac 39

<210> 262
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (P102L) CDR3 (VH)

<400> 262
gggggggccct acggtgacta cgcccactgg ttcgaccta 39

<210> 263
<211> 994
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.1f)

<400> 263
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 264
<211> 991

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.1f) (無 C-末端 K)

<400> 264
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccca cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 265
<211> 994
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.3f)

<400> 265
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggtaa atga 994

<210> 266
<211> 991
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 所有抗體HC恆定結構域 (IgG1.3f) (無 C-末端 K)

<400> 266
agctagcacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg 60

gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc 120

gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc 180

aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac 240

ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc 300

caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ccgaaggggc 360

cccgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc 420

tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg 480

gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa 540

cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa 600

ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc 660

caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga 720

gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat 780

cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt 840

gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg 900

gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac 960

gcagaagagc ctctccctgt ccccgggttg a 991

<210> 267
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 267

Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

Ala His Ser

<210> 268
<211> 20

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 268

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly
20

<210> 269
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 269

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 270
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 270

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 271
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 271

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu
1 5 10 15

Pro Gly Ala Arg Cys
20

<210> 272
<211> 43
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 272
atggactgga cctggagggt cttctgcttg ctggctgtag ctc 43

<210> 273
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 273
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60

<210> 274
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 信號肽

<400> 274
atgaagcacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcggctc ccagatgggt cctgtcc 57

<210> 275
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 275
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt c 51

<210> 276
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽

<400> 276
atggacatga gggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60

agatgt 66

<210> 277
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類 IgG1 (allotypic variant)

<400> 277

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 278
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278

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

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 279
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈之 C-末端

<400> 279

Leu Ser Pro Gly Lys
1 5

<210> 280
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈之 C-末端

<400> 280

Leu Ser Pro Gly
1

<210> 281
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈之 C-末端

<400> 281

Leu Ser Pro

1

<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR1 簡併物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(4)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(7)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<400> 282

Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa
1 5

<210> 283
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR2 簡併物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(5)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(10)

<223> Xaa 係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(17)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<400> 283

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 284
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VH CDR3 簡併物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(20)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<400> 284

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> VL CDR1 簡併物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(4)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(8)
<223> Xaa 係任一胺基酸

<400> 285

Gln Gln Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 286
<211> 300
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe
130 135 140

Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala
145 150 155 160

Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile
165 170 175

Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu
180 185 190

Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly
195 200 205

Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe
210 215 220

Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile
225 230 235 240

Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu
245 250 255

Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr
260 265 270

Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln
275 280 285

Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met
290 295 300

<210> 287
<211> 142
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser
65 70 75 80

Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr
85 90 95

Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile
100 105 110

Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val
115 120 125

Ile Lys Pro Gly Glu Trp Thr Phe Ala Cys His Leu Tyr Glu
130 135 140

<210> 288
<211> 2448
<212> DNA

<213> 智人

<400> 288

agaacactta caggatgtgt gtagtgtggc atgacagaga actttggttt cctttaatgt 60

gactgtagac ctggcagtgt tactataaga atcactggca atcagacacc cgggtgtgct 120

gagctagcac tcagtggggg cggctactgc tcatgtgatt gtggagtaga cagttggaag 180

aagtacccag tccatttgga gagttaaaac tgtgcctaac agaggtgtcc tctgacttttt 240

cttctgcaag ctccatgttt tcacatcttc cctttgactg tgtcctgctg ctgctgctgc 300

tactacttac aaggtcctca gaagtggaat acagagcgga ggtcggtcag aatgcctatc 360

tgccctgctt ctacacccca gccgccccag ggaacctcgt gcccgtctgc tggggcaaag 420

gagcctgtcc tgtgtttgaa tgtggcaacg tggtgctcag gactgatgaa agggatgtga 480

attattggac atccagatac tggctaaatg gggatttccg caaaggagat gtgtccctga 540

ccatagagaa tgtgactcta gcagacagtg ggatctactg ctgccggatc caaatcccag 600

gcataatgaa tgatgaaaaa tttaacctga agttggtcat caaaccagcc aaggtcaccc 660

ctgcaccgac tcggcagaga gacttcactg cagcctttcc aaggatgctt accaccaggg 720

gacatggccc agcagagaca cagacactgg ggagcctccc tgatataaat ctaacacaaa 780

tatccacatt ggccaatgag ttacgggact ctagattggc caatgactta cgggactctg 840

gagcaaccat cagaataggc atctacatcg gagcagggat ctgtgctggg ctggctctgg 900

ctcttatctt cggcgcttta attttcaaat ggtattctca tagcaaagag aagatacaga 960

atttaagcct catctctttg gccaacctcc ctccctcagg attggcaaat gcagtagcag 1020

agggaattcg ctcagaagaa aacatctata ccattgaaga gaacgtatat gaagtggagg 1080

agcccaatga gtattattgc tatgtcagca gcaggcagca accctcacaa cctttgggtt 1140

gtcgctttgc aatgccatag atccaaccac cttatttttg agcttggtgt tttgtctttt 1200

tcagaaacta tgagctgtgt cacctgactg gttttggagg ttctgtccac tgctatggag 1260

cagagttttc ccattttcag aagataatga ctcacatggg aattgaactg ggacctgcac 1320

tgaacttaaa caggcatgtc attgcctctg tatttaagcc aacagagtta cccaacccag 1380

agactgttaa tcatggatgt tagagctcaa acgggctttt atatacacta ggaattcttg 1440

acgtggggtc tctggagctc caggaaattc gggcacatca tatgtccatg aaacttcaga 1500

taaactaggg aaaactgggt gctgaggtga aagcataact ttttttggcac agaaagtcta 1560

aaggggccac tgattttcaa agagatctgt gatccctttt tgtttttttgt ttttgagatg 1620

gagtcttgct ctgttgccca ggctggagtg caatggcaca atctcggctc actgcaagct 1680

ccgcctcctg ggttcaagcg attctcctgc ctcagcctcc tgagtggctg ggattacagg 1740

catgcaccac catgcccagc taatttgttg tatttttagt agagacaggg tttcaccatg 1800

ttggccagtg tggtctcaaa ctcctgacct catgatttgc ctgcctcggc ctcccaaagc 1860

actgggatta caggcgtgag ccaccacatc cagccagtga tccttaaaag attaagagat 1920

gactggacca ggtctacctt gatcttgaag attcccttgg aatgttgaga tttaggctta 1980

tttgagcact gcctgcccaa ctgtcagtgc cagtgcatag cccttctttt gtctccctta 2040

tgaagactgc cctgcagggc tgagatgtgg caggagctcc cagggaaaaa cgaagtgcat 2100

ttgattggtg tgtattggcc aagttttgct tgttgtgtgc ttgaaagaaa atatctctga 2160

ccaacttctg tattcgtgga ccaaactgaa gctatatttt tcacagaaga agaagcagtg 2220

acggggacac aaattctgtt gcctggtgga aagaaggcaa aggccttcag caatctatat 2280

taccagcgct ggatcctttg acagagagtg gtccctaaac ttaaatttca agacggtata 2340

ggcttgatct gtcttgctta ttgttgcccc ctgcgcctag cacaattctg acacacaatt 2400

ggaacttact aaaaattttt ttttactgtt aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2448

<210> 289
<211> 1012
<212> DNA
<213> 智人

<400> 289
actgctcatg tgattgtgga gtagacagtt ggaagaagta cccagtccat ttggagagtt 60

aaaactgtgc ctaacagagg tgtcctctga cttttcttct gcaagctcca tgttttcaca 120

tcttcccttt gactgtgtcc tgctgctgct gctgctacta cttacaaggt cctcagaagt 180

ggaatacaga gcggaggtcg gtcagaatgc ctatctgccc tgcttctaca ccccagccgc 240

cccagggaac ctcgtgcccg tctgctgggg caaaggagcc tgtcctgtgt ttgaatgtgg 300

caacgtggtg ctcaggactg atgaaaggga tgtgaattat tggacatcca gatactggct 360

aaatggggat ttccgcaaag gagatgtgtc cctgaccata gagaatgtga ctctagcaga 420

cagtgggatc tactgctgcc ggatccaaat cccaggcata atgaatgatg aaaaatttaa 480

cctgaagttg gtcatcaaac caggtgagtg gacatttgca tgccatcttt atgaataaga 540

tttatctgtg gatcatatta aaggtactga ttgttctcat ctctgacttc cctaattata 600

gccctggagg agggccacta agacctaaag tttaacaggc cccattggtg atgctcagtg 660

atatttaaca ccttctctct gttttaaaac tcatgggtgt gcctgggcgt ggtggctcgc 720

gcctctggtc ccagcacttt gggaggctga ggccggtgga tcatgaggtc aggaattcga 780

gaccagcctg gccaacatgg taaaaccttg tctccactaa aaatacaaaa aattagccag 840

gcatggttac gggagcctgt aattctagct acttgggggg ctgaagcagg agaatcactt 900

gaacctggaa gtcggaggtt gcggtaagcc aagatctcgc cattgtactc cagcctggct 960

gacaagagtg aaactctgtc ccaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1012

<210> 290
<211> 179
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290

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

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
165 170 175

Thr Ile Arg

<210> 291
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
```

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 292
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

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

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 293
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 9F6 VK2 IgG1 輕鏈

<400> 293

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

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 294
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1.1 恆定結構域(抗TIM3 抗體中所用)

<400> 294

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 295
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1.3 恆定結構域(抗TIM3 抗體中所用)

<400> 295

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly
1 5

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg
1 5 10

<210> 298
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp
1 5 10

<210> 299
<211> 99
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

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

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp

<210> 300
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接體

<400> 300

Pro Val Gly Val Val
1 5

<210> 301
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 13A3 hIgG4 HC

<400> 301

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Asp 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> 302
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 13A3 hIgG4 HC (無 C-末端 K)

<400> 302

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Asp 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

<210> 303
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.5 13A3 IgG4P HC

<400> 303

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 304
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.5 13A3 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 304

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 305
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.10 13A3 (N60Q) IgG4P HC

<400> 305

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

```
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 306
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.10 13A3 (N60Q) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 306

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 307
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.11 13A3 (N60S) IgG4P HC

<400> 307

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 308
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.11 13A3 (N60S) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 308

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 309
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.12 13A3 (N60A) IgG4P HC

<400> 309

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

```
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 310
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.12 13A3 (N60A) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 310

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Ala Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 311
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.13 13A3 (D101E) IgG4P HC

<400> 311

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 312
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.13 13A3 (D101E) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 312

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 313
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.14 13A3 (P102V) IgG4P HC

<400> 313

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

```
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
            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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 314
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.14 13A3 (P102V) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 314

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Val
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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 315
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.15 13A3 (P102Y) IgG4P HC

<400> 315

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 316
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.15 13A3 (P102Y) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 316

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 317
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.16 13A3 (P102L) IgG4P HC

<400> 317

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
            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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 318
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.16 13A3 (P102L) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 318

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Leu
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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 319
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y) IgG4P HC

<400> 319

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
            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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 320
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.17 13A3 (N60Q, P102Y) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 320

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Asp Tyr
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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 321
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1za HC

<400> 321

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 322
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG1za HC (無 C-末端 K)

<400> 322

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

```
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445
```

<210> 323
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG4P HC

<400> 323

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 324
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8B9 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 324

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 325
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.8 8B9 (S61P) IgG4P HC

<400> 325

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 326
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.8 8B9 (S61P) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 326

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg His
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 327
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1za HC

<400> 327

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

```
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
    210                 215                 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
```

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 328
<211> 446
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 8C4 IgG1za HC (無 C-末端 K)

<400> 328

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175
```

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 329
<211> 367
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.6 8C4 IgG4P HC

<400> 329

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
115 120 125

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
130 135 140

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
145 150 155 160

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
165 170 175

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
180 185 190

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
195 200 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
210 215 220

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225 230 235 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
245 250 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
260 265 270

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
275 280 285

```
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    290                 295                 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305                 310                 315                 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                325                 330                 335

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            340                 345                 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        355                 360                 365
```

<210> 330
<211> 366
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.6 8C4 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 330

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile His Tyr Thr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
```

```
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Thr Asp Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        115                 120                 125

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    130                 135                 140

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
145                 150                 155                 160

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                165                 170                 175

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            180                 185                 190

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        195                 200                 205

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    210                 215                 220

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
225                 230                 235                 240

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                245                 250                 255

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            260                 265                 270

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
```

275 280 285

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
290 295 300

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
305 310 315 320

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
325 330 335

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
340 345 350

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
355 360 365

<210> 331
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1za HC

<400> 331

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

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Asn 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 Asp Glu Leu 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> 332

<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C3 IgG1za HC (無 C-末端 K)

<400> 332

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Asn 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 Asp Glu Leu 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
450

<210> 333
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.2 17C3 IgG4P HC

<400> 333

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 334
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.2 17C3 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 334

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 335
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1za HC

<400> 335

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Asn 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 Asp Glu Leu 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> 336
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG1za HC (無 C-末端 K)

<400> 336

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Asn 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 Asp Glu Leu 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
    450
```

<210> 337
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG4P HC

<400> 337

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 338
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 9F6 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 338

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

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

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

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

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Ala 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 339
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.7 9F6 (A108T) IgG4P HC

<400> 339

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 340
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.7 9F6 (A108T) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 340

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 341
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1za HC

<400> 341

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

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Asn
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 Asp Glu Leu 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> 342
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 3G4 IgG1za HC (無 C-末端 K)

<400> 342

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

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr 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 Asn
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 Asp Glu Leu 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
450

<210> 343
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.4 3G4 IgG4P HC

<400> 343

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

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

20 25 30

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

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

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

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

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

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

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly Lys
450

<210> 344
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.4 3G4 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 344

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

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

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

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

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

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

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

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly
450

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG4 HC

<400> 345

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Asp 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> 346
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 17C8 IgG4 HC (無 C-末端 K)

<400> 346

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Asp 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

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.9 17C8 IgG4P HC

<400> 347

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 348
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.9 17C8 IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 348

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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
```

<210> 349
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC

<400> 349

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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> 350
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 350

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225                 230                 235                 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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 Ser
325 330 335

Ser 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
450

<210> 351
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC

<400> 351

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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> 352
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 352

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Glu Gly Ala 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 Asn 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
    450
```

<210> 353
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E) IgG4P HC

<400> 353

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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> 354
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 TIM3.18 13A3 (N60Q, D101E) IgG4P HC (無 C-末端 K)

<400> 354

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
```

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 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 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 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

<210> 355
<211> 1362

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC

<400> 355
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 356
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.1f HC (無 C-末端 K)

<400> 356
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccaagcag catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 357
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC

<400> 357
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggtaaat ga 1362

<210> 358
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<400> 358
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 359
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) VH

<400> 359
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggatccgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 360
<211> 294
<212> PRT
<213> 馬來猴

<400> 360

Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Ser Tyr Thr Pro Ala Pro Pro Gly Asn Leu
35 40 45

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Asp Cys Ser
50 55 60

Asn Val Val Leu Arg Thr Glu Asn Arg Asp Val Asn Asp Arg Thr Ser
65 70 75 80

Gly Arg Tyr Trp Leu Lys Gly Asp Phe His Lys Gly Asp Val Ser Leu
85 90 95

Thr Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Val Tyr Cys Cys Arg
100 105 110

Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys His Asn Leu Lys Leu
115 120 125

Val Val Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Leu Gln Arg
130 135 140

Asp Leu Thr Ser Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Gly Glu His Gly
145 150 155 160

Pro Ala Glu Thr Gln Thr Pro Gly Ser Leu Pro Asp Val Asn Leu Thr
165 170 175

Gln Ile Phe Thr Leu Thr Asn Glu Leu Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile
180 185 190

Arg Thr Ala Ile Tyr Ile Ala Ala Gly Ile Ser Ala Gly Leu Ala Leu
195 200 205

Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys
210 215 220

Glu Lys Thr Gln Asn Leu Ser Leu Ile Ser Leu Ala Asn Ile Pro Pro
225 230 235 240

Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn
245 250 255

Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asp Val Tyr Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu
260 265 270

Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Gly Gln Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly
275 280 285

Cys Arg Phe Ala Met Pro
290

<210> 361
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽 (TIM3.2-TIM3.18)

<400> 361

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 362
<211> 51
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽 (TIM3.2-TIM3.18 HC)

<400> 362
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc a 51

<210> 363
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 信號肽 (TIM3.2-TIM3.18 LC)

<400> 363
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc c 51

<210> 364
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 13A3 (N60Q, D101E) VH

<400> 364

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu Pro
100 105 110

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

<210> 365
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 13A3 HC Fab 6x His

<400> 365

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Gly Gly His His His His His His
225 230

<210> 366
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 13A3 (N60Q, D101E) HC Fab 6x His

<400> 366

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Arg
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu 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 Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Gly Gly His His His His His His

225 230

<210> 367
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367

Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu
1 5 10

<210> 368
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368

Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys
1 5 10 15

Leu

<210> 369
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369

Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys
1 5 10 15

Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu
20

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370

Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr
1 5 10

<210> 371
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371

Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val
1 5 10 15

Ser Leu

<210> 372
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 372

Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu
1 5 10 15

Lys Leu

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373

Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

<210> 374
<211> 1359
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> TIM3.18 (13A3) IgG1.3f (T168C)

<400> 374
cagctgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagaagtt actactgggg ctggattcgc 120

cagcccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gttcacctac 180

taccaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgttg acacgtccaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattattg tgcgacaggg 300

gggccctacg gtgactacgc ccactggttc gaaccctggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagcc 720

gaaggggccc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacgc agaagagcct ctccctgtcc ccgggttga 1359

<210> 375
<211> 410
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hTIM3-mFc

<400> 375

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

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe Thr Ala Ala Phe Pro
115 120 125

Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala Glu Thr Gln Thr Leu
130 135 140

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile Ser Thr Leu Ala Asn
145 150 155 160

```
Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu Arg Asp Ser Gly Ala
                165                 170                 175

Thr Ile Arg Ile Gly Ala Ser Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
            180                 185                 190

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        195                 200                 205

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
    210                 215                 220

Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
225                 230                 235                 240

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
                245                 250                 255

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
            260                 265                 270

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
        275                 280                 285

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
    290                 295                 300

Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
                325                 330                 335

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
            340                 345                 350
```

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
355 360 365

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
370 375 380

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
385 390 395 400

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
405 410

<210> 376
<211> 154
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> cynoTIM3-MycHisAvi

<400> 376

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

Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp
20 25 30

Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45

Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60

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

Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95

Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110

Ser Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Gln Lys Leu Ile Ser
115 120 125

Glu Glu Asp Leu Gly His His His His His His Gly Leu Asn Asp Ile
130 135 140

Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
145 150

<210> 377
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> hTIM3_IgV

<400> 377

His His His His His His Ser Ala Ala Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly
1 5 10 15

Pro Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr
20 25 30

Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val
35 40 45

Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val
50 55 60

Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp
65 70 75 80

Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn
85 90 95

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

Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro
115 120 125

Ala

<210> 378
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號肽之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC

<220>
<221> SIGNAL
<222> (1)..(17)

<400> 378

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1 5 10 15

Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
20 25 30

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
35 40 45

Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
85 90 95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu
115 120 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 379
<211> 469
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號肽之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<220>
<221> SIGNAL
<222> (1)..(17)

<400> 379

```
Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu
1               5                  10                  15

Ala Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
            20                  25                  30

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
        35                  40                  45

Arg Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Phe Thr Tyr Tyr Gln Pro
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln
                85                  90                  95

Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
            100                 105                 110

Tyr Cys Ala Thr Gly Gly Pro Tyr Gly Asp Tyr Ala His Trp Phe Glu
        115                 120                 125

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    130                 135                 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160
```

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly
465

<210> 380
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號肽之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC

<220>
<221> sig_peptide
<222> (1)..(51)

<400> 380
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 381
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號肽之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (無 C-末端 K)

<220>
<221> sig_peptide
<222> (1)..(51)

<400> 381
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggatccg ccagcccccа 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccт 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 382
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號序列之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (T168C)

<220>
<221> sig_peptide
<222> (1)..(51)

<400> 382
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagcccccа 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccт 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcaggggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa tga 1413

<210> 383
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號序列之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) IgG1.3f HC (T168C) (無 C-末端 K)

<220>
<221> sig_peptide
<222> (1)..(51)

<400> 383
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccggga gagcgctcgc acagctgcag 60

ctgcaggagt cgggcccagg actggtgaag ccttcggaga ccctgtccct cacctgcact 120

gtctctggtg gctccatcag cagtagaagt tactactggg gctggattcg ccagccccca 180

gggaaggggc tggagtggat tgggagtatc tattatagtg ggttcaccta ctaccaaccg 240

tccctcaaga gtcgagtcac catatccgtt gacacgtcca agaaccagtt ctccctgaag 300

ctgagctctg tgaccgccgc agacacggct gtgtattatt gtgcgacagg ggggccctac 360

ggtgactacg cccactggtt cgaaccctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 420

gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgaaggggcc 780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggttga 1410

<210> 384
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號序列之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) LC

<220>
<221> SIGNAL
<222> (1)..(17)

<400> 384

Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ala Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
20 25 30

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
35 40 45

Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
50 55 60

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

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
85 90 95

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
100 105 110

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
115 120 125

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
130 135 140

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
165 170 175

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
180 185 190

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
195 200 205

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
210 215 220

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 385
<211> 699
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 具有信號序列之TIM3.18 (13A3) (N60Q, D101E) LC

<220>
<221> sig_peptide
<222> (1)..(51)

<400> 385
atgagggctt ggatcttctt tctgctctgc ctggccgggc gcgccttggc cgaaattgtg 60

ttgacgcagt ctccaggcac cctgtctttg tctccagggg aaagagccac cctctcctgc 120

agggccagtc agagtgttag cagcagctac ttagcctggt accagcagaa acctggccag 180

gctcccaggc tcctcatcta tggtgcatcc agcagggcca ctggcatccc agacaggttc 240

agtggcagtg ggtctgggac agacttcact ctcaccatca gcagactgga gcctgaagat 300

tttgcagtgt attactgtca gcagtatggt agctcaccga tcaccttcgg ccaagggaca 360

cgactggaga ttaaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 420

gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 480

gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 540

gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 600

aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 660

tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgttag 699

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離抗體(例如，人類抗體)或其抗原結合部分，其結合至人類含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (TIM3)且展現以下性質：

(a) 結合至可溶性人類TIM3；

(b) 結合至膜結合之人類TIM3；

(c) 誘導或增強T細胞活化；及視情況：

(d) 結合至可溶性食蟹猴TIM3；及

(e) 結合至膜結合食蟹猴TIM3。

【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體刺激抗腫瘤免疫反應。

【請求項3】

如請求項1或2之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體刺激抗原特異性T細胞反應。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體增加表現TIM3之T細胞中之IFN-γ產生。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體增加T細胞增殖。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體不結

合至Fc受體，或其中該抗體欠缺效應物功能。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體以如藉由Biacore量測之10 nM或更小之K_D結合至可溶性人類TIM3。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體以如藉由Biacore量測之100 nM或更小之K_D結合至可溶性食蟹猴TIM3。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係拮抗劑抗體，其抑制藉由TIM3之陰性細胞(例如，T細胞)信號傳導。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體以如藉由流式細胞術量測之0.1 μg/mL或1 μg/mL或更小之EC_{50}結合至膜結合之人類TIM3。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體以如藉由Scatchard分析量測之1 nM或更小之K_D結合至膜結合之人類TIM3。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體以如藉由流式細胞術量測之1 μg/mL或更小之EC_{50}結合至膜結合之食蟹猴TIM3，或其中該抗體以如藉由Scatchard分析量測之1 nM或更小之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中該重鏈CDR3包含選自由以下組成之群之胺基酸序列：SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59、SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127、SEQ ID NO: 128或SEQ ID NO: 129。

【請求項14】

如請求項13之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR1包含X1、X2、X3、X4、Y、X5及X6，且其中X1係S或不存在，X2係R或不存在，X3係S、R或D，X4係Y或H，X5係W或M，且X6係G、N、S或H。

【請求項15】

如請求項13或14之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR1包含X1、Y、Y、M及X2，且其中X1係S或D，且X2係H或S。

【請求項16】

如請求項13或14之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR1包含R、X1、Y、W及X2，且其中X1係H或Y，且X2係N或S。

【請求項17】

如請求項13至16中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR2包含X1、I、X2、X3、X4、G、X5、X6、X7、X8、Y、X9、X10、X11、X12、X13及X14，且其中X1係S、Y、I或F，X2係Y、H、N或S，X3係Y、P、G、T或S，X4係S、T、R或G，X5係F、S或D，X6係S、T或I，X7係I或不存在，X8係Y、N或I，X9係N、Q、S或A，X10係P、S、Q或D，X11係S或K，X12係L、F或V，X13係K或Q，且X14係S

或G。

【請求項18】

如請求項13至17中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR2包含Y、I、H、Y、X1、G、S、T、N、Y、N、X2、S、L、K及S，且其中X1係S或T，且X2係S或P。

【請求項19】

如請求項13至17中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR2包含F、I、S、X1、X2、G、S、X3、I、Y、Y、A、D、S、V、K及G，且其中X1係G、T或S，X2係G或S，且X3係T或I。

【請求項20】

如請求項13至17中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR2包含I、I、N、P、R、G、D、S、I、I、Y、A、Q、K、F、Q及G。

【請求項21】

如請求項13至20中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 64或SEQ ID NO: 65。

【請求項22】

如請求項13至21中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 66或SEQ ID NO: 67。

【請求項23】

如請求項13至22中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70或SEQ ID NO: 71。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中

(a) 該重鏈CDR1選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 41、SEQ ID NO: 42；SEQ ID NO: 43；SEQ ID NO: 44；及SEQ ID NO: 45；

(b) 該重鏈CDR2選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 46、SEQ ID NO: 47；SEQ ID NO: 48；SEQ ID NO: 49；SEQ ID NO: 50；SEQ ID NO: 51；SEQ ID NO: 52；SEQ ID NO: 122；SEQ ID NO: 123；SEQ ID NO: 124及SEQ ID NO: 125；

(c) 該重鏈CDR3選自由以下組成之群：SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54；SEQ ID NO: 55；SEQ ID NO: 56；SEQ ID NO: 57；SEQ ID NO: 58；SEQ ID NO: 59；SEQ ID NO: 126；SEQ ID NO: 127；SEQ ID NO:128及SEQ ID NO: 129；

(d) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 64或SEQ ID NO: 65；

(e) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 66或SEQ ID NO: 67；且

(f) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70或SEQ ID NO: 71。

【請求項25】

一種經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且包含：

(a1) 重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、53，且輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a2) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、53，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a3) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、123、53，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a4) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、124、53，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a5) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、126，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a6) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、127，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a7) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、128，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a8) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、46、129，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(a9) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、128，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID

NO: 64、66、68；

(a10) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 41、122、126，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、68；

(b1) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、47、54，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(b2) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 42、125、54，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(c) 分別包含SEQ ID NO: 43、48及55之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(d) 分別包含SEQ ID NO: 44、49及56之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(e) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(f) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及71之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(g1) 分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及

CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 65、67及70之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(g2) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、71；

(g3) 該重鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 45、50、57，且該輕鏈可變區CDR1、CDR2及CDR3分別包含SEQ ID NO: 64、66、69；

(h) 分別包含SEQ ID NO: 45、51及58之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列；

(i) 分別包含SEQ ID NO: 45、52及59之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項26】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 41、46及53之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項27】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 42、47及54之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項28】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 43、48及55之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項29】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 44、49及56之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項30】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項31】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及71之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項32】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 45、50及57之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 65、67及70之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項33】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 45、51及58之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及68之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項34】

如請求項25之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含分別包含SEQ ID NO: 45、52及59之重鏈CDR1、CDR2及CDR3序列、及/或分別包含SEQ ID NO: 64、66及69之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3序列。

【請求項35】

一種經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且包含重鏈及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 34、35、36、37、38、39、40、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121及364組成之群之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列。

【請求項36】

一種經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3且包含重鏈及輕鏈可變區，其中該輕鏈可變區包含與選自由SEQ ID NO: 60、61、62及63組成之群之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列。

【請求項37】

一種經分離抗體或其抗原結合部分，其結合至人類TIM3並與包含VH及VL之參考抗體交叉競爭結合至人類TIM3，其中該VH及該VL選自由以下組成之群：

(a) 包含SEQ ID NO: 34中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(b) 包含SEQ ID NO: 35中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(c) 包含SEQ ID NO: 36中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(d) 包含SEQ ID NO: 37中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(e) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(f) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 62中所述之胺基酸序列之VL；

(g) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(h) 包含SEQ ID NO: 39中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(i) 包含SEQ ID NO: 40中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(j) 分別包含SEQ ID NO: 121中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(k) 分別包含SEQ ID NO: 120中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(l) 分別包含SEQ ID NO: 112中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(m) 分別包含SEQ ID NO: 113中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ

ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(n) 分別包含SEQ ID NO: 114中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(o) 分別包含SEQ ID NO: 115中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(p) 分別包含SEQ ID NO: 116中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(q) 分別包含SEQ ID NO: 117中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(r) 分別包含SEQ ID NO: 118中所述之胺基酸序列之VH及包含60中所述之胺基酸序列之VL；

(s) 分別包含SEQ ID NO: 119中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；及

(t) 分別包含SEQ ID NO: 364中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項38】

如請求項37之抗體或其抗原結合部分，其在與該參考抗體相同之表位結合至TIM3，如藉由例如本文提供之一或多種方法所測定。

【請求項39】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包含選自由以下組成之群之VH及VL：

(a) 包含SEQ ID NO: 34中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(b) 包含SEQ ID NO: 35中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(c) 包含SEQ ID NO: 36中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(d) 包含SEQ ID NO: 37中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(e) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(f) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 62中所述之胺基酸序列之VL；

(g) 包含SEQ ID NO: 38中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(h) 包含SEQ ID NO: 39中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(i) 包含SEQ ID NO: 40中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(j) 分別包含SEQ ID NO: 121中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 63中所述之胺基酸序列之VL；

(k) 分別包含SEQ ID NO: 120中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL；

(l) 分別包含SEQ ID NO: 112中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(m) 分別包含SEQ ID NO: 113中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ

ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(n) 分別包含SEQ ID NO: 114中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(o) 分別包含SEQ ID NO: 115中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(p) 分別包含SEQ ID NO: 116中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(q) 分別包含SEQ ID NO: 117中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(r) 分別包含SEQ ID NO: 118中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；

(s) 分別包含SEQ ID NO: 119中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL；及

(t) 分別包含SEQ ID NO: 364中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項40】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含選自由SEQ ID NO: 34、SEQ ID NO: 112、SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114、SEQ ID NO: 115、SEQ ID NO: 116、SEQ ID NO: 117、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 119及SEQ ID NO: 364組成之群之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項41】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含SEQ ID NO:

35或SEQ ID NO: 120中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項42】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含SEQ ID NO: 36中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項43】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含SEQ ID NO: 37中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項44】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含SEQ ID NO: 38或SEQ ID NO: 121中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 63或SEQ ID NO: 62中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項45】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含SEQ ID NO: 39中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 60中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項46】

如請求項37或38之抗體或其抗原結合部分，其包括包含SEQ ID NO: 40中所述之胺基酸序列之VH及包含SEQ ID NO: 61中所述之胺基酸序列之VL。

【請求項47】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其變體。

【請求項48】

如請求項47之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係IgG1抗體。

【請求項49】

如請求項47之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含無效應物之IgG1 Fc。

【請求項50】

如請求項49之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分包括包含以下突變之無效應物之IgG1 Fc：L234A、L235E、G237A及視情況A330S及P331S。

【請求項51】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合部分，其包括包含選自由SEQ ID NO: 263-266組成之群之胺基酸序列之重鏈恆定區。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分係人類或人類化抗體。

【請求項53】

如請求項1至52中任一項之抗體，其中該抗體包含：

(a1) 分別包含SEQ ID NO: 301 (或302)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a2) 分別包含SEQ ID NO: 1 (或8)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a3) 分別包含SEQ ID NO: 15 (或22)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a4) 分別包含SEQ ID NO: 303 (或304)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a5) 分別包含SEQ ID NO: 72 (或82)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a6) 分別包含SEQ ID NO: 92 (或102)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a7) 分別包含SEQ ID NO: 305 (或306)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a8) 分別包含SEQ ID NO: 73 (或83)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a9) 分別包含SEQ ID NO: 93 (或103)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a10) 分別包含SEQ ID NO: 307 (或308)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a11) 分別包含SEQ ID NO: 74 (或84)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a12) 分別包含SEQ ID NO: 94 (或104)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a13) 分別包含SEQ ID NO: 309 (或310)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a14) 分別包含SEQ ID NO: 75 (或85)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a15) 分別包含SEQ ID NO: 95 (或105)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a16) 分別包含SEQ ID NO: 311 (或312)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a17) 分別包含SEQ ID NO: 76 (或86)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a18) 分別包含SEQ ID NO: 96 (或106)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a19) 分別包含SEQ ID NO: 313 (或314)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a20) 分別包含SEQ ID NO: 77 (或87)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a21) 分別包含SEQ ID NO: 97 (或107)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a22) 分別包含SEQ ID NO: 315 (或316)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a23) 分別包含SEQ ID NO: 78 (或88)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a24) 分別包含SEQ ID NO: 98 (或108)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a25) 分別包含SEQ ID NO: 317 (或318)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a26) 分別包含SEQ ID NO: 79 (或89)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a27) 分別包含SEQ ID NO: 99 (或109)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a28) 分別包含SEQ ID NO: 319 (或320)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a29) 分別包含SEQ ID NO: 349 (或350)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a30) 分別包含SEQ ID NO: 351 (或352)及29之重鏈及輕鏈序列；

(a31) 分別包含SEQ ID NO: 353 (或354)及29之重鏈及輕鏈序列；

(b1) 分別包含SEQ ID NO: 321 (或322)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b2) 分別包含SEQ ID NO: 2 (或9)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b3) 分別包含SEQ ID NO: 16 (或23)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b4) 分別包含SEQ ID NO: 323 (或324)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b5) 分別包含SEQ ID NO: 80 (或90)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b6) 分別包含SEQ ID NO: 100 (或110)及30之重鏈及輕鏈序列；

(b7) 分別包含SEQ ID NO: 325 (或326)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c1) 分別包含SEQ ID NO: 327 (或328)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c2) 分別包含SEQ ID NO: 3 (或10)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c3) 分別包含SEQ ID NO: 17 (或24)及30之重鏈及輕鏈序列；

(c4) 分別包含SEQ ID NO: 329 (或330)及30之重鏈及輕鏈序列；

(d1) 分別包含SEQ ID NO: 331 (或332)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d2) 分別包含SEQ ID NO: 4 (或11)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d3) 分別包含SEQ ID NO: 18 (或25)及29之重鏈及輕鏈序列；

(d4) 分別包含SEQ ID NO: 333 (或334)及29之重鏈及輕鏈序列；

(e1.1) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及32之重鏈及輕鏈序列；

(e1.2) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e1.3) 分別包含SEQ ID NO: 335 (或336)及31之重鏈及輕鏈序列；

(e2) 分別包含SEQ ID NO: 5 (或12)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e3) 分別包含SEQ ID NO: 19 (或26)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e4) 分別包含SEQ ID NO: 337 (或338)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e5) 分別包含SEQ ID NO: 81 (或91)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e6) 分別包含SEQ ID NO: 101 (或111)及33之重鏈及輕鏈序列；

(e7) 分別包含SEQ ID NO: 339 (或340)及33之重鏈及輕鏈序列；

(f1) 分別包含SEQ ID NO: 341 (或342)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f2) 分別包含SEQ ID NO: 6 (或13)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f3) 分別包含SEQ ID NO: 20 (或27)及29之重鏈及輕鏈序列；

(f4) 分別包含SEQ ID NO: 343 (或344)及29之重鏈及輕鏈序列；

(g1) 分別包含SEQ ID NO: 345 (或346)及29之重鏈及輕鏈序列；

(g2) 分別包含SEQ ID NO: 7 (或43)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g3) 分別包含SEQ ID NO: 21 (或28)及30之重鏈及輕鏈序列；

(g4) 分別包含SEQ ID NO: 347 (或348)及30之重鏈及輕鏈序列；

其中該抗體特異性結合至人類TIM3。

【請求項54】

如請求項1至53中任一項之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體或其抗原結合部分具有以下性質中之一或多者：

(1) 以如(例如)藉由Biacore量測之(例如) 10 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之KD結合至可溶性人類TIM3；

(2) 以如(例如)藉由Biacore量測之(例如) 100 nM或更小(例如，0.01 nM至100 nM)之KD結合至可溶性食蟹猴TIM3；

(3) 以如(例如)藉由流式細胞術量測之(例如) 1 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至1 ug/mL)之EC50結合至膜結合之人類TIM3；

(4) 以如(例如)藉由Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之人類TIM3；

(5) 以如(例如)藉由流式細胞術量測之(例如) 20 ug/mL或更小(例如，0.01 ug/mL至20 ug/mL)之EC50結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(6) 以如(例如)藉由Scatchard分析量測之(例如) 1 nM或更小(例如，0.01 nM至10 nM)之K_D結合至膜結合之食蟹猴TIM3；

(7) 誘導或增強T細胞活化(例如，藉由阻斷或降低TIM3之抑制效應)，如藉由以下所證明：(i) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)中經增加之IFN-γ產生及/或(ii) 表現TIM3之T細胞(例如，Th1細胞或TIL)之經增強增殖；

(8) 在混合淋巴球反應(mixed lymphocyte reaction；MLR)分析中刺激T細胞增殖；

(9) 抑制磷酯醯絲胺酸與TIM3之結合，如(例如)藉由PS-hTIM3 「串聯」阻斷分析所量測；

(10) 在結合至細胞上之TIM3時，並不內化或下調細胞表面TIM3；

(11) 結合至人類TIM3細胞外結構域(SEQ ID NO: 290)之以下區中之一者：(a) CPVFECG (SEQ ID NO: 296)；(b) RIQIPGIMND (SEQ ID NO: 298)；(c) CPVFECG及RIQIPGIMND (分別SEQ ID NO: 296及298)；及(d) WTSRYWLNGDFR (SEQ ID NO: 297)；

(12) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸L48、C58、P59、V60、F61、E62、C63、G64、W78、S80、R81、W83、L84、G86、D87、R89、D104、R111、Q113、G116、M118及D120 (如SEQ ID NO: 286中所編號(圖20))中之一或多者

經另一胺基酸取代；

(13) 與包含13A3、3G4、17C3、17C8、9F6、8B9、8C4、或TIM3.7、TIM3.8、TIM3.10、TIM3.11、TIM3.12、TIM3.13、TIM3.14、TIM3.15、TIM3.16、TIM3.17及TIM3.18中之任一者之VH及VL結構域之抗體在一個方向或兩個方向上競爭結合至人類TIM3；

(14) 結合至人類TIM3區^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)及^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)，如藉由HDX-MS所測定；

(15) 具有與人類TIM3之下列至少5個、10個、15個、20個或全部胺基酸相互作用之該等重鏈及/或輕鏈可變區：P50、V51、C52、P59、V60、F61、E62、C63、G64、N65、V66、V67、L68、R69、D71、E72、D74、R111、Q113、G116、I117、M118、D120及視情況T70及/或I112，如藉由X射線結晶學(例如，實例中所述；根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))所測定；及/或

(16) (a) 相對於與野生型人類TIM3之結合，與人類TIM3之結合降低，其中胺基酸C58、P59、F61、E62、C63、R111、D120及視情況D104及Q113 (根據SEQ ID NO: 286編號(圖20))中之1、2、3、4、5、6、7、8或9者經另一胺基酸取代；(b) 結合至^{49}VPVCWGKGACPVFE^{62} (SEQ ID NO: 367)、^{111}RIQIPGIMNDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 368)及^{119}NDEKFNLKL^{127} (SEQ ID NO: 373)，如藉由如實例中所述之HDX-MS所測定；及/或(c)與13A3或TIM3.18.IgG1.3競爭結合至人類TIM3或交叉阻斷該結合。

【請求項55】

一種雙特異性分子，其包含連接至具有第二結合特異性之分子之如前述請求項中任一項之抗體。

【請求項56】

一種核酸，其編碼如請求項1至54中任一項之抗體或其抗原結合部分之重鏈及/或輕鏈可變區。

【請求項57】

一種表現載體，其包含如請求項56之核酸。

【請求項58】

一種細胞，其經如請求項57之表現載體轉化。

【請求項59】

一種免疫偶聯物，其包含連接至試劑之如請求項1至54中任一項之抗體。

【請求項60】

一種組合物，其包含如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物以及載劑。

【請求項61】

一種套組，其包含如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、或雙特異性分子或免疫偶聯物以及使用說明書。

【請求項62】

一種製備抗TIM3抗體或其抗原結合部分之方法，其包含在如請求項58之細胞中表現該抗體或其抗原結合部分及自該細胞分離該抗體或其抗原結合部分。

【請求項63】

一種刺激抗原特異性T細胞反應之方法，其包含使該T細胞與如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物接觸，使得刺激抗原特異性T細胞反應。

【請求項64】

一種活化或共刺激效應物T細胞之方法，其包含使效應物T細胞與如請求項1至55及59中任一項之抗TIM3抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物及CD3接觸，其中活化或共刺激該效應物T細胞。

【請求項65】

一種增加T細胞中IFN-γ產生之方法，其包含使該T細胞與有效量之如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物接觸。

【請求項66】

一種增加T細胞增殖之方法，其包含使該細胞與有效量之如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物接觸。

【請求項67】

一種增加個體之T細胞中IFN-γ產生之方法，其包含投與有效量之如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，以增加自該等T細胞之IFN-γ產生。

【請求項68】

一種刺激個體之TIL活性之方法，其包含向個體投與治療有效量之如請求項1至54中任一項之抗TIM3抗體。

【請求項69】

一種刺激個體之免疫反應之方法，其包含向該個體投與如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，使得刺激該個體之免疫反應。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中該個體患有腫瘤，且對抗該腫瘤之免疫反應係經刺激。

【請求項71】

一種抑制個體中腫瘤生長或減小腫瘤大小之方法，其包含向該個體投與如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，使得抑制該個體中該腫瘤之生長。

【請求項72】

一種治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至55及59中任一項之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫偶聯物，以治療該癌症。

【請求項73】

如請求項72之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：膀胱癌、乳癌、子宮/子宮頸癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、食道癌、胃腸癌、胰臟癌、結腸直腸癌、結腸癌、腎癌、頭頸癌、肺癌、胃癌、生殖細胞癌、骨癌、肝癌、甲狀腺癌、皮膚癌、中樞神經系統之贅瘤、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤及病毒相關癌症。

【請求項74】

如請求項72或73之方法，其中該癌症係轉移性癌症、難治性癌症或復發性癌症。

【請求項75】

如請求項67至74中任一項之方法，其進一步包含投與一或多種額外治療劑。

【請求項76】

如請求項75之方法，其中該額外療法係抗PD-1抗體、抗LAG-3抗體、抗CTLA-4抗體、抗GITR抗體或抗PD-L1抗體。

【請求項77】

一種檢測試樣中含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (TIM3)之存在之方法，其包含使該試樣與如請求項1至54中任一項之抗體或其抗原結合部分在容許在該抗體或其抗原結合部分與TIM3之間形成複合物之條件下接觸，及檢測複合物之形成。

[(發明]圖式)]

抗TIM-3 13A3 VH

V 區段 : 4-39

D 區段 : 4-17

J 區段 : JH5b

```
                Q   L   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1       CAG CTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                                CDR1
                L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   S   R   S   Y
52      CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGA AGT TAC

                Y   W   G   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G
103     TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG

                CDR2
                S   I   Y   Y   S   G   F   T   Y   Y   N   P   S   L   K   S   R
154     AGT ATC TAT TAT AGT GGG TTC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA

                V   T   I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S
205     GTC ACC ATA TCC GTT GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC

                                                            CDR3
                S   V   T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   G   G   P
256     TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG ACA GGG GGG CCC

                Y   G   D   Y   A   H   W   F   D   P   W   G   Q   G   T   L   V
307     TAC GGT GAC TAC GCC CAC TGG TTC GAC CCC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC

                T   V   S   S
358     ACC GTC TCC TCA
```

[(圖 1A)]

抗 TIM-3 13A3 VK1

V 區段 ：A27

J 區段 ：JK5

```
                E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                    CDR1
                R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

                A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

            CDR2
                A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

                G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                            CDR3
                V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

                T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

（圖 1B）

13A3 NT VH1
ATGAAGCACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCGGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGCTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGT
AGAAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGT
GGGTTCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTTGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCC
CTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGACAGGGGGGCCCTACGGTGACTAC
GCCCCACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

13A3 AA VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYS
GFTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAHWFDPWGQGTLVTVSS

13A3 NT VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

13A3 AA VK1
MFTPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTRLEIK

(圖 1C)

抗 TIM-3 8B9 VH1

V 區段 : 4-59

D 區段 : 4-17

J 區段 : JH6b

```
                Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1       CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                            CDR1
                L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   H   Y   W
52      CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT CAC TAC TGG

                                                                    CDR2
                N   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103     AAC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

                H   Y   S   G   S   T   N   Y   N   S   S   L   K   S   R   V   T
154     CAT TAC AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAT TCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

                I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205     ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                        CDR3
                T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   T   G   Y   Y
256     ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT ACT GGG TAC TAC

                G   M   D   I   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307     GGT ATG GAC ATC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

(圖 2A)

抗 TIM-3 8B9 VK1 (hk　　)

V　區段　：A27

J　區段：JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                CDR1
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

          CDR2
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                        CDR3
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG

          T   K   V   E   I   K
307       ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

(同 2B)

8B9 NT VH1
ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT
CACTACTGGAACTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACAGTGGAAGC
ACCAACTACAATTCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG
CTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATACTGGGTACTACGGTATGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8B9 AA VH1
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGS
TNYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSS

8B9 NT VK1
ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGACCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAC
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCACTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGG
CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

8B9 AA VK1
METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

(圖 2C)

抗 TIM-3 8C4 VHH

V 區段 : 4-59

D 區段 : 4-17

J 區段 : JH6b

```
          Q   V   Q   L   Q   E   S   G   P   G   L   V   K   P   S   E   T
1         CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC

                                                          CDR1
          L   S   L   T   C   T   V   S   G   G   S   I   S   R   Y   Y   W
52        CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGT CGT TAC TAC TGG

                                                              CDR2
          S   W   I   R   Q   P   P   G   K   G   L   E   W   I   G   Y   I
103       AGC TGG ATC CGG CAG CCC CCA GGG AAG GGA CTG GAG TGG ATT GGG TAT ATC

          H   Y   T   G   S   T   N   Y   N   P   S   L   K   S   R   V   T
154       CAT TAC ACT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCC TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC

          I   S   V   D   T   S   K   N   Q   F   S   L   K   L   S   S   V
205       ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG

                                                      CDR3
          T   A   A   D   T   A   V   Y   Y   C   A   T   D   T   G   Y
256       ACC GCA GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG ACA GAT ACG GGC TAC

          Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V   T   V   S   S
307       TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA
```

(圖 3A)

抗 TIM-3 8C4 VK1

V 區段 ：A27

J 區段 ：JK4

```
                E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                        CDR1
                R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

                A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

                    CDR2
                A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

                G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                            CDR3
                V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

                T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

（圖 3B）

8C4_NT_VH1

ATGAAACATCTGTGGTTCTTCCTTCTCCTGGTGGCAGCTCCCACATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAGCTGCAGGAG
TCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTCGT
TACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCCATTACACTGGGAGC
ACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG
CTGAGCTCTGTGACCGCAGCCGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACAGATACCGGCTACTACGGTATGGACGTC
TGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

8C4_AA_VH1

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGS
TNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATDTGYYGMDVWGQGTTVTVSS

8C4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCACTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAA

8C4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVHTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

（圖 3C）

抗 TIM-3 I7C3 VHH

V 區段：1-46

D 區段：3-10

J 區段：JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   Q   S   G   A   E   V   K   K   P   G   A   S
1         CAG GTG CAG TTG GTG CAG TCT GGG GCT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA

                                                          CDR1
          V   K   V   S   C   K   A   S   G   Y   T   F   T   S   Y   Y   M
52        GTG AAG GTC TCC TGC AAG GCA TCT GGA TAC ACT TTC ACC AGC TAC TAT ATG

                                                              CDR2
          H   W   V   R   Q   A   P   G   Q   G   L   E   W   M   G   I   I
103       CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGG CTT GAG TGG ATG GGA ATA ATC

          N   P   R   G   D   S   I   I   Y   A   Q   K   F   Q   G   R   V
154       AAC CCT AGG GGT GAT AGC ATA ATC TAC GCA CAG AAG TTC CAG GGC AGA GTC

          T   M   T   R   D   T   S   T   S   T   V   Y   M   E   L   S   S
205       ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG GAG CTG AGC AGC

                                                          CDR3
          L   R   S   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   F   Y   G
256       CTG AGA TCT GAG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT TTC TAT GGT

          S   G   N   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307       TCG GGA AAC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

(圖 4A)

抗 TIM-3 17C3 VK1

V 區段：A27

J 區段：JK5

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                    CDR1
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

              CDR2
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                            CDR3
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

          T   R   L   E   I   K
307       ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

【圖 4B】

17C3_NT_VH1

ATGGACTGGACCTGGAGGGTCTTCTGCTTGCTGGCTGTAGCTCCAGGTGCTCACTCCCAGGTGCAGTTGGTGCAG
TCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACTTTCACCAGC
TACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGGGGTGAT
AGCATAATCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATG
GAGCTGAGCAGCCTCAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTCTATGGTTCGGGAAACTAC
TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C3_AA_VH1

MDWTWRVFCLLAVAPGAHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGD
STTYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNYYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C3_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

17C3_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPITFGQGTRLEIK

(圖 4C)

抗TIM-3 9F6 VH

V 區段：3-11

D 區段：6-19

J 區段：JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                          CDR1
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

                                                              CDR2
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          S   G   G   G   S   T   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT GGT GGT GGT AGT ACC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   F   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                          CDR3
          L   R   V   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GTC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGC TAT AGC

          S   G   W   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   A   V
307       AGT GGC TGG TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC GCG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

(圖 5A)

抗 TIM-3 9F6 VK1

V 區段：L18

J 區段：JK1

```
          A   I   Q   L   T   Q   S   P   S   S   L   S   A   S   V   G   D
1         GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

                                    CDR1
          R   V   T   I   T   C   R   A   S   Q   G   I   S   S   A   L   A
52        AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

                                                                CDR2
          W   Y   Q   Q   K   P   G   K   A   P   K   L   L   I   Y   D   A
103       TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

          S   S   L   E   S   G   V   P   S   R   F   S   G   S   G   S   G
154       TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

          T   D   F   T   L   T   I   S   S   L   Q   P   E   D   F   A   T
205       ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

                        CDR3
          Y   Y   C   Q   Q   F   N   S   Y   P   R   T   F   G   Q   G   T
256       TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

          K   V   E   I   K
307       AAG GTG GAA ATC AAA
```

(圖 5B)

抗TIM-3 9F6 VK2

V 區段：A27

J 區段：JK4

```
          E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1         GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                  CDR1
          R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52        AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

          A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103       GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

              CDR2
          A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154       GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

          G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205       GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                          CDR3
          V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   L   T   F   G   G   G   T
256       GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

          K   V   E   I   K
307       AAG GTG GAG ATC AAA
```

(圖 5C)

抗 TIM-3 9F6 VK3

V 區段 ：A27

J 區段 ：JK4

```
                E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGC GAA

                                        CDR1
                R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

                A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

                    CDR2
                A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

                G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                            CDR3
                V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

                T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

(圖 5D)

9F6 NT VH1

TGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAGT
CTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACT
ACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTGGTGGTGGTAGTA
CCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCGCTGTTTCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGCTATAGCAGTGGCTGGTACT
ACTACGGTATGGACGTCTGGGCCAAGGGACCGCGGTCACCGTCTCCTCA

9F6 AA VH1

MEFGLSWVFLVAILKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGS
TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVTVSS

9F6 NT VK1

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAGATGTGCCATCCAG
TTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGC
ATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGT
TTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAG
GTGGAAATCAAA

9F6 AA VK1

MDMRVPAQLLGLLLLWFPGARCAIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASS
LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK

9F6 NT VK2

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG
ATCAAA

9F6 AA VK2

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

9F6 NT VK3

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTCACTTTCGG
CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

9F6 AA VK3

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

(圖 5E)

抗 TIM-3 3G4 VHH

V 區段：3-11

D 區段：6-13

J 區段：JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                        CDR1
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

                                                            CDR2
          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

          S   T   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT ACT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                        CDR3
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   E   G   Y   S
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAA GGG TAT AGC

          S   S   W   S   Y   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T
307       AGC AGC TGG TCC TAC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG

          V   T   V   S   S
358       GTC ACC GTC TCC TCA
```

(圖 6A)

抗 TIM-3 3G4 VK1

V 區段 ：A27

J 區段 ：JK5

```
                E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                    CDR1
                R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

                A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

                CDR2
                A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

                G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                            CDR3
                V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   I   T   F   G   Q   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG ATC ACC TTC GGC CAA GGG

                T   R   L   E   I   K
307     ACA CGA CTG GAG ATT AAA
```

（圖 6B）

3G4_NT_VH1

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGCTTTTTCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGAC
TACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATTCATTAGTACTAGTGGTAGT
ATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCCAGAGAAGGCTATAGCAGCAGCTGGTCC
TACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

3G4_AA_VH1

MEFGLSWVFLVAIIKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGS
TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGYSSSWSYYYGMDVWGQGTTVTVSS

3G4_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGCAAAGACCCACCCTCTCCTGCAGGCCCAGTCAGACTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAC
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG
GAGATTAAA

3G4_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTRLEIK

(圖 6C)

抗 TIM-3 17C8 VHH

V 區段 : 3-11

D 區段 : 6-19

J 區段 : JH6b

```
          Q   V   Q   L   V   E   S   G   G   G   L   V   K   P   G   G   S
1         CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTC AAG CCT GGA GGG TCC

                                                          CDR1
          L   R   L   S   C   A   A   S   G   F   T   F   S   D   Y   Y   M
52        CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT GAC TAC TAC ATG

          S   W   I   R   Q   A   P   G   K   G   L   E   W   V   S   F   I
103       AGC TGG ATC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTT TCA TTC ATT

                  CDR2
          S   S   S   G   S   I   I   Y   Y   A   D   S   V   K   G   R   F
154       AGT AGT AGT GGT AGT ATC ATA TAC TAC GCA GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

          T   I   S   R   D   N   A   K   N   S   L   Y   L   Q   M   N   S
205       ACC ATC TCC AGG GAC AAC GCC AAG AAC TCA CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

                                                          CDR3
          L   R   A   E   D   T   A   V   Y   Y   C   A   R   D   G   Y   S
256       CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GAT GGG TAT AGC

          S   G   W   F   Y   Y   G   M   D   V   W   G   Q   G   T   T   V
307       AGT GGC TGG GAG TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC

          T   V   S   S
358       ACC GTC TCC TCA
```

(圖 7A)

抗 TIM-3 17C8 VK1

V 區段：A27

J 區段：JK4

```
                E   I   V   L   T   Q   S   P   G   T   L   S   L   S   P   G   E
1       GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

                                        CDR1
                R   A   T   L   S   C   R   A   S   Q   S   V   S   S   S   Y   L
52      AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

                A   W   Y   Q   Q   K   P   G   Q   A   P   R   L   L   I   Y   G
103     GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

                    CDR2
                A   S   S   R   A   T   G   I   P   D   R   F   S   G   S   G   S
154     GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

                G   T   D   F   T   L   T   I   S   R   L   E   P   E   D   F   A
205     GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

                                CDR3
                V   Y   Y   C   Q   Q   Y   G   S   S   P   L   T   F   G   G   G
256     GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

                T   K   V   E   I   K
307     ACC AAG GTG GAG ATC AAA
```

（圖 7B）

17C8_NT_VH

ATGGACTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCCTTGTTGCTATTATAAAAGGTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGAC
TACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGCTTTCATTCATTAGTAGTAGTGGTAGT
ATCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTG
CAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGGAG
TACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

17C8_AA_VH

MEFGLSWVFLVALLKGVQCQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGS
TIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWEYYGMDVWGQGTTVTVSS

17C8_NT_VK1

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAGATACCACCGGAGAAATTGTGTTGACG
CAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGCAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC
AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG
GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAG
CCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCCCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTG
GAGATCAAA

17C8_AA_VK1

METPAQLLFLLLLWLPDTTGEIVTTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR
ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK

(圖 7C)

重鏈可變區之序列比對

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	
1.3A3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWCWIRQPPGKGLEWIGSLYYSGST				59
8B9	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGST				57
8C4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIHYTGST				57
1.7C3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPRGDST				58
9F6	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTI				58
3G4	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISTSGSTI				58
1.7C8	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISSSGSTI				58
	*:** :** : **. :: :*. :** ::	: *	*:**.**:****;.	* *	

	CDR2	FR3	CDR3	
1.3A3	YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAT----GG--PYGDYAIWFDP			112
8B9	NYNSSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD---TG--YYG-----MDL			106
8C4	NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATD---TG--YYG-----MDV			106
1.7C3	IYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDFYGSGNY-YYG-----MDV			112
9F6	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWY-YYG-----MDV			112
3G4	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYSSSWSYYYG-----MDV			113
1.7C8	YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYSSGWF-YYG-----MDV			112
	* , ; ,* : ; * , : , , ; ; : ,* ; ********* , ** ;*			

	FR4	
1.3A3	WGQGTLVTVSS	123
8B9	WGQGTTVTVSS	117
8C4	WGQGTTVTVSS	117
1.7C3	WGQGTTVTVSS	123
9F6	WGQGTAVTVSS	123
3G4	WGQGTTVTVSS	124
1.7C8	WGQGTTVTVSS	123
	***** *****	

(圖 8A)

VH區序列命名

	SEQ ID NO:								
	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VH變體				
1.3A3.	34	41	46	53	1.12 (N60Q) 1.17 (P102Y)	1.13 (N60S) 1.18 (P102L)	1.14 (N60A) 1.19 (N60Q, P102Y)	1.15 (D101E) 364 (N60Q, D101E)	1.16 (P102V)
8B9.	35	42	47	54	120 (S61P)				
8C4.	36	43	48	55					
1.7C3.	37	44	49	56					
9F6.	38	45	50	57	121 (A108T)				
3G4.	39	45	51	58					
1.7C8.	40	45	52	59					

(圖 8B)

輕鏈可變區之序列比對

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	
1.3A3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
1.7C3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
3G4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
8B9	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
8C4	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
9F6_VK3	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
1.7C8	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
9F6_VK2	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				60
9F6_VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSA·LAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVP				59
	* ***** ; ** * *;*.*; ;***** ; **; ********** ; ** ; **** .*** ;*;*				

	FR3	CDR3	FR4	
1.3A3	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTRLEIK			108
1.7C3	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTRLEIK			108
3G4	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGQGTRLEIK			108
8B9	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK			108
8C4	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK			108
9F6_VK3	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK			108
1.7C8	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK			108
9F6_VK2	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS·LTFGGGTKVEIK			107
9F6_VK1	SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK			107
	.********** * ;***** .*****	.* ***	** ; ***	

【圖 9A】

輕鏈序列命名

	SEQ ID NO:			
	VL	CDR1	CDR2	CDR3
1.3A3	60	64	66	68
8B9	61	64	66	69
8C4	61	64	66	69
1.7C3	60	64	66	68
9F6 (VK1)	62	65	67	70
9F6 (VK2)	63	64	66	71
9F6 (VK3)	61	64	66	69
3G4	60	64	66	68
1.7C8	61	64	66	69

【圖 9B】

13A3.IgG1.3f 及變體之重鏈之序列比對

```
TEM3 , 5        QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 11       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 12       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 13       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 10       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 18       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 14       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 16       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 15       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
TEM3 , 17       QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSRSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGETY
                ************************************************************

TEM3 , 5        YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDPWGQGTLVT
TEM3 , 11       YSPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDPWGQGTLVT
TEM3 , 12       YAPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDPWGQGTLVT
TEM3 , 13       YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFEPWGQGTLVT
TEM3 , 10       YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDPWGQGTLVT
TEM3 , 18       YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFEPWGQGTLVT
TEM3 , 14       YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDVWGQGTLVT
TEM3 , 16       YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDIWGQGTLVT
TEM3 , 15       YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDYWGQGTLVT
TEM3 , 17       YQPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCATGGPYGDYAIWFDYWGQGTLVT
                * ************************************************* ********

TEM3 , 5        VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 11       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 12       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 13       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 10       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 18       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 14       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 16       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 15       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TEM3 , 17       VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                ************************************************************

TEM3 , 5        QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 11       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 12       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 13       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 10       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 18       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 14       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 16       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 15       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TEM3 , 17       QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                ************************************************************

TEM3 , 5        EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 11       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 12       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 13       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 10       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 18       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 14       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 16       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 15       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TEM3 , 17       EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                ************************************************************
```

(圖 10)

```
TIM3.5          QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.11         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.12         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.13         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.10         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.18         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.14         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.16         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.15         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.17         QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                ************************************************************

TIM3.5          REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.11         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.12         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.13         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.10         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.18         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.14         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.16         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.15         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.17         REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                ************************************************************

TIM3.5            SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.11           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.12           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.13           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.10           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.18           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.14           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.16           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.15           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.17           SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                  ************************************
```

(圖 10)(續)

9F6.IgG1.3f及變體(A108T)之重鏈之序列比對

```
9F6                 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
TIM3.7              QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSFISGGGSTIYY
                    ************************************************************

9F6                 ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTAVT
TIM3.7              ADSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRVEDTAVYYCARDGYSSGWYYYGMDVWGQGTTVT
                    ************************************************************

9F6                 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
TIM3.7              VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
                    ************************************************************

9F6                 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
TIM3.7              QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
                    ************************************************************

9F6                 EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
TIM3.7              EGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
                    ************************************************************

9F6                 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
TIM3.7              QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
                    ************************************************************

9F6                 REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
TIM3.7              REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
                    ************************************************************

9F6                 SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.7              SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                    **********************************
```

(圖 11)

8B9.1gG1.3f及變體(S61P)之重鏈之序列比對

```
8B9                 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
TIM3.8              QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISRHYWNWIRQPPGKGLEWIGYIHYSGSTNYN
                    ************************************************************

8B9                 PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
TIM3.8              PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDTGYYGMDIWGQGTTVTVSSAST
                    ************************************************************

8B9                 KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
TIM3.8              KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
                    ************************************************************

8B9                 SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
TIM3.8              SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSV
                    ************************************************************

8B9                 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
TIM3.8              FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
                    ************************************************************

8B9                 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
TIM3.8              RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
                    ************************************************************

8B9                 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
TIM3.8              NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
                    ************************************************************

8B9                 NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
TIM3.8              NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
                    ***************************
```

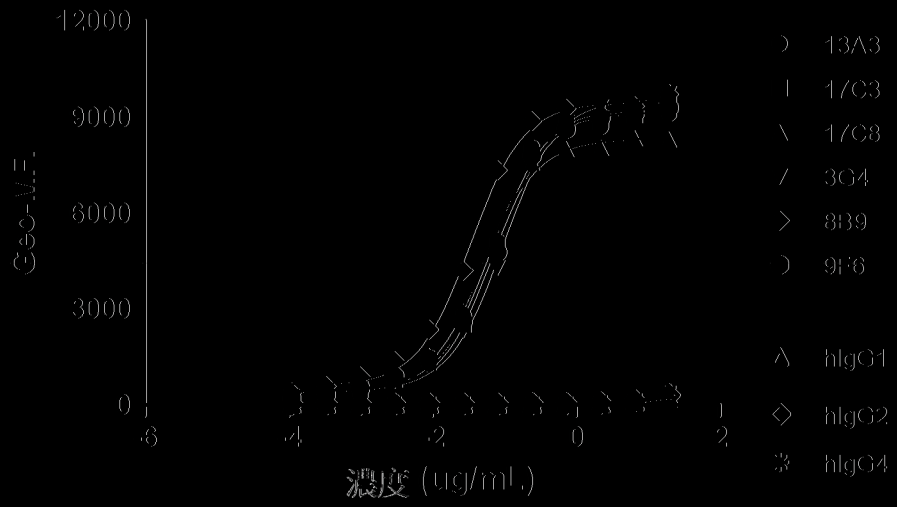
(圖 12)

抗体*	重鎖可変領域	重鎖						軽鎖						
			VH				HC配列			VL				LC配列
		HC	VH	CDR1	CDR2	CDR3		LC	VL	VL	CDR1	CDR2	CDR3	
13A3	-	301, 302	34	41	46	58	h.gG4	29	VK1	60	64	66	68	hκ
-	T.V3.5-.gG1.1f 13A3-.gG1.1f	1, 8*					.gG1.1f							
	13A3-.gG1.3f	15,22					.gG1.3f							
	13A3-.gG4.P	303, 304					.gG4.							
	T.V3.10-.gG1.1f (13A3 VH-N60Q)	72, 82	112		122		.gG1.1f							
	T.V3.10-.gG1.3f	92, 102					.gG1.3f							
	T.V3.10-.gG4.P	305, 306					.gG4.P							
	T.V3.11-.gG1.1f (13A3 VH-N60S)	78, 88	113		123		.gG1.1f							
	T.V3.11-.gG1.3f	98, 108					.gG1.3f							
	T.V3.11-.gG4.P	307, 308					.gG4.P							
	T.V3.12-.gG1.1f (13A3 VH-N60A)	74, 84	114		124		.gG1.1f							
	T.V3.12-.gG1.3f	94, 104					.gG1.3f							
	T.V3.12-.gG4.P	309, 310					.gG4.P							
	T.V3.13-.gG1.1f (13A3 VH-D101E)	75, 85	115		46	126	.gG1.1f							
	T.V3.13-.gG1.3f	95, 105					.gG1.3f							
	T.V3.13-.gG4.P	311, 312					.gG4.P							
	T.V3.14-.gG1.1 (13A3 VH-P102V)	76, 86	116			127	.gG1.1f							
	T.V3.14-.gG1.3f	96, 106					.gG1.3f							
	T.V3.14-.gG4.P	313, 314					.gG4.P							
	T.V3.15-.gG1.1f (13A3 VH-P102Y)	77, 87	117			128	.gG1.1f							
	T.V3.15-.gG1.3f	97, 107					.gG1.3f							
	T.V3.15-.gG4.P	315, 316					.gG4.P							
	T.V3.16-.gG1.1f (13A3 VH-P102L)	78, 88	118			129	.gG1.1f							
	T.V3.16-.gG1.3f	98, 108					.gG1.3f							

【表 13】

2022年10月1日
2022年10月1日 修正有効ページ 101
特許業務法人 ユニアス国際特許事務所 弁理士 [illegible]
1111029383

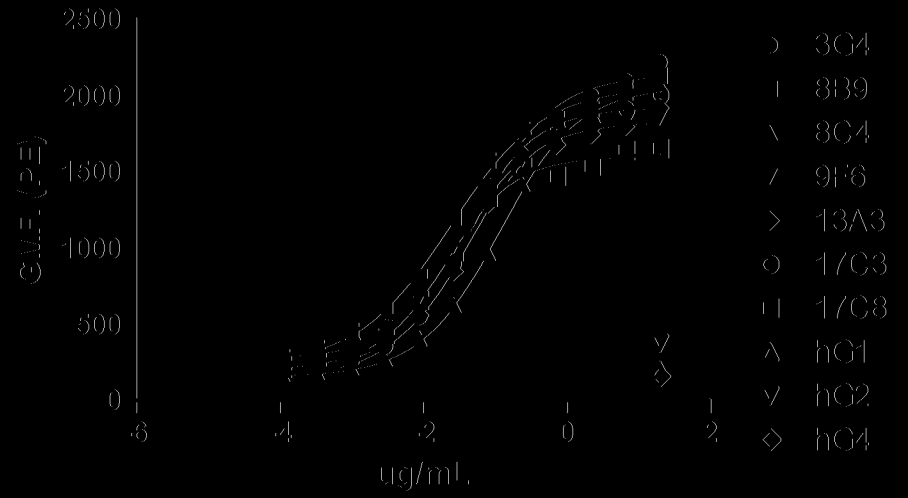
TIM-3 抗體與 CHO 表現TIM3 轉染物之結合



	EC50
13A3	0.06358
17C3	0.07208
17C8	0.05160
3G4	0.09602
8B9	0.03371
9F6	0.07401
hIgG1	39740
hIgG2	42256
hIgG4	29319

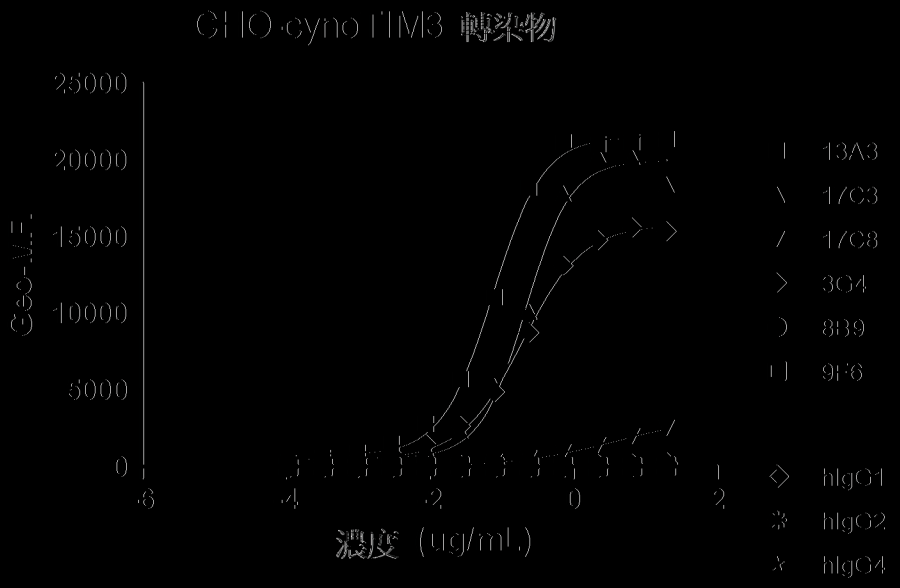
〔圖 14A〕

TIM-3與活化人類T細胞之結合



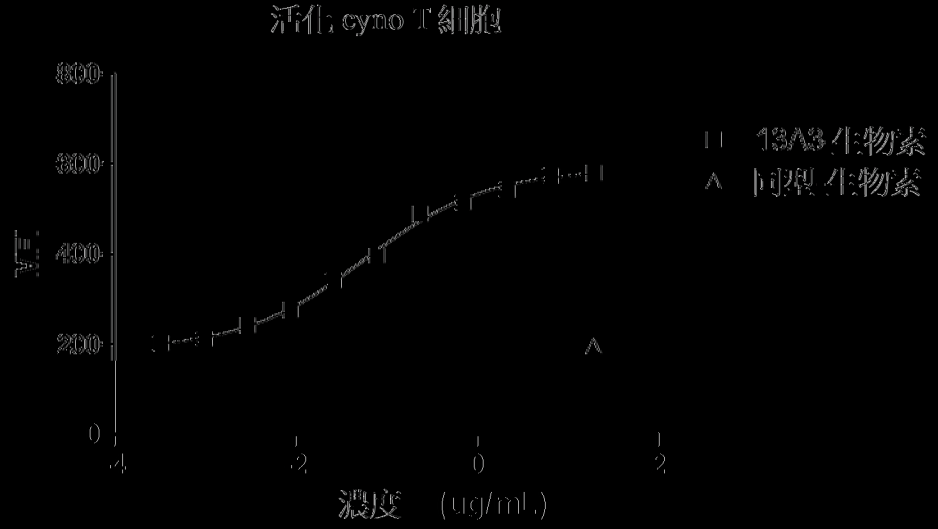
	EC50
3G4	0.05043
8B9	0.02392
8C4	0.1149
9F6	0.02660
13A3	0.04274
17C3	0.03621
17C8	0.02083

[圖 14B]



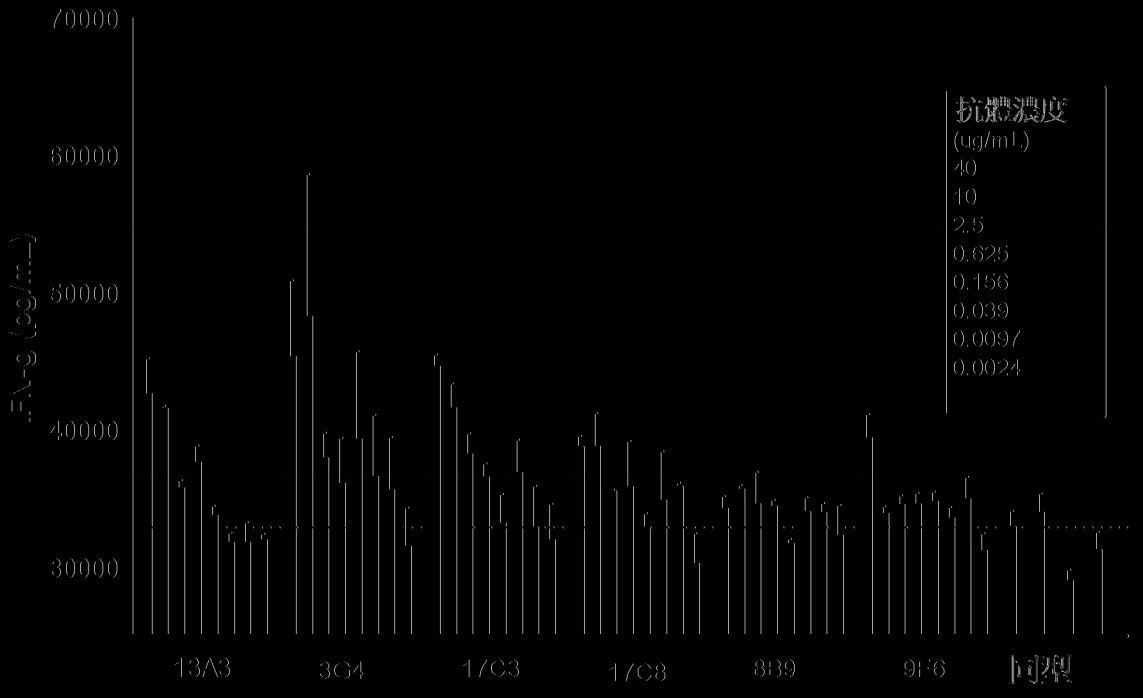
	EC50
13A3	0.07486
17C3	0.2159
17C8	4.709
3G4	0.1952
8B9	約2.532
9F6	約7.465
hIgG1	75731
hIgG2	44504
hIgG4	54134

（圖 15A）

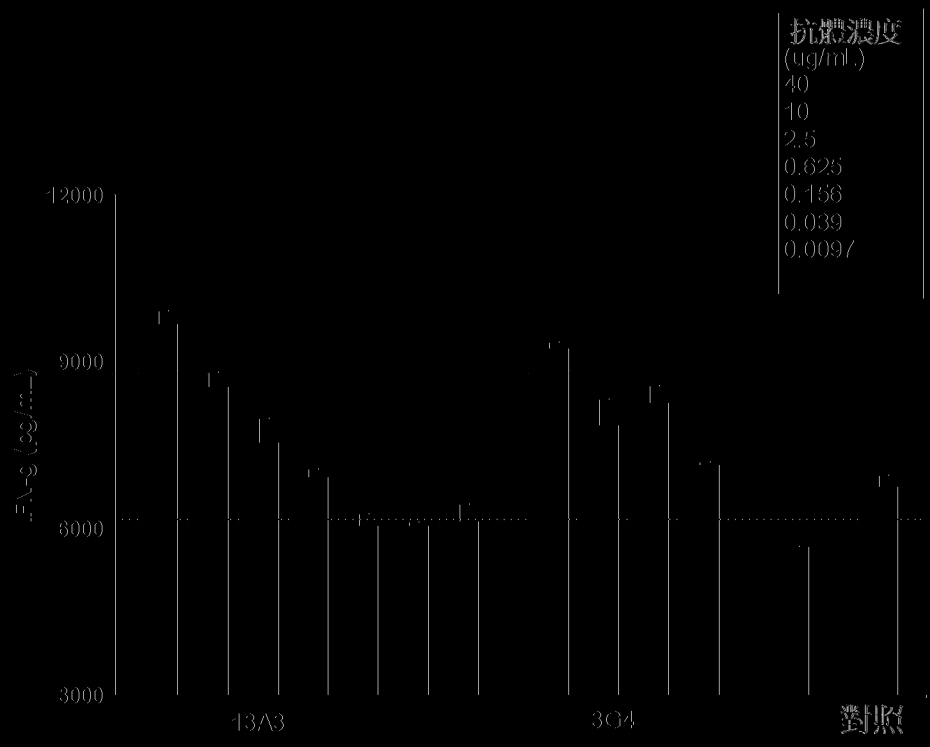


	13A3生物素
EC50	0.06018

[圖 15B]


70000
60000
50000
40000
30000
抗體濃度
(ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
0.0024
13A3
3G4
1/C3
1/C8
8B9
9F6
時程

(圖 16)


抗體濃度
(ug/mL)
40
10
2.5
0.625
0.156
0.039
0.0097
12000
9000
6000
3000
IFN-γ (pg/mL)
13A3
3G4
對照

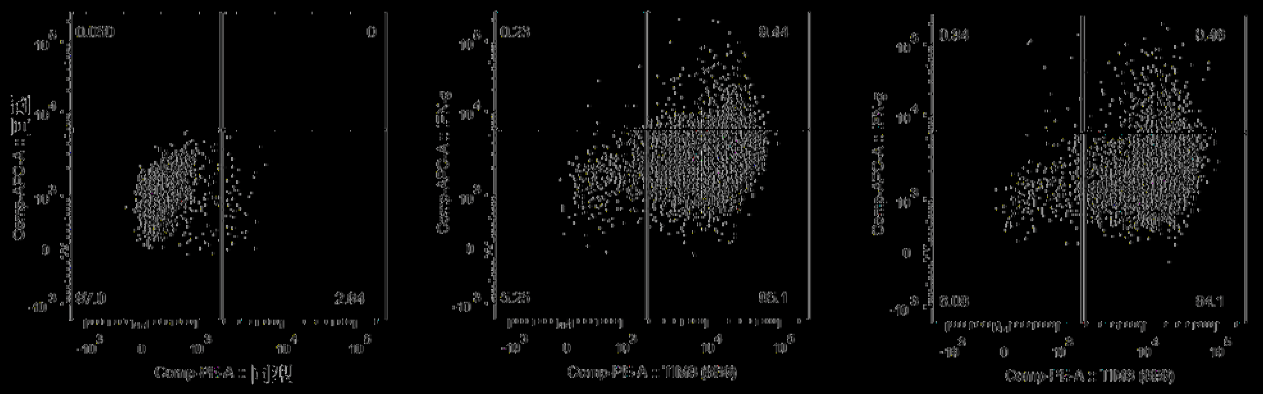
(圖 17A)

抗體處理

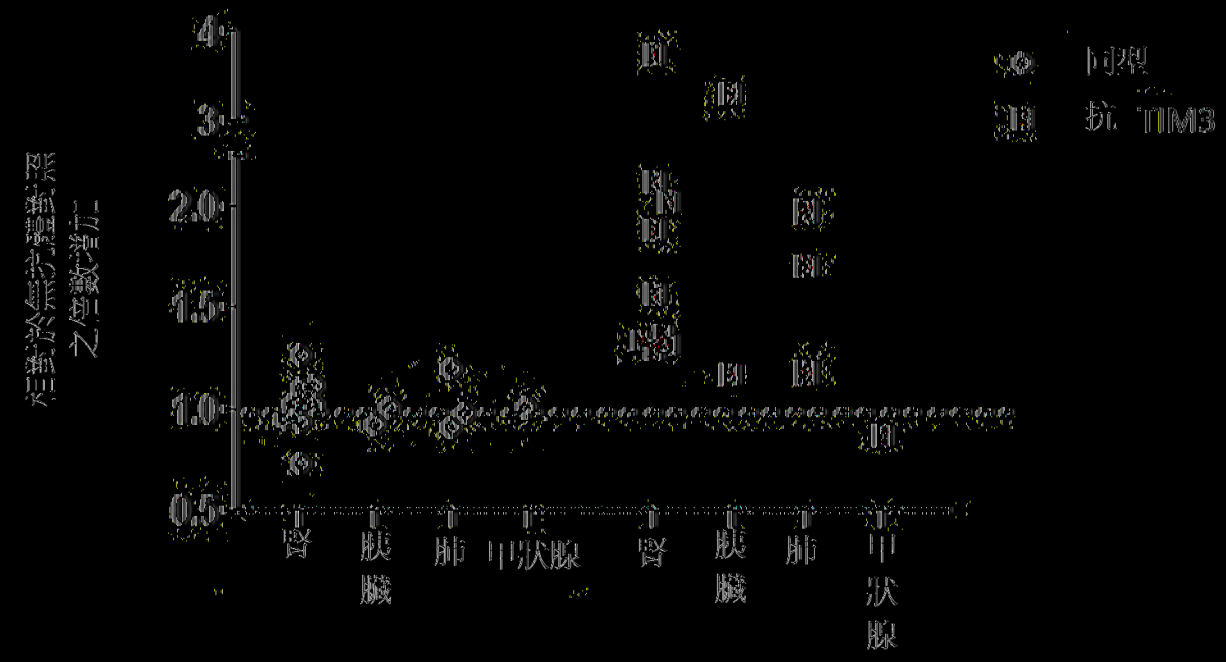
同型染色

KLH-2F5-G4p

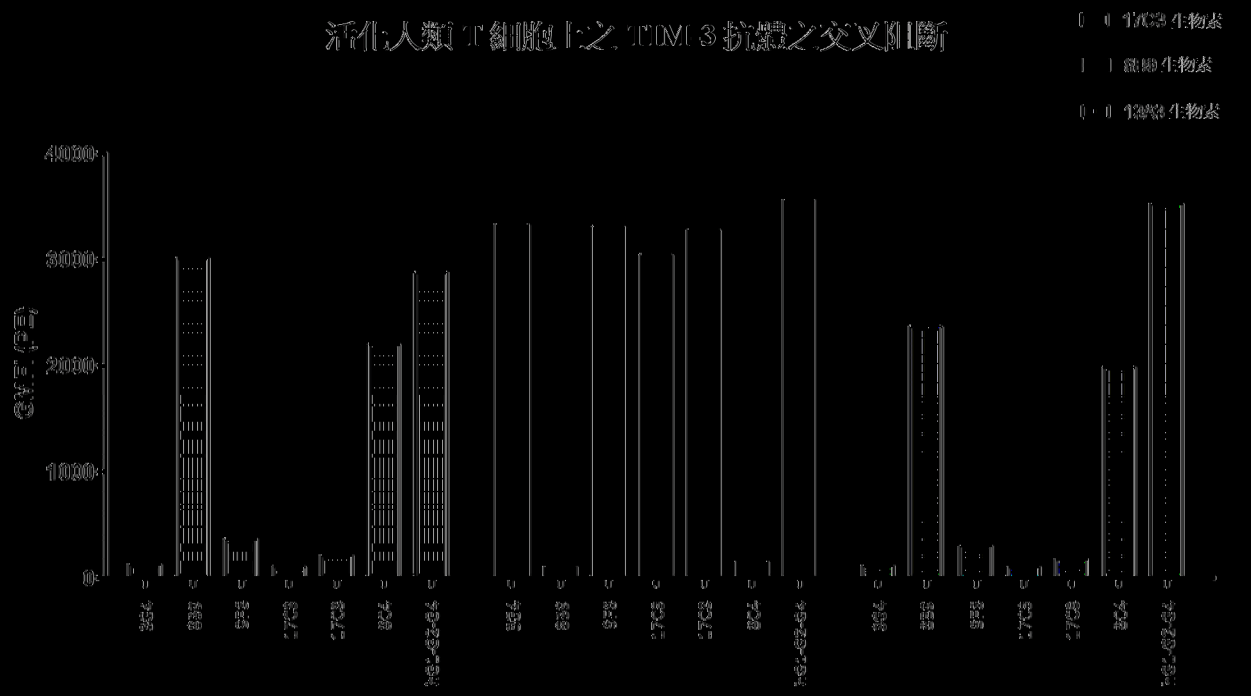
抗 TIM3: 3G4



(圖 17B)


4
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
腎
膀胱
肺
甲狀腺
腎
膀胱
肺
甲狀腺
對照組
抗TIM3
相對於無治療之倍數

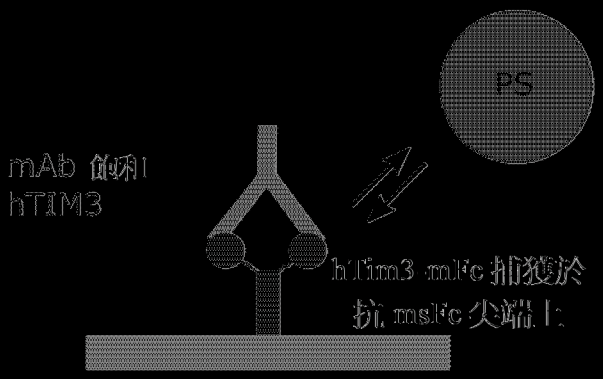
(圖 18)


活化人類T細胞上之TIM-3抗體之交叉阻斷
40000
30000
20000
10000
0
MFI

(圖 19)

圖 20

| | | |



(圖 21A)

Octet HTX，25°C，PBS 中 7.4，具有 1mg/mL BSA，1nM hTIM3-ECD-mFc 裝載，共 hTIM3 抗體結合，結合以解離之傳感器圖。

【圖 2.3】

編號	名稱	數量	單位	備註
A1	螺絲	4	個	
A2	墊片	4	個	
A3	支架	1	組	
A4	蓋板	1	片	
A5	電線	2	條	

編號	名稱	數量	單位	備註
A1	螺絲	4	個	
A2	墊片	4	個	
A3	支架	1	組	
A4	蓋板	1	片	
A5	電線	2	條	

抗 TIM3 抗體之功能活性之概述

純系	結合分析(EC50 nM)				T 細胞分析	TIL 分析	PS TIM3 阻斷
	人類 T 細胞(nM)	Cyno T 細胞(nM)	CHO-huTIM (nM)	CHO-cynoTIM3 (nM)			
13A3 (IgG4)	0.27	0.4	0.4	0.47	N/A	劑量依賴	是
3G4 (IgG2)	0.3	無 C	0.67	1.3	劑量依賴	劑量依賴	是
1.7C3 (IgG1)	0.24	無 C	0.47	1.4	劑量依賴	劑量依賴	是
1.7C8 (IgG1)	0.13	無 C	0.33	無 C	劑量依賴	劑量依賴	是
9F6 (IgG1)	0.13	無 C	0.47	無 C	弱	無活性	是
8B9 (IgG4)	0.13	無 C	0.2	無 C	弱	無活性	是
8C4 (IgG1)	0.73	無 C	N/A	無 C	弱	無活性	是

(圖 22)

由 SEQ ID NO 代表之序列之說明

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
1	13A3	IgG1.1f HC	胺基酸
2	8B9	IgG1.1f HC	胺基酸
3	8C4	IgG1.1f HC	胺基酸
4	1.7C3	IgG1.1f HC	胺基酸
5	9F6	IgG1.1f HC	胺基酸
6	3G4	IgG1.1f HC	胺基酸
7	1.7C8	IgG1.1f HC	胺基酸
8	13A3	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
9	8B9	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
10	8C4	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
11	1.7C3	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
12	9F6	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
13	3G4	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
14	1.7C8	IgG1.1f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
15	13A3	IgG1.3f HC	胺基酸
16	8B9	IgG1.3f HC	胺基酸
17	8C4	IgG1.3f HC	胺基酸
18	1.7C3	IgG1.3f HC	胺基酸
19	9F6	IgG1.3f HC	胺基酸
20	3G4	IgG1.3f HC	胺基酸
21	1.7C8	IgG1.3f HC	胺基酸
22	13A3	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
23	8B9	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
24	8C4	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
25	1.7C3	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
26	9F6	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
27	3G4	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
28	1.7C8	IgG1.3f HC(無 C 末端 K)	胺基酸
29	13A3, 1.7C3, 3G4	LC	胺基酸
30	8B9, 8C4, 1.7C8	LC	胺基酸
31	9F6 (VK3)	LC	胺基酸
32	9F6 (VK1)	LC	胺基酸
33	9F6 (VK2)	LC	胺基酸
34	13A3	VH	胺基酸
35	8B9	VH	胺基酸

(同 23)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
36	8C4	VH	胺基酸
37	1/C3	VH	胺基酸
38	9F6	VH	胺基酸
39	3G4	VH	胺基酸
40	1/C8	VH	胺基酸
	13A3，包括以下 13A3 變體：N60Q；N60S；N60A；D101E；P102V；P102Y；P102L；N60Q 及 P102Y；N60Q 及 D101E		
41		CDR1 (VH)	胺基酸
	8B9，包括 8B9 (S61P)變體		
42		CDR1 (VH)	胺基酸
43	8C4	CDR1 (VH)	胺基酸
44	1/C3	CDR1 (VH)	胺基酸
45	9F6，包括 9F6 (A108T)變體；3G4；1/C8 13A3，包括以下 13A3 變體：D101E；P102V；P102Y 及 P102L	CDR1 (VH)	胺基酸
46		CDR2 (VH)	胺基酸
47	8B9	CDR2 (VH)	胺基酸
48	8C4	CDR2 (VH)	胺基酸
49	1/C3	CDR2 (VH)	胺基酸
50	9F6，包括 9F6 (A108T)變體	CDR2 (VH)	胺基酸
51	3G4	CDR2 (VH)	胺基酸
52	1/C8	CDR2 (VH)	胺基酸
	13A3，包括以下 13A3 變體：N60Q、N60S、N60A		
53		CDR3 (VH)	胺基酸
	8B9，包括 8B9 (S61P)變體		
54		CDR3 (VH)	胺基酸
55	8C4	CDR3 (VH)	胺基酸
56	1/C3	CDR3 (VH)	胺基酸
57	9F6，包括 9F6 (A108T)變體	CDR3 (VH)	胺基酸
58	3G4	CDR3 (VH)	胺基酸

（同 23）(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
59	1.7C8	CDR3 (VH)	胺基酸
60	13A3, 1.7C3, 3G4	VL	胺基酸
61	8B9, 8C4, 1.7C8 , 9F6 (VK3)	VL	胺基酸
62	9F6 (VK1)	VL	胺基酸
63	9F6 (VK2)	VL	胺基酸
64	13A3, 8B9, 8C4, 1.7C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 1.7C8	CDR1 (VL)	胺基酸
65	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	胺基酸
66	13A3, 8B9, 8C4, 1.7C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 1.7C8	CDR2 (VL)	胺基酸
67	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	胺基酸
68	13A3, 1.7C3, 3G4	CDR3 (VL)	胺基酸
69	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 1.7C8	CDR3 (VL)	胺基酸
70	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	胺基酸
71	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	胺基酸
72	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	胺基酸
73	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	胺基酸
74	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	胺基酸
75	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	胺基酸
76	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	胺基酸
77	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	胺基酸
78	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	胺基酸
79	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	胺基酸
349	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	胺基酸
80	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC	胺基酸
81	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC	胺基酸
82	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
83	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
84	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
85	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
86	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
87	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
88	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
89	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
350	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸

(圖 23) (續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
90	8B9 (S61P)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
91	9F6 (A108T)	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
92	L3A3 (N60Q)	IgG1.3f HC	胺基酸
93	L3A3 (N60S)	IgG1.3f HC	胺基酸
94	L3A3 (N60A)	IgG1.3f HC	胺基酸
95	L3A3 (D101E)	IgG1.3f HC	胺基酸
96	L3A3 (P102V)	IgG1.3f HC	胺基酸
97	L3A3 (P102Y)	IgG1.3f HC	胺基酸
98	L3A3 (P102L)	IgG1.3f HC	胺基酸
99	L3A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC	胺基酸
351	L3A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC	胺基酸
100	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC	胺基酸
101	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC	胺基酸
102	L3A3 (N60Q)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
103	L3A3 (N60S)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
104	L3A3 (N60A)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
105	L3A3 (D101E)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
106	L3A3 (P102V)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
107	L3A3 (P102Y)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
108	L3A3 (P102L)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
109	L3A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
352	L3A3 (N60Q, D101E)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
110	8B9 (S61P)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
111	9F6 (A108T)	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	胺基酸
112	L3A3 (N60Q)	VH	胺基酸
113	L3A3 (N60S)	VH	胺基酸
114	L3A3 (N60A)	VH	胺基酸
115	L3A3 (D101E)	VH	胺基酸
116	L3A3 (P102V)	VH	胺基酸
117	L3A3 (P102Y)	VH	胺基酸
118	L3A3 (P102L)	VH	胺基酸
119	L3A3 (N60Q, P102Y)	VH	胺基酸
364	L3A3 (N60Q, D101E)	VH	胺基酸
120	8B9 (S61P)	VH	胺基酸
121	9F6 (A108T)	VH	胺基酸

（同 23）(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
122	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	胺基酸
123	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	胺基酸
124	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	胺基酸
125	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	胺基酸
126	13A3 (D101E); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	胺基酸
127	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	胺基酸
128	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y)	CDR3 (VH)	胺基酸
129	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	胺基酸
130	所有抗體	HC 恆定區序列域 (IgG1.1f)	胺基酸
131	所有抗體	HC 恆定區序列域 (IgG1.1f) (無 C 末端 K)	胺基酸
132	所有抗體	HC 恆定區序列域 (IgG1.3f)	胺基酸
133	所有抗體	HC 恆定區序列域 (IgG1.3f) (無 C 末端 K)	胺基酸
134	13A3	IgG1.1f HC	核苷酸
135	8B9	IgG1.1f HC	核苷酸
136	8C4	IgG1.1f HC	核苷酸
137	1/C3	IgG1.1f HC	核苷酸
138	9F6	IgG1.1f HC	核苷酸
139	3G4	IgG1.1f HC	核苷酸
140	1/C8	IgG1.1f HC	核苷酸
141	13A3	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
142	8B9	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
143	8C4	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
144	1/C3	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
145	9F6	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
146	3G4	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
147	1/C8	IgG1.1f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
148	13A3	IgG1.3f HC	核苷酸
149	8B9	IgG1.3f HC	核苷酸
150	8C4	IgG1.3f HC	核苷酸
151	1/C3	IgG1.3f HC	核苷酸
152	9F6	IgG1.3f HC	核苷酸
153	3G4	IgG1.3f HC	核苷酸
154	1/C8	IgG1.3f HC	核苷酸
155	13A3	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
156	8B9	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸

「圖 23」(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
157	8C4	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
158	1.7C3	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
159	9F6	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
160	3G4	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
161	1.7C8	IgG1.3f HC (無 C 末端 K)	核苷酸
162	13A3, 1.7C3, 3G4	LC	核苷酸
163	8B9, 8C4, 1.7C8	LC	核苷酸
164	9F6 (VK3)	LC	核苷酸
165	9F6 (VK1)	LC	核苷酸
166	9F6 (VK2)	LC	核苷酸
167	13A3	VH	核苷酸
168	8B9	VH	核苷酸
169	8C4	VH	核苷酸
170	1.7C3	VH	核苷酸
171	9F6	VH	核苷酸
172	3G4	VH	核苷酸
173	1.7C8	VH	核苷酸
174	13A3，包括以下 13A3 變體：N60Q；N60S；N60A；D101E；P102V；P102Y；P102L；N60Q 及 P102Y；13A3 (N60Q、D101E)	CDR1 (VH)	核苷酸
175	8B9，包括 8B9 (S61P) 變體	CDR1 (VH)	核苷酸
176	8C4	CDR1 (VH)	核苷酸
177	1.7C3	CDR1 (VH)	核苷酸
178	9F6，包括 9F6 (A108T) 變體；3G4；1.7C8	CDR1 (VH)	核苷酸
179	13A3，包括以下 13A3 變體：D101E；P102V；P102Y 及 P102L	CDR2 (VH)	核苷酸
180	8B9	CDR2 (VH)	核苷酸
181	8C4	CDR2 (VH)	核苷酸
182	1.7C3	CDR2 (VH)	核苷酸
183	9F6，包括 9F6 (A108T) 變體	CDR2 (VH)	核苷酸

「圖 23」(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
184	3G4	CDR2 (VH)	核苷酸
185	1.7C8	CDR2 (VH)	核苷酸
186	13A3，包括以下13A3變體：N60Q、N60S、N60A	CDR3 (VH)	核苷酸
187	8B9，包括8B9 (S61P)變體	CDR3 (VH)	核苷酸
188	8C4	CDR3 (VH)	核苷酸
189	1.7C3	CDR3 (VH)	核苷酸
190	9F6，包括9F6 (A108T)變體	CDR3 (VH)	核苷酸
191	3G4	CDR3 (VH)	核苷酸
192	1.7C8	CDR3 (VH)	核苷酸
193	13A3, 1.7C3, 3G4	VL	核苷酸
194	8B9, 8C4, 1.7C8 , 9F6 (VK3)	VL	核苷酸
195	9F6 (VK1)	VL	核苷酸
196	9F6 (VK2)	VL	核苷酸
197	13A3, 8B9, 8C4, 1.7C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 1.7C8	CDR1 (VL)	核苷酸
198	9F6 (VK1)	CDR1 (VL)	核苷酸
199	13A3, 8B9, 8C4, 1.7C3, 9F6 (VK2, VK3), 3G4, 1.7C8	CDR2 (VL)	核苷酸
200	9F6 (VK1)	CDR2 (VL)	核苷酸
201	13A3, 1.7C3, 3G4	CDR3 (VL)	核苷酸
202	8B9, 8C4, 9F6 (VK3), 1.7C8	CDR3 (VL)	核苷酸
203	9F6 (VK1)	CDR3 (VL)	核苷酸
204	9F6 (VK2)	CDR3 (VL)	核苷酸
205	13A3 (N60Q)	IgG1.1f HC	核苷酸
206	13A3 (N60S)	IgG1.1f HC	核苷酸
207	13A3 (N60A)	IgG1.1f HC	核苷酸
208	13A3 (D101E)	IgG1.1f HC	核苷酸
209	13A3 (P102V)	IgG1.1f HC	核苷酸
210	13A3 (P102Y)	IgG1.1f HC	核苷酸
211	13A3 (P102L)	IgG1.1f HC	核苷酸
212	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1.1f HC	核苷酸
355	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1.1f HC	核苷酸

〔圖 23〕(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
213	8B9 (S61P)	IgG1_1f HC	核苷酸
214	9F6 (A108T)	IgG1_1f HC	核苷酸
215	13A3 (N60Q)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
216	13A3 (N60S)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
217	13A3 (N60A)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
218	13A3 (D101E)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
219	13A3 (P102V)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
220	13A3 (P102Y)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
221	13A3 (P102L)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
222	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
356	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
223	8B9 (S61P)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
224	9F6 (A108T)	IgG1_1f HC (無C末端K)	核苷酸
225	13A3 (N60Q)	IgG1_3f HC	核苷酸
226	13A3 (N60S)	IgG1_3f HC	核苷酸
227	13A3 (N60A)	IgG1_3f HC	核苷酸
228	13A3 (D101E)	IgG1_3f HC	核苷酸
229	13A3 (P102V)	IgG1_3f HC	核苷酸
230	13A3 (P102Y)	IgG1_3f HC	核苷酸
231	13A3 (P102L)	IgG1_3f HC	核苷酸
232	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1_3f HC	核苷酸
357	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1_3f HC	核苷酸
233	8B9 (S61P)	IgG1_3f HC	核苷酸
234	9F6 (A108T)	IgG1_3f HC	核苷酸
235	13A3 (N60Q)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
236	13A3 (N60S)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
237	13A3 (N60A)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
238	13A3 (D101E)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
239	13A3 (P102V)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
240	13A3 (P102Y)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
241	13A3 (P102L)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
242	13A3 (N60Q, P102Y)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
358	13A3 (N60Q, D101E)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
374	13A3 (N60Q, D101E) (TIM3.18) (T168C)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
243	8B9 (S61P)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸
244	9F6 (A108T)	IgG1_3f HC (無C末端K)	核苷酸

〔圖 23〕(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
245	13A3 (N60Q)	VH	核苷酸
246	13A3 (N60S)	VH	核苷酸
247	13A3 (N60A)	VH	核苷酸
248	13A3 (D101E)	VH	核苷酸
249	13A3 (P102V)	VH	核苷酸
250	13A3 (P102Y)	VH	核苷酸
251	13A3 (P102L)	VH	核苷酸
252	13A3 (N60Q, P102Y)	VH	核苷酸
359	13A3 (N60Q, D101E)	VH	核苷酸
253	8B9 (S61P)	VH	核苷酸
254	9F6 (A108T)	VH	核苷酸
255	13A3 (N60Q); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR2 (VH)	核苷酸
256	13A3 (N60S)	CDR2 (VH)	核苷酸
257	13A3 (N60A)	CDR2 (VH)	核苷酸
258	8B9 (S61P)	CDR2 (VH)	核苷酸
259	13A3 (D101E)	CDR3 (VH)	核苷酸
260	13A3 (P102V)	CDR3 (VH)	核苷酸
261	13A3 (P102Y); 13A3 (N60Q, P102Y); 13A3 (N60Q, D101E)	CDR3 (VH)	核苷酸
262	13A3 (P102L)	CDR3 (VH)	核苷酸
263	所有抗體	HC恆定區序列 (IgG1.1f)	核苷酸
264	所有抗體	HC恆定區序列 (IgG1.1f) (無C末端K)	核苷酸
265	所有抗體	HC恆定區序列 (IgG1.3f)	核苷酸
266	所有抗體	HC恆定區序列 (IgG1.3f) (無C末端K)	核苷酸
267		信號肽	胺基酸
268		信號肽	胺基酸
269		信號肽	胺基酸
270		信號肽	胺基酸
271		信號肽	胺基酸
361		信號肽 (TIM3.2-TIM3.18)	胺基酸
272		信號肽	核苷酸
273		信號肽	核苷酸
274		信號肽	核苷酸
275		信號肽	核苷酸
276		信號肽	核苷酸

(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
362		信號肽 (TIM3.2-TIM3.18 HC)	核苷酸
363		信號肽 (TIM3.2-TIM3.18 LC)	核苷酸
277		人類 IgG1 (異型變體)	胺基酸
278		人類 IgG1 κ 輕鏈	胺基酸
279		LSPGK (重鏈之 C-末端)	胺基酸
280		LSPG (重鏈之 C-末端)	胺基酸
281		LSP (重鏈之 C-末端)	胺基酸
282		X1X2X3X4YX5X6 (VH CDR1 簡併物)	胺基酸
283		X1IX2X3X4GX5X6X/X8YX9X10X11X12X13X14 (VH CDR2 簡併物)	胺基酸
284		X1X2X3X4X5X6YGX/X8X9X10YGX11X12DX13X14X15X16 X1/X18 (VH CDR3簡併物)	胺基酸
285		QQX1X2SX3X4X5T (VL CDR1 簡併物)	胺基酸
286		TIM3 同種型 1 (aa)	胺基酸
287		TIM3 同種型 2 (aa)	胺基酸
288		TIM3 同種型 1 (nt)	核苷酸
289		TIM3 同種型 2 (nt)	核苷酸
290		TIM3 之細胞外結構域	胺基酸
291		野生型人類 IgG1 恆定結構域(與 IgG1za 相同)	胺基酸
292		人類 IgG4 恆定結構域	胺基酸
293		9F6 VK2 IgG1 輕鏈	胺基酸
294		IgG1.1 恆定結構域(抗 TIM3 抗體中所用)	胺基酸
295		IgG1.3 恆定結構域(抗 TIM3 抗體中所用)	胺基酸
296		成熟 TIM3 ECD 之殘基 37-43	胺基酸
297		成熟 TIM3 ECD 之殘基 57-83	胺基酸
298		成熟 TIM3 ECD 之殘基 90-99	胺基酸
299		成熟 TIM3 ECD 之殘基 1-99	胺基酸
300		連接體	胺基酸
360		食蟹猴 TIM3 蛋白	胺基酸
301	13A3	hIgG4 HC	胺基酸
302	13A3	hIgG4 HC (無 C-末端 K)	胺基酸
303	TIM3.5 - 13A3	IgG4P HC	胺基酸
304	TIM3.5 - 13A3	IgG4P HC (無 C-末端 K)	胺基酸
305	TIM3.10 - 13A3 (N60Q)	IgG4P HC	胺基酸
306	TIM3.10 - 13A3 (N60Q)	IgG4P HC (無 C-末端 K)	胺基酸
307	TIM3.11 - 13A3 (N60S)	IgG4P HC	胺基酸

「圖 23」(續)

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
308	FIM3.11 ‧13A3 (N60S)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
309	FIM3.12 ‧13A3 (N60A)	IgG4P HC	胺基酸
310	FIM3.12 ‧13A3 (N60A)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
311	FIM3.13 ‧13A3 (D101E)	IgG4P HC	胺基酸
312	FIM3.13 ‧13A3 (D101E)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
313	FIM 3.14 ‧13A3 (P102V)	IgG4P HC	胺基酸
314	FIM 3.14 ‧13A3 (P102V)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
315	FIM3.15 ‧13A3 (P102Y)	IgG4P HC	胺基酸
316	FIM3.15 ‧13A3 (P102Y)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
317	FIM3.16 ‧13A3 (P102L)	IgG4P HC	胺基酸
318	FIM3.16 ‧13A3 (P102L)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
319	FIM3.17 ‧13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC	胺基酸
320	FIM3.17 ‧13A3 (N60Q, P102Y)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
353	FIM3.18 ‧13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC	胺基酸
354	FIM3.18 ‧13A3 (N60Q, D101E)	IgG4P HC (無 C 末端 K)	胺基酸
321	8B9	IgG1za HC	胺基酸
322	8B9	IgG1za HC(無 C 末端 K)	胺基酸
323	8B9	IgG4P HC	胺基酸
324	8B9	IgG4P HC (無 C 末端 K)	胺基酸
325	FIM3.8 ‧8B9 (S61P)	IgG4P HC	胺基酸
326	FIM3.8 ‧8B9 (S61P)	IgG4P HC (無 C 末端 K)	胺基酸
327	8C4	IgG1za HC	胺基酸
328	8C4	IgG1za HC(無 C 末端 K)	胺基酸
329	FIM3.6 ‧8C4	IgG4P HC	胺基酸
330	FIM3.6 ‧8C4	IgG4P HC (無 C 末端 K)	胺基酸
331	1/C3	IgG1za HC	胺基酸
332	1/C3	IgG1za HC(無 C 末端 K)	胺基酸
333	FIM3.2 ‧1/C3	IgG4P HC	胺基酸
334	FIM3.2 ‧1/C3	IgG4P HC (無 C 末端 K)	胺基酸
335	9F6	IgG1za HC	胺基酸

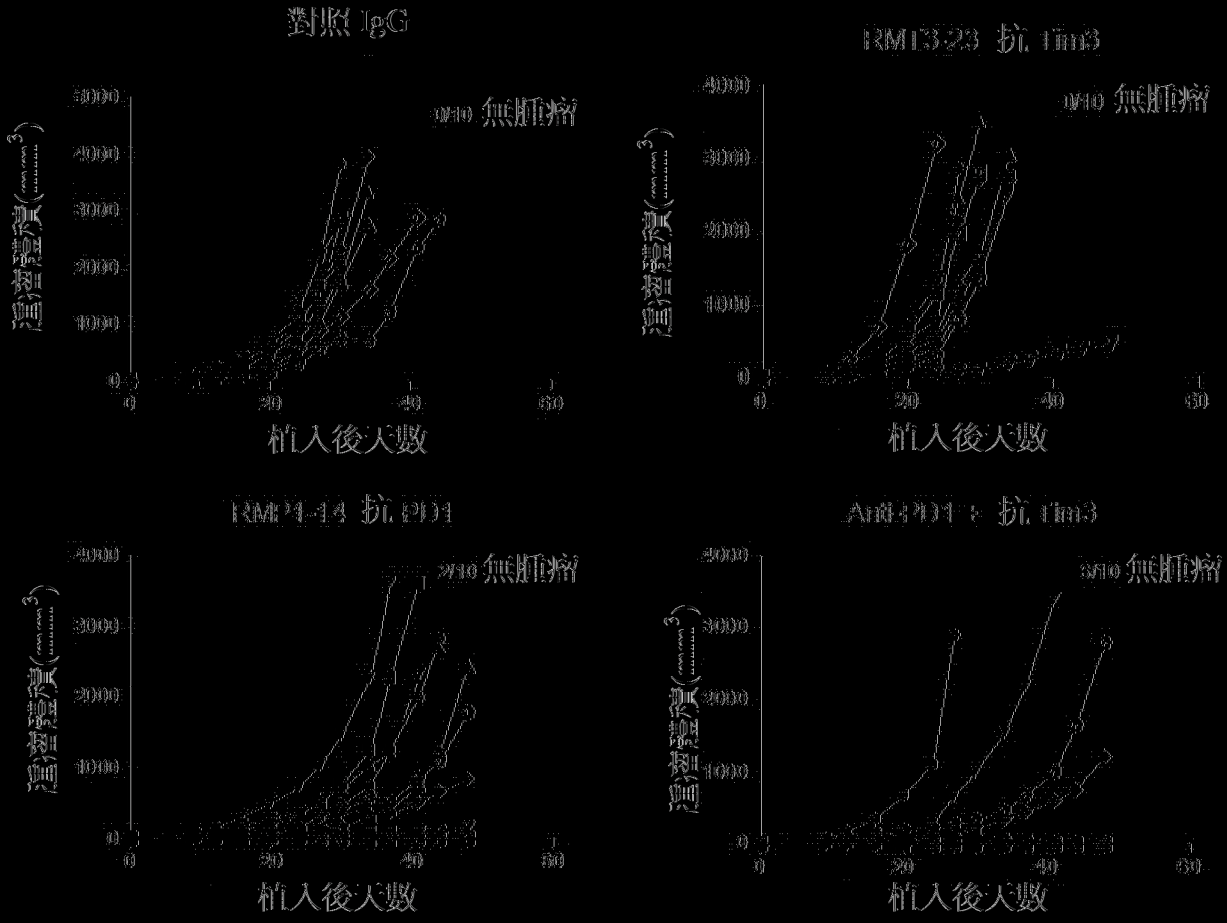
（圖 23）（續）

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
336	9F6	IgG1za HC(無 C 末端 K)	胺基酸
337	9F6	IgG4P HC	胺基酸
338	9F6	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
339	TIM3.7 ‐9F6 (A108T)	IgG4P HC	胺基酸
340	TIM3.7 ‐9F6 (A108T)	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
341	3G4	IgG1za HC	胺基酸
342	3G4	IgG1za HC(無 C 末端 K)	胺基酸
343	TIM3.4 ‐3G4	IgG4P HC	胺基酸
344	TIM3.4 ‐3G4	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
345	1.7C8	IgG4 HC	胺基酸
346	1.7C8	IgG4 HC	胺基酸
347	TIM3.9 ‐1.7C8	IgG4P HC	胺基酸
348	TIM3.9 ‐1.7C8	IgG4P HC(無 C 末端 K)	胺基酸
365	13A3	重鏈 Fab 6X His	胺基酸
366	TIM3.18 ‐13A3 (N60Q, D101E)	重鏈 ab 6X His	胺基酸
367		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 49-62	胺基酸
368		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 111-127	胺基酸
369		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 40-62	胺基酸
370		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 66-77	胺基酸
371		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 78-95	胺基酸
372		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 110-127	胺基酸
373		成熟人類 TIM3 細胞外結構域之殘基 119-127	胺基酸
375		hTIM3-mFc	胺基酸
376		Cyno TIM3-MycHisAvi	胺基酸
377		hTIM3 IgV	胺基酸
378	TIM3.18 ‐13A3 (N60Q, D101E)	具有信號肽之 IgG1.3fDC	胺基酸
379	TIM3.18 ‐13A3 (N60Q, D101E)	具有信號肽之 IgG1.3fDC (無 C 末端 K)	胺基酸
380	TIM3.18 ‐13A3 (N60Q, D101E)	具有信號序列之 IgG1.3fDC	核苷酸
381	TIM3.18 ‐13A3 (N60Q, D101E)	具有信號序列之 IgG1.3fDC (無 C 末端 K)	核苷酸
382	TIM3.18 ‐13A3 (N60Q, D101E)	具有信號序列之 IgG1.3fDC (T168C)	核苷酸

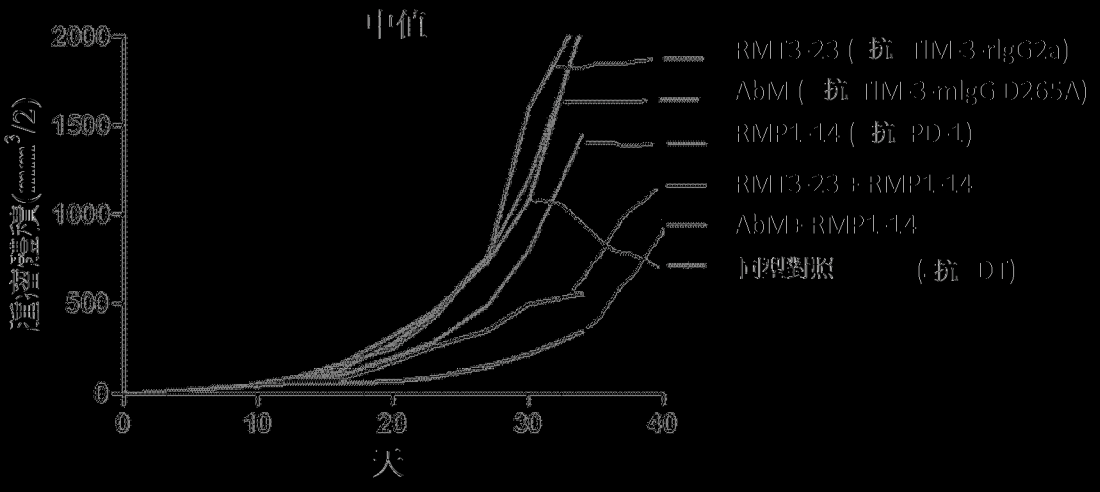
（表 23）（續）

SEQ ID NO.	抗體	說明	AA/NT
383	TIM3.18 - 13A3 (N60Q, D101E)	具有重鏈序列之 IgG1.3f DC (C168C) (無 C 末端 K)	核苷酸
384	TIM3.18 - 13A3 (N60Q, D101E)	具有重鏈肽之 LC	胺基酸
385	TIM3.18 - 13A3 (N60Q, D101E)	具有重鏈序列之 LC	核苷酸

（表 23）（續）


對照 IgG
RMT3-23 抗 Tim3
RMP1-14 抗 PD1
Anti-PD1 + 抗 Tim3
腫瘤體積（mm³）
植入後天數
0/10 無腫瘤
2/10 無腫瘤
3/10 無腫瘤
0
1000
2000
3000
4000
20
40
60

（圖 24A）


中值
腫瘤體積(mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
天
RMT3-23 (抗 TIM-3-rIgG2a)
AbM (抗 TIM-3-mIgG D265A)
RMPL-14 (抗 PD-L)
RMT3-23 + RMPL-14
AbM + RMPL-14
同型對照 (抗 DT)

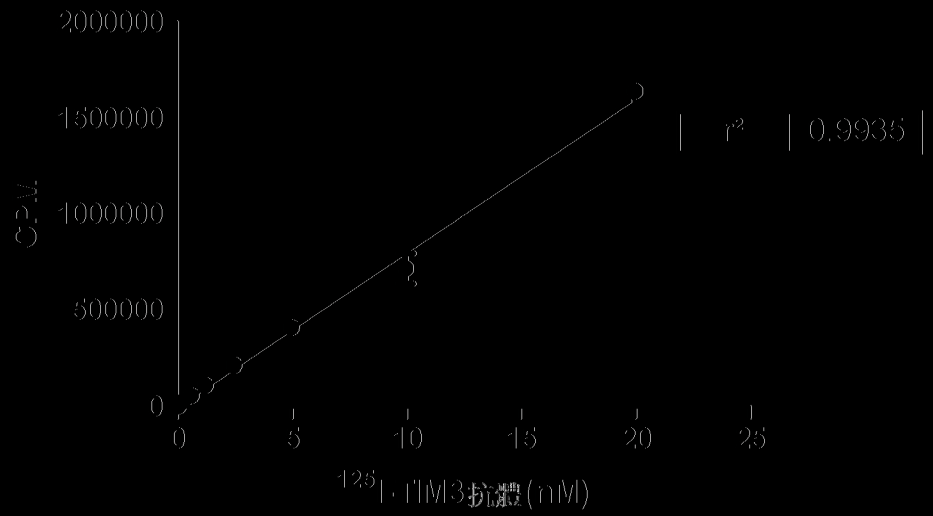
(圖 24B)

SEVEYRAEVGQNAVLPCFYTPAAPGHLVPPVCWGKGACPVFECGNVVLRIDERDVWWTS
25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80
RVWLNGDERKGVSLTYQVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVTPAPTRQRDFTAAFPRMLTTRGHGPA
85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160
ETQTLGSLPDINLTYQISTYLANEIRDSRLANDLRDSGATIRHGHPI
165 170 175 180 185 190 195 200 205
發明人：52 簡詠，97.3%重複率，3.5 仁餘故
[圖 257]

111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
hTIM3
119NDEKFNLKL127
45VPVCWGKGACPVFE62
65VVLRTDERDVNY77
78WT SRTYWLNGDFRKGDVSL93
110CRIQIPGIMND120
119NDEKFNLKL127
45VPVCWGKGACPVFE62
111RIQIPGIMNDEKFNLKL127
45VPVCWGKGAC58
40YTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFE62
119NDEKFNLKL127
3A3
3C4
(nm)率
(nm)率

圖 267

^{125}I-TIM3 抗體標準曲線



Y ：mX ＋b

Y ：80220(1nM) ＋899.3

Y ：81119.3

1nM ^{125}I抗體 ：81119.3 cpm

斜率 在X 0.0時之Y截距	80220 ± 1526 899.3 ± 11140

(圖 27A)

CEO 結合之 cyto ::V3
結合之 Ipi 肽 ::M 浮游之 ::M
結合
::V3
自由結合
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
5
10
15
20
25
1-次 ::V-3 方體之 ::V
結合 | NSB | 自由結合
Bmax | 01722 | 01000
Kd | 01000 | 01000
CEO 結合之入選 ::V3
結合
::V3
自由結合
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
2
4
6
1-次 ::V-3 方體之 ::V
結合 | NSB | 自由結合
Bmax | 01851 | 01000 | 01728
Kd | 01000 | 01000 | 01000
氣流於結束時之 cyto ::V3 之標示方為 0.36-0.48 ::V
235,944 厚度/結合
氣流於結束時之入選 ::V3 之標示方為 0.26-0.48 ::V
414,720 厚度/結合
（圖 2B）

第1ベース比較例 3点曲げ試験
荷重 N
変位 mm
mV-3 鉄K 250K
25°C 水 mV-3 おもり N mV
結果
BM比K 0.00863 0.00872 0.005700
Kd 0.3243 2.25 0.250
改善後 = 4,440

第1ベース比較例 3点曲げ試験
荷重 N
変位 mm
mV-3 鉄K 150K
25°C 水 mV-3 おもり N mV
結果
BM比K 0.02184 0.03000 0.01415
Kd 0.3112 7.612 0.690
改善後 = 5,980

【図28】

CPM
60000
40000
20000
0
20ug/mL
0.02ug/mL
圖式

圖式
CPM
40000
30000
20000
10000
0
實施例一無 Zn 之 mAb-02
實施例一 mAb-02-1.05ug/mL
實施例一 mAb-02-0.53ug/mL
實施例一 mAb-02-0.26ug/mL
實施例一 mAb-02-0.13ug/mL
實施例一 mAb-02-0.07ug/mL
實施例一 mAb-02-0.03ug/mL
實施例一 mAb-02-0.02ug/mL
實施例一無 Zn 之 mAb-02
實施例一 mAb-02-1.05ug/mL
實施例一 mAb-02-0.53ug/mL
實施例一 mAb-02-0.26ug/mL
實施例一 mAb-02-0.13ug/mL
實施例一 mAb-02-0.07ug/mL
實施例一 mAb-02-0.03ug/mL
實施例一 mAb-02-0.02ug/mL

圖 2B7

CPM
80000
60000
40000
20000
100
80
60
40
20
0
高次諧波（次/m）
圖 7
圖例
第一組
第二組
第三組

IFNg (pg/mL)
2500
1500
1000
500
0
抗原特異的T細胞
20μg/mL
20μg/mL + 0.625μg/mL
20μg/mL + 0.156μg/mL
20μg/mL + 0.039μg/mL
20μg/mL + 0.009μg/mL
20μg/mL + 0.002μg/mL
20μg/mL + 0.0005μg/mL
20μg/mL + 0.0001μg/mL
抗原特異的CD4+ T細胞
抗原特異的CD8+ T細胞
HLA-DRB1*04:05:01:gc13

圖 3-1

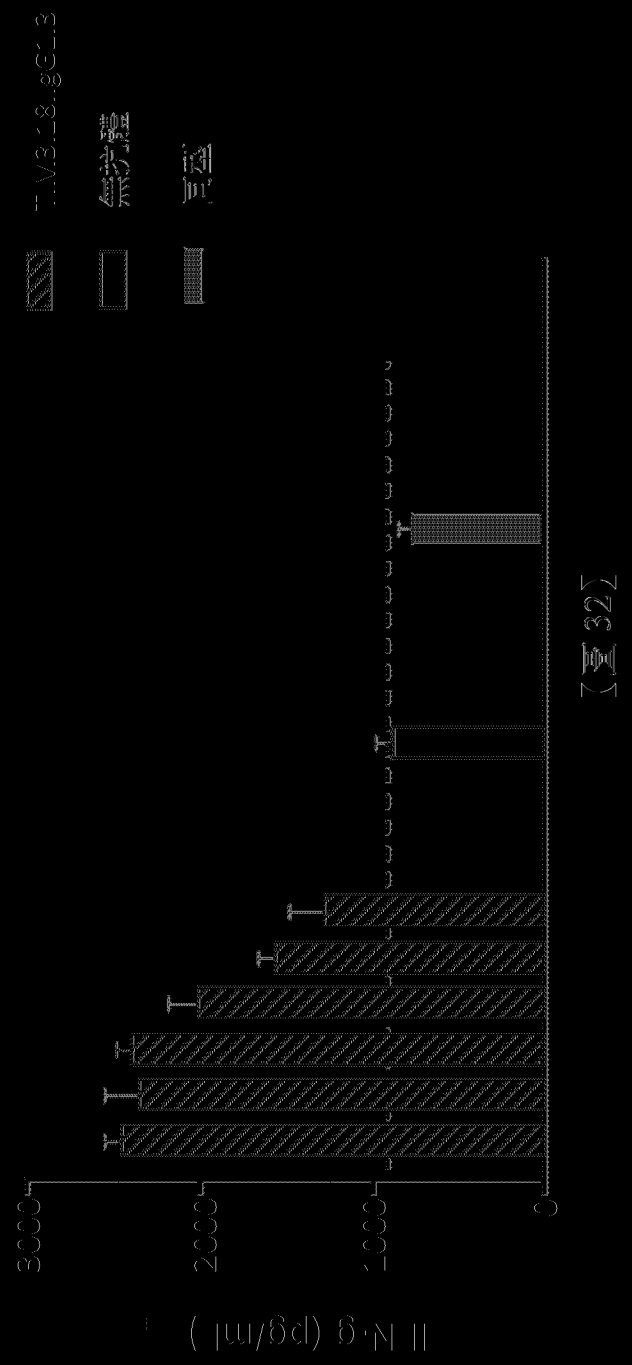


圖 3-21

TIM-3
CD206
CD163
Comp-PE-A
Comp-大立光雷-A
Comp-APC-A
TIM-3
CD206
CD163
M1
M2
M3
M1巨噬細胞
M2巨噬細胞
未經染色

圖 3A

圖 7 (357)

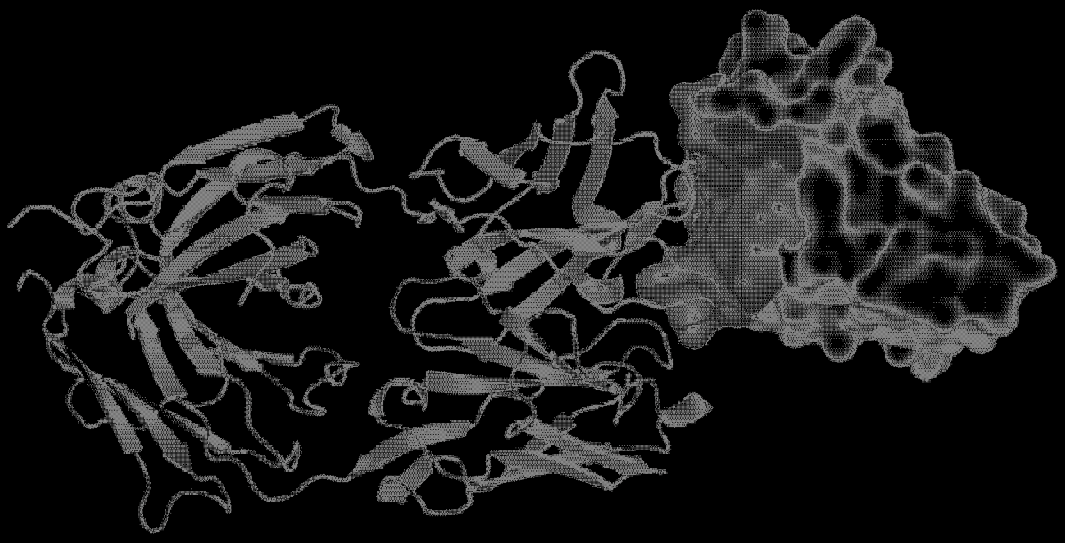
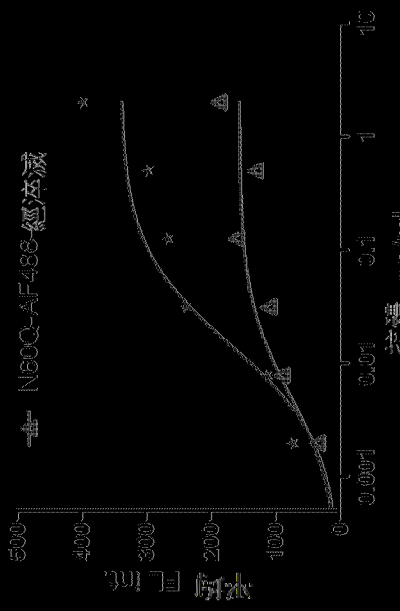
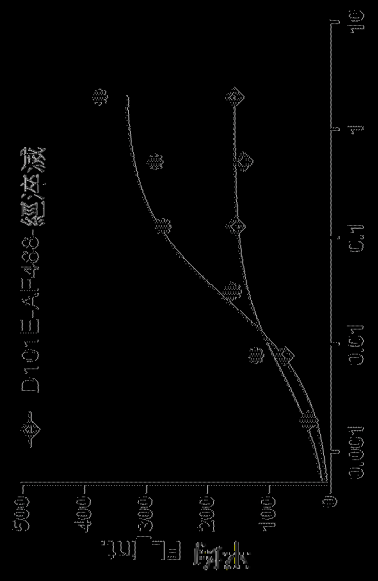
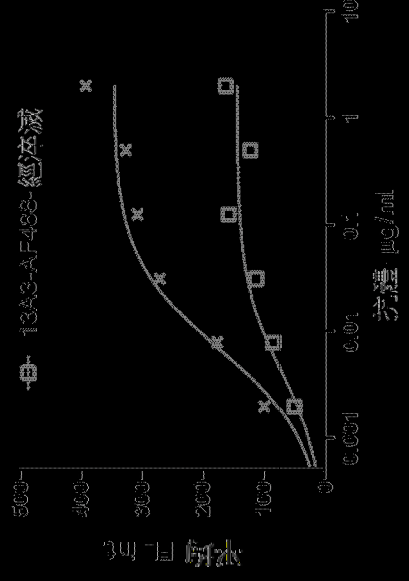


圖 367

T=0
T=t
N_0
N_t
σ_0
σ_t
σ_{max}
σ_{min}
σ_{max}
σ_{min}
σ_0
σ_t
N_0
$N_t


N90Q4-F488
N90Q-4F488-經皮膚
平均 FL_Int.
濃度 μg/ml


D10-E4-F488
D10-E4-F488-經皮膚
平均 FL_Int.
濃度 μg/ml


1343-4-F488
1343-4-F488-經皮膚
平均 FL_Int.
濃度 μg/ml

[圖3B]

3G4
48YTPAAPGNLVPVCWGKGAC58
49VPVCWGKGACPVFE62
66VVLRTDERDVNY77
78WTSRYWLNGDFRKGDVSL95
111RIQIPGIINDEKFNLKL127
（Ⅱ 3937）
13A3
49VPVCWGKGACPVFE62
111RIQIPGIINDEKFNLKL127
（Ⅱ 39A）

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離抗體(例如，人類抗體)或其抗原結合部分，其結合至人類含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白結構域-3 (TIM3)且展現以下性質：

(a) 結合至可溶性人類TIM3；

(b) 結合至膜結合之人類TIM3；

(c) 誘導或增強T細胞活化；及視情況：

(d) 結合至可溶性食蟹猴TIM3；及

(e) 結合至膜結合食蟹猴TIM3。