



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I870300 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：113118296

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 04 月 25 日

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

A61K39/395 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/25 美國

62/662,605

2018/11/06 美國

62/756,494

(71)申請人：美商普羅米修斯生物科學股份有限公司(美國) PROMETHEUS BIOSCIENCES, INC.
(US)

美國

(72)發明人：瓦金斯 傑佛瑞 D WATKINS, JEFFRY D. (US)；迪克森 辛蒂 T DICKERSON,
CINDY T. (US)；瓦金斯 J 夢堤 WATKINS, J. MONTY (US)；麥克尼利 派
翠西雅 MCNEELEY, PATRICIA (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

(56)參考文獻：

WO 2009/064854A2

WO 2017/196663A1

期刊 Adam W Clarke et al, "An anti-TL1A antibody for the treatment
of asthma and inflammatory bowel disease", MAbs. 2018 May/Jun; 10
(4): 664-677. doi: 10.1080/19420862.2018.1440164. Epub 2018 Mar 5.

審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：27 共 329 頁

(54)名稱

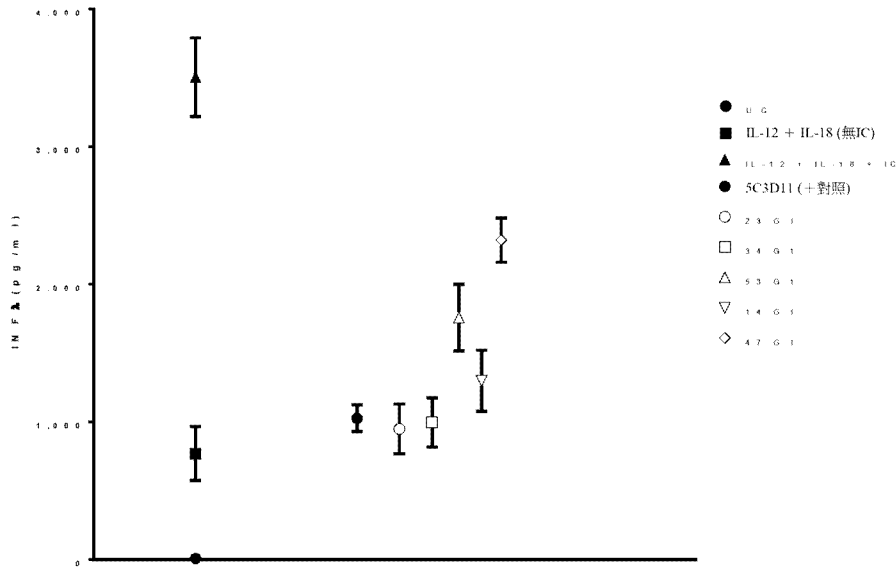
最佳化抗-TL1A 抗體

(57)摘要

本文中描述用於治療發炎性腸病(IBD)，諸如克羅恩氏病(CD)及潰瘍性結腸炎(UC)之人類化抗
TL1A 抗體及醫藥組合物。

Described herein are humanized anti-TL1A antibodies and pharmaceutical compositions for the
treatment of inflammatory bowel disease (IBD), such as Crohn's Disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

指定代表圖：



【圖25】



I870300

【發明摘要】

【中文發明名稱】

最佳化抗-TL1A 抗體

【英文發明名稱】

OPTIMIZED ANTI-TL1A ANTIBODIES

【中文】

本文中描述用於治療發炎性腸病(IBD)，諸如克羅恩氏病(CD)及潰瘍性結腸炎(UC)之人類化抗TL1A抗體及醫藥組合物。

【英文】

Described herein are humanized anti-TL1A antibodies and pharmaceutical compositions for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), such as Crohn's Disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

【指定代表圖】

圖25

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

最佳化抗-TL1A 抗體

【英文發明名稱】

OPTIMIZED ANTI-TL1A ANTIBODIES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】發炎性腸病(Inflammatory bowel disease，IBD)係指引起胃腸道中之發炎病況的腸病之集合。IBD之主要類型為潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis，UC)及克羅恩氏病(Crohn's Disease，CD)。此等疾病很普遍，全球約186萬人經診斷患有UC，且全球約130萬人診經斷患有CD。

【0002】此等形式中之每一者具有存在於CD及UC患者之亞群中的IBD之嚴重形式之多個亞臨床表現型特徵。一個此病況為阻塞性克羅恩氏病，其可由長期發炎造成，該長期發炎可引起在腸道壁中形成疤痕組織(纖維狹窄)或腫脹。兩種結果可導致窄化或堵塞，且被稱為纖維性或發炎性狹窄。嚴重狹窄可導致腸堵塞，從而引起腹痛、腹脹、噁心以及不能排便。作為另一實例，藉由腸堵塞或內部穿透痛或兩者表徵之穿透性疾病表現型通常引起與IBD相關聯之併發症，包括(例如)腹內敗血症。

【0003】不幸地，有限的療法可用於IBD患者，且新穎治療法之開發受臨床試驗中之次最佳化結果妨礙。現有抗發炎劑療法，諸如類固醇及腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor，TNF)抑制劑通常作用於治療IBD之一線治療。不幸地，顯著大量的患者經歷對現有抗發炎劑療法，尤其

TNF- α 抑制劑缺乏反應或失去反應。當患者經低效的抗發炎劑療法治療時，疾病惡化。呈結構整形術(structureplasty) (修整腸)或割除(移除腸)之形式的手術為對一線療法不起反應之患者的唯一治療選項。用於IBD之手術治療為創傷性的，對所估計三分之一的經歷手術之患者造成術後風險，諸如吻合口瘻(anastomotic leak)、感染及出血。

【0004】認為IBD之病原性涉及可由基因上易感宿主中之某些環境因素觸發的不可控免疫反應。疾病病原性及臨床療程以及對治療之不同反應及其相關副作用的不均一性表明治療此等疾病之靶向治療性方法為最佳治療策略。然而，極少靶向療法可用於IBD患者，尤其可對現有IBD療法(例如，抗TNFa抑制劑)不起反應的彼等患者。因此，需要新穎療法來治療IBD，該等療法特定言之靶向涉及IBD病原性之酶。

【發明內容】

【0005】本發明提供適用於治療IBD，包括由本文中所揭示之亞臨床表現型表徵的IBD之中等至嚴重形式(例如，頑固性疾病、狹窄疾病、穿透性疾病)之抗體。相較於其他腫瘤壞死因子配位體1A (Tumor necrosis factor ligand 1A, TL1A)結合抗體，本文中描述之抗體擁有優異治療性態樣。首先，本文中描述之抗體具有與人類生殖系構架較高的序列同源性，同時仍展現較高結合親和力，在細菌及哺乳動物培養物中以高水準表現，且具有較少序列可靠性，諸如去醯胺位點(其引起增加的降解及降低的療效)。

【0006】TL1A及編碼TL1A之核酸(腫瘤壞死因子配位體超家族成員15 (TNFSF15))為所提供Entrez Gene: 9966；UniProtKB: O95150。TL1A為在TCR刺激的存在下刺激CD8 (+)細胞毒素T細胞以及Th1、Th2

及Th17細胞之增殖及效應子功能的促炎性分子。咸信TL1A藉由橋接固有及後天性免疫反應，藉由加強Th1、Th2及Th17效應細胞功能及T細胞累積及發炎組織之免疫病理學調節自適應免疫性而涉及IBD之病原性。

【0007】 含有在*TNFSF15*基因處鑑別之多態性的某些基因型與產生IBD (例如，UC或CD)或IBD之亞臨床表現型之風險相關聯，且因此預測產生IBD (例如，UC或CD)或IBD之亞臨床表現型之風險。TL1A mRNA表現之表現在診斷患有IBD之患者體內富集，該等患者攜載此等風險基因型。因此，抑制TL1A表現及/或活性在多種T細胞依賴性自身免疫疾病(包括IBD (例如，UC及CD))中為有前景的治療性策略。

【0008】 在一個態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO :553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 554至564或574至577中之任一者闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 565至568或578至581中之任一者闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569或570中之任一者闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 571至573或582至585中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的

人類重鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、97%或98%相同；(b)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、97%或98%相同；(c)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、97%或98%相同；(d)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、97%或98%相同；(e)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、97%或98%相同；(f)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、97%或98%相同；(g)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、97%或98%相同；及(h)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、97%或98%相同。在某些實施例中，如藉由ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如

由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導的自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物係用於治療發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段由核酸編碼。在某些實施例中，細胞包含核酸。在某些實施例中，細胞為真核生物細胞。在某些實施例中，細胞為中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞。在某些實施例中，本文中描述一種治療患有發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物，其中該個體經診斷患有或疑似罹患發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於防止或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中描述一種防止或減少個體體內T淋巴球分泌干擾素 γ 之方法，其包含向該個體投

與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之治療劑的方法，其包含在足以將該抗體或抗原結合片段分泌至培養基中之條件下，將包含編碼該抗體或抗原結合片段之核酸的細胞培育至培養基中。在某些實施例中，該方法進一步包含使培養基經歷至少一個純化步驟。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎治療劑之方法，其包含摻混該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0009】 在另一態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 559闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 567闡述之胺基酸序列；及(d)輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 573中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區4。

在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、97%或98%相同；(b)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、97%或98%相同；(c)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、97%或98%相同；(d)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、97%或98%相同；(e)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、97%或98%相同；(f)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、97%或98%相同；(g)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、97%或98%相同；及(h)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、97%或98%相同。在某些實施例中，特異性結合於TL1A之該抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 503至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 502至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，如藉由

ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導的自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物係用於治療發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段由核酸編碼。在某些實施例中，細胞包含核酸。在某些實施例中，細胞為真核生物細胞。在某些實施例中，細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在某些實施例中，本文中描述一種治療患有發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物，其中該個體經診斷患有或疑似罹患發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於防止

或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中描述一種防止或減少個體體內T淋巴球分泌干擾素 γ 之方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之治療劑的方法，其包含在足以將該抗體或抗原結合片段分泌至培養基中之條件下，將包含編碼該抗體或抗原結合片段之核酸的細胞培育至培養基中。在某些實施例中，該方法進一步包含使培養基經歷至少一個純化步驟。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎治療劑之方法，其包含摻混該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0010】 在另一態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 563闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 568闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO:

548至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區4。

在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、97%或98%相同；(b)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、97%或98%相同；(c)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、97%或98%相同；(d)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、97%或98%相同；(e)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、97%或98%相同；(f)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、97%或98%相同；(g)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、97%或98%相同；及(h)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、97%或98%相同。在某些實施例中，特異性結合於TL1A之該抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 511至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 510至少約85%、90%、95%、

97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，如藉由ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導的自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於治療發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段由核酸編碼。在某些實施例中，細胞包含核酸。在某些實施例中，細胞為真核細胞。在某些實施例中，細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在某些實施例中，本文中描述一種治療患有發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物，其中該個體經診斷患有或疑似罹患發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸

炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於防止或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中描述一種防止或減少個體體內T淋巴球分泌干擾素 γ 之方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之治療劑的方法，其包含在足以將該抗體或抗原結合片段分泌至培養基中之條件下，將包含編碼該抗體或抗原結合片段之核酸的細胞培育至培養基中。在某些實施例中，該方法進一步包含使培養基經歷至少一個純化步驟。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎治療劑之方法，其包含摻混該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0011】 在另一態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 555闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 566闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區

3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、97%或98%相同；(b)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、97%或98%相同；(c)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、97%或98%相同；(d)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、97%或98%相同；(e)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、97%或98%相同；(f)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、97%或98%相同；(g)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、97%或98%相同；及(h)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、97%或98%相同。在某些實施例中，特異性結合於TL1A之該抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 493至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；

及(b)輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 492至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，如藉由ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導的自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物係用於治療發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段由核酸編碼。在某些實施例中，細胞包含核酸。在某些實施例中，細胞為真核生物細胞。在某些實施例中，細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在某些實施例中，本文中描述一種治療患有發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥

組合物，其中該個體經診斷患有或疑似罹患發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於防止或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中描述一種防止或減少個體體內T淋巴球分泌干擾素 γ 之方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之治療劑的方法，其包含在足以將該抗體或抗原結合片段分泌至培養基中之條件下，將包含編碼該抗體或抗原結合片段之核酸的細胞培育至培養基中。在某些實施例中，該方法進一步包含使培養基經歷至少一個純化步驟。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎治療劑之方法，其包含摻混該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0012】 在另一態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 558闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 566闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 547或586

至588至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、97%或98%相同；(b)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、97%或98%相同；(c)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、97%或98%相同；(d)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、97%或98%相同；(e)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、97%或98%相同；(f)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、97%或98%相同；(g)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、97%或98%相同；及(h)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、97%或98%相同。在某些實施例中，特異性結合於TL1A之該抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 501

至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 500至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，如藉由ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導的自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於治療發炎性腸病。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段由核酸編碼。在某些實施例中，細胞包含核酸。在某些實施例中，細胞為真核生物細胞。在某些實施例中，細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在某些實施例中，本文中描述一種治療患有發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之個體的方法，其包含向該

個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物，其中該個體經診斷患有或疑似罹患發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於防止或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中描述一種防止或減少個體體內T淋巴球分泌干擾素 γ 之方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之治療劑的方法，其包含在足以將該抗體或抗原結合片段分泌至培養基中之條件下，將包含編碼該抗體或抗原結合片段之核酸的細胞培育至培養基中。在某些實施例中，該方法進一步包含使培養基經歷至少一個純化步驟。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎治療劑之方法，其包含摻混該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0013】 在另一態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 564闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 568闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述的胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區2。在某

些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類重鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區1。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區2。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區3。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%、99%相同的人類輕鏈構架區4。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、97%或98%相同；(b)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、97%或98%相同；(c)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、97%或98%相同；(d)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、97%或98%相同；(e)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549至少90%、95%、97%或98%相同；(f)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、97%或98%相同；(g)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、97%或98%相同；及(h)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、97%或98%相同。在某些實施例中，特異性結合於TL1A之

該抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 515至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 514至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，如藉由ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導的自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。在某些實施例中，抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物係用於治療發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段由核酸編碼。在某些實施例中，細胞包含核酸。在某些實施例中，細胞為真核生物細胞。在某些實施例中，細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。在某些實

施例中，本文中描述一種治療患有發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物，其中該個體經診斷患有或疑似罹患發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物用於防止或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中描述一種防止或減少個體體內T淋巴球分泌干擾素 γ 之方法，其包含向該個體投與有效量的該抗體或抗原結合片段或該醫藥組合物。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之治療劑的方法，其包含在足以將該抗體或抗原結合片段分泌至培養基中之條件下，將包含編碼該抗體或抗原結合片段之核酸的細胞培育至培養基中。在某些實施例中，該方法進一步包含使培養基經歷至少一個純化步驟。在某些實施例中，本文中描述一種製備發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎治療劑之方法，其包含摻混該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0014】 在另一態樣中，本文提供一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：(a)重鏈可變區，包含來自SEQ ID NO: 491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539或541中之任一者的HCDR1、HCDR2及HCDR3；及(b)輕鏈可變區，包含來自SEQ ID NO: 490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538或540中之任一者的LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中CDR由Kabat、Chothia或IMGT方法或其組合限定。在某些實施例中，特異性結合於TL1A之該抗體或抗原結合片段包含：(a)重鏈可變區，其包

含與SEQ ID NO: 491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539或541中之任一者至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538或540中之任一者至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，如藉由ELISA所測定，相較於L8純系，該抗體以更強親和力或2×更強親和力結合人類TL1A，其中該L8純系包含如由SEQ ID NO: 491闡述之重鏈可變區胺基酸序列及如由SEQ ID NO: 490闡述之輕鏈可變區胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為嵌合的或人類化的。在某些實施例中，該抗體或抗體片段為IgG抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂、單結構域抗體、單鏈可變片段(scFv)或奈米抗體。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542或543闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 542闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含如由SEQ ID NO: 544闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段為包含該抗體或抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑的醫藥組合物之組分。在某些實施例中，該醫藥組合物經調配以用於靜脈內投與。

【0015】 在另一態樣中，本文中描述一種治療個體體內之疾病或病

況的方法，該個體具有與該疾病或該病況相關聯之風險變體，該方法包含向具有風險變體之該個體投與有效量的本發明之抗體或抗原結合片段，其中該疾病或該病況包含發炎性腸病(IBM)、克羅恩氏病(CD)或結腸炎中之至少一者。在某些實施例中，該個體擁有複數個風險變體。在某些實施例中，該複數個風險變體為至少3個、4個、5個或10個風險變體。在某些實施例中，該複數個風險變體中之風險變體係與該疾病或該病況之亞臨床表現型相關聯。在某些實施例中，該疾病或該病況為IBM、CD或結腸炎中之至少一者之嚴重形式。

【圖式簡單說明】

【0016】 在參考圖式中說明例示性實施例。本文中所揭示之實施例及圖式意欲視為說明性而非限制性的。

【0017】 圖1描繪作為嵌合5C3D11 Fab表現及抗原結合之定性評定執行的過濾器提昇分析之結果。過濾器之部分A展示重鏈5C3D11之表現，過濾之部分B展示輕鏈5C3D11之表現，且過濾之部分C展示結合於人類TL1A抗原之5C3D11 Fab之結合。

【0018】 圖2描繪藉由酶聯免疫吸附分析 (enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA)將嵌合5C3D11及人類化純系12835抗體與人類TL1A結合。

【0019】 圖3描繪顯示嵌合5C3D11對人類TL1A之高敏感性及高結合強度的捕獲過濾器提昇分析之結果。

【0020】 圖4A描繪展示CDR移植抗體純系18-7、21-3及人類化純系12835與人類TL1A之結合的ELISA之結果。

【0021】 圖4B描繪相較於人類化純系12835與人類TL1A之結合，

展示CDR移植抗體L8與人類TL1A之結合的ELISA之結果。

【0022】 圖5描繪顯示固定Fab (嵌合5C3D11、人類化純系12835、純系18-7、純系21-3及CDR移植純系L8)與可溶人類TL1A抗原之較強結合的ELISA之結果。

【0023】 圖6A描繪相較於CDR移植物(純系L8)，顯示具有重鏈CDR3突變H3-7 (V102M) (SEQ ID NO: 44、38)、H3-7 (V102K) (SEQ ID NOS: 43、38)以及H3-7 (V102Q) (SEQ ID NO: 45、38)之抗TL1A抗體及人類化純系12835對人類TL1A之經增加親和力的ELISA之結果。

【0024】 圖6B描繪相較於CDR移植物純系L8，顯示具有重鏈CDR3突變H3-7 (V102W) (SEQ ID NO: 46、38)之抗TL1A抗體及人類化純系12835對人類TL1A之經增加親和力的ELISA之結果。

【0025】 圖7A描繪相較於CDR移植物純系L8，顯示具有輕鏈CDR3突變L3-4 (S92D) (SEQ ID NO: 47、40)、L3-4 (S92E) (SEQ ID NO: 48、40)、L3-4 (S92H) (SEQ ID NO: 49、40)、L3-4 (S92N) (SEQ ID NO: 50、40)之抗TL1A抗體及人類化純系12835對人類TL1A之經增加親和力的ELISA之結果。

【0026】 圖7B描繪相較於CDR移植物純系L8，顯示具有輕鏈CDR3突變L3-4 (S92Q) (SEQ ID NO: 51、40)之抗TL1A抗體及人類化純系12835對人類TL1A之經增加親和力的ELISA之結果。

【0027】 圖8A、圖8B及圖8C描繪顯示包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與固定人類TL1A之結合的ELISA。

【0028】 圖9A及圖9B描繪顯示包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-

3*01及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與固定人類TL1A之結合的ELISA。

【0029】 圖10A及圖10B描繪顯示包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之固定Fab與可溶的生物素標記之人類TL1A之結合的ELISA。

【0030】 圖11A及圖11B描繪顯示包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之固定Fab與可溶的生物素標記之人類TL1A之結合的ELISA。

【0031】 圖12A及圖12B描繪顯示包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之固定Fab與可溶的生物素標記之人類TL1A之結合的ELISA。

【0032】 圖13A及圖13B描繪顯示包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-3*01及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之固定Fab與可溶的生物素標記之人類TL1A之結合的ELISA。

【0033】 圖14A及圖14B顯示包含5C3D11 CDR變體之Fab與膜相關人類TL1A之結合。

【0034】 圖15A及圖15B描繪缺乏包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與TRAIL之結合。

【0035】 圖16A及圖16B描繪缺乏包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與LIGHT之結合。

【0036】 圖17A及圖17B描繪缺乏包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-

46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與Fas之結合。

【0037】 圖18描繪缺乏包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-3*01及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與TRAIL之結合。

【0038】 圖19描繪缺乏包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-3*01及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與LIGHT之結合。

【0039】 圖20描繪缺乏包含移植於人類重鏈生殖系IGH1-3*01及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體之Fab與Fas之結合。

【0040】 圖21A及圖21B描繪顯示重鏈及輕鏈可變區與固定人類TL1A之結合的ELISA，該等重鏈及輕鏈可變區包含具有IgG1重鏈(經修飾)及κ輕鏈恆定區(21A)或具有IgG2重鏈及κ輕鏈恆定區(21B)之5C3D11 CDR變體。

【0041】 圖22A及圖22B描繪顯示可溶的生物素標記人類TL1A與固定重鏈及輕鏈可變區之結合的ELISA，該等固定重鏈及輕鏈可變區包含具有IgG1重鏈(經修飾)及κ輕鏈恆定區(22A)或具有IgG2重鏈及κ輕鏈恆定區(22B)之5C3D11 CDR變體。

【0042】 圖23顯示重鏈及輕鏈可變區與膜相關形式之人類TL1A之結合之維持，該等重鏈及輕鏈可變區包含具有IgG1重鏈(經修飾)及κ輕鏈恆定區或具有IgG2重鏈及κ輕鏈恆定區之5C3D11 CDR變體。

【0043】 圖24A、圖24B及圖24C描繪顯示缺乏重鏈及輕鏈可變區與TNFSF家庭成員Fas (24A)、TRAIL (24B)或LIGHT (24C)之結合的

ELISA，該等重鏈及輕鏈可變區包含具有IgG1重鏈(經修飾)及κ輕鏈恆定區或具有IgG2重鏈及κ輕鏈恆定區之5C3D11 CDR變體。

【0044】圖25顯示藉由人類化Ig構築體抑制全血中食蟹獼猴TL1A誘導之IFN- γ 產生，該等人類化Ig構築體包含移植於具有IgG1重鏈(經修飾)及κ輕鏈恆定區之人類重鏈生殖系IGH1-46*02及人類輕鏈生殖系IGKV3-20*01上之5C3D11 CDR變體。

【0045】圖26A、圖26B及圖26C說明藉由本文中描述之抗體抑制來自人類全血的TL1A誘導之IFN- γ 產生。展示來自3個不同供體(26A)、(26B)及(26C)之結果，抗體濃度(奈莫耳)展示於x軸上。

【0046】圖27A、圖27B及圖27C說明藉由本文中描述之抗體抑制來自食蟹獼猴全血的TL1A誘導之IFN- γ 產生。展示來自3個不同供體(27A)、(27B)及(27C)之結果，抗體濃度(奈莫耳)展示於x軸上。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0047】本申請案主張2018年4月25日申請之美國臨時申請案第62/662,605號及2018年11月6日申請之美國臨時申請案第62/756,494號之權益，該等申請案以引用之方式併入本文中。

【0048】類腫瘤壞死因子蛋白質1A (TL1A)已與嚴重發炎性腸病(IBD) (包括結腸炎及克羅恩氏病(CD)之嚴重形式)之發展及嚴重度相關聯。另外，臨床前及人類基因相關資料表明TL1A為克羅恩氏病之潛在治療目標。本發明描述針對TL1A之最佳化抗體且提供治療IBD之新穎治療法。

【0049】在一個態樣中，本文中描述一種特異性結合TL1A之抗體

或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 554至564或574至577闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 565至568或578至581中之任一者闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569或570中之任一者闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 571至573或582至585中之任一者闡述之胺基酸序列。

【0050】 在另一態樣中，本文中描述一種特異性結合TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：(a)重鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539或541中之任一者至少約90%相同的胺基酸序列；及(b)輕鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538或540中之任一者至少約90%相同的胺基酸序列。

【0051】 在一些實施例中，抗體係指免疫球蛋白分子，該免疫球蛋白分子識別且經由免疫球蛋白分子之可變區內的至少一個抗原識別位點特異性結合於標靶，諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或前述之組合。在一些實施例中，抗體包括完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段)、單鏈Fv (scFv)突變體、CDR移植抗體、多特異性抗體、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分之融合蛋白以及包含抗原識別位點之任何其他經

修飾免疫球蛋白分子，只要抗體展現所需生物活性。抗體可基於其重鏈恆定結構域(分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ)之一致性而具有任何五個主要類別之免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其子類(同型)(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。免疫球蛋白之不同類別具有不同且熟知之次單元結構及三維組態。抗體可為裸抗體或與諸如毒素、放射性同位素等其他分子共軛。

【0052】 在一些實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入至本文所提供之抗體之Fc區中，由此產生Fc區變體。本文中之Fc區為含有恆定區之至少一部分的免疫球蛋白重鏈之C端區。Fc區包括天然序列Fc區及變體Fc區。Fc區變體可包含人類Fc區序列(例如，人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)，該人類Fc區序列包含一或多個胺基酸位置處的胺基酸修飾(例如，取代)。

【0053】 在一些實施例中，本發明之抗體具有降低的抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC)或降低的固定補充能力。此在需要抑制靶向功能之情況中為所需的，但下游免疫反應之活化可產生非所需副作用。一些Fc區天然缺乏效應子功能(例如，IgG2，SEQ ID NO: 543)，且一些Fc區可包含降低效應子功能之突變(例如，經修飾IgG1，SEQ ID NO: 542)。在某些實施例中，本發明之抗體具有降低的效應子功能。在某些實施例中，本發明之抗體包含如SEQ ID NO: 543中所闡述之IgG2恆定區。在某些實施例中，本發明之抗體包含如SEQ ID NO: 542中所闡述之經修飾IgG1恆定區。

【0054】 在一些實施例中，本發明之抗體為具有一些(但並非所有)效應子功能之變體，此使得該等抗體成為應用之所需候選物，其中活體內

抗體之半衰期至關重要，而某些效應子功能(諸如補體及ADCC)為不必要或有害的。可進行活體外及/或活體內細胞毒性分析以證實CDC及/或ADCC活性之降低/損耗。舉例而言，可進行Fc受體(FcR)結合分析以確保抗體缺乏FcγR結合(因此可能缺乏ADCC活性)，但保留FcRn結合能力。評定所關注分子之ADCC活性的活體外分析之非限制性實例描述於美國專利第5,500,362號及第5,821,337號中。替代地，可採用非放射性分析(例如ACTI™及CytoTox 96®非放射性細胞毒性分析)。適用於此類分析之效應子細胞包括周邊血液單核細胞(blood mononuclear cell, PBMC)、單核球、巨噬細胞及天然殺手(Natural Killer, NK)細胞。

【0055】 抗體可具有增加的半衰期及改善的與新生Fc受體(FcRn)之結合(參見例如US 2005/0014934)。此類抗體可包含其中具有改善Fc區與FcRn之結合的一或多個取代之Fc區，且包括具有以下根據EU編號系統的Fc區殘基中之一或多者處之取代的彼等：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434(參見例如美國專利第7,371,826號)。亦涵蓋Fc區變體之其他實例(參見例如Duncan & Winter, *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號及第5,624,821號；及WO94/29351)。在某些實施例中，本發明之抗體由於對Fc區之更改而具有增加的血清半衰期。在某些實施例中，更改包含IgG1之M252Y/S254T/T256E突變，或IgG1之M428L/N434S突變。

【0056】 在一些實施例中，抗體包含抗原結合片段，該抗原結合片段係指具有抗體之抗原決定可變區之抗體之一部分。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段、直鏈抗體、單鏈抗體及由抗體

片段形成之多特異性抗體。

【0057】 在一些實施例中，人類化抗體係指含有最小非人類(例如，鼠類)序列之具有特定免疫球蛋白鏈、免疫球蛋白鏈或其片段的非人類(例如，鼠類)抗體形式。在一非限制性實例中，人類化抗體在可變區中包含少於約40%之非人類序列。在一些情況下，人類化抗體在全長抗體序列中包含少於約20%之非人類序列。在一些情況下，人類化抗體為人類免疫球蛋白，其中來自互補決定區(complementarity determining region, CDR)之殘基經來自具有所需特異性、親和力及能力的非人類物種(例如，小鼠、大鼠、兔、倉鼠)之CDR的殘基置換。

【0058】 在一些實施例中，嵌合抗體係指抗體，其中，免疫球蛋白分子之序列源自兩個或更多個物種。作為一非限制性實例，輕鏈及重鏈兩者之可變區對應於源自具有所需特異性、親和力及能力的一個哺乳動物物種(例如，小鼠、大鼠、兔等)的抗體之可變區，同時恆定區與源自另一物種(通常人類)之抗體中之序列同源，以避免在彼等物種中誘發免疫反應。

【0059】 如本文所使用，術語「約」意謂在陳述量之10%內。

【0060】 如本文中所使用，「風險變體」意謂個體之任合基因序列，通常DNA序列，其增加彼等個體產生表現型(例如，發炎性腸病、克羅恩氏病、結腸炎或其亞臨床表現型)之風險。風險變體包括(而不限於)單核苷酸多態性(single nucleotide polymorphisms, SNP)、任何長度之插入或缺失、較短串疊型重複(short tandem repeats, STR)，以及染色體易位、複製或缺失。該等風險變體包括與發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎之嚴重形式相關聯的彼等變體。該等風險變體包括可指示個體可能難以用任何當前療法治療之發炎性腸病、克羅恩氏病或結腸炎的彼等變體。如本

文中所涵蓋之風險變體可用於藉由本文中描述之抗體中之任一者告知治療決策。

【0061】 與「高變區」或「HVR」同義之術語「互補決定區」及「CDR」在此項技術中已知係指抗體可變區內之非連續胺基酸序列，其賦予抗原特異性及/或結合親和力。一般而言，各重鏈可變區中存在三個CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)且各輕鏈可變區中存在三個CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「構架區」及「FR」在此項技術中已知係指重鏈及輕鏈可變區之非CDR部分。一般而言，各全長重鏈可變區中存在四個FR (FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)，且各全長輕鏈可變區中存在四個FR (FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。給定CDR或FR之精確胺基酸序列邊界可易於使用包括由以下描述之彼等的多個熟知方案中之任一者來測定：Kabat等人(1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案), Al-Lazikani等人, (1997) *JMB* 273,927-948 (「Chothia」編號方案); MacCallum等人, *J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996), 「Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography」, *J. Mol. Biol.* 262, 732-745." (「Contact」編號方案); Lefranc MP等人, 「IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains」, *Dev Comp Immunol*, 2003 年 1 月 ;27(1):55-77 (「IMGT」編號方案); Honegger A 及 Plückthun A, 「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,」 *J Mol Biol*, 2001年6月8日;309(3):657-70,

(「Aho」編號方案)；及Whitelegg NR及Rees AR, 「WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB,」 *Protein Eng.* 2000年9月;13(12):819-24 (「AbM」編號方案)。在某些實施例中，本文中描述之抗體之CDR可由選自Kabat、Chothia、IMGT、Aho、AbM或其組合中之方法限定。

【0062】 在一些實施例中，特異性結合於蛋白質之抗體指示抗體以比可替代物質更長的持續時間、更大的親和力或上述之一些組合更頻繁、更迅速地與蛋白(包括不相關蛋白)反應或締合。

【0063】 在一些實施例中，術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用，以係指任何長度之胺基酸之聚合物。聚合物可為直鏈或分支鏈，其可包含經修飾胺基酸，且其可間雜有非胺基酸。術語亦涵蓋已天然或藉由人工干預修飾之胺基酸聚合物；例如，二硫鍵形成、糖基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱或修飾，諸如與另一種多肽融合及/或共軛，例如與標記組分融合及/或共軛。定義內亦包括例如含有一或多種胺基酸類似物(例如，非天然胺基酸等)以及此項技術中已知之其他修飾的多肽。

【0064】 在一些實施例中，在本文中可互換地使用之「聚核苷酸」或「核酸」係指任何長度之核苷酸之聚合物，且包括DNA及RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾核苷酸或鹼，及/或其類似物，或任何可藉由DNA或RNA聚合酶併入聚合物中之受質。聚核苷酸可包含經修飾核苷酸，諸如(但不限於)甲基化核苷酸及其類似物或非核苷酸組分。可在組裝聚合物之前或之後對核苷酸結構進行修飾。聚核苷酸可進一步在聚合之後諸如藉由與標記組分共軛而經修飾。

【0065】 相對於參考多肽序列之序列一致性百分比(%)為在比對序列且引入間隙(若視需要)以實現最大序列一致性百分比且不將任何保守性取代視為序列一致性之部分之後，與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的候選序列中之胺基酸殘基之百分比。出於測定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以已知的各種方式實現，例如使用公開可用的電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。能夠測定用於比對序列之適當參數，包括在經比較序列之全長上實現最大比對所需之算法。然而，出於本文之目的，使用序列比較電腦程式ALIGN-2產生胺基酸序列一致性值%。ALIGN-2序列比較電腦程式由Genentech, Inc.撰寫，且原始碼已在U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559與使用者文檔一起歸檔，其在美國版權註冊號TXU510087下註冊。ALIGN-2程式可公開購自Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.或可自原始碼編譯。ALIGN-2程式經編譯以在UNIX操作系統(包括數位UNIX V4.0D)上使用。所有序列比較參數均由ALIGN-2程序設定且不變化。

【0066】 在ALIGN-2用於胺基酸序列比較之情況下，給定胺基酸序列A對於(to)、與(with)或針對(against)給定胺基酸序列B (其可替代地表達為具有或包含關於、與或相對於給定胺基酸序列B之某一胺基酸序列一致性%的給定胺基酸序列A)之胺基酸序列一致性%如下計算：100乘以分數 X/Y ，其中X為序列比對程式ALIGN-2在該程式之A及B比對中評分為相同匹配的胺基酸殘基之數目，且其中Y為B中之胺基酸殘基之總數目。應瞭解，在胺基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不相等的情況下，A相對於B之胺基酸序列一致性%與B相對於A之胺基酸序列一致性%將不相等。除非另外特定陳述，否則本文所用之所有胺基酸序列一致性值%如緊

接前述段落中所描述使用ALIGN-2電腦程式獲得。

【0067】 在一些實施例中，術語「個體(individual)」或「個體(subject)」可互換使用且係指任何動物，包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物及馴養及比賽動物，其將為特定治療劑之接受者。靈長類動物包括黑猩猩、食蟹獼猴、蜘蛛猴及獼猴，例如恆河猴(Rhesus)。嚙齒動物包括小鼠、大鼠、土撥鼠、雪貂、兔及倉鼠。馴養動物及比賽動物包括牛、馬、豬、鹿、野牛、水牛、貓種(例如,家貓)、犬種(例如,犬、狐狸、狼)、鳥種(例如,雞、鵪鶉、鴿鳥)，及魚(例如,鱒魚、鯰魚及鮭魚)。在各種實施例中，個體可為先前已診斷有或鑑別為罹患或患有需要治療之病況的個體。在某些實施例中，個體為人類。在各種其他實施例中，先前診斷有或鑑別為罹患或患有病況之個體可能已經或可能未經歷針對病況之治療。在又其他實施例中，個體亦可為先前尚未經診斷患有病況的個體(亦即，展現關於病況之一或多個風險因素的個體)。「需要治療特定病況之個體」可為患有該病況、經診斷患有該病況或處於發展該病況之風險中的個體。在一些實施例中，個體為已診斷患有本文中描述之疾病或病況的「患者」。

【0068】 在一些實施例中，術語「治療有效量」係指有效地「治療」個體或哺乳動物之疾病或病症的抗體、多肽、聚核苷酸、較小有機分子或其他藥物之量。在一些情況下，治療有效量之藥物降低疾病或病症之症狀之嚴重度。在一些情況下，該疾病或病症包含發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(CD)或潰瘍性結腸炎(UC)。在一些情況下，IBD、CD及/或UC為嚴重或醫學上頑固性形式之IBD、CD及/或UC。IBD、CD及/或UC之症狀之非限制性實例包括(但不限於)腹瀉、發熱、疲乏、腹痛、腹部痙攣、

發炎、潰爛、噁心、嘔吐、出血、便血、食慾減弱及體重減輕。

【0069】 在一些實施例中，如本文中所用，術語「治療(treat/treating)」係指治療性治療以及防治性或預防性措施兩者，其中目標為預防或減緩(減輕)目標病理性病況、預防病理性病況、得到或獲得良好的總存活率，或降低個體產生病況之幾率(即使治療最終不成功)。在本文提供之一些態樣中，需要治療之個體包括已患有疾病或病況之個體以及易患疾病或病況之彼等個體或疾病或病況經預防之個體。疾病或病況可包含發炎疾病或病況、纖維狹窄或纖維化疾病、硫代嘌呤毒性或與硫代嘌呤毒性有關之疾病、對抗TNF療法、類固醇或免疫調節劑無反應。

抗TL1A抗體

【0070】 各種實施例提供結合於TL1A之抗體。在一些實施例中，抗體特異性結合可溶TL1A。在一些實施例中，抗體特異性結合於膜結合TL1A。在一些實施例中，提供一種抗TL1A抗體，其具有：重鏈，該重鏈包含四個重鏈構架區(HCFR)及三個重鏈互補決定區(HCDR)：HCFR1、HCDR1、HCFR2、HCDR2、HCFR3、HCDR3及HCFR4；及輕鏈，該輕鏈包含四個輕鏈構架區(LCFR)及三個輕鏈互補決定區(LCDR)：LCFR1、LCDR1、LCFR2、LCDR2、LCFR3、LCDR3及LCFR4。抗TL1A抗體可包含本文提供之任何區域，例如如表1、2、3、實例及SEQ ID NO: 1至54、SEQ ID NO: 490至588中所提供。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含例如如本文所提供的具有一或多個CDR突變的可變結構域，如表2或19至22中所展示。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含一或多個CDR，該等CDR包含表19至22中展示之序列。

【0071】 在某些實施例中，抗TL1A抗體包含對應於表19至22中所

闡述之彼等的CDR。在某些實施例中，抗TL1A抗體或抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 484闡述之胺基酸序列(DTYMH)；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 485闡述之胺基酸序列(PASGH)；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 486闡述之胺基酸序列(SGGLPD)；及輕鏈可變區，其包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 487闡述之胺基酸序列(ASSSVSYMY)；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列(ATSNLAS)；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 489闡述之胺基酸序列(GNPRT)。

【0072】 在某些實施例中，本文描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，其包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 554至564或574至577中之任一者闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，其包含由SEQ ID NO: 565至568或578至581中之任一者闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569或570中之任一者闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 571至573或582至585中之任一者闡述之胺基酸序列。

【0073】 在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 559闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 567闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸

序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 573中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 503至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 502至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG1重鏈恆定區。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG2重鏈恆定區。

【0074】 在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 563闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 568闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 511至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 510至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG1重鏈恆定區。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG2重鏈恆定區。

【0075】 在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之

抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 555闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 566闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 493至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 492至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG1重鏈恆定區。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG2重鏈恆定區。

【0076】 在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 558闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 566闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 501至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含與

SEQ ID NO: 500至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG1重鏈恆定區。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG2重鏈恆定區。

【0077】 在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含：(a) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 553闡述之胺基酸序列；(b) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 564闡述之胺基酸序列；及(c) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 568闡述之胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含：(d) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 569闡述之胺基酸序列；(e) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列；及(f) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 572中之任一者闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中描述一種特異性結合於TL1A之抗體或抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 515至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及輕鏈可變區，包含與SEQ ID NO: 514至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG1重鏈恆定區。在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段包含κ輕鏈恆定區及IgG2重鏈恆定區。

【0078】 在某些實施例中，抗TL1A抗體或抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含來自SEQ ID NO: 491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539或541中之任一者之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含來自SEQ ID NO: 490、492、

494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538、或540中之任一者之LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中CDR由Kabat方法、IMGT方法、Chothia方法或其組合限定。在某些實施例中，抗TL1A抗體或抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539或541中之任一者至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列；及輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO: 490、492、494、496、498、500、502、504、506、508、510、512、514、516、518、520、522、524、526、528、530、532、534、536、538或540中之任一者至少約85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%相同的胺基酸序列。

【0079】 在某些實施例中，抗TL1A抗體或抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含：(a)人類重鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 545至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；(b) HCDR1，包含由SEQ ID NO: 484闡述之胺基酸序列(DTYMH)；(c)人類重鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 546至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；(d) HCDR2，包含由SEQ ID NO: 485闡述之胺基酸序列(PASGH)；(e)人類重鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 547或586至588至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；(f) HCDR3，包含由SEQ ID NO: 486闡述之胺基酸序列(SGGLPD)；及(g)人類重鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 548至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；及輕鏈可變區，其包含(h)人類輕鏈構架區1，其與所闡述SEQ ID NO: 549

至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；(i) LCDR1，包含由SEQ ID NO: 487闡述之胺基酸序列(ASSSVSYMY)；(j)人類輕鏈構架區2，其與所闡述SEQ ID NO: 550至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；(k) LCDR2，包含由SEQ ID NO: 488闡述之胺基酸序列(ATSNLAS)；(l)人類輕鏈構架區3，其與所闡述SEQ ID NO: 551至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同；(m) LCDR3，包含由SEQ ID NO: 489闡述之胺基酸序列(GNPRT)；及(n)人類輕鏈構架區4，其與所闡述SEQ ID NO: 552至少90%、95%、96%、97%、98%或99%相同。

表1.例示性抗TL1A抗體

純系	HC - DNA	HC -蛋白	LC - DNA	LC -蛋白	鼠類FR 回復突變
鼠類5C3D11	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 6	NA
鼠類5C3D11 (密碼子最佳化)	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6	NA
嵌合5C3D11	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6	NA
12835 (人類化5C3D11)	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 26	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 28	9
18-7 (CDR移植LC)	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 38	2
21-3 (CDR移植HC)	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 40	SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 42	2
L8 (CDR移植物)	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 40	SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 38	0

表2.例示性抗TL1A CDR序列

CDR	SEQ ID NO	序列	定義
H1	150	GFX ₁ X ₂ X ₃ DX ₄ X ₅ X ₆ H	X ₁ = D或E X ₂ = I、L、P或V X ₃ = G、Q、S或V X ₄ = A、S、T X ₅ = F或Y X ₆ = I、L或M
H2	12	RX ₁ X ₂ PX ₃ X ₄ X ₅ HX ₆ KX ₇ X ₈ PKFX ₉ X ₁₀	X ₁ = I或L X ₂ = D或E X ₃ = A或E X ₄ = G或S X ₅ = A或G X ₆ = I、L、T或V X ₇ = I、L、M、S、T、V或Y X ₈ = D、I、N、R或S X ₉ = Q或R X ₁₀ = A、D、E、G、H、K、L、M、N、P、R、S、T或V
H3	152	X ₁ X ₂ GX ₃ PX ₄ X ₅	X ₁ = L或S X ₂ = A或G X ₃ = A、L或M X ₄ = D或E X ₅ = K、M、Q、R、S、T、V或W
L1	18	X ₁ ASSSVX ₂ X ₃ X ₄ X ₅	X ₁ = G、R或W X ₂ = I或S X ₃ = F或Y X ₄ = L或M X ₅ = R或Y
L2	21	AX ₁ X ₂ X ₃ LX ₄ S	X ₁ = K或T X ₂ = E、P或S X ₃ = L、N或P X ₄ = A或T
L3	155	X ₁ QX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ PRX ₆	X ₁ = H、N、Q或S X ₂ = F、H、I、P、R、S、W或Y X ₃ = D、E、H、N、Q、S或V X ₄ = A、D、G、Q或S X ₅ = D、F、H、K、L、M、N、Q、R、S或T

【0080】 在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區，或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體

包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 3至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 6至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 26至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 28至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體：包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 36至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 38至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 40至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 42至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 40至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 38至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 503至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 502至少約

90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 511至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 510至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 493至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 492至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體：包含重鏈，其包含與SEQ ID NO: 501至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 500至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。在各種實施例中，抗TL1A抗體特異性結合於相同TL1A區域或特異性結合於與抗體特異性結合之TL1A區重疊的TL1A區，該抗體包含：重鏈，其包含與SEQ ID NO: 515至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列；及輕鏈，其包含與SEQ ID NO: 514至少約90%、92%、95%、98%或100%相同的序列。

【0081】 在各種實施例中，抗TL1A抗體或片段對TL1A具有至少約 $1E^{-7}$ 、 $1E^{-8}$ 、 $1E^{-9}$ 、 $1E^{-10}$ 或 $1E^{-11}$ 之結合親和力。在一些情況下，結合親和力為約 $1E^{-9}$ 至約 $1E^{-11}$ 。

【0082】 各種實施例提供一種抗TL1A抗體，其結合於TL1A蛋白質或其部分之相同區域作為參考抗體，例如本文中描述之任何抗TL1A抗

體。在一些實施例中，參考抗體包含SEQ ID NOS: 150、12及152之重鏈CDR及SEQ ID NO: 18、21及155之輕鏈CDR。

【0083】 提供用於判定抗TL1A抗體(亦即，測試抗體)是否結合於TL1A蛋白質或其部分之相同區域作為本文中描述之抗體的非限制性方法。一例示性實施例包含競爭分析。舉例而言，該方法包含判定測試抗體是否可與參考抗體與TL1A蛋白質或其部分之間的結合競爭，或判定參考抗體是否可競爭參考抗體與TL1A蛋白質或其部分之間的結合。例示性方法包括使用表面電漿子共振來評估抗TL1A抗體是否可與TL1A與另一種抗TL1A抗體之間的結合競爭。在一些情況下，在競爭分析法中利用表面電漿子共振。非限制性方法描述於實施例中。

【0084】 本文中描述之TL1A抗體結合於人類TL1A之特定區域或抗原決定基。此等區域在本文中展現為適用於抑制自T淋巴球分泌干擾素 γ 。在某些實施例中，本文中揭示與本文中描述抗體競爭結合TL1A之抗體。在某些實施例中，本文中揭示結合由本文中描述抗體結合之相同TL1A抗原決定基的抗體。在某些實施例中，本文中揭示結合離散抗原決定基之抗體，該離散抗原決定基與由本文中描述之抗體結合的TL1A之抗原決定基重疊。在某些實施例中，本文中揭示結合TL1A之相同抗原決定基、藉由一或多個胺基酸殘基與TL1A之抗原決定基重疊，或與包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或其片段競爭結合於TL1A之抗原決定基的抗體，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 503之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 502之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中揭示結合TL1A之相同抗原決定基、藉由一或多個胺基酸殘基與TL1A抗原決定基重疊，或與包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或其片段競爭結合於TL1A之抗原決定

基的抗體，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 511之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 510之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中揭示結合TL1A之相同抗原決定基、藉由一或多個胺基酸殘基與TL1A抗原決定基重疊，或與包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或其片段競爭結合於TL1A之抗原決定基的抗體，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 493之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 492之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中揭示結合TL1A之相同抗原決定基、藉由一或多個胺基酸殘基與TL1A抗原決定基重疊，或與包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或其片段競爭結合於TL1A之抗原決定基的抗體，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 501之胺基酸序列，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 500之胺基酸序列。在某些實施例中，本文中揭示結合TL1A之相同抗原決定基、藉由一或多個胺基酸殘基與TL1A之抗原決定基重疊，或與包含SEQ ID NO: 515之胺基酸序列及包含SEQ ID NO: 514之胺基酸序列的輕鏈可變區之抗體或其片段競爭結合於TL1A之抗原決定基的抗體。

產生抗體之方法

【0085】 各種實施例提供使用多肽或核苷酸序列產生之抗體。在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體或人類化抗體。在一些實施例中，抗體為抗體片段。舉例而言，抗體為Fab、scFv或(Fab)₂。在一些實施例中，抗體為嵌合抗體。

【0086】 可藉由此項技術中已知之任何方法分析本文所描述之抗體的特異性結合。可使用之免疫分析包括(但不限於)使用諸如以下之技術的競爭性及非競爭性分析系統：BIAcore分析、FACS分析、免疫螢光法、

免疫細胞化學、西方墨點法(Western blots)、放射免疫分析、ELISA、「夾心」免疫分析、免疫沈澱分析、沈澱反應、凝膠擴散沈澱反應、免疫擴散分析、凝集分析、補體固定分析、免疫放射量分析、螢光免疫分析以及蛋白A免疫分析。此類分析提供於例如Ausubel等人編, 1994, *Current Protocols in Molecular Biology*, 第1卷, John Wiley & Sons, Inc., New York中。

【0087】 在各種實施例中，抗TL1A抗體為TL1A受體之拮抗劑，諸如(但不限於) DR3及TR6/DcR3。在某些實施例中，抗體抑制至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約50%、至少約75%、至少約90%或約100%之結合TL1A受體之一或多種活性。在某些實施例中，如藉由人類血液中干擾素 γ 釋放所量測，抗體抑制TL1A活化。在某些實施例中，抗體在約1奈莫耳與約100皮莫耳之間的 IC_{50} 下抑制人類血液中干擾素 γ 釋放。在某些實施例中，抗體在約500皮莫耳與約100皮莫耳之間的 IC_{50} 下抑制人類血液中干擾素 γ 釋放。在某些實施例中，抗體在約500皮莫耳之 IC_{50} 下抑制人類血液中干擾素 γ 釋放。在某些實施例中，抗體在約250皮莫耳之 IC_{50} 下抑制人類血液中干擾素 γ 釋放。

【0088】 在各種實施例中，單株抗體使用此項技術中已知之方法製備，該等方法諸如(但不限於)融合瘤方法，其中如上文所描述使宿主動物免疫以誘發淋巴球產生將特異性結合於免疫抗原之抗體(Kohler及Milstein (1975) *Nature* 256:495)。融合瘤產生特異性地針對所選抗原之單株抗體。在活體外或活體內傳播時，單株抗體藉由此項技術中已知之技術自培養基或腹水流體純化。

【0089】 在一些實施例中，使用如美國專利第4,816,567號中所描述

之重組DNA方法來製備單株抗體。編碼單株抗體之聚核苷酸自成熟B細胞或融合瘤細胞分離。接著將編碼重鏈及輕鏈之經分離聚核苷酸選殖至適合表現載體中，其在轉染至宿主細胞(例如，大腸桿菌(*E. coli*)細胞、猴COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中時產生單株抗體。可使用重組DNA技術以多種不同方式進一步修飾編碼單株抗體之聚核苷酸，以產生替代抗體。

【0090】 在各種實施例中，可產生嵌合抗體、分子，其中不同部分源自不同動物物種，諸如具有源自鼠類單株抗體之可變區及人類免疫球蛋白恆定區(例如，人類化抗體)之彼等物種。可使用各種技術來產生嵌合抗體，諸如Morrison等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* 81:851-855 (1984)；Neuberger等人，*Nature* 312:604-608 (1984)；Takeda等人，*Nature* 314:452-454 (1985)中所闡述的彼等技術。

【0091】 在一些實施例中，抗TL1A單株抗體為人類化抗體，以在向人類個體投與時減少抗原性及人類抗小鼠抗體(human anti-mouse antibody, HAMA)反應。可使用此項技術中已知之各種技術來產生人類化抗體。舉例而言，藉由以下來人類化抗體：(1)判定起始抗體輕可變域及重可變結構域之核苷酸及所預測胺基酸序列；(2)設計人類化抗體，例如決定在人類化製程期間使用哪一抗體構架區；(3)實際人類化方法/技術；以及(4)轉染及表現人類化抗體(參見例如，美國專利第5,585,089號、第6,835,823號、第6,824,989號)。在各種實施例中，對於人類中之療法，可進一步最佳化人類化抗體以減少潛在免疫原性，同時維持功能活性。

【0092】 人類化抗體亦可在含有人類免疫球蛋白基因座之轉殖基因小鼠中製備，該等小鼠能夠在免疫後在無內源免疫球蛋白產生之情況下產

生完整人類抗體庫。此方法描述於美國專利第5,545,807號、第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號及第5,661,016號中。人類化抗體亦可藉由新穎基因工程改造方法獲得，該方法使得能夠在諸如兔及小鼠之大型動物中產生親和力成熟的人類樣多株抗體。(參見例如，美國專利第6,632,976號)。

【0093】 完整人類化抗體可藉由首先設計可變區胺基酸序列產生，該胺基酸序列含有嵌入於人類衍生之構架序列中之非人類，例如噬齒動物衍生的CDR。非人類CDR提供所需特異性。因此，在一些情況下，此等殘基包括於基本上不變之重構可變區之設計中。在一些情況下，修飾應因此應受限於最低限度且密切關注抗體之特異性及親和力之變化。另一方面，理論上的構架殘基可來源於任何人類可變區。應選擇人類構架序列，其同樣適於產生重構可變區且適於保持抗體親和力，以便產生展示可接受之或甚至經改善親和力的重構抗體。人類構架可來源於生殖系，或可來源於非生殖系(例如，突變或親和力成熟)序列。例如(但不限於)噬菌體呈現人類抗體文庫、轉殖基因小鼠、人類-人類融合瘤、混合融合瘤、B細胞永生及選殖、單細胞RT-PCR或HuRAb技術的熟習此項技術者所熟知之基因工程改造技術可用於產生具有含人類構架及非人類CDR之混合DNA序列的人類化抗體。獲得「人類化抗體」之方法為熟習此項技術者所熟知的。(例如，美國專利第5,861,155號、美國專利第6,479,284號、美國專利第6,407,213號、美國專利第5,624,821號、US2003166871、US20020078757，Queen等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:10029-10032 (1989)及Hodgson等人，Bio/Technology, 9:421 (1991))。

【0094】 在某些實施例中，抗TL1A抗體為人類抗體。可使用此項

技術中已知之各種技術直接地製備人類抗體。可產生活體外免疫或自針對靶抗原產生抗體之免疫個體分離的永生化人類B淋巴球(參見例如，Cole等人，*Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第77頁(1985)；Boerner等人，1991, *J. Immunol.*, 147 (1):86-95；及美國專利第5,750,373號)。人類抗體可選自噬菌體文庫(phage library)。用於產生及使用抗體噬菌體文庫之技術描述於以下中：美國專利第5,969,108號、第6,172,197號、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、第6,593,081號、第6,300,064號、第6,653,068號、第6,706,484號及第7,264,963號；及Rothe等人，2007, *J. Mol. Bio.*, doi:10.1016/j.jmb.2007.12.018。

【0095】 嵌合抗體、人類化抗體及人類抗體通常藉由重組表現產生。重組聚核苷酸構築體通常包括可操作地連接至抗體鏈之編碼序列的表現控制序列，包括天然相關或異源啟動子區域。在某些實施例中，可能需要產生此等人類化抗體之胺基酸序列變體，尤其在此等改善抗體之結合親和力或其他生物特性之情況下。

【0096】 在某些實施例中，抗體片段用於治療及/或改善IBD。已知多種技術用於產生抗體片段。一般而言，此等片段經由完整抗體之蛋白水解消化衍生(例如Morimoto等人，1993, *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 24:107-117；Brennan等人，1985, *Science*, 229:81)。Fab、Fv及scFv抗體片段可均在大腸桿菌或其他宿主細胞中表現且自其分泌，因此允許產生大量此等片段。用於產生抗體片段之其他技術將對熟習此項技術者顯而易見。

【0097】 根據本發明，技術可適用於產生對TL1A具有特異性之單

鏈抗體(參見例如，美國專利第4,946,778號)。另外，方法可適用於構築 Fab表現文庫(參見例如，Huse等人, Science 246:1275-1281 (1989))，以允許迅速且有效地鑑別對TL1A具有所需特異性的單株Fab片段，或其衍生物、片段、類似物或同系物。可藉由此項技術中之技術產生抗體片段，該等抗體片段包括(但不限於)：(a) F(ab')₂片段，其藉由胃蛋白酶消化抗體分子產生；(b) Fab片段，其藉由還原F(ab')₂片段之二硫橋鍵產生；(c) Fab片段，其藉由藉由番木瓜酶及還原劑處理抗體分子產生；(d) Fv片段。

【0098】 本文亦提供包含提供抗體與TL1A之締合的任何類型之可變區的經修飾抗體。熟習此項技術者將瞭解，經修飾抗體可包含抗體(例如，全長抗體或其免疫反應性片段)，其中恆定區結構域中之一或多者之至少一部分已經缺失或以其他方式更改，以便提供所需生物化學特徵，諸如減少TL1A。在某些實施例中，藉由至少部分置換一或多個CDR且必要時藉由部分構架區置換及序列改變來更改重鏈及輕鏈兩者中之可變區。在一些實施例中，經置換CDR可來源於相同類別、子類別之抗體，來源於不同類別之抗體，例如來源於來自不同物種之抗體及/或其組合。在一些實施例中，經修飾抗體之恆定區將包含人類恆定區。對與本發明相容之恆定區的修飾包含一或多個結構域中之一或多個胺基酸之添加、缺失或取代。

【0099】 在各種實施例中，如本文中所描述之抗體或其抗原結合片段之表現可發生於原核細胞或真核細胞中。適合宿主包括細菌或真核宿主，包括活體內或原位的酵母、昆蟲、真菌、鳥類及哺乳動物細胞，或哺乳動物、昆蟲、鳥類或酵母來源之宿主細胞。哺乳動物細胞或組織可來源於人類、靈長類、倉鼠、兔、嚙齒動物、乳牛、豬、綿羊、馬、山羊、狗

或貓，但可使用任何其他哺乳動物細胞。在其他實施例中，可將如本文中所述之抗體或其抗原片段轉染至宿主中。

【0100】 在一些實施例中，表現載體轉染至受體細胞株中以用於產生本文所描述之嵌合抗體、人類化抗體或複合人類抗體。在各種實施例中，哺乳動物細胞可作用於產生抗體蛋白之宿主，其可包括(但不限於)纖維母細胞來源之細胞，諸如Vero (ATCC CRL 81)或CHO-K1 (ATCC CRL 61)細胞、HeLa細胞及L細胞。可用於表現多肽之例示性真核細胞包括(但不限於) COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293-6E細胞；CHO細胞，包括CHO-S及DG44細胞；PER.C6™細胞(Crucell)；及NSO細胞。在一些實施例中，特定真核宿主細胞係基於其對重鏈及/或輕鏈進行所要轉譯後修飾的能力來選擇。

【0101】 已在此項技術中開發能夠分泌完整異源蛋白之多種適合宿主細胞株，且包括(但不限於) CHO細胞株、各種COS細胞株、HeLa細胞、L細胞及多發性骨髓瘤細胞株。

【0102】 攜載如本文中所描述之嵌合、人類化或複合人類抗體構築體、抗體或其抗原結合片段之表現載體可藉由多種適合方式中之一者引入至適當宿主細胞中，該等方式視細胞宿主之類型而定，包括(但不限於)如一般熟習此項技術者已知之轉化、轉染、脂質體轉染、共軛、電穿孔、直接顯微注射及微彈轟擊(microprojectile bombardment)。此等細胞之表現載體可包括表現控制序列，諸如複製位點之起點、啟動子、增強子及必需的處理資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、聚腺苷酸化位點及轉錄終止子序列。

【0103】 在各種實施例中，酵母亦可用作宿主，以產生本文所描述

之抗體分子或肽。在各種其他實施例中，細菌菌株亦可用作宿主，以產生本文所描述之抗體分子或肽。細菌菌株之實例包括(但不限於)大腸桿菌、芽孢桿菌屬(*Bacillus species*)、腸內細菌及各種假單胞菌屬(*Pseudomonas species*)。

【0104】 在一些實施例中，根據任何適合方法，如本文中所描述之一或多種抗體或其抗原結合片段可在已經編碼多肽的一或多種核酸分子工程改造(轉殖基因)或轉染的動物中活體內產生。為產生轉殖基因動物，可將轉殖基因顯微注射至受精卵母細胞中，或可併入至胚胎幹細胞之基因組中，且將此類細胞之細胞核轉移至去核卵母細胞中。一旦表現，抗體可根據此項技術之標準程序純化，包括HPLC純化、管柱層析、凝膠電泳及其類似者(通常參見，Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, NY, 1982))。

【0105】 一旦在宿主中表現，本發明之全部抗體、抗體片段(例如，個別輕鏈及重鏈)或其他免疫球蛋白形式可藉由已知技術回收且純化，例如免疫吸收或免疫親和層析、諸如高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)之層析法、硫酸銨沈澱、凝膠電泳或此等之任何組合。通常參見，Scopes, PROTEIN PURIF. (Springer- Verlag, NY, 1982)。具有至少約90%至95%之均質性的基本上純的免疫球蛋白為有利的，如具有98%至99%或更高均質性之彼等，尤其用於醫藥用途。一旦部分純化或按需要純化至均質，人類化或複合人類抗體可接著治療上使用或用於開發及執行分析程序、免疫螢光染色等。通常參見Immunol. Meth. 第I及II卷(Lefkovits及Pernis編, Acad. Press, NY, 1979及1981)。

【0106】 各種實施例提供包含編碼本文所提供之抗TL1A抗體或片

段之核酸的基因構築體。抗體之基因構築體可呈表現卡匣(expression cassettes)形式，其可適於表現經編碼抗TL1A抗體或片段。可在併入或不併入載體中之情況下將基因構築體引入宿主細胞中。舉例而言，可將基因構築體併入於脂質體或病毒顆粒內。或者，可藉由此項技術中已知之方法將經純化核酸分子直接地插入宿主細胞中。可藉由轉染、感染、電穿孔、細胞融合、原生質體融合、顯微注射或彈道轟擊將基因構築體直接地引入宿主個體之細胞中。

【0107】 各種實施例提供包含本文所提供之抗體之基因構築體的重組載體。重組載體可為質體、黏質體或噬菌體。重組載體可包括其他功能元素；例如，起始基因表現之適合啟動子。

【0108】 各種實施例提供包含本文所描述之基因構築體及/或重組載體之宿主細胞。

【0109】 各種宿主系統亦有利地用於表現重組蛋白。適合哺乳動物宿主細胞株之實例包括猴腎臟細胞之COS-7株，及能夠表現適當載體的其他細胞株，包括例如L細胞、C127、3T3、中國倉鼠卵巢(CHO)、HeLa及BHK細胞株。哺乳動物表現載體可包含非轉錄元件，諸如複製起點、連接至待表現基因之適合啟動子及增強子，以及其他5'或3'側接非轉錄序列，以及5'或3'末轉譯序列，諸如必需的核糖體結合位點、聚腺苷酸化位點、剪接供體、受體位點以及轉錄終止序列。

【0110】 由經轉型宿主產生之蛋白質可根據任何適合方法純化。此類標準方法包括層析(例如，離子交換、親和性及篩分管柱層析)、離心、差異溶解性或用於蛋白質純化的任何其他標準技術。諸如六組胺酸、麥芽糖結合結構域、流感包膜序列及麩胱甘肽-S-轉移酶之親和性標籤可連接

至蛋白質，以允許藉由通過適當親和性管柱容易的純化。經分離蛋白質亦可使用諸如蛋白分解、核磁共振及x射線結晶學之技術物理上表徵。可分離細菌培養物中產生之重組蛋白。用於純化抗體及其他蛋白質之此項技術中已知之方法亦包括例如描述於美國專利公開案第2008/0177048號及第2009/0187005號中之方法。

【0111】 技術人員將認識到，在更改經編碼序列中之單個胺基酸或一小部分胺基酸的對核酸、肽、多肽或蛋白質序列之個別取代、缺失或添加為「保守修飾之變體」，其中更改使得以化學上類似的胺基酸取代胺基酸且保留特異性結合靶抗原之能力。此類保守修飾之變體另外為且不排除與本發明相符之多態變體、種間同系物及對偶基因。

【0112】 給定胺基酸可經具有類似生理化學特徵之殘基置換，例如用一個脂族殘基取代另一個(諸如用He、Val、Leu或Ala取代另一個)或用一個極性殘基取代另一個(諸如在Lys與Arg之間；在Glu與Asp之間；或在Gln與Asn之間)。其他此類保守性取代，例如具有類似疏水性特徵之全部區域之取代係熟知的。可在本文中描述之分析中之任一者中測試包含保守胺基酸取代之多肽，以證實保留了天然或參考多肽之所需活性，例如抗原結合活性及特異性。

【0113】 特定保守性取代包括例如：Ala取代為Gly或Ser；Arg取代為Lys；Asn取代為Gin或His；Asp取代為Glu；Cys取代為Ser；Gin取代為Asn；Glu取代為Asp；Gly取代為Ala或Pro；His取代為Asn或Gin；lie取代為Leu或Val；Leu取代為lie或Val；Lys取代為Arg、Gin或Glu；Met取代為Leu、Tyr或lie；Phe取代為Met、Leu或Tyr；Ser取代為Thr；Thr取代為Ser；Trp取代為Tyr；Tyr取代為Trp；及/或Phe取代為Val、lie或

Leu。

【0114】 在一些實施例中，本文中描述之抗體及/或其抗原結合片段可為本文中描述之序列之變體，例如抗體多肽之保守性取代變體。在一些實施例中，變體為保守修飾之變體。變體可指與天然或參考多肽大體上同源的多肽，但由於一個或複數個缺失、插入或取代，其具有不同於天然或參考多肽的胺基酸序列。當相較於天然或參考DNA序列時，編碼DNA序列之變體多肽涵蓋包含核苷酸之一或多個添加、缺失或取代之序列，但該等序列編碼保持活性，例如對於相關標靶多肽之抗原特異性結合活性的變異蛋白或其片段。

【0115】 天然胺基酸序列之更改可藉由熟習此項技術者已知的多種技術中之任一者來實現。突變可在特定基因座處或藉由寡核苷酸誘導的位點特異性突變誘發程序引入。用於產生此類更改之技術非常明確，且包括例如由以下揭示之彼等：Walder等人(Gene 42: 133, 1986)；Bauer等人(Gene 37:73, 1985)；Craik (BioTechniques, 1985年1月, 12-19)；Smith等人 (Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press, 1981)；及美國專利第4,518,584號及第4,737,462號。

【0116】 藉由此項技術中已知之多種方法來製備編碼抗體之胺基酸序列變體的核酸分子。此等方法包括(但不限於)藉由寡核苷酸介導之(或定點)突變誘發、PCR突變誘發及抗體之先前製備的變體或非變體型式之卡匣突變誘發來製備。根據習知技術，編碼至少一種如本文中所描述之抗體、部分或多肽之核酸序列可與載體DNA重組，該等技術包括(但不限於)用於接合及限制酶消化的鈍端或交錯端末端。用於該等操縱之技術例如由Maniatis等人，Molecular Cloning, Lab. Manual (Cold Spring Harbor

Lab. Press, NY, 1982及1989)揭示，且可用於構築編碼單株抗體分子或抗原結合區之核酸序列。

【0117】 在一些實施例中，載體包含編碼如本文中所描述之抗體或其抗原結合片段之核酸。在一些本文所描述之態樣中，編碼如本文中所描述之抗體或其抗原結合片段或其任一模組之核酸序列可操作地連接至載體。如本文所用之術語「載體」係指經設計以遞送至宿主細胞或在不同宿主細胞之間轉移的核酸構築體。如本文所用，載體可為病毒載體或非病毒載體。術語「載體」涵蓋能夠在與適當控制元件締合時複製且可將基因序列轉移至細胞的任何基因元件。載體可包括(但不限於)選殖載體、表現載體、質體、噬菌體、轉座子、黏質體、染色體、病毒、病毒粒子等。

【0118】 如本文所使用，術語「表現載體」係指導引來自連接至載體上之轉錄調節序列之序列的RNA或多肽之表現的載體。術語「表現」係指涉及以下之細胞過程：產生RNA及蛋白質且視需要分泌蛋白質，適用時包括(但不限於)例如，轉錄、轉錄處理、轉譯及蛋白質摺疊、修飾及處理。「表現產物」包括由基因轉錄之RNA，及藉由轉譯由基因轉錄之mRNA獲得之多肽。術語「基因」意謂在可操作地連接至適當調節序列時在活體外或活體內轉錄(DNA)為RNA的核酸序列。基因可包括或可不包括編碼區之前及之後的區域，例如，5'未轉譯(5'UTR)或「前導」序列及3'UTR或「尾部」序列，以及個別編碼區段(外顯子)之間的插入序列(內含子)。

【0119】 如本文所使用，術語「病毒載體」係指核酸載體構築體，其包括至少一個病毒來元件且具有封裝至病毒載體顆粒中的能力。病毒載體可含有編碼如本文中所描述之抗體或其抗原結合部分之核酸以代替非必

需病毒基因。載體及/或顆粒可用於在活體外或離體將任何核酸轉移至細胞中的目的。諸多病毒載體形式為此項技術中已知的。

【0120】「重組載體」意謂載體包括異源核酸序列或能夠活體內表現的「轉殖基因」。

醫藥組合物、投與及劑量

【0121】所提供之抗TL1A抗體適用於多種應用，包括(但不限於)治療性治療方法，諸如治療IBD。使用方法可為活體外、離體或活體內方法。在某些實施例中，抗TL1A抗體為TL1A受體之拮抗劑。

【0122】在某些實施例中，用抗TL1A抗體或TL1A受體拮抗劑治療之疾病為IBD、CD、UC及/或MR-UC。

【0123】在各種實施例中，醫藥組合物經調配以藉由任何投與途徑遞送。「投與途徑」可指此項技術中已知之任何投與路徑，包括(但不限於)氣霧劑、經鼻、經口、經黏膜、經皮或非經腸。

【0124】「經皮」投與可使用局部乳膏或軟膏或藉助於經皮貼片來實現。

【0125】「非經腸」係指通常與注射相關之投與途徑，包括眶內、輸注、動脈內、囊內、心內、皮內、肌肉內、腹膜內、肺內、脊柱內、胸骨內、鞘內、子宮內、靜脈內、蛛膜下、囊下、皮下、經黏膜或經氣管。經由非經腸途徑，組合物可呈用於輸注或用於注射之溶液或懸浮液形式，或呈凍乾粉劑形式。

【0126】經由經腸途徑，醫藥組合物可呈允許控制釋放的錠劑、凝膠膠囊、糖衣錠劑、糖漿、懸浮液、溶液、粉劑、粒劑、乳液、微球體或奈米球或脂質小泡或聚合物小泡形式。

【0127】經由局部途徑，醫藥組合物經調配以治療皮膚及黏膜，且呈軟膏、乳膏、乳狀物、油膏、粉劑、浸漬墊、溶液、凝膠、噴霧劑、洗劑或懸浮液形式。其亦可呈允許控制釋放的微球體或奈米球或脂質小泡或聚合物小泡或聚合物貼片及水凝膠形式。視臨床適應症而定，此等局部途徑組合物可呈無水形式或呈水溶液形式。

【0128】經由經眼途徑，其可呈滴眼劑形式。

【0129】在各種實施例中，藥劑可藉由注射或藉由隨時間逐漸輸注而靜脈內投與。針對給定途徑給定適當調配物，例如，適用於本文所描述之方法及組合物之藥劑可靜脈內、鼻內、藉由吸入、腹膜內、肌肉內、皮下、腔內投與，且可在必要時藉由蠕動方式或藉由熟習此項技術者已知之其他方式遞送。在特定實施例中，本文中所用之化合物經口、經靜脈內或肌肉內向患有IBD、CD、UC及/或MR-UC的患者投與。

【0130】醫藥組合物亦可含有任何醫藥學上可接受之載劑。「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，其涉及將相關化合物自身體之組織、器官或部分攜載或轉運至身體之另一組織、器官或部分。舉例而言，載劑可為液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料，或其組合。載劑之各組分必須為「醫藥學上可接受的」，此係因為其必須與調配物之其他成分相容。其亦必須適用於與任何其可接觸之組織或器官接觸，意謂其必須不可攜載毒性、刺激、過敏性反應、免疫原性或過度超過其治療性益處之任何其他併發症的風險。

【0131】在各種實施例中，提供包括醫藥學上可接受之賦形劑以及治療有效量之抗TL1A抗體的醫藥組合物。「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂適用於製備通常安全、無毒且合乎需要之醫藥組合物的賦形劑，且包括

對於獸用以及人類醫藥用途可接受之賦形劑。活性成分可與醫藥學上可接受且與活性成分相容並呈適用於本文所描述之治療方法之量的賦形劑混合。此類賦形劑可為固體、液體、半固體，或者在氣霧劑組合物情況下為氣態。適合賦形劑為例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、丙三醇單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、水、生理食鹽水、右旋糖、丙二醇、甘油、乙醇、甘露糖醇、聚山梨醇酯或其類似物及其組合。另外，必要時，組合物可含有少量輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑及其類似物，其促進或維持活性成分之有效性。如本文中所描述之治療組合物可包括醫藥學上可接受之鹽。醫藥學上可接受之鹽包括由無機酸形成之酸加成鹽，諸如(例如)鹽酸或磷酸；由有機酸形成之酸加成鹽，例如乙酸、酒石酸或杏仁酸；由無機鹼形成之鹽，諸如(例如)氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣或氫氧化鐵；及由有機鹼形成之鹽，諸如異丙胺、三甲胺、2-乙胺基乙醇、組胺酸、普魯卡因(procaine)及其類似物。液體組合物可含有有水及無水的液相，例如甘油、諸如棉籽油之植物油及水油乳液。生理學上可耐受之載劑為此項技術中所熟知的。將有效治療特定病症或病況的所使用之活性劑(亦即，抗體或其片段)之量將視病症或病況之性質而定，且可藉由標準臨床技術由熟習此項技術者測定。

【0132】 醫藥組合物亦可在用於經口投與的乳液或糖漿中進行囊封、制錠或製備。可添加醫藥學上可接受之固體或液體載劑以增強組合物或使組合物穩定，或促進組合物之製備。液體載劑包括糖漿、花生油、橄欖油、甘油、生理食鹽水、醇類及水。固體載劑包括澱粉、乳糖、硫酸鈣、二水合物、白土(terra alba)、硬脂酸鎂或硬脂酸、滑石、果膠、阿拉

伯膠(acacia)、瓊脂或明膠。載劑亦可包括單獨的或具有蠟的持續釋放材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0133】 遵循涉及以下之習知藥學技術來製備醫藥製劑：對於錠劑形式，涉及研磨、混合、造粒及必要時之壓縮；或對於硬明膠膠囊形式，涉及研磨、混合及填充。當使用液體載劑時，製劑將呈糖漿、酏劑、乳液或水性或非水性懸浮液形式。此液體調配物可直接經口投與或填充至軟明膠膠囊中。

【0134】 醫藥組合物可以治療有效量遞送。精確治療有效量為就給定個體中之治療功效而言將產生最有效結果的組合物之量。此量將視多種因素而變化，包括(但不限於)治療性化合物之特徵(包括活性、藥物動力學、藥效動力學及生物可用性)、個體之生理狀況(包括年齡、性別、疾病類型及階段、大體身體情況、對給定劑量之反應性及藥物類型)、調配物中之一或多種醫藥學上可接受之載劑之性質，以及投與途徑。熟習臨床及藥理學技術者將能夠藉由常規實驗測定治療有效量，例如，藉由監測個體對投與化合物之反應且相應地調整劑量。對於額外指導，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro編.第20版, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)。

【0135】 有效抗TL1A抗體之典型劑量可藉由活體外反應或動物模型中之反應如熟習此項技術者所指示。此類劑量通常可減少至多約一個數量級的濃度或量而不損失相關生物活性。因此，實際劑量將視醫師判斷、患者之狀況及基於例如以下之治療方法之有效性而定：相關原初培養細胞或組織培養組織樣品(諸如所獲得之生物樣品)之活體外反應性，或適當動物模型中觀測到的反應。

【0136】 為治療疾病，抗體之適當劑量視以下而定：待治療之疾病類型、疾病之嚴重性及病程、疾病之反應性、是否出於治療性或預防性目的而投與抗體、先前療法及患者之臨床病史。劑量亦可在任何併發症之情況下由個別醫師調整，且聽憑治療醫師處理。投藥醫師可決定最佳劑量、給藥方法及重複率。TL1A抗體可一次性投藥或歷經持續數日至數月的一系列治療投藥，或直至實現治癒或實現疾病狀態之減弱(例如，治療或改善IBD)。治療持續時間視個體之臨床進展及對療法之反應性而定。在某些實施例中，劑量為0.01 µg至100 mg/公斤體重，且可每天一次或更多次、每週一次、每月一次或每年一次地給與。對於全身投藥，個體可經投與治療量，諸如(例如)約0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg、50 mg/kg或更多。在某些實施例中，治療量係選自作為均一劑量投藥的約1、3、10、30、100、300、600及800毫克。在某些實施例中，治療量為作為均一劑量投藥的約1、2、3、4、5、6、7、8或9毫克。在某些實施例中，治療量為作為均一劑量投藥的約10、20、30、40、50、60、70、80或90毫克。在某些實施例中，治療量為作為均一劑量投藥的約100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850或900毫克。在某些實施例中，治療量為約5至約30毫克/公斤。在某些實施例中，治療量為每週或每隔一週給藥約5至約30毫克/公斤。在某些實施例中，治療量為約5、10、15、20、25或30毫克/公斤。在某些實施例中，治療量為每週或每隔一週給藥約5、10、15、20、25或30毫克/公斤。

治理方法

【0137】 各種實施例提供治療發炎性腸病(IBD)之方法，其包含向有需要之個體投與本文所描述之抗TL1A抗體。在一些實施例中，個體包含一或多個風險基因型。在一些實施例中，IBD為IBD之嚴重形式。IBD之嚴重形式可藉由本文所描述之亞臨床表現型表徵。

【0138】 在各種實施例中，本文提供一種治療有需要之個體之發炎性腸病(IBD)的方法，其包含：向該個體投與治療有效量的特異性結合TL1A之抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含HCFR1，其包含SEQ ID NO: 545，或與SEQ ID NO: 545相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含選自以下之HCDR1：SEQ ID NO: 9、150、484及553，或與選自SEQ ID NO: 9、150、484及553之序列相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含HCFR2，其包含SEQ ID NO: 546，或與SEQ ID NO: 546相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含選自以下之HCDR2：SEQ ID NO: 12、554至564及574至577，或與SEQ ID NO: 12、554至564及574至577相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含HCFR3，其包含選自SEQ ID NO: 547及586至588之序列，或與選自SEQ ID NO: 547及586至588之序列相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含選自以下之HCDR3：SEQ ID NO: 15、152、565至568及578至581，或與選自SEQ ID NO: 15、152、565至568及578至581之序列相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸的序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含HCFR4，其包含SEQ ID NO: 548，或與SEQ ID NO: 548相差至多約5個、4個、3個

或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含LCFR1，其包含SEQ ID NO: 549，或與SEQ ID NO: 549相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含選自以下之LCDR1：SEQ ID NO: 487、569及570，或與SEQ ID NO: 487、569及570相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含LCFR2，其包含SEQ ID NO: 550，或與SEQ ID NO: 550相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含LCDR2，其包含SEQ ID NO: 488，或與SEQ ID NO: 488相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含LCFR3，其包含SEQ ID NO: 551，或與SEQ ID NO: 551相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含選自以下的LCDR3：SEQ ID NO: 571至573及582至585，或與選自SEQ ID NO: 571至573及582至585相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。在一些實施例中，抗TL1A抗體包含LCFR4，其包含SEQ ID NO: 552，或與SEQ ID NO: 552相差至多約5個、4個、3個或2個胺基酸之序列。

【0139】 本文中所揭示之個體可為哺乳動物，諸如(例如)小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、非人類靈長類或農場動物。在一些情況下，個體為人類。在一些情況下，個體為經診斷患有IBD之患者。在一些情況下，個體未診斷患有IBD。在一些情況下，個體罹患與本文中所揭示之疾病或病況有關的症狀(例如，腹痛、痙攣、腹瀉、直腸出血、發熱、體重減輕、疲乏、食慾不振、脫水及營養不良、貧血症或潰爛)。

【0140】 在各種實施例中，個體對抗TNF療法(例如，阿達木單抗

(adalimumab)、賽妥珠單抗(certolizumab)、依那西普(etanercept)、戈利木單抗(golimimumab)、英利昔單抗(infliximab))之誘導不起反應(抗TNF無反應)或在治療一段時間後對該抗TNF療法失去反應(抗TNF反應喪失)。在各種實施例中，個體處於產生抗TNF無反應或抗TNF反應喪失之風險下。在一些實施例中，藉由向個體投與本文中所揭示之抗TL1A抗體來治療個體，其限制條件為個體處於產生或罹患抗TNF無反應或抗TNF反應喪失之風險下。

【0141】 在各種其他實施例中，個體經測定具有增加的TL1A表現。在一些實施例中，投與治療有效量的抗TL1A抗體引起所治療個體之TL1A之減少。

【0142】 本文中所揭示之方法提供藉由向個體投與本文中描述之抗TL1A抗體來治療個體之發炎性腸病(IBD)的方法。在各種實施例中，IBD為克羅恩氏病(CD)或潰瘍性結腸炎(UC)。在一些實施例中，IBD為IBD之嚴重形式。在一些實施例中，IBD之嚴重形式藉由亞臨床表現型表徵。在一些實施例中，IBD為IBD之中度至嚴重形式。在一些實施例中，IBD為IBD之中度形式。

【0143】 亞臨床表現型之IBD可包括(但不限於)非狹窄、狹窄、狹窄且穿透及分離內部穿透疾病及肛周CD (pCD)。狹窄為腸之漸進式窄化。內部穿透疾病在腸與其他結構之間產生異常過道(瘻)。pCD為造成肛門周圍之發炎的克羅恩氏病之形式。

【0144】 IBD可為頑固性的。如本文所用，術語「醫學上頑固性」或「頑固性」係指標準治療誘導疾病緩解失敗。在一些實施例中，疾病包含本文中所揭示之發炎性疾病。頑固性發炎性疾病之非限制性實例包括頑

固性克羅恩氏病及頑固性潰瘍性結腸炎(例如，mrUC)。標準治療之非限制性實例包括糖皮質類固醇(glucocorticosteroids)、抗TNF療法、抗a4-b7療法(維多珠單抗(vedolizumab))、抗IL12p40療法(優特克單抗(ustekinumab))、沙立度胺(Thalidomide)及細胞毒素。在一些實施例中，UC為醫學上頑固性UC (mrUC)。在一些實施例中，CD為頑固性的。

【0145】本文中揭示向有需要之個體投與抗TL1A抗體的方法。在各種實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體為人類抗體。在各種實施例中，抗體為人類化抗體。在各種實施例中，抗體為中和抗體。

【0146】在各個態樣中，向個體投與抗TL1A抗體以治療本文中描述之IBD。在各種其他實施例中，在一系列治療中投與抗TL1A抗體。在一些實施例中，抗TL1A抗體及第二IBD療法可以任何順序投與或同時投與。在所選實施例中，將向先前已經歷用第二IBD療法治療的患者投與抗TL1A抗體。在某些其他實施例中，將基本上同步或同時投與抗TL1A抗體及第二IBD療法。舉例而言，可給與個體抗TL1A抗體，同時進行用第二IBD療法之治療療程。在某些實施例中，將在用第二IBD療法治療之1年內投與抗TL1A抗體。在某些替代實施例中，將在用第二IBD療法進行之任何治療之10、8、6、4或2個月內投與抗TL1A抗體。在某些其他實施例中，將在用第二IBD療法進行之任何治療之4、3、2或1週內投與抗TL1A抗體。在一些實施例中，將在用第二IBD療法進行之任何治療之5、4、3、2或1天內投與抗TL1A抗體。進一步應瞭解，可在約幾小時或幾分鐘內(亦即，同步)向個體投與兩種療法。

【0147】其他IBD療法包括(但不限於)：1)消炎藥(例如，胺基水楊酸鹽，諸如(但不限於)柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine Azulfidine)、5-胺基水

楊酸鹽、美沙拉嗪(Mesalamine)、亞沙可(Asacol)、立艾達(Lialda)、羅瓦沙(Rowasa)、卡那沙(Canasa)、巴柳氮(balsalazide Colazal)及奧沙拉嗪(olsalazine Dipentum))；2)皮質類固醇(例如，強的松(prednisone)及氫皮質酮(hydrocortisone))；3)免疫系統抑制劑(例如，咪唑硫嘌呤(Azathioprine)、硫唑嘌呤(Azasan)、依木蘭(Imuran)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、嘌呤托(Purinethol)、普利坦(Purixan)、環孢靈(Cyclosporine)、環孢素(Gengraf)、新山地明(Neoral)及山地明(Sandimmune)、英利昔單抗(Infliximab)、雷米卡德(Remicade)、阿達木單抗、修美樂(Humira)、戈利木單抗及辛普尼(Simponi)、腫瘤壞死因子(TNF)- α 抑制劑(例如，英利昔單抗)、甲胺喋呤、赫瑪瑞斯(Rheumatrex)、那他珠單抗(Natalizumab)、泰薩布里(Tysabri)、維多珠單抗(vedolizumab/Entyvio)、優特克單抗(Ustekinumab)及喜達諾(Stelara)；4)抗生素(例如，甲硝噻唑(Metronidazole)、弗來格(Flagyl)、環丙沙星(Ciprofloxacin)、西普樂(Cipro))；5)止瀉藥(例如，纖維補充劑-美達施(Metamucil)或塞曲瑟(Citrucel))或洛哌丁胺(loperamide)；6)疼痛舒解劑(例如，泰諾(Tylenol)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生鈉(naproxen sodium)及雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium))；及7)手術(例如，移除結腸、部分消化道切除、結腸切除術、直腸結腸切除術及/或狹窄成形術(strictureplasty))。在一些實施例中，此等IBD療法可與抗TL1A抗體組合投與。用抗體治療可在投與IBD療法之前、與投與IBD療法同時或在投與IBD療法之後進行。組合投與可包括以單一醫藥調配物或使用單獨的調配物共投與，或以任一順序但通常在一段時間內連續投與以使得所有活性劑可同步發揮其生物活性。該等IBD療法之任何給藥時程亦可如由熟習此項

技術者所測定來使用。

【0148】 在一些實施例中，第二IBD療法包含抗體。因此，療法可涉及組合投與本文所提供之抗體與針對額外IBD相關抗原的其他抗體，諸如(但不限於)腫瘤壞死因子(TNF)- α 。組合投與可包括以單一醫藥調配物或使用單獨的調配物共投與，或以任一順序但通常在一段時間內連續投與以使得所有活性劑可同步發揮其生物活性。

套組

【0149】 進一步提供治療IBD (例如，CD、UC及/或mrUC)之套組。套組包含本文所描述之抗體，其可用於執行本文所描述之方法。套組適用於實踐本發明方法，該方法藉由投與抗TL1A抗體提供對IBD、CD、UC及/或mrUC患者之治療。套組為材料或組分之集合，包括本發明組合物中之至少一者。因此，在一些實施例中，套組含有包括抗TL1A抗體之組合物，以治療IBD、CD、UC及/或MR-UC，如上文所描述。在其他實施例中，套組含有必需及/或足以對TL1A進行偵測分析之所有組分，包括所有對照物、執行分析之說明書及用於分析及呈現結果之任何所需軟體。

【0150】 在本發明套組中組態的組分之確切性質視其預期目的而定。舉例而言，一些實施例出於治療IBD、CD、UC及/或MR-UC之目的經組態。在一個實施例中，套組尤其出於治療哺乳動物個體之目的經組態。在另一實施例中，套組尤其出於治療人類個體之目的經組態。在其他實施例中，套組經組態以用於獸醫應用，治療諸如(但不限於)農畜、家畜及實驗室動物的個體。

【0151】 使用說明書可包括於套組中。「使用說明書」通常包括描述在使用套組中之組分實現所需結果，諸如以治療或減輕IBD、CD、UC

及/或MR-UC時採用之技術的有形表述。視情況，套組亦含有其他適用組分，諸如稀釋劑、緩衝劑、醫藥學上可接受之載劑、針筒、導管、塗覆器、吸液或量測工具、包紮材料或如熟習此項技術者將易於識別之其他適用用品。

【0152】 可向從業者提供套組中組裝之材料或組分，其以保留其可操作性及效用的任何適宜及適合方式儲存。舉例而言，組分可呈溶解、脫水或凍乾形式；其可在室溫、冷藏或冷凍溫度下提供。組分通常含於適合封裝材料中。如本文所採用，片語「封裝材料」係指用於容納套組之內容物(諸如本發明組合物及其類似物)的一或多種物理結構。封裝材料係藉由熟知方法構築，較佳用以提供無菌、無污染物環境。在套組中採用之封裝材料為慣常用於基因表現分析及療法投藥中的彼等材料。如本文所使用，術語「封裝」係指能夠容納個別套組組分之適合固體基質或材料，諸如玻璃、塑膠、紙、箔及其類似物。因此，例如，封裝可為玻璃瓶或預填充針筒，其用於含有適合量之含抗TL1A抗體及/或用於TL1A之引物及探針的本發明組合物。封裝材料通常具有外部標籤，其指示套組及/或其組分之內含物及/或目的。

實例

【0153】 以下實例說明本文所描述之實施例且不解釋為限制本發明之範疇。在提及之特異性材料之範圍內，僅出於說明的目的且不意欲為限制性的。熟習此項技術者可在不實施本發明之能力且在不脫離本發明之範疇的情況下發展相等方式或反應物。

實例1：產生且表徵人類化抗TL1A抗體

【0154】 鼠類抗TL1A抗體經人類化以減少潛在免疫原性。產生第

一變體12835，其由鼠類5C3D11 CDR (SEQ ID NO: 9、12、15、18、21、24)組成，該等CDR移植至人類可變區構架中以產生包含SEQ ID NO: 26之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 28之輕鏈可變區。不幸地，純系12835含有九個(9)構架回復突變(鼠類構架殘基)，導致不完全地人類化變體。完整人類化對於減少個體提高對所投與抗體之免疫反應之機會係重要的。因此，目標為產生包含較少鼠類構架殘基同時保持親本12835抗體之功能活性的人類化抗體。不幸地，使用目視檢查序列未直接將對於抗體之功能關鍵的鼠類構架殘基與非關鍵性的彼等鼠類構架殘基進行區分，且因此其之胺基酸殘基可經對應人類構架殘基置換。因此，作為第一步驟，藉由移植至最接近完全人類生殖系構架(如藉由NCBI之igblast工具所測定的IGV1-46*02及IGKV3-20*01)中之CDR來重新人類化12835。此純系為L8且包含如藉由Kabat、Chothia及IMGT方法之組合所定義的5C3D11及12835 CDR (HCDR1，GFDIQDTYMH；HCDR2，RIDPASGHTKYDPKFQV；HCDR3，SRSGGLPDV；LCDR1，RASSSVSYMY；LCDR2，ATSNLAS；LCDR3，QQWSGNPRT)。

【0155】在本發明研究中，12835之許多變體經製備並經測試以鑑別保持親本12835抗體之功能活性之更人類樣抗體。在第一階段中，鑑別含有明顯較少鼠類構架殘基之變體。隨後，將12835之CDR文庫與完全人類生殖系構架組合，以便鑑別不含有任何鼠類構架殘基但保持親本12835抗體之功能活性及/或親和力的多個變體。

將鼠類5C3D11及人類化構築體12835選殖至噬菌體表現系統中

【0156】將編碼鼠類5C3D11及人類化12835兩者之重鏈及輕鏈可變區之DNA選殖至含有人類κ輕鏈恆定結構域及人類G1重鏈恆定結構域1之

噬菌體表現載體中。此外，載體在重鏈之羧基端末端處含有his標籤及紅血球凝集素A標籤以促進純化及偵測。將鼠類可變區選殖至含有人類恆定結構域之噬菌體表現載體中引起嵌合5C3D11之表現。

【0157】 鼠類5C3D11重鏈可變區DNA (SEQ ID NO: 1)及輕鏈可變區DNA (SEQ ID NO: 4)經密碼子最佳化以用於細菌表現，以分別產生SEQ ID NO: 2及5。人類化12835重鏈可變區DNA經密碼子最佳化以產生SEQ ID NO: 25，且輕鏈可變區DNA經密碼子最佳化以產生SEQ ID NO: 27。

大腸桿菌之周質空間中之Fab之表現及定量

【0158】 藉由表現並定量大腸桿菌之周質空間中之Fab來驗證選殖。簡言之，使XL-0細菌在37°C下在2X YT培養基中生長直至培養物在OD600處達到0.9-1.1之密度。接著將異丙基 β -D-硫代半乳糖苷添加至細胞中達1 mM之最終濃度並將3.0 mL培養物轉移至14 mL搭扣頂端管。各試管經25 μ L高效價噬菌體原液轉染且在37°C下將培養物置放於振盪器(225 rpm)中。一小時後，將溫度切換至25°C且使培養物生長額外14-16 h。藉由在Eppendorf 5810R離心機中以3900 rpm離心30 min來收集細胞(約3,200 $\times$ g)，傾析上清液且將細胞再懸浮於0.3 mL裂解緩衝液(30 mM Tris，pH 8.0，2 mM EDTA，20%蔗糖，2 mg/ml溶菌酶，5 U/mL DNase I)中並置放於冰上維持15 min。將細胞懸浮液轉移至1.5 mL試管中且藉由在Eppendorf 5424微量離心機中以15,000 rpm離心15 min來集結細胞碎片(約21,000 $\times$ g)。在不干擾丸粒之情況下小心地移除上清液且儲存於4°C下直至使用。

【0159】 為定量Fab表現，在4°C下，96孔Costar-3366盤塗佈有50

微升/孔之含2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 綿羊抗人類Fd (Southern Biotech, 產品號2046-01, 批號A7212-VJ06)之PBS隔夜。將該盤用含有0.05% Tween 20之PBS (PBS-T)洗滌三次且添加50微升/孔樣品稀釋液。藉由PBS-T執行樣品稀釋。在500 ng/ml處開始, 使用連續3倍稀釋之人類Fab (Rockland, 產品號009-01015, 批號38543)產生標準曲線。將該盤在25°C下培育1 h, 用PBS-T洗滌三次, 且與50微升/孔之抗 κ HRP共軛物(Southern Biotech, 產品號2060-05, 批號K3114-S506B)一起培育, 在25°C下在PBS-T中稀釋10,000倍持續1 h。將該盤用PBS-T洗滌三次, 藉由50微升/孔1-Step Ultra TMB-ELISA (Thermo Scientific, 產品號34028, 批號SF2405221)顯影。藉由添加2 N H_2SO_4 終止反應且使用Spectramax盤讀取器分別在添加 H_2SO_4 之前及之後測定A650及A450。

嵌合5C3D11及12835之特徵-過濾提昇分析

【0160】 過濾器提昇分析經顯影以促進特徵化重鏈及輕鏈表現且經由結合於生物素標記抗原來驗證Fab構築體之功能活性。藉由過濾器提昇分析, 在各噬菌體產生獨立溶菌斑的條件(細菌生長較慢之區域)下, 菌苔(bacterial lawns)感染有噬菌體。硝化纖維過濾器經置放於菌苔上, 捕捉經表現Fab。隨後, 可藉由生物素標記抗原及/或針對免疫球蛋白或肽標籤之試劑來探測過濾器。

【0161】 使高效價噬菌體備料之稀釋液(通常 10^6 倍)與0.35 ml匯合大腸桿菌菌株XL培養物及20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 四環素組合。混合物與3.5 ml頂部瓊脂(含0.7%細菌瓊脂之魯利亞(Luria)培養液)組合且上覆於LB瓊脂盤(含1.5%細菌瓊脂之魯利亞培養液)上。將培養盤在37°C下培育6-8 h, 此時將硝化纖維過濾器(Whatman 82-mm直徑, 0.45 μm 孔徑, GE Healthcare, 產品

號10401116)置放於頂部上且將該盤在25℃下培育12-15 h。將過濾器移除，在PBS中簡單沖洗其在25℃下伴隨持續攪動轉移至5% M-P阻斷溶液持續2 h。

【0162】 隨後，將過濾器經切割成三個部分：一個以評定輕鏈表現，一個以評定重鏈表現且一個以評定抗原結合。將各部分經轉移至初級偵測試劑：用於偵測輕鏈的在5% M-P中稀釋1000倍之山羊抗人類 κ 、HRP共軛物(Southern Biotech，產品號2060-05，批號K3114-S506B)，用於偵測重鏈的在5% M-P中稀釋1000倍之大鼠抗HA、HRP共軛物(Roche，產品號12013819001)，或在5% M-P中呈所需濃度下之經生物素標記之抗原。

【0163】 為用生物素標籤抗原，使500 μ g人類TL1A (Fitzgerald，產品號30R-AT070，批號A13102302)再懸浮於水中至1 mg/ml。在懸浮於水中之後，蛋白質處於10 mM Tris，pH 8.5以及75 mM精胺酸中。藉由使用已經10 mM磷酸緩衝液pH 8.0以及65 mM NaCl平衡之7K MW截斷、5 ml Zeba自旋去鹽管柱(Thermo產品號89891)進行緩衝液更換來移除Tris及精胺酸。在回收蛋白質後，其藉由在25℃下以5:1莫耳將其與EZ-Link Sulfo-NHS-LC生物素(Thermo產品號21327)組合持續30 min立即地經生物素標記。藉由添加750 mM精胺酸終止反應以獲得75 mM之最終濃度。將反應物轉移至冰且儲存於4℃下。

【0164】 使過濾器在25℃下在持續攪動下培育2 h，在PBS-0.05% Tween 20中洗滌5次(在持續攪動下每次洗滌2分鐘)。將由生物素標記之抗原探測的過濾器轉移至在含1% BSA之PBS中稀釋5000倍之10 ml高敏感性中性抗生物素蛋白、HRP共軛物(Thermo Scientific，產品號31030)且

在25℃下培育1 h。接著將過濾器在PBS-0.05% Tween 20中洗滌5次(在持續攪動下每次洗滌2分鐘)。所有過濾器藉由1-Step Ultra TMB-Blotting (Thermo Scientific，產品號37574)顯影。

【0165】 使用此方法，顯示重鏈(圖1A)及輕鏈(圖1B)之表現。另外，當用8 nM生物素標記之人類TL1A探測過濾器時，觀測到染色(圖1C)，其指示細菌為表現功能性Fab。

藉由ELISA表徵Fab結合

【0166】 過濾器提昇分析提供抗原結合之質量評定。為以更定量方式將嵌合5C3D11之結合活性與人類化構築體12835之結合活性進行比較，使ELISA顯影。在4℃下，96孔Costar-3366盤塗佈有50微升/孔之含2 µg/ml人類TL1A (Fitzgerald，產品號30R-AT070，批號A13102302)之PBS隔夜。將該盤用PBS-T沖洗一次且在25℃下用100微升/孔之含1% BSA之PBS (1% BSA)阻斷1 h。使用1% BSA將Fab樣品連續3倍稀釋且在25℃下培育1 h (50微升/孔)。將該盤用PBS-T洗滌三次且在25℃下添加在1% BSA中10,000倍稀釋之50微升/孔抗人類κ、HRP共軛物(Southern Biotech，產品號2060-05，批號K3114-S506B)持續1 h。在某些分析中(擴展型洗滌型式)，在添加抗人類κ、HRP共軛物之前，將該盤置放於較大體積(至多1L)之PBS-T中且藉由混合培育2-5小時。將該盤用PBS-T洗滌三次，藉由50微升/孔1-Step Ultra TMB-ELISA (Thermo Scientific，產品號34028，批號SF2405221)顯影。藉由添加2 N H₂SO₄終止反應且使用Spectramax盤讀取器分別在添加H₂SO₄之前及之後測定A₆₅₀及A₄₅₀。對於量測與鼠類TL1A之結合，使用相同方案，但該盤用2 µg/ml鼠類TL1A (BioLegend，產品號753004，批號B204691)塗佈且Fab樣品經連續2倍稀

釋。

【0167】 將嵌合5C3D11 Fab之結合活性與人類化12835 Fab之結合活性進行比較(圖2)。儘管呈IgG型式(二價)之5C3D11及人類化12835之結合活性似乎類似，但觀測到相較於嵌合Fab (圖2)，呈Fab型式(單價)之12835之結合活性略微下降。有可能此不一致反映真實親和力(單價型式)對比於類似結合性(二價型式)之差異。使用單價分析型式，嵌合Fab似乎比人類化12835 Fab高2-3倍親和力。

捕獲提昇分析

【0168】 在25℃下，使硝化纖維過濾器(Whatman 82-mm直徑，0.45 μm孔徑，GE Healthcare，產品號10401116)浮動於10 ml 10 mg/ml 山羊抗人類κ (Southern Biotech，產品號2060-01)之頂部上持續2 h。在25℃下移除並轉移至10 ml 5% M-P中持續2 h之前，簡單浸沒過濾器。自5% M-P移除過濾器，用PBS簡單沖洗一次，且風乾。隨後，以與上文所描述之過濾器提昇分析相同的方式處理過濾器，具有較小修改。簡言之，使高效價噬菌體備料之稀釋液(通常 10^6 倍)與0.35 ml匯合大腸桿菌菌株XL培養物及20 μg/ml四環素組合。混合物與3.5 ml頂部瓊脂(含0.7%細菌瓊脂之魯利亞培養液)組合且上覆於LB瓊脂盤(含1.5%細菌瓊脂之魯利亞培養液)上。在37℃下將該盤培育6-8 h，此時將預處理硝化纖維過濾器(上文所描述)置放於頂部上且在25℃下將該盤培育12-15 h。移除過濾器，在PBS中簡單沖洗，且轉移至含呈所需濃度之生物素標記之抗原之5% M-P中。在25℃下在持續攪動下將過濾器培育2 h，在PBS-0.05% Tween 20中洗滌5次(在持續攪動下每次洗滌2分鐘)且轉移至在含1%BSA之PBS中稀釋5000倍之10 ml 高敏感性中性抗生物素蛋白、HRP共軛物

(Thermo Scientific，產品號31030)且在25°C下培育1 h。接著將過濾器在PBS-0.05% Tween 20中洗滌5次(在持續攪動下每次洗滌2分鐘)。所有過濾器藉由1-Step Ultra TMB-Blotting (Thermo Scientific，產品號37574)顯影。如圖3中所展示之經顯影過濾器顯示5C3D11對於TL1A之高敏感性及結合性。

自12835移除鼠類構架殘基以鑑別多個活性人類化純系，包括18-7及21-3

【0169】 使用Kunkel突變誘發(Kunkel TA 1985. PNAS 82:488-492)移除鼠類構架殘基。簡言之，單股M13質體經分離並藉由編碼人類構架殘基而非鼠類構架殘基之突變寡核苷酸啟發DNA複製。在伸展以完成循環後，細菌之轉化產生野生型(未配對鼠類構架殘基)及經突變(人類構架殘基)質體之混合物。突變誘發在多個位點處同步執行以產生含有純系之混合物之較小組合文庫，該等純系含有鼠類及人類構架突變之多種組合。隨後，混合物經塗覆並藉由捕獲提昇進行篩選以鑑別最具活性構架組合。文庫純系經DNA測序表徵。

【0170】 Fab表現於大腸桿菌中，由ELISA定量，且藉由相對於固定抗原滴定利用ELISA來評定結合活性。全部如上文所描述執行Fab之表現、周質部分之分離，Fab表現之量化及藉由ELISA結合於抗原。

【0171】 使用此方法，鑑別含有不同數目之鼠類構架殘基之多個活性純系。具有不同數目及位置之鼠類構架殘基的活性純系之實例概括於表3中。

表3.具有不同量之構架回復突變的活性人類化5C3D11構築體

純系	輕鏈						重鏈			Mu FR 回復突變
12835	V19	M21	P46	W47	V58	Y71	L20	T71	S93	9
1-3					V58I					8
5-2								T71R		8
22						Y71F				8
5-4	V19A	M21L								7
1-4			P46L		V58I					7
2-3	V19A	M21L			V58I					6
3-4	V19A	M21L				Y71F				6
5-1	V19A	M21L						T71R		6
7-4	V19A	M21L	P46L							6
26	V19A	M21L					L20V			6
9-1	V19A	M21L				Y71F		T71R		5
13-2	V19A	M21L						T71R	S93A	5
21	V19A	M21L	P46L		V58I					5
27	V19A	M21L		W47 L			L20V			5
10-1	V19A	M21L	P46L	W47 L				T71R		4
19	V19A	M21L	P46L	W47 L	V58I					4
16-2	V19A	M21L	P46L	W47 L	V58I			T71R		3
17-2	V19A	M21L	P46L	W47 L		Y71F		T71R		3
18-7	V19A	M21L	P46L	W47 L	V58I	Y71F		T71R		2
19-5	V19A	M21L	P46L	W47 L			L20V	T71R		3
20-7	V19A	M21L	P46L	W47 L				T71R	S93A	3
21-3	V19A	M21L	P46L	W47 L			L20V	T71R	S93A	2

合成CDR移植構築體

【0172】 兩個經鑑別純系18-7及21-3僅含有兩個鼠類構架回復突變。純系18-7之輕鏈不含任何鼠類構架殘基，同時純系21-3之重鏈不含任何鼠類構架殘基。構架組合文庫之篩選未鑑別CDR移植變體(重鏈及輕鏈兩者上無鼠類構架殘基)。為進行比較，使用Kunkel突變誘發合成CDR移

植變體並進行比較，其結合活性係藉由ELISA表徵。儘管CDR移植構築體結合抗原，但人類化12835變體始終顯示更強結合於抗原(圖4B)。

【0173】 在製備如表3中所指示的鼠類構架殘基之回復突變後，重鏈可變區構架1-3與人類生殖系IGHV1-46*01、IGHV1-46*02及IGHV1-46*03相同，同時輕鏈可變區構架與人類生殖系IGKV3-20*01相同。

【0174】 此外，將不同回復突變引入重鏈可變區之第三個構架中，使得新重鏈可變區與人類生殖系IGHV1-3*01同源(參見VH SEQ ID 519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539及541)。總體而言，含有此等回復突變之純系被稱為替代性構架變體。

呈替代性ELISA型式之人類化變體之特徵

【0175】 多個Fab變體係藉由ELISA表徵，使用准許快速並直接比較(單孔測定，無需稀釋系列)自不同培養物分離的不同Fab純系之相對親和力的替代性型式，而不管純系之相對表現量來表徵(Watkins等人, 1997, Analytical Biochemistry 253)。此分析使得能夠更定量比較變體之相對結合濃度，此係因為該盤飽和有不同Fab (不管其不同表現量)之。因此，消除由Fab定量分析中之變化引起的結合特徵之微小差異。簡言之，在25℃下96孔Costar-3366盤塗佈有50微升/孔之2 µg/ml山羊抗人類κ (Southern Biotech，產品號2060-01)持續2 h，用PBS-0.05% Tween 20洗滌一次，且在25℃下與50微升/孔之樣品Fab一起培育2 h。該盤用PBS-0.05% Tween 20洗滌4次且在25℃下與50微升/孔生物素標記之抗原之連續稀釋液一起培育2 h。上文描述生物素標記之抗原之製備。該盤用PBS-0.05% Tween 20洗滌4次且在25℃下與在含1% BSA之PBS中稀釋5000倍之50微升/孔之高敏感性中性抗生物素蛋白、HRP共軛物(Thermo

Scientific，產品號31030)一起培育1 h。將該盤用PBS-T洗滌三次，藉由50微升/孔1-Step Ultra TMB-ELISA (Thermo Scientific，產品號34028，批號SF2405221)顯影。藉由添加2 N H₂SO₄終止反應且使用Spectramax盤讀取器分別在添加H₂SO₄之前及之後測定A₆₅₀及A₄₅₀。

【0176】 在替代ELISA型式中，嵌合Fab比CDR移植Fab更牢固地結合抗原(圖5，將空心圓與實心圓進行比較)。相較於嵌合，人類化12835純系具有稍微減少的結合(將空心三角形與空心圓進行比較)，隨後為純系18-7及21-3。純系21-3之結合最類似於CDR移植變體，此表明鼠類重鏈構架回復突變中之一者對於維持與親本(野生型) CDR之完整結合活性可為重要的。

實例2：產生且表徵具有最佳化CDR之抗TL1A抗體

【0177】 為鑑別可能復原並改良CDR移植構築體(完全人類生殖系構架)之結合活性的CDR突變，所有六個CDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3、HCDR1、HCDR2及HCDR3)之各位置使用簡併寡核苷酸藉由Kunkel突變誘發單獨地誘變，其中編碼標靶胺基酸之密碼子經NNK置換。最初，在HCDR3及LCDR3之各位置處合成一個文庫。藉由捕獲提昇篩選此等定位文庫，具有32個密碼子/20個胺基酸/1個終止密碼子之理論多樣性。在一些情況下，各位置經自身篩選(文庫之理論多樣性等於32)，同時在其他情況下，特定CDR之位置經合併並篩選為CDR文庫(文庫之理論多樣性等於合併位置數的32倍；例如HCDR3由7個位置組成，因此理論文庫大小為32×7等於224個成員)。以範圍介於15至1,000 pM之生物素標記之人類TL1A濃度篩選文庫。陽性溶菌斑經選取並定序。Fab經表現，自周質部分分離，並藉由ELISA表徵，如先前所描述。針對LCDR3及

HCDR3之初始篩選中之一些的捕獲提昇篩選、DNA測序及藉由ELISA之相對結合活性之概述分別展示於表4及表5中。六所有個CDR之更詳盡捕獲提昇篩選之結果概括於表6至表12中。

【0178】此外，使用替代性重鏈可變區構架構築之LCDR3及HCDR3文庫經製備並藉由捕獲提昇篩選(表13及表14)。篩選構築於替代性構架上之CDR文庫鑑別出在VH1-46*01構架上鑑別之一些突變，且亦鑑別出先前未鑑別出之新穎突變(例如，重鏈CDR3 L98S、V102H、V102F及輕鏈CDR3 S92A、S92F及S92Y)。

表4.輕鏈CDR3位置掃描(用200 pM抗原篩選)

位置	胺基酸	溶菌斑	CL採樣數	CL選取	所獲取SEQS	突變(頻率)	相對ELISA活性 (最強對最弱結合子)
1	Q89	374	19	12	10	H (3) N (3) S (2) Q (2)	Q = N > H, S
2	Q90	322	4	4	2	Q (2)	
3	W91	234	0	6 (無規)	1	S (1)	W >>> S (非活性)
4	S92	212	44	12	11	E (4) D (2) Q (2) N (1) V (1) H (1)	D、E > H、N、Q > S
5	G93	168	22	12	11	S (3) A (1) D (1) Q (1) G (5)	G = A > D > Q, S
6	N94	224	2	2	1	N (1)	
7	P95	160	10	10	10	P (10)	
8	R96	202	12	12	9	R (9)	
9	T97	662	108	12	12	S (4)	T > S

表5.重鏈CDR3位置掃描(用500 pM抗原篩選)

位置	胺基酸	溶菌斑	CL採樣數	CL選取	所獲取SEQS	突變(頻率)	相對ELISA活性 (最強對最弱結合子)
1	S95	228	29	12	12	L (1) S (11)	S >>> L (非活性)
2	G96	272	6	6	5	A (1) G (4)	G > A
3	G97	188	7	7	7	G (7)	
4	L98	192	23	12	10	M (2) A (2) L (6)	L = M > A
5	P99	396	58	12	11	P (11)	
6	D101	165	2	2	1	E (1)	D > E
7	V102	>300	57	12	12	M (5) K (2) R (1) S (1) T (1) Q (1) W (1)	M、K、Q、W > V = T

表6.重鏈CDR1篩選概述(L8模板；1-46*02構架)

[b-TL1A] (pM)	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	CDR SEQ
	G	F	D	I	Q	D	T	Y	M	H	
500	G	F	E	I	Q	D	T	Y	M	H	GFEIQDTYMH
500	G	F	D	P	Q	D	T	Y	M	H	GFDPQDTYMH
500	G	F	D	V	Q	D	T	Y	M	H	GFDVQDTYMH
500	G	F	D	I	G	D	T	Y	M	H	GFDIGDTYMH
500	G	F	D	I	S	D	T	Y	M	H	GFDISDTYMH
500	G	F	D	I	V	D	T	Y	M	H	GFDIVDTYMH
500	G	F	D	I	Q	D	A	Y	M	H	GFDIQDAYMH
500	G	F	D	I	Q	D	S	Y	M	H	GFDIQDSYMH
500	G	F	D	I	Q	D	T	F	M	H	GFDIQDTFMH
500	G	F	D	I	Q	D	T	Y	I	H	GFDIQDITYIH
150	G	F	D	L	Q	D	T	Y	M	H	GFDLQDTYMH
150	G	F	D	P	Q	D	T	Y	M	H	GFDPQDTYMH
150	G	F	D	I	S	D	T	Y	M	H	GFDISDTYMH
150	G	F	D	I	Q	D	T	Y	I	H	GFDIQDITYIH
150	G	F	D	I	Q	D	T	Y	L	H	GFDIQDTYLH

表7.重鏈CDR2a篩選概述(L8模板；1-46*02構架)

[b-TL1A] (pM)	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	CDR SEQ
	R	I	D	P	A	S	G	H	T	K	
200	R	L	D	P	A	S	G	H	T	K	RLDPASGHTK
200	R	I	E	P	A	S	G	H	T	K	RIEPASGHTK
200	R	I	D	P	E	S	G	H	T	K	RIDPESGHTK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	T	K	RIDPASGHTK
200	R	I	D	P	A	G	G	H	T	K	RIDPAGGHTK
200	R	I	D	P	A	S	A	H	T	K	RIDPASAHTK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	I	K	RIDPASGHIK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	L	K	RIDPASGHLK
200	R	I	D	P	A	S	G	H	V	K	RIDPASGHVK

表8.重鏈CDR2b篩選概述(多種模板；1-46*02構架)

[b-TL1A] (pM)	59	60	61	62	63	64	65	CDR SEQ	模板
	Y	D	P	K	F	Q	V		
100	I	D	P	K	F	Q	V	IDPKFQV	17V
100	L	D	P	K	F	Q	V	LDPKFQV	20L
100	M	D	P	K	F	Q	V	MDPKFQV	20EL
100	S	D	P	K	F	Q	V	SDPKFQV	20L
100	T	D	P	K	F	Q	V	TDPKFQV	20L
100	V	D	P	K	F	Q	V	VDPKFQV	20EL
100	Y	I	P	K	F	Q	V	YIPKFQV	20EL
100	Y	N	P	K	F	Q	V	YNPKFQV	17V, 20EL
100	Y	R	P	K	F	Q	V	YRPKFQV	17R
100	Y	S	P	K	F	Q	V	YSPKFQV	20EL
100	Y	D	P	K	F	R	V	YDPKFRV	6EV
100	Y	D	P	K	F	Q	A	YDPKFQA	6EI, 17L
100	Y	D	P	K	F	Q	D	YDPKFQD	17L
100	Y	D	P	K	F	Q	E	YDPKFQE	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	G	YDPKFQG	17V
100	Y	D	P	K	F	Q	H	YDPKFQH	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	K	YDPKFQK	17L, 17I
100	Y	D	P	K	F	Q	L	YDPKFQL	17V
100	Y	D	P	K	F	Q	M	YDPKFQM	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	N	YDPKFQN	20EL
100	Y	D	P	K	F	Q	P	YDPKFQP	17L, 17I, 17V
100	Y	D	P	K	F	Q	R	YDPKFQR	17L, 17I
100	Y	D	P	K	F	Q	S	YDPKFQS	17L
100	Y	D	P	K	F	Q	T	YDPKFQT	17L, 17I

表9.重鏈CDR3篩選概述(L8模板；1-46*02構架)

[b-TL1A] (pM)	95	96	97	98	99	101	102	CDR SEQ
	S	G	G	L	P	D	V	
500	L	G	G	L	P	D	V	LGGLPDV
500	S	A	G	L	P	D	V	SAGLPDV
500	S	G	G	A	P	D	V	SGGAPDV
500	S	G	G	M	P	D	V	SGGMPDV
500	S	G	G	L	P	E	V	SGGLPEV
500	S	G	G	L	P	D	K	SGGLPDK
500	S	G	G	L	P	D	M	SGGLPDM
500	S	G	G	L	P	D	Q	SGGLPDQ
500	S	G	G	L	P	D	R	SGGLPDR
500	S	G	G	L	P	D	S	SGGLPDS
500	S	G	G	L	P	D	T	SGGLPDT
500	S	G	G	L	P	D	W	SGGLPDW

表10.輕鏈CDR1篩選概述(L8模板；與重鏈1-46*02構架配對)

[b-TL1A] (pM)	24	25	26	27	29	30	31	32	33	34	CDR SEQ
	R	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	
150	G	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	GASSSVSYMY
150	W	A	S	S	S	V	S	Y	M	Y	WASSSVSYMY
150	R	A	S	S	S	V	I	Y	M	Y	RASSSVIYMY
150	R	A	S	S	S	V	S	F	M	Y	RASSSVSFMY
150	R	A	S	S	S	V	S	Y	L	Y	RASSSVSYLY
150	R	A	S	S	S	V	S	Y	M	R	RASSSVSYMR

表11.輕鏈CDR2篩選概述(L8模板；與重鏈1-46*02構架配對)

[b-TL1A] (pM)	50	51	52	53	54	55	56	CDR SEQ
	A	T	S	N	L	A	S	
150	A	K	S	N	L	A	S	AKSNLAS
150	A	T	P	N	L	A	S	ATPNLAS
150	A	T	E	N	L	A	S	ATENLAS
150	A	T	S	L	L	A	S	ATSLLAS
150	A	T	S	P	L	A	S	ATSPLAS
150	A	T	S	N	L	T	S	ATSNLTS

表12.輕鏈CDR3篩選概述(多種模板；與重鏈1-46*02構架配對)

[b-TL1A] (pM)	89	90	91	92	93	94	95	96	97	CDR SEQ	模板
	Q	Q	W	S	G	N	P	R	T		
200	H	Q	W	S	G	N	P	R	T	HQWSGNPRT	L8
200	N	Q	W	S	G	N	P	R	T	NQWSGNPRT	L8
200	S	Q	W	S	G	N	P	R	T	SQWSGNPRT	L8
200	Q	Q	S	S	G	N	P	R	T	QQSSGNPRT	L8
200	Q	Q	W	D	G	N	P	R	T	QQWDGNPRT	L8
200	Q	Q	W	E	G	N	P	R	T	QQWEGNPRT	L8
200	Q	Q	W	H	G	N	P	R	T	QQWHGNPRT	L8
200	Q	Q	W	N	G	N	P	R	T	QQWNGNPRT	L8
200	Q	Q	W	Q	G	N	P	R	T	QQWQGNPRT	L8
200	Q	Q	W	V	G	N	P	R	T	QQWVGNPRT	L8
200	Q	Q	W	S	A	N	P	R	T	QQWSANPRT	L8
200	Q	Q	W	S	D	N	P	R	T	QQWSDNPRT	L8
200	Q	Q	W	S	Q	N	P	R	T	QQWSQNPRT	L8
200	Q	Q	W	S	S	N	P	R	T	QQWSSNPRT	L8
500	Q	Q	W	S	G	N	P	R	S	QQWSGNPRS	L8
500	Q	Q	F	S	G	N	P	R	T	QQFSGNPRT	16
500	Q	Q	H	S	G	N	P	R	T	QQHSGNPRT	46
500	Q	Q	I	S	G	N	P	R	T	QQISGNPRT	16
500	Q	Q	P	S	G	N	P	R	T	QQPSGNPRT	16
500	Q	Q	R	S	G	N	P	R	T	QQRSGNPRT	46
500	Q	Q	Y	S	G	N	P	R	T	QQYSGNPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	H	P	R	T	QQWSGHPRT	16, 46
500	Q	Q	W	S	G	L	P	R	T	QQWSGLPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	Q	P	R	T	QQWSGQPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	S	P	R	T	QQWSGSPRT	16, 46
500	Q	Q	W	S	G	T	P	R	T	QQWSGTPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	M	P	R	T	QQWSGMPRT	16, 46
500	Q	Q	W	S	G	F	P	R	T	QQWSGFPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	K	P	R	T	QQWSGKPRT	46
500	Q	Q	W	S	G	R	P	R	T	QQWSGRPRT	46
1000	Q	Q	W	S	G	D	P	R	T	QQWSGDPRT	L8
1000	Q	Q	W	S	G	T	P	R	T	QQWSGTPRT	L8

表13.重鏈CDR3篩選概述(L8mod模板；重鏈1-3*01相關構架)

[b-TL1A] (pM)	95	96	97	98	99	101	102	CDR SEQ
	S	G	G	L	P	D	V	
15	S	G	G	L	P	D	H	SGGLPDH
15	S	G	G	L	P	D	R	SGGLPDR
15	S	G	G	L	P	D	F	SGGLPDF
15	S	G	G	L	P	D	V	SGGLPDV
15	S	G	G	S	P	D	V	SGGSPDV

表14.輕鏈CDR3篩選概述(L8mod模板；與重鏈1-3*01相關構架配對)

[b-TL1A] (pM)	89	90	91	92	93	94	95	96	97	CDR SEQ
	Q	Q	W	S	G	N	P	R	T	
15	Q	Q	W	V	G	N	P	R	T	QQWVGNPRT
15	Q	Q	W	A	G	N	P	R	T	QQWAGNPRT
15	Q	Q	W	Y	G	N	P	R	T	QQWYGNPRT
15	Q	Q	W	S	G	N	P	R	T	QQWSGNPRT
15	Q	Q	W	F	G	N	P	R	T	QQWFGNPRT
15	Q	Q	W	Q	G	N	P	R	T	QQWQGNPRT
15	Q	Q	W	S	Q	N	P	R	T	QQWSQNPRT

實例3.產生且表徵使用突變(S93)重鏈之具有最佳化CDR的抗TL1A抗體

【0179】 含有CDR移植重鏈之純系(CDR移植及21-3)具有比含有重鏈位置93處之鼠類回復突變(S)之純系更低的結合活性。因此，構築額外HCDR3文庫。相較於單獨地檢驗各位置，除在突變誘發之前混合用於所有位置之簡併寡核苷酸且將文庫合成並表現為集合以外，如上文所描述構築庫。類似於對L8重鏈主鏈(S93A)執行之HCDR3位置掃描，HCDR3之位置102產生多個突變，該等突變在捕獲提昇型式中增強抗原結合。基於重鏈S93模板篩選HCDR3文庫鑑別出在重鏈A93模板上鑑別的一些突變，且亦鑑別出先前未鑑別出的新穎突變(例如，重鏈CDR3 V102I及V102Y)。捕獲提昇篩選及DNA測序之概述展示於表15中。

表15. 捕獲提昇篩選具有S93之重鏈模板上HCDR3文庫集合

突變	頻率
V102K	10
V102M	7
V102Y	4
V102L	2
V102I	1
V102E	1
V102T	1

實例4. 鑑別且工程改造潛在序列可靠性。

【0180】 基於已知PDB抗體結構，使用分子操作環境(Molecular Operating Environment, MOE) 2018.01 軟體 (Chemical Computing Group, Montreal, Canada)構築CDR移植構築體L8之可變區之結構性同源性模型。該模型及BioMOE預測算法用於執行序列可靠性評定。此外，基於已知潛在不穩定序列基元來分析變體 12835 及 L8 之潛在序列可靠性 (Jarasch等人, J. Pharm. Sci. 104:1885-1898 (2015); Sydow等人, PLOS ONE 9:e100736 (2014); Vlasak及Ionescu mAbs 3:253-263 (2011))使用此等方法，多個殘基經鑑別為潛在不穩定的，包括：輕鏈M33、W35、W47、W91及N94；重鏈D31T32、M34、D52P52a、M69及W103（概述於表17中；FR指定構架）。

【0181】 執行位於CDR內之所有潛在不穩定位點處之詳盡捕獲提昇篩選以鑑別可消除此等殘基同時保持抗原結合的胺基酸取代。作為一實例，一個篩選集中於輕鏈CDR3 N94（潛在去醯胺位點）。LCDR3位置94之初始捕獲提昇篩選未鑑別相對於野生型序列顯示經增強親和力的突變。因此，為鑑別可接受之突變以消除此等潛在不穩定殘基，應改變初始捕獲提昇篩選之條件。特定言之，代替在野生型序列不提供信號之濃度下篩選抗原，使抗原濃度升高以使得表現野生型序列之純系在該提昇上可見。以此方式，可鑑別以類似於野生型序列之親和力結合，但消除有問題的殘基的變體。

【0182】 對於LCDR3位置94文庫，大約3,000個純系經塗覆並藉由捕獲提昇分析。使用1000 pM人類TL1A篩選捕獲提昇且顯示八個最暗及六個較淺染色強度之溶菌斑經選取並定序。結果概述於表16中。如所預

期，最暗染色溶菌斑中之兩個表現野生型殘基N94。然而，其他六個深染色溶菌斑表現T94，從而指示變體N94T很大程度上保持野生型序列之結合親和力同時消除潛在去醯胺位點。此外，根據較淺染色溶菌斑鑑別五個不同序列。此等包括D、F、K、R及S。儘管此等替代性序列之親和力可比野生型序列略微更低，但當與其他處鑑別之其他更高親和力突變組合時，其所有亦可充當N94之替代物。

表16.鑑別潛在不穩定位點LCDR3 N94處之替代性殘基(用1000 pM抗原篩選)

純系	捕獲提昇 染色	核苷酸序 列	DNA	胺基酸序列	蛋白質
L8	暗	AAT	-	N	-
L3-6-01, -04	暗	ACT	SEQ ID 75	T	SEQ ID 76
L3-6-02, -07	暗	AAT	-	N	-
L3-6-03, -05, -06, -08	暗	ACG	SEQ ID 77	T	SEQ ID 76
L3-6-09	淺	GAT	SEQ ID 79	D	SEQ ID 78
L3-6-10	淺	TTT	SEQ ID 81	F	SEQ ID 80
L3-6-11, -12	淺	AAG	SEQ ID 83	K	SEQ ID 82
L3-6-14	淺	CGG	SEQ ID 85	R	SEQ ID 84
L3-6-15	淺	TCT	SEQ ID 87	S	SEQ ID 86

表17. 消除不穩定性之潛在不穩定殘基及活性變體之概述

鏈	殘基(位置)	替代物	註解
輕鏈	M33 (CDR1)	L	
	W35 (FR2)		
	W47 (FR2)	I	改變為I以匹配人類生殖系序列
	W91 (CDR3)		
	N94 (CDR3)	D、F、K、R、 S、T； H、L、M、Q	
重鏈	D31T32 (CDR1)	A32	
	M34 (CDR1)	I、L	
	D52P52a (CDR2)	E52	
	M69 (FR3)	I69	移除基於替代性重鏈構架VH1-3*01之 所有變體
	W103 (FR4)		

實例5.鑑別賦予大腸桿菌中經增強表現的突變。

【0183】 在藉由捕獲提昇篩選CDR文庫期間鑑別之某些突變不始終顯示呈ELISA型式之經增強結合，但在呈比其他變體更高水準的細菌之周質空間中始終表現可溶Fab。特定言之，在重鏈CDR2位置V65 (V65G、V65T及V65K)及輕鏈CDR1位置R24 (R24G)處觀測到此現象。此等結果為出人意料的，此係由於捕獲提昇篩選型式經組態以最小化不同表現量之影響，同時最大化親和力對於信號強度之影響。因此，此等突變經標記且整合至包括增強親和力之突變的後續組合文庫中以便判定突變是否將對在哺乳動物表現系統中表現為完整免疫球蛋白之候選物賦予表現及/或熱穩定性益處。

實例6.產生且表徵具有組合HCDR3及LCDR3突變之抗TL1A抗體。

【0184】 基於HCDR3及LCDR3兩者中之有益突變之初始鑑別，額外文庫經合成、表現及篩選以鑑別可進一步改良結合親和力之獨立突變之組合。使用編碼位置掃描中鑑別之突變之子集的寡核苷酸藉由兩個位點突變誘發來構築文庫。亦包括編碼野生型殘基之寡核苷酸。此組合文庫含有30個獨立變體；野生型(無突變)、含有單一突變之9個變體(具有位置篩選中鑑別之變體冗餘，如表4及表5中所展示)及20個特有組合。藉由200 pM 抗原之捕獲提昇篩選鑑別出21個活性純系。21純系之DNA測序比其他純系更頻繁地鑑別某些組合(表18)。

表18.組合文庫篩選及DNA序列概述

		HCDR3 V102X				
		M	K	Q	W	V
LCDR3 S92X	D	4	4	0	0	0
	E	0	1	0	1	0
	H	0	0	0	0	0
	N	0	4	0	1	0
	Q	1	0	1	0	0
	S	0	3	0	1	0

【0185】 隨後，多個組合文庫經合成、表現及篩選(下文詳述)。大體而言，此等文庫將經鑑別為改良親和力之突變(實例2及3)與改變潛在地不穩定殘基之突變(實例4)及潛在地賦予經增強熱穩定性/表現之突變(實例5)組合。在多個ELISA型式中篩選組合文庫以鑑別具有最佳屬性之純系以用於進一步顯影(親和力、選擇性、結合於膜相關TL1A及可顯影性)。鑑別具有利用不同VH生殖系模板之最佳化且不同CDR序列的多個變體，如表19至表22中所概括。

表19. 1-46*02重鏈模板上之重鏈CDR

純系ID	SEQ ID	HCDR1 (26-35)	SEQ ID	HCDR2 (50-65), (第1個P為52a)	SEQ ID	HCDR3 (93-102)
開始	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	565	ARSGGLPDV
34	553	GFDIQDTYMH	555	RIEPASGHIKYDPKFQG	566	ARSGGLPDW
2	553	GFDIQDTYMH	556	RIEPASGHIKYSPKFQG	566	ARSGGLPDW
52	553	GFDIQDTYMH	556	RIEPASGHIKYSPKFQG	566	ARSGGLPDW
46	553	GFDIQDTYMH	557	RIEPASGHVKYSPKFQV	566	ARSGGLPDW
47	553	GFDIQDTYMH	558	RIEPASGHVKYDPKFQT	566	ARSGGLPDW
14	553	GFDIQDTYMH	559	RIDPASGHIKYDPKFQK	567	ARSGGLPDM
16	553	GFDIQDTYMH	560	RIDPASGHVKIDPKFQV	567	ARSGGLPDM
17L	553	GFDIQDTYMH	561	RIDPASGHLKYDPKFQV	567	ARSGGLPDM
17L-1	553	GFDIQDTYMH	562	RIDPASGHLKYDPKFQR	567	ARSGGLPDM
23	553	GFDIQDTYMH	563	RIDPASGHLKYDPKFQN	568	ARSGGLPDK
A1	553	GFDIQDTYMH	563	RIDPASGHLKYDPKFQN	568	ARSGGLPDK
53	553	GFDIQDTYMH	564	RIEPASGHLKYDPKFQE	568	ARSGGLPDK
E1	553	GFDIQDTYMH	564	RIEPASGHLKYDPKFQE	568	ARSGGLPDK
	484	DTYMH	485	PASGH	486	SGGLPD

表20. 3-20*01輕鏈模板上之輕鏈CDR

純系ID	SEQ ID	LCDR1 (24-33)	SEQ ID	LCDR2 (50-56)	SEQ ID	LCDR3 (89-97)
開始	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
34	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
2	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
52	570	GASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
46	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
47	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
14	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
16	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
17L	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
17L-1	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
23	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
A1	570	GASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
53	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
E1	570	GASSSVSYMY	488	ATSNLAS	572	QQWEGNPRT
		SEQ ID NO: 487 ASSSVSYMY			SEQ ID NO: 488 ATSNLAS	SEQ ID NO: 489 GNPRT

表21. 1-3*01重鏈模板上之重鏈CDR

純系ID	SEQ ID	HCDR1 (26-35)	SEQ ID	HCDR2 (50-65), (第1個P為52a)	SEQ ID	HCDR3 (93-102)
開始	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	578	ARSGGLPDV
3-17L V-A	553	GFDIQDTYMH	574	RIDPASGHLKYDPKFQG	579	ARSGGLPDM
3-17L	553	GFDIQDTYMH	574	RIDPASGHLKYDPKFQG	579	ARSGGLPDM
L8mod	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	578	ARSGGLPDV
X-V	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF
X	553	GFDIQDTYMH	554	RIDPASGHTKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF
H3-1	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	581	ARSGGLPDL
XL3-6	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
XL3-10	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
XL3-15	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
L3-13	553	GFDIQDTYMH	575	RIDPASGHTKYDPKFQG	580	ARSGGLPDF
H2-2	553	GFDIQDTYMH	576	RIDPASGHSKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF
H2-5	553	GFDIQDTYMH	577	RIDPASGHYKYDPKFQV	580	ARSGGLPDF

表22. 3-20*01輕鏈模板上之輕鏈CDR

純系ID	SEQ ID	LCDR1 (24-33)	SEQ ID	LCDR2 (50-56)	SEQ ID	LCDR3 (89-97)
開始	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
3-17L V-A	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
3-17L	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	573	QQWQGNPRT
L8mod	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
X-V	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
X	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
H3-1	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
XL3-6	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	582	SQWSGNPRT
XL3-10	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	583	QQWSGNPRS
XL3-15	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	584	QQWSRNPRT
L3-13	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	585	QQWKGNPRT
H2-2	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT
H2-5	569	RASSSVSYMY	488	ATSNLAS	571	QQWSGNPRT

【0186】 針對與呈多個型式之人類TL1A的結合測試具有展示於表19至表22中之CDR的Fab。首先，將人類TL1A固定於ELISA盤之表面上且滴定可溶Fab變體，如圖8及圖9中所展示。接著，在ELISA盤之表面上捕獲均勻(飽和)量之可溶Fab變體，且滴定可溶生物素標記之人類TL1A，如圖10至圖13中所展示。在兩種ELISA型式中，所有Fab變體結合人類TL1A且顯示相對於CDR移植變體L8之明顯經增強結合。此外，變體均與變體12835一樣或更佳地結合，同時在構架中不具有或具有明顯較少的鼠類回復突變。因此此等實驗闡明對於人類生殖系Ig序列展現較結合親和力及高同源性兩者的一組抗TLIA可變區。

【0187】 全部Fab變體經測試以供結合於膜相關人類TL1A。對於此等研究，使用已經人類TL1A轉染之HEK293細胞株。在具有5% CO₂之37℃培育箱中將表現結合人類TL1A之膜的293細胞保持在含有L-麩醯胺酸、葡萄糖、丙酮酸鈉及酚紅(ThermoFisher 目錄號11995-065)加10%胎

牛血清、1X青黴素-鏈黴素(Fisher 目錄號15140122)及2 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素(Gibco 目錄號A11138-03)之DMEM中。分析前三天，T-75燒瓶接種有 3×10^6 個細胞以使得在分析之日時，燒瓶為90-95%匯合。抽吸培養基且用5 ml PBS輕輕地洗滌細胞單層。藉由用10 ml冰冷1% BSA/PBS反覆地吸移單層來移除黏附細胞。細胞經計數且 5×10^5 個細胞經等分以用於待分析之各樣品。藉由在4°C下在 $300 \times g$ 下離心5分鐘來收集細胞且丟棄洗液。將細胞再懸浮於在1% BSA/PBS中稀釋之100 μl Fab或IgG中且置放於冰上30 min。接著，將細胞用1 ml 1% BSA/PBS洗滌且藉由在4°C下在 $300 \times g$ 下離心5 min來收集。丟棄洗液且添加在BSA/PBS中1:200稀釋之100 μl 二級山羊F(ab')₂抗人類 κ FITC (Southern Biotech 目錄號2062-02)或山羊F(ab')₂抗人類IgG PE (Southern Biotech 目錄號2043-09)共軛物。將細胞置放於冰上30 min。最後，將細胞用1 ml BSA/PBS洗滌且藉由在4°C下在 $300 \times g$ 下離心5 min來收集。移除洗液且將細胞再懸浮於500 μl 1% BSA/PBS中。每一樣品添加一滴Sytox AADvanced ReadyFlow試劑(ThermoFisher 目錄號R37173)且在Attune NxT流式細胞儀(ThermoFisher)上分析樣品。所有變體結合膜相關人類TL1A，如圖14中所展示。

【0188】 接著，所有Fab變體之特徵在於其相對於其他TNFSF成員TRAIL、LIGHT及Fas的對於人類TL1A之選擇性。簡言之，ELISA盤在4°C下塗佈有50微升/孔之含呈1 $\mu\text{g/ml}$ 之抗原(Fas/TNFSF6, R&D Systems, 目錄號126-FL/CF; TRAIL/TNFSF10, R&D Systems, 目錄號375-TL/CF; LIGHT/TNFSF14, R&D Systems, 目錄號664-LI/CF)之PBS隔夜。將該盤用PBS-T洗滌3次且用100 μl 1% BSA/PBS阻斷。丟棄

阻斷且將Fab變體或對照抗體(Fas/TNFSF6，R&D Systems，目錄號AF126；TRAIL/TNFSF10，R&D Systems，目錄號AF375；LIGHT/TNFSF14，R&D Systems，目錄號AF664)滴定於50 µl 1% BSA/PBS中且在25°C下培育1 h。將該盤用PBS-T洗滌3次且在25°C下添加二級HRP共軛抗體(在1% BSA/PBS中5,000倍稀釋)持續1 h。將該盤用PBS-T洗滌3次且顯影。如圖15至圖20中展示，變體中無一者顯示可偵測結合於相關家族成員，從而指示人類TL1A對比於其他TNFSF家族成員之選擇性受保護，同時使用人類生殖系構架模板工程改造更高親和力。

實例7：表現於不同IgG恆定區上之選擇人類化變體之特徵

【0189】將來自上述表19及表20之純系14、17L、23、34、47及53之輕鏈及重鏈可變區分別選殖至κ輕鏈恆定區及經修飾IgG1或IgG2重鏈主鏈上。選擇經修飾IgG1主鏈及IgG2以減小抗體之潛在效應子功能。短暫表現及純化特徵展示於下文表23中。對於此等變體，所有均以經修飾IgG1比IgG2更佳表現。另外，所獲得產量與關於某些突變對細菌中之表現之影響得出的觀測一致(參見實例5)。特定言之，最高表現變體14、34及47均含有重鏈CDR2 V65G、V65T或V65K處之突變，同時最低表現變體17L、23及53不含有突變。

【0190】大體而言，如藉由ELISA結合於經抗原塗佈盤(圖21)及藉由ELISA捕獲可溶生物素標記之抗原(圖22)所評定，所有變體與呈兩種型式(經修飾IgG1及IgG2)之人類TL1A之結合係受保護的。此外，除當變體53表現為IgG2時以外，與膜相關人類TL1A之結合對於全部變體而言係受保護的(圖23)。最後，維持人類TL1A對比於其他TNFSF成員之選擇性，此係因為在純系中無一者顯示明顯結合於TNFSF家族成員Fas、TRAIL或

LIGHT (圖24)。

表23.選擇CDR變體表現為人類IgG1(經修飾之)及IgG2

純系	IgG1產量(mg)	IgG1純度	IgG2產量(mg)	IgG2純度
34	5.9	90%	3.1	90%
47	5.5	95%	3.2	95%
14	6.1	90%	2.6	95%
17L	0.15	90%	0.03	<80%
23	3.0	80%	0.6	80%
53	1.8	95%	0.1	85%

實例8：全血分析中之效能及物種選擇性之特徵。

【0191】 使用健康供體在人類全血分析中測試表現為IgG1 (經修飾) 及IgG2的本文中描述之變體之中和活性及效能。此分析為Cassatella等人, 「Soluble TNF-like cytokine (TL1A) production by immune complexes stimulated monocytes in rheumatoid arthritis」 *J Immunol.* 2007年6月1日;178(11):7325-33之修改；且在上調且活化TL1A及其受體DR3之條件下量測IFN- γ 之產生。在此分析中，產生可溶及膜相關TL1A兩者。來自此分析之結果經展示與小鼠結腸炎模型中之活體內結果相關。參見Takedatsu, 「TL1A (TNFSF15) regulates the development of chronic colitis by modulating both T-helper 1 and T-helper 17 activation」. *Gastroenterology.* 2008年8月; 135(2): 552-567。

【0192】 簡言之，在4℃下用含人類 γ 球蛋白之PBS塗佈96孔盤隔夜，用PBS洗滌，且在25℃下與抗人類IgG (Fc片段特異性)一起培育至少1小時，以產生免疫複合體(IC)。僅在使用之前，用PBS洗滌盤三次。所收集血液樣本用IL-12及IL-18處理，將抗體滴定於樣品中，且將樣品添加至盤中且置放於37℃下24小時。接著，將100 μ l PBS/5% BSA添加至各孔並混合。將盤在500g下離心5分鐘且接著收集約150 μ l稀釋血漿以用於

IFN- γ 量測。添加PBS以使得自盤收集細胞血漿更加容易，此係由於血液百分比較高(95%)。所有樣品經稀釋以確保值在標準曲線之線性範圍內。無關於IgG之型式(經修飾IgG1或IgG2)，所有變體顯示IFN- γ 產生之強效抑制(表24)。對於比較，鼠類親本抗體5C3D11及人類化12835之典型IC50值分別為 1.38 ± 0.95 nM (供體n = 16)及 9.28 ± 10.71 nM (供體n = 4)。

表24.人類全血分析中之效能

純系	IgG子類	平均IC50 +/- SD (nM)	供體編號
34	G1	0.18 ± 0.05	6
34	G2	0.16 ± 0.06	3
47	G1	1.26 ± 0.40	6
47	G2	1.01 ± 0.16	3
14	G1	0.19 ± 0.06	6
14	G2	0.35 ± 0.13	3
23	G1	0.41 ± 0.10	6
23	G2	0.33 ± 0.12	3
53	G1	0.39 ± 0.06	6

【0193】 接著，使用自食蟹獼猴獲得之血液在相同分析中評估樣品，以便評估具有食蟹獼猴TL1A之最佳化人類化變體之交叉反應性。執行與利用人類全血之分析類似的分析，除在單一濃度(10 nM)下測試變體以外，而非執行完整滴定。儘管變體47及53不抑制至變體14、23或34及鼠類5C3D11之程度，但變體均抑制IFN- γ 產生(圖25)。此等資料顯示，最佳化人類化變體保持與食蟹獼猴TL1A之交叉反應性。

【0194】 中和TL1A抗體亦型式化為無效應IgG1 (如SEQ ID NO: 542中所展示)分子，自CHO細胞表現且純化，且使用如上文所描述之人類(圖26A至圖26C)及食蟹獼猴(圖27A至圖27C)全血在效能分析中測試。結果概述於以下表25中。

表25.人類及食蟹獼猴全血分析中之CHO表現變體之效能(IC50，nM)

純系	人類全血			食蟹獼猴全血		
	平均值	SD	供體	平均值	SD	供體
14	0.30	0.15	3	0.28	0.04	3
23	0.64	0.21	3	0.72	0.16	3
34	0.24	0.03	3	0.21	0.06	3
53	0.59	0.11	3	1.32	0.23	3
1D1	0.27	0.12	3			
5C3D11				0.18	0.07	3

【0195】 此等實驗確定，所有變體為活性且強效的，其中變體14及34通常顯示人類血液中之最大效能。使用食蟹獼猴血液，全部變體均為強效的。變體14、23、34對於人類及食蟹獼猴TL1A顯示類似效能，而變體53對於人類TL1A顯示約2倍更大效能。

實例9：競爭性分析

【0196】 執行使用表面電漿子共振(SPR)之結合競爭分析以評估測試抗TL1A抗體是否如任何本文所描述之任何抗TL1A抗體結合至TL1A上之相同區域。

【0197】 使用Biacore 2000或3000儀器，經由胺偶合使參考抗體直接固定至羧甲基化聚葡萄糖感測器晶片表面(CMS)上。以10 RI/分鐘之流動速率注射在8.1 mM Na₂HPO₄、1.47 mM KF₂PO₄ (pH 7.2)、237 mM NaCl、2.7 mM KCl、3.4 mM EDTA及0.01% tween 20 (PBS-NET)中稀釋至10 nM之重組可溶人類TL1A或鼠類TL1A約1分鐘，以在固定抗體上實現至少100反應單位(RU)之結合水準。接著以30 nM注射參考抗體5分鐘以便使TL1A上之所有潛在結合位點飽和。執行參考抗體之重複注射以確認此飽和。接著，以30 nM注射作為對照物的含測試抗體之PBS-NET或僅PBS-NET持續5分鐘。若測試抗體結合於飽和有第一抗體之TL1A，則此指示相較於參考抗體，測試抗體結合於TL1A上之非競爭區域。若測試抗

體未結合於飽和TL1A，則此指示兩種抗體結合於相同區域或競爭結合於TL1A。在測試抗體與TL1A結合之後，此策略可藉由所固定之測試抗體及所注射之參考抗體重複。可重複各週期。在各週期結束時，藉由3M MgCl₂或0.1% TFA之30秒脈衝，隨後兩個連續的PBS-NET之15秒脈衝使固定抗體表面再生。所有注射以10 Hz之收集速率在25℃下執行。藉由使用對照表面及緩衝注射兩者，對所有感測器圖譜進行雙重參考。

【0198】 執行使用SPR之另一結合競爭分析以評估測試抗TL1A抗體是否如本文所描述之任何抗TL1A抗體結合至TL1A上之相同區域。經由在整個陣列中以三或四種不同密度偶合之胺使參考抗體固定至SPR晶片上。以遞增濃度系列注射TL1A蛋白以估計競爭分組實驗期間的注射之動力學參數及適當濃度。一旦測定分組實驗之最佳抗原濃度，則評估再生條件(通常短暫的低pH注射)以建立分組分析週期之間的最佳再生條件。

【0199】 使用預混(pre-mix)方法執行分組，其中中等濃度之TL1A經由本身或以飽和抗體濃度(例如，30-50 µg/mL)預複合至測試抗體而注射至陣列上。可執行分析以使得固定測試抗體且將參考抗體預複合至TL1A。結合於來自固定抗體之獨特區域之純系提供信號之增加，而競爭性純系將減少抗原結合信號。運行競爭分析以使得所有純系作為配位體及分析物兩者進行測試。

實例10：將5C3D11結合與其他抗TL1A抗體進行比較

【0200】 執行兩個抗原決定基分組研究以將由5C3D11及12835識別之抗原決定基與由其他TL1A抗體(包括1D1、1681、1B4及1A9，如表26中展示)識別之抗原決定基進行比較。

表26.用於抗原決定基分組研究之抗體可變區序列

抗體	重鏈	輕鏈
5C3D11	SEQ ID NO 3	SEQ ID NO 6
12835	SEQ ID NO 26	SEQ ID NO 28
1D1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG YDFTYYGISWVRQAPGQGLEWMGWI STYNGNTHYARMLQGRVTMTTDTSTR TAYMELRSLRSDDTAVYYCARENYYG SGAYRGGMDVWGQGTTVTVSS	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLPEPDAFVYYCQQ RSNWPWTFGQGTKVEIK
1681	EVQLLES GGGLVQPGKSLRLSCAVSGF TFSTYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISG TGRTTYHADSVQGRFTVSRDNSKNILY LQMNSLRADDTAVYFCTKERGDYYY GVFDYWGQGTTLVTVSS	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTIT CRASQTISSWLAWYQQTPEKA PKLLIYAASNLSQGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDEFATYYC QQYHRSWTFGQGTKVEIT
1B4	QVTLKESGPALVKPTQTLTCTFSGFS LSTSNMGVVWIRQPPGKALEWLAHIL WDDREYSNPALKSRLTISKDTSKNQV VLTMTNMDPVDATYYCARMNRNY GSSYVMDYWGQGTTLVTVSS	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC SASSSVNYMHWYQQKPGKAP KLLIYSTSNLASGVPSRFSGS GTEFTLTISLQPEDFATYYCHQ WNNYGTFGQGTKVEIKR
1A9	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGY TFTTYGMSWVKQAPGKGLKWMGWM NTYSGVTTYADDFKGRFAFSLETSAST AYMQIDNLKNEDTATYFCAREGYVFD DYYATDYWGQGTSTVTVSS	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASIS CRSSQNVHSDGNTYLEWYLQ KPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDP RFSGSGSGTDFTLKISRVEAED LGIYYCFQGSHVPLTFGAGTKL ELK

【0201】 為最小化結合性效果，在第一研究中使用平坦羧甲基化聚葡萄糖感測器晶片 (Xantec 產品號 SPMXCMDP)，而在第二研究中使用 HC30M 感測器晶片 (Xantec 產品號 SPMXHC30M)。用於連續流動微型點樣之操作緩衝液為 HBS-EP+ 且流動速率為 65 μ l/min。晶片係藉由含 18 mM EDC 及 4.5 nM 磺酸基 NHS 之 100 mM MES (pH 5.5) 活化 7 min。接著將抗體經固定於兩個複製印記中 15 min。在 10 mM 醋酸鹽 (pH 4.5) 中，將抗體稀釋至 10 μ g/ml。將抗體滴定於盤上之 3 倍連續稀釋之三個位置，從而確定不同點密度之濃度系列。各抗體經點樣 8 次-四種稀釋液中之每一者兩次。此產生 10 $\times$ 8 陣列。使用 1 M 乙醇胺 (pH 8.5) 藉由 7 min 淬滅來中和剩餘活性基團。由於抗原為同源三聚蛋白且 IgG 為二價的，因此使用預混條件執行抗原決定基分組。

【0202】 第一抗原決定基分組研究-TL1A係在50 nM (3.3 μg/ml)之最終濃度下製備且與333 nM (50 μg/ml)分析物(溶液相抗體)或操作緩衝液(對照物)混合。對於呈IgG型式之樣品，50 μg/ml為333 nM，而對於呈Fab型式之樣品，50 μg/ml為1 μM。在使用4:1之Pierce IgG溶離緩衝液及5 M NaCl (1 M最終濃度)混合物之各週期後，將混合樣品注射於陣列上持續5 min且使其再生持續30秒。

【0203】 第二抗原決定基分組研究-TL1A係在50 nM (3.3 μg/ml)之最終濃度下製備且與1 μM (150 μg/ml) IgG或2 μM (200 μg/ml) Fab分析物(溶液相抗體)或操作緩衝液(對照物)混合。抗體樣品經2倍連續稀釋七次(IgG最終為7.8 nM，Fab最終為15 nM)。在使用4:1之Pierce IgG溶離緩衝液及5 M NaCl (1 M最終濃度)混合物之各週期後，將混合樣品注射於陣列上持續5 min且使其再生持續30秒。

【0204】 在抗原決定基分組研究中，觀測到清晰的信號(夾心)，其中具有所有對照抗體之固定5C3D11及12835作為分析物進行測試(表27，頂部兩列)。此等結果顯示，5C3D11及12835可與其他抗體同步結合TL1A，且因此識別獨立抗原決定基。

表27.抗體形成夾心之能力之概述(是)

抗原決定基分組	配位體	分析物					
		5C3D11	12835	1D1	1B4	1681	1A9
1	5C3D11	否	否	是	是	是	是
1	12835	否	否	是	是	是	是
2	1D1	是	是	否	否	是	是
2	1B4	是	是	否	否	是	是
3	1681	是	是	是	是	否	是
4	1A9	是	是	是	是	是	否
是指示抗體能夠同步結合TL1A標靶。							

實例11：抗TL1A功效之活體內評定

【0205】 執行抗TL1A抗體在結腸炎之動物模型中之功效。在藉由直腸內投與二硝基苯磺酸或三硝基苯磺酸(D/TNBS)或噁唑酮誘導之急性結腸炎及藉由投與含有DSS之飲用水或轉移CD45RB^{hi} T細胞誘導之慢性結腸炎的啮齒動物模型中測試抗TL1A抗體。DNBS及噁唑酮誘導局部潰爛及發炎。DSS投與誘導藉由糜爛性病變及發炎性浸潤表徵的穩定一般性腸道發炎。所有此等模型之症狀通常包括腹瀉、潛血、體重減輕及偶爾脫肛。在防治性模型中，在開始投與誘導結腸炎之化合物時開始抗體治療。在治療性模型中，在誘導開始幾天後開始抗體治療。測定治療對體重、糞便硬度及潛血之影響，以及對上皮完整性及炎性浸潤程度之微觀影響。每日臨床評分係基於糞便硬度及潛血之存在進行，從而得出疾病活性指數(disease activity index，DAI)得分。

實例12：1期臨床試驗

【0206】 執行1期臨床試驗以評估本文所提供之抗TL1A抗體於患有克羅恩氏病之個體中之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效動力學。

【0207】 **單次遞增劑量(SAD)組**：各組中之個體(個體係基於風險變體之存在或不存在分組)接受單次劑量之抗體或安慰劑。例示性劑量為1、3、10、30、100、300、600及800 mg抗體/公斤，或在5毫克/公斤至30毫克/公斤之間。執行安全性監測及PK評估持續預定時間。基於PK資料之評估，且若認為抗體具有良好耐受性，則在同一組或另一組健康個體內進行劑量遞增。除非已達至預先界定的最大暴露或不能忍受的副作用變得顯而易見，否則繼續劑量遞增直至達至最大劑量。

【0208】 **多次遞增劑量(Multiple ascending dose，MAD)組**：各組

中之個體(個體係基於風險變體之存在或不存在分組)接受多個劑量之抗體或安慰劑。選擇劑量水準及投藥間隔作為自SAD資料預測為安全之彼等。選擇劑量水準及投藥頻率以實現在全身循環內維持處於穩態持續數天的治療藥物水準，以允許監測適當安全性參數。收集且分析樣品以測定PK概況。

【0209】 納入標準：18歲與55歲之間無生育潛能之健康個體。健康定義為藉由詳細病史、全身體檢(包括血壓及脈搏率量測、12導聯ECG及臨床實驗室試驗)鑑別為無臨床相關異常。無生育潛能之女性個體必須滿足以下標準中之至少一者：(1)達到停經後狀態，定義為：在無替代性病理或生理原因的情況下停止常規月經持續至少連續12個月；且血清激濾泡素(follicle stimulating hormone，FSH)水準在針對停經後女性的實驗室參考範圍內；(2)已進行經記錄之子宮切除術及/或兩側卵巢切除術；(3)醫學上已確認卵巢衰竭。所有其他女性個體(包括具有輸卵管結紮之女性及不具有經記錄之子宮切除術、兩側卵巢切除術及/或卵巢衰竭之女性)將視為具有生育潛能。身體質量指數(Body Mass Index，BMI)為17.5至30.5 kg/m²；且總體重>50 kg (110磅)。個人簽名且註明日期的知情同意文件之證據指示個體(或法定代理人)已經告知研究之所有相關態樣。

【0210】 選擇兩組健康個體：具有風險變體之個體，及無風險變體之個體，該風險變體的存在與對克羅恩氏病之易感性之增加相關聯。

【0211】 排除標準：臨床上顯著之血液疾病、腎病、內分泌疾病、肺病、胃腸疾病、心血管疾病、肝病、精神疾病、神經疾病或過敏性疾病(包括藥物過敏，但不包括在投藥期間未經治療、無症狀、季節性的過敏)之跡象或病史。具有以下血清學測試中之任一者之歷史或當前陽性結果之

個體：B型肝炎表面抗原(HBsAg)、B型肝炎核心抗體(HBcAb)、抗C型肝炎抗體(HCV Ab)或人類免疫缺陷病毒(HIV)。對治療藥物具有過敏性(allergic/anaphylactic)反應史之個體。在研究藥物的第一劑量之前在30天內(或如由當地要求所確定，取其較長者)或5個半衰期或180天(對於生物製劑)內用研究性藥物進行治療。懷孕女性；哺乳女性；及具有生育潛能之女性。

【0212】 主要結果量測：劑量限制性或不耐受性治療相關不良事件(AE)之發生率[時間範圍：12週]。治療中出現的AE (TEAE)及由治療中出現的不良事件所致之停藥之發生率、嚴重性及因果關係[時間範圍：12週]。異常實驗室發現之發生率及程度[時間範圍：12週]。生命體徵、血壓(BP)及心電圖(ECG)參數中之異常及臨床相關變化[時間範圍：12週]。

【0213】 次要結果量測：單次遞增劑量：最大所觀測血漿濃度(C_{max}) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：達到最大所觀測血漿濃度之時間(T_{max}) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：自時間零至14天之血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{14天}$) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：自時間零外推至無窮時間之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{inf}) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：自時間零至最後可定量濃度之時間的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{last}) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：劑量標準化最大血漿濃度($C_{max}[dn]$) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：自時間零外推至無窮時間之劑量標準化血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{inf}[dn]$) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：自時間零至最後可定量濃度之時間的劑量標準化血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{last}[dn]$) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：血漿衰減半衰期($t_{1/2}$) [時間範圍：12週]。血漿衰減半衰期為針

對血漿濃度降低一半量測之時間。單次遞增劑量：平均滯留時間(MRT) [時間範圍：12週]。單次遞增劑量：穩態分佈體積(V_{ss}) [時間範圍：6週]。分佈體積定義為理論體積，其中藥物之總量將需要均勻分佈以產生藥物之所需血液濃度。穩態分佈體積(V_{ss})為穩態下之表觀分佈體積。單次遞增劑量：全身性清除率(CL) [時間範圍：6]。CL為原料藥自身體移除的速率之定量量測。

【0214】 多次遞增劑量第一劑量：最大所觀測血漿濃度(C_{max}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量第一劑量：達至最大所觀測血漿濃度之時間(T_{max}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量第一劑量：自時間零至時間 τ (投藥時間間隔，其中 $\tau=2$ 週)之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{τ}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量第一劑量：劑量標準化最大血漿濃度($C_{max}[dn]$) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量第一劑量：自時間零至時間 τ (投藥時間間隔，其中 $\tau=2$ 週)之劑量標準化血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{\tau} [dn]$) [時間範圍：12週]。血漿衰減半衰期($t_{1/2}$) [時間範圍：12週]。血漿衰減半衰期為針對血漿濃度降低一半量測之時間。多次遞增劑量第一劑量：平均滯留時間(MRT) [時間範圍：12週]。表觀分佈體積(V_z/F) [時間範圍：12週]。分佈體積定義為理論體積，其中藥物之總量將需要均勻分佈以產生藥物之所需血漿濃度。口服劑量後之表觀分佈體積(V_z/F)受吸收分數影響。多次遞增劑量第一劑量：穩態分佈體積(V_{ss}) [時間範圍：12週]。分佈體積定義為理論體積，其中藥物之總量將需要均勻分佈以產生藥物之所需血液濃度。穩態分佈體積(V_{ss})為穩態下之表觀分佈體積。多次遞增劑量第一劑量：表觀口服清除率(CL/F) [時間範圍：12週]。藥物之清除率為藥物藉由正常生物過程代謝或消除的速率之量測。口服劑量後獲得之清除率

(表觀口服清除率)受所吸收劑量之分數影響。清除率由群體藥物動力學(PK)建模估算。藥物清除率為原料藥自血液移除的速率之定量量測。多次遞增劑量第一劑量：全身性清除率(CL) [時間範圍：12週]。CL為原料藥自身體移除的速率之定量量測。

【0215】 多次遞增劑量多次劑量：最大所觀測血漿濃度($C_{\max}$) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：達到最大所觀測血漿濃度之時間($T_{\max}$) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：自時間零至時間 τ (投藥時間間隔，其中 $\tau=2$ 週)之血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{τ}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：劑量標準化最大血漿濃度($C_{\max}[\text{dn}]$) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：自時間零至時間 τ (投藥時間間隔，其中 $\tau=2$ 週)之劑量標準化血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{\tau}[\text{dn}]$) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：血漿衰減半衰期($t_{1/2}$) [時間範圍：12週]。血漿衰減半衰期為針對血漿濃度降低一半量測之時間。多次遞增劑量多次劑量：表觀分佈體積(V_z/F) [時間範圍：12週]。分佈體積定義為理論體積，其中藥物之總量將需要均勻分佈以產生藥物之所需血漿濃度。口服劑量後之表觀分佈體積(V_z/F)受吸收分數影響。多次遞增劑量多個劑量：穩態分佈體積(V_{ss}) [時間範圍：12週]。分佈體積定義為理論體積，其中藥物之總量將需要均勻分佈以產生藥物之所需血液濃度。穩態分佈體積(V_{ss})為穩態下之表觀分佈體積。

【0216】 多次遞增劑量多次劑量：表觀口服清除率(CL/F) [時間範圍：12週]。藥物之清除率為藥物藉由正常生物過程代謝或消除的速率之量測。口服劑量後獲得之清除率(表觀口服清除率)受所吸收劑量之分數影響。清除率由群體藥物動力學(PK)建模估算。藥物清除率為原料藥自血液

移除的速率之定量量測。多次遞增劑量多次劑量：全身性清除率(CL) [時間範圍：12週]。CL為原料藥自身體移除的速率之定量量測。多次遞增劑量多次劑量：所觀測到的最小血漿谷濃度(C_{min}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：穩態平均濃度(C_{av}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：所觀測積累率(R_{ac}) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量多次劑量：峰谷波動(PTF) [時間範圍：12週]。多次遞增劑量額外參數：在對應靜脈內劑量下用於皮下投與的生物可用性(F)之估算值[時間範圍：12週]。單次遞增劑量及多次遞增劑量二者之免疫原性：抗藥物抗體(ADA)之發展[時間範圍：12週]。

實例13：1b期臨床試驗

【0217】 執行1b期開放標籤臨床試驗以評估本文所提供之抗TL1A抗體對具有與克羅恩氏病相關之風險變體之患者的功效。

【0218】 組：向10個針對風險變體呈陽性的患者投與抗體，風險變體的存在與對克羅恩氏病之易感性之增加相關聯。向針對風險變體呈陰性的5-10個患者投與抗體。即時地監測患者。採用內窺鏡檢查及活檢之中心準備(central ready)，其中讀者對治療之時間點及終點不知情。

【0219】 納入標準：選擇兩組個體：具有風險變體之個體，及無風險變體之個體，該風險變體的存在與對克羅恩氏病之易感性之增加相關聯。

【0220】 主要結果量測：克羅恩氏病之簡單內窺鏡得分(SES CD)、克羅恩氏病活性指數(CDAI)及患者報導結果(PRO)。若風險變體陽性組展示自基線減少50%，則執行2a期臨床試驗。

【0221】 納入標準：PRO准入標準：腹痛得分為2或更高且/或大便

頻率得分為4或更高。主要結果將為疼痛評分為0或1，且大便頻率評分為3或更低且自基線無惡化。內窺鏡檢查准入標準：若涉及結腸，則SESCD回腸僅在評分為4及6時准入。主要內窺鏡結果為平均SESCD之40-50% δ 。

實例14：2a期臨床試驗

【0222】 執行2a期臨床試驗以評估本文所提供之抗TL1A抗體在患有克羅恩氏病之個體中的功效。

【0223】 組：用抗體或安慰劑治療40名患者/組(抗體及安慰劑組)持續12週。在以最高劑量治療來自各組的20名患者之後執行中期分析，以在主要結果(在SESCD、CDAI及PRO中自基線減少50%)中尋找安慰劑與治療組之間的40-50% δ 。

【0224】 主要結果量測：克羅恩氏病之簡單內窺鏡得分(SESCD)、克羅恩氏病活性指數(CDAI)及患者報導結果(PRO)。

【0225】 納入標準：PRO准入標準：腹痛得分為2或更高且/或大便頻率得分為4或更高。主要結果將為疼痛評分為0或1，且大便頻率評分為3或更低且自基線無惡化。內窺鏡檢查准入標準：若涉及結腸，則SESCD回腸僅在評分為4及6時准入。主要內窺鏡結果為平均SESCD之40-50% δ 。

【0226】 各種實施例描述於上文實施方式中。儘管此等描述直接描述以上實施例，但應理解，熟習此項技術者可設想對本文所展示及描述之特定實施例的修改及/或變化。在本說明書之範圍內之任何該等修改或變化亦意欲包括於其中。除非專門指出，否則本發明人之意圖為本說明書及申請專利範圍中之字語及片語給出對一般熟習適用技術者而言一般且慣常

之含義。

【0227】 已呈現本申請人在遞交本申請案時已知之各種實施例之前述描述且意欲出於說明及描述之目的。本發明描述不意欲為詳盡的或將本發明限制於所揭示之精確形式，且鑒於以上教示內容，許多修改及變化為可能的。所描述之實施例用以解釋原理及實際應用，且用以使得其他熟習此項技術者能夠利用各種實施例，任選地伴以適於預期特定用途之各種修改。因此，本發明不欲受限於所揭示之特定實施例。

【0228】 儘管已展示及描述特定實施例，但熟習此項技術者將顯而易見的是，根據本文中之教示內容，可在不背離本發明及其更廣泛態樣之情況下作出變化及修改，且因此，隨附申請專利範圍應在其範疇內涵蓋所有該等變化及修改，如同在本發明之真正精神及範疇內。熟習此項技術者應理解，一般而言，本文所利用之術語一般預期作為「開放式」術語(例如，術語「包括(including)」應解釋為「包括但不限於(including but not limited to)」，術語「具有」應解釋為「具有至少」，術語「包括(includes)」應解釋為「包括但不限於(includes but is not limited to)」等)。

序列

SEQ ID NO	描述	序列
1	鼠類mAb 5C3D11重鏈可變區	gaagttcagctgcaacagctctggcgccgagctgggtaagcctggcgcttctgtgaagctga gctgtaccgcctctggcttcgacatccaagacacctacatgcactgggtcaagcagaggcc tgagcagggactcgagtgatggcgcagaattgacctgccagcggccacaccaaatacga ccccaagttccaagtgaaggccaccatcaccaccgacaccagcagcaataccgcctacct gcagctgagcagcctgacctctgaagataccgccgtgtactactgcagcagatctggcgg actgcccgatgtttggggagccggaacaaccgtgacagtgtccagc
2	鼠類mAb 5C3D11重鏈可變區-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	gaggttcaacttcaacaatcgggggccgagctgggtaagcccgcgcttctgtaaaattgtc ttgcactgcctctgggttgacatccaagatacatatgcattgggtgaaacagcgtcccg gcagggccttgagtgattggacgtattgaccccgctctgggcacacgaaatatgatcct aagttccagggttaaagcgactatcacaacggacacctccagcaatacggcttatttacagtta

		tctctgctgacctctgaggatactgcagtgtactactgctctcgctctgggtggctgccagac gtgtgggggtgcaggaactacagttactgtgtcttca
3	鼠類mAb 5C3D11重 鏈可變區-胺基酸	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFDIQDTYMHVVKQ RPEQGLEWIGRIDPASGHTKYDPKFQVKATITTTDSSNTAY LQLSSLTSEDNAVYYCSRSGGLPDVWGAGTTVTVSS
4	鼠類mAb 5C3D11輕 鏈可變區	caaattgtgctgtctcagagccccgccatcctgagtgtcttccaggcgagaaagtaccat gacctgcagagccagcagcagcgtgtcctacatgtactggtatcagcagaagccccggcag cagccccaagccttgatctacgccacaagcaatctggccagcggcgtccccgatagattt tctggctctggcagcggcaccagctacagcctgacaatctctagagtggagccgaggat gccgccacctactactgtcaacagtggagcggcaaccccagaacctttggcggaggcac caagctggaaatcaag
5	鼠類mAb 5C3D11輕 鏈可變區-針對大腸 桿菌經密碼子最佳 化	caaatcgtcctgtcacagtccccggcgatcctttctgcttcaccaggagagaaggtaacat gacatgtcgcgcctcttctcagtttcttacctgtactggtaccagcagaaccaggatcatct cccaaaccctggatctacgctacatcaaacctgcatctggcgtgccagaccgtttttcagg gtcgggctcggggacttctattcattaaccatttctcgcgtagaagcggaagacgcccca cgtattattgtcagcagtggtcaggaaatccgcgcacattcggaggcggaacgaaattgga gatcaaa
6	鼠類mAb 5C3D11輕 鏈可變區-胺基酸	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMYWYQQKPG SSPKPWIYATSNLASGVPDFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDA ATYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
7	5C3D11 HCDR1	ggcttcgacatccaagacacctacatgcac
8	5C3D11 HCDR1- 針 對大腸桿菌經密碼 子最佳化	gggtttgacatccaagatacatatatgcat
9	5C3D11 HCDR1 -胺 基酸	GFDIQDTYMH
10	5C3D11 HCDR2	agaattgatcctgccagcggccacaccaaatacgacccaagtccaagtg
11	5C3D11 HCDR2- 針 對大腸桿菌經密碼 子最佳化	cgtattgacccgcctctgggcacacgaaatatgacctaagttccaggtt
12	5C3D11 HCDR2 -胺 基酸	RIDPASGHTKYDPKFQV
13	5C3D11 HCDR3	tctggcggactgcccgatgtt
14	5C3D11 HCDR3- 針 對大腸桿菌經密碼 子最佳化	tctggtggtctgccagacgtg
15	5C3D11 HCDR3 -胺 基酸	SGGLPDV
16	5C3D11 LCDR1	agagccagcagcagcgtgtcctacatgtac
17	5C3D11 LCDR1- 針 對大腸桿菌經密碼 子最佳化	cgcgcctcttctcagtttcttacctgtac
18	5C3D11 LCDR1 -胺 基酸	RASSSVSYMY
19	5C3D11 LCDR2	gccacaagcaatctggccagc
20	5C3D11 LCDR2- 針	gctacatcaaaccttgcatct

	對大腸桿菌經密碼子最佳化	
21	5C3D11 LCDR2 -胺基酸	ATSNLAS
22	5C3D11 LCDR3	caacagtggagcggcaaccccagaacc
23	5C3D11 LCDR3- 針對大腸桿菌經密碼子最佳化	cagcagtggtcaggaaatccgcgcaca
24	5C3D11 LCDR3 -胺基酸	QQWSGNPRT
25	12835 (人 類 化 5C3D11 重 鏈 可 變 區)-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	caagtacaattagtccagtcgggtgccgaggtaaaaaaacctggagcatccgtaaaactgt cttgcaaagcatcgggggttgacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctcc aggacagggattagagtggatgggtcgcacgcacccgcgagcggacacacgaaatac gaccctaaattcaagtacgtgtcacgatgactaccgacactagtagcagcactgtttatatg gaattgtctcgttagctcagaggatacggcagtcattattgcagccgttcggaggctta cccgacgtctggggacagggaactactgtaacagtcagtagt
26	12835 (人 類 化 5C3D11 重 鏈 可 變 區)-胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTTDTSTS TVYMEISSLRSEDTAVYYCSRSGGLPDVWGQGTTVTVSS
27	12835 (人 類 化 5C3D11 輕 鏈 可 變 區)-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	gagattgtttaacgcaatcaccggggactttatcgtgtcgcgggggagcgcgttacaat gtcttgctgcgcttcctcttcggttcatacatgtattggtatcaaaaaaccgggacaggt ccacgccccgtgatttacgtactagcaatttggcctcgggcgttcccgaccgttcagcgg gtcagggagcggcaccgattacacgttgaccatctctcgtctggaacctgaagacttcgcg gtctattactgtcaacaatggtcgggaaatccccgtacatttggcggaggggacgaagttgga aattaaa
28	12835 (人 類 化 5C3D11 輕 鏈 可 變 區)-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTMSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRPWIYATSNLASGVPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPED FAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
29	12835 HCDR1-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	gggtttgacatccaggacacctacatgcac
30	12835 HCDR2-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	cgcacgcaccccgcgagcggacacacgaaatacgaccctaaattcaagta
31	12835 HCDR3-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	tccggaggcttaccgcacgtc
32	12835 LCDR1-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	cgcgcttcctcttcggttcatacatgtattggtat
33	12835 LCDR2-針對大腸桿菌經密碼子最佳化	gctactagcaatttggcctcg
34	12835 LCDR3-針對大腸桿菌經密碼子	caacaatggtcgggaaatccccgtaca

	最佳化	
35	18-7 (CDR移植輕鏈) 重鏈可變區	caagtacaattagtcagtcgggtgccgaggtaaaaaaacctggagcatccgtaaaactgt cttgcaaagcatcgggggttgacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctcc aggacagggattagagtggatgggtcgcacgcacccgcgagcggacacacgaaatac gaccctaaattcaagtacgtgtcacgatgactcgtgacactagtagagcactgtttatatg gaattgtcctcgttacgctcagaggatacggcagtcattattgcagccgttcggaggctta cccgacgtctggggacaggggaactactgtaacagtcagtagt
36	18-7 (CDR移植輕鏈) 重鏈可變區-胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCSRSGLPDVWGQGTTVTVSS
37	18-7 (CDR移植輕鏈) 輕鏈可變區	gagattgtgtaacgcaatcaccggggactttatcgtctgcgccgggggagcgcgcgaca ctgtcttgcgcgttcctcttcggtttcatacatgtattggtatcaacaaaaaccgggacagg ctccacgcctgctgatttacgtactagcaatttggcctcgggcacccccaccgcttcagc gggtcagggagcggcaccgattttacgttgaccatctctcgtctggaacctgaagacttcgc ggtctattactgtcaacaatggtcgggaaatccccgtacatttggcggaggggacgaagtgg aaattaaa
38	18-7 (CDR移植輕鏈) 輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
39	21-3 (CDR移植重鏈) 重鏈可變區	caagtacaattagtcagtcgggtgccgaggtaaaaaaacctggagcatccgtaaaagtct cttgcaaagcatcgggggttgacatccaggacacctacatgcactgggtgcgtcaagctcc aggacagggattagagtggatgggtcgcacgcacccgcgagcggacacacgaaatac gaccctaaattcaagtacgtgtcacgatgactcgtgacactagtagagcactgtttatatg gaattgtcctcgttacgctcagaggatacggcagtcattattgcgcacgttcggaggctta cccgacgtctggggacaggggaactactgtaacagtcagtagt
40	21-3 (CDR移植重鏈) 重鏈可變區-胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGTTVTVSS
41	21-3 (CDR移植重鏈) 輕鏈可變區	gagattgtgtaacgcaatcaccggggactttatcgtctgcgccgggggagcgcgcgaca ctgtcttgcgcgttcctcttcggtttcatacatgtattggtatcaacaaaaaccgggacagg ctccacgcctgctgatttacgtactagcaatttggcctcgggcgttccccaccgcttcagcg ggtcagggagcggcaccgattacacgttgaccatctctcgtctggaacctgaagacttcgc ggtctattactgtcaacaatggtcgggaaatccccgtacatttggcggaggggacgaagtgg aaattaaa
42	21-3 (CDR移植重鏈) 輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGVDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDF AVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK
43	21-3 V102K (CDR移 植重鏈)重鏈可變區- 胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTVTVSS
44	21-3 V102M (CDR移 植重鏈)重鏈可變區- 胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTVTVSS
45	21-3 V102Q (CDR移 植重鏈)重鏈可變區- 胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSEDTAVYYCARSGGLPDQWGQGTTVTVSS

46	21-3 V102W (CDR 移植重鏈)重鏈可變區-胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRDTSTS TVYMESSLRSEDNAVYYCARSGGLPDWWGQGTTVTVSS
47	18-7 S92D (CDR 移植輕鏈)輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQWDGNPRTFGGGTKLEIK
48	18-7 S92E (CDR 移植輕鏈)輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK
49	18-7 S92H (CDR 移植輕鏈)輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQWHGNPRTFGGGTKLEIK
50	18-7 S92N (CDR 移植輕鏈)輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQWNGNPRTFGGGTKLEIK
51	18-7 S92Q (CDR 移植輕鏈)輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK
52	21-3 CDR _v (CDR 移植重鏈)重鏈可變區-胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFX ₁ X ₂ X ₃ DTX ₄ X ₅ H WVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCARSGGX ₆ PDX ₇ WGQGT TVTSS X ₁ = D或E X ₂ = I、P或V X ₃ = G、Q、S或V X ₄ = F或Y X ₅ = I或M X ₆ = L或M X ₇ = E、I、K、L、M、Q、T、V、W或Y
53	18-7 CDR _v (CDR 移植輕鏈)輕鏈可變區-胺基酸	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPG QAPRLLIYATSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCX ₁ QWX ₂ X ₃ X ₄ PRTFGGGTKLEIK X ₁ = Q或N X ₂ = D、E、H、N、Q或S X ₃ = A或G X ₄ = D、F、K、N、R、S或T
54	21-3 CDR _v (重鏈含有鼠類S93)重鏈可變區-胺基酸	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFX ₁ X ₂ X ₃ DTX ₄ X ₅ H WVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDPKFQVRVTMTRD TSTSTVYMESSLRSEDNAVYYCSRSGGX ₆ PDX ₇ WGQGT TVTSS X ₁ = D或E X ₂ = I、P或V X ₃ = G、Q、S或V

		X ₄ = F或Y X ₅ = I或M X ₆ = L或M X ₇ = E、I、K、L、M、Q、T、V、W或Y
76	QQWSGTPRT	
78	QQWSGDPRT	
80	QQWSGFPRT	
82	QQWSGKPRT	
84	QQWSGRPRT	
86	QQWSGSPRT	

SEQ ID NO: 490 (L8 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 491 (L8 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDVWGQGT TVTVSS

SEQ ID NO: 492 (純系34 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 493 (純系34 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYDP
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGT TVTVSS

SEQ ID NO: 494 (純系2 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 495 (純系2 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYSP
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGT TVTVSS

SEQ ID NO: 496 (純系52 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 497 (純系52 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHIKYSP
KFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGT TVTVSS

SEQ ID NO: 498 (純系46 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 499 (純系46 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHVKYSP
KFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 500 (純系47 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFEGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 501 (純系47 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHVKYDP
KFQTRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDWWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 502 (純系14 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFEGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 503 (純系14 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHikYDP
KFQkRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 504 (純系16L ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFEGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 505 (純系16L ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHvKiDP
KFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 506 (純系17L ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFEGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 507 (純系17L ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQVRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 508 (純系17L-1 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFEGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 509 (純系17L-1 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQRRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 510 (純系23 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 511 (純系23 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 512 (純系A1 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 513 (純系A1 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 514 (純系53 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 515 (純系53 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHLKYDP
KFQERVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 516 (純系E1 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCGASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWEGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 517 (純系E1 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGQGLEWMGRIEPASGHLKYDP
KFQERVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDKWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 518 (純系3-17L V-A ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 519 (純系3-17L V-A ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQGRVTITRDTASASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 520 (純系3-17L ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWQGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 521 (純系3-17L ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHLKYDP
KFQGRVTITRDTASASTVYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDMWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 522 (純系L8mod ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 523 (純系L8mod ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDFAVYYCARSGGLPDVWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 524 (純系X-V ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 525 (純系X-V ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQVRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDFAVYYCARSGGLPDFWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 526 (純系X ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 527 (純系X ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDFAVYYCARSGGLPDFWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 528 (純系H3-1 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 529 (純系H3-1 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDFAVYYCARSGGLPDLWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 530 (純系XL3-6 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCSQWSGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 531 (純系XL3-6 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGFDIQDTYMHWVRQAPGQGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDFAVYYCARSGGLPDFWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 532 (純系XL3-10 ; VL)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSGNPRSFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 533 (純系XL3-10 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGGGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 534 (純系XL3-15 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSRNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 535 (純系XL3-15 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGGGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 536 (純系L3-13 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWKGNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 537 (純系L3-13 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGGGLEWMGRIDPASGHTKYDP
KFQGRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 538 (純系H2-2 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWGSNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 539 (純系H2-2 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGGGLEWMGRIDPASGHSKYDP
KFQVRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 540 (純系H2-5 ; VL)

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQWGSNPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 541 (純系H2-5 ; VH)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFDIQDITYMHWVRQAPGGGLEWMGRIDPASGHYKYDP
KFQVRATITTTDTSASTAYLQLSSLRSEDTAVYYCARSGGLPDFWGQGTTTVTVSS

SEQ ID NO: 542修飾之G1

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 543 G2恆定結構域

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKSNTKVDKTKVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLT
VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 544K 恆定結構域

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 545 (L8 HFR1)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS

SEQ ID NO: 546 (L8 HFR2)

WVRQAPGQGLEWMG

SEQ ID NO: 547 (L8 HFR3)

RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYC

SEQ ID NO: 548 (L8 HFR4)

WGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 549 (L8 LFR1)

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSC

SEQ ID NO: 550 (L8 LFR2)

WYQQKPGQAPRLLIY

SEQ ID NO: 551 (L8 LFR3)

GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC

SEQ ID NO: 552 (L8 LFR4)

FGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 586 (VH FR3)

RATITTDTSASTAYLQLSSLRSED TAVYYC

SEQ ID NO: 587 (VH FR3)

RVTITRDTSASTVYMELSSLRSED TAVYYC

SEQ ID NO: 588 (VH FR3)

RVTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYC

【序列表】

<110> 美商普羅米修斯生物科學股份有限公司(PROMETHEUS BIOSCIENCES, INC.)

<120> 最佳化抗-TL1A抗體

<130> TW 108114566

<150> US 62/756,494

<151> 2018-11-06

<150> US 62/662,605

<151> 2018-04-25

<160> 694

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 1	
gaagttcagc tgcaacagtc tggcgccgag ctggttaagc ctggcgcttc tgtgaagctg	60
agctgtaccg cctctggctt cgacatccaa gacacctaca tgcaactgggt caagcagagg	120
cctgagcagg gactcgagtg gatcggcaga attgatcctg ccagcggcca caccaaatac	180
gaccccaagt tccaagtga ggcaccatc accaccgaca ccagcagcaa taccgcctac	240
ctgcagctga gcagcctgac ctctgaagat accgccgtgt actactgcag cagatctggc	300
ggactgcccg atgtttgggg agccggaaca accgtgacag tgtccagc	348

<210> 2

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 2
gaggttcaac ttcaacaatc gggggccgag ctggttaagc ccggcgcttc tgtaaaattg 60

tcttgcactg cctctgggtt tgacatccaa gatacatata tgcattgggt gaaacagcgt 120

cccgagcagg gcttggagtg gattggacgt attgaccccg cctctgggca cacgaaatat 180

gatcctaagt tccaggttaa agcgactatc acaacggaca cctccagcaa tacggcttat 240

ttacagttat cctcgtctgac ctctgaggat actgcagtgt actactgctc tcgctctggt 300

ggctctgccag acgtgtgggg tgcaggaact acagttactg tgtcttca 348

<210> 3
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 4
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 4
caaattgtgc tgtctcagag ccccgccatc ctgagtgttt ctccaggcga gaaagtgacc 60

atgacctgca gagccagcag cagcgtgtcc tacatgtact ggtatcagca gaagcccggc 120

agcagcccca agccttggat ctacgccaca agcaatctgg ccagcggcgt gcccgataga 180

ttttctggct ctggcagcgg caccagctac agcctgacaa tctctagagt ggaagccgag 240

gatgccgcca cctactactg tcaacagtgg agcggcaacc ccagaacctt tggcggaggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 5
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 5
caaategtcc tgtcacagtc cccggcgatc ctttctgttt caccaggaga gaaggtaacc 60

atgacatgtc gcgcctcttc ctacgtttct tacatgtact ggtaccagca gaaaccagga 120

tcatttccca aaccttggat ctacgttaca tcaaaccttg catctggcgt gccagaccgt 180

ttttcagggt cgggctcggg gacttcctat tcattaacca tttctcgcgt agaagcggaa 240

gacgccgcca cgtattattg tcagcagtgg tcaggaaatc cgcgcacatt cggaggcgga 300

acgaaattgg agatcaaa 318

<210> 6

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95

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

<210> 7
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 7
ggcttcgaca tccaagacac ctacatgcac 30

<210> 8
<211> 30

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 8
gggtttgaca tccaagatac atatatgcat 30

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 9
Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 10
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 10
agaattgata ctgccagcgg ccacacaaaa tacgaccca agttccaagt g 51

<210> 11
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 11
cgtattgacc ccgcctctgg gcacacgaaa tatgatccta agttccaggt t 51

<210> 12
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ile或Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Asp或Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Ala或Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Gly或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ala或Gly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ile、Leu、Thr或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Ile、Leu、Met、Ser、Thr、Val或Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Asp、Ile、Asn、Arg或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Ala、Asp、Glu、Gly、His、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Arg、
Ser、Thr或Val

<400> 12
Arg Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa His Xaa Lys Xaa Xaa Pro Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 13
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 13
tctggcggac tgcccgatgt t 21

<210> 14
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 14
tctggtggtc tgccagacgt g 21

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val

1	5	
<210> 16		
<211> 30		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸		
<400> 16		
agagccagca gcagcgtgtc ctacatgtac		30
<210> 17		
<211> 30		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸		
<400> 17		
cgcgcctctt cctcagtttc ttacatgtac		30
<210> 18		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列之描述：合成肽		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (1)..(1)		
<223> Gly、Arg或Trp		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (7)..(7)		
<223> Ile或Ser		
<220>		
<221> MOD_RES		
<222> (8)..(8)		
<223> Phe或Tyr		

$\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Leu或Met

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle$ (10).. $\langle 10 \rangle$

<223> Arg或Tyr

<400> 18

Xaa Ala Ser Ser Ser Val Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 19

 $\langle 211 \rangle$ 21

<212> DNA

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 19

gccacaagca atctggccag c 21

<210> 20

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 20

gctacatcaa accttgcatc t 21

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成肽

 $\langle 220 \rangle$

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Glu、Pro或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Leu、Asn或Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Ala或Thr

<400> 21
Ala Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 22
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 22
caacagtgga gcggcaaccc cagaacc 27

<210> 23
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 23
cagcagtggt caggaaatcc gcgcaca 27

<210> 24
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 24
Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 25
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 25
caagtacaat tagtccagtc ggggtgccgag gtaaaaaaac ctggagcatc cgtaaaactg 60

tcttgcaaag catcggggtt tgacatccag gacacctaca tgcactgggt gcgtcaagct 120

ccaggacagg gattagagtg gatgggtcgc atcgaccccg cgagcggaca cacgaaatac 180

gaccctaaat ttcaagtacg tgtcacgatg actaccgaca ctagtacgag cactgtttat 240

atggaattgt cctcgttacg ctcagaggat acggcagtct attattgcag ccgttccgga 300

ggcttacccg acgtctgggg acagggaact actgtaacag tcagtagt 348

<210> 26
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Thr 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

Ser Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 27
gagattgtgt taacgcaatc accggggact ttatcgctgt cgccggggga gcgcgttaca 60

atgtcttgtc gcgcttcctc ttcggtttca tacatgtatt ggtatcaaca aaaaccggga 120

caggctccac gcccctggat ttacgtact agcaatttgg cctcgggcgt tcccgaccgc 180

ttcagcgggt cagggagcgg caccgattac acgttgacca tctctcgtct ggaacctgaa 240

gacttcgcgg tctattactg tcaacaatgg tcgggaaatc cccgtacatt tggcggaggg 300

acgaagttgg aaattaaa 318

<210> 28
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28

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

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

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95

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

<210> 29

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 29

gggtttgaca tccaggacac ctacatgcac 30

<210> 30

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>	
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸	
<400> 30	
cgcatcgacc ccgcgagcgg acacacgaaa tacgacccta aatttcaagt a	51
<210> 31	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸	
<400> 31	
tccggaggct taccgcacgt c	21
<210> 32	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸	
<400> 32	
cgcgcttcct cttcggtttc atacatgtat tggat	36
<210> 33	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸	
<400> 33	
gctactagca atttggcctc g	21
<210> 34	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸	

<400> 34

caacaatggt cgggaaatcc ccgtaca

27

<210> 35

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 35

caagtacaat tagtccagtc ggggtgccgag gtaaaaaaac ctggagcatc cgtaaaactg60

tcttgcaaag catcggggtt tgacatccag gacacctaca tgcactgggt gcgtcaagct120

ccaggacagg gattagagtg gatgggtcgc atcgaccccg cgagcggaca cacgaaatac180

gaccctaaat ttcaagtacg tgtcacgatg actcgtgaca ctagtacgag cactgtttat240

atggaattgt cctcgttacg ctcagaggat acggcagtct attattgcag ccgttccgga300

ggcttacccg acgtctgggg acagggaact actgtaacag tcagtagt348

<210> 36

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36

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

151015

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr

202530

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

354045

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

505560

Gln Val 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

Ser Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 37
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 37
gagatttgtt taacgcaatc accggggact ttatcgtgt cgccggggga gcgcgcgaca 60

ctgtcttgtc gcgcctcttc ttcggtttca tacatgtatt ggtatcaaca aaaaccggga 120

caggctccac gcctgctgat ttacgtact agcaatttgg cctcgggcat ccccgaccgc 180

ttcagcgggt cagggagcgg caccgatttt acgttgacca tctctcgtct ggaacctgaa 240

gacttcgcgg tctattactg tcaacaatgg tcgggaaatc ccgtacatt tggcggaggg 300

acgaagttgg aaattaaa 318

<210> 38
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

15

10

5

1

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

202530

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

354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

505560

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

65707580

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

859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 39
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 39

caagtacaat tagtccagtc ggggtgccgag gtaaaaaaac ctggagcatc cgtaaaagtc60

tcttgcaaag catcggggtt tgacatccag gacacctaca tgcactgggt gcgtcaagct120

ccaggacagg gattagagtg gatgggtcgc atcgaccccg cgagcggaca cacgaaatac180

gaccctaaat ttcaagtacg tgtcacgatg actcgtgaca ctagtacgag cactgtttat240

atggaattgt cctcgttacg ctcagaggat acggcagtct attattgcgc acgttccgga300

ggcttacccg acgtctgggg acaggaact actgtaacag tcagtagt348

<210> 40

<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 41
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 41
gagatttgtgt taacgcaatc accggggact ttatcgctgt cgccggggga gcgcgcgaca 60

ctgtcttgtc gcgcttcttc ttcggtttca tacatgtatt ggtatcaaca aaaaccggga120

caggetccac gcctgctgat ttacgtact agcaatttgg cctcgggcgt tcccgaccgc180

ttcagcgggt cagggagcgg caccgattac acgttgacca tctctcgtct ggaacctgaa240

gacttcgcgg tctattactg tcaacaatgg tcgggaaatc cccgtacatt tggcggaggg300

acgaagttag aaattaaa318

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42

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

151015

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

202530

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

354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

505560

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

65707580

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

859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 43

<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 44
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asp Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 49
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp His Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

65707580

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Gly Asn Pro Arg Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 51
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
151015

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
202530

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65707580

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 52
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Ile、Pro或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly、Gln、Ser或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Ile或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (102)..(102)
<223> Leu或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (105)..(105)
<223> Glu、Ile、Lys、Leu、Met、Gln、Thr、Val、Trp或Tyr

<400> 52
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 Phe Xaa Xaa Xaa Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Xaa Pro Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 53
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (88)..(88)
<223> Gln或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(91)
<223> Asp、Glu、His、Asn、Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (92)..(92)
<223> Ala或Gly

<220>

<221> MOD_RES
<222> (93)..(93)
<223> Asp、Phe、Lys、Asn、Arg、Ser或Thr

<400> 53
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Xaa Gln Trp Xaa Xaa Xaa Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 54
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> Ile、Pro或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Gly、Gln、Ser或Val

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Phe或Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Ile或Met

<220>

<221> MOD_RES

<222> (102)..(102)

<223> Leu或Met

<220>

<221> MOD_RES

<222> (105)..(105)

<223> Glu、Ile、Lys、Leu、Met、Gln、Thr、Val、Trp或Tyr

<400> 54

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 Phe Xaa Xaa Xaa Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val 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

Ser Arg Ser Gly Gly Xaa Pro Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65

<400> 65
000

<210> 66

<400> 66
000

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72

<400> 72
000

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 76
Gln Gln Trp Ser Gly Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 78
Gln Gln Trp Ser Gly Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 80
Gln Gln Trp Ser Gly Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 81

<400> 81
000

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 82
Gln Gln Trp Ser Gly Lys Pro Arg Thr
1 5

<210> 83

<400> 83
000

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 84
Gln Gln Trp Ser Gly Arg Pro Arg Thr
1 5

<210> 85

<400> 85
000

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 86
Gln Gln Trp Ser Gly Ser Pro Arg Thr
1 5

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<400> 101
000

<210> 102

<400> 102
000

<210> 103

<400> 103
000

<210> 104

<400> 104
000

<210> 105

<400> 105
000

<210> 106

<400> 106
000

<210> 107

<400> 107
000

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110

<400> 110
000

<210> 111

<400> 111
000

<210> 112

<400> 112
000

I870300

<210> 113

<400> 113
000

<210> 114

<400> 114
000

<210> 115

<400> 115
000

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117

<400> 117
000

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

I870300

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131
000

<210> 132

<400> 132
000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146

<400> 146
000

<210> 147

<400> 147
000

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ile、Leu、Pro或Val

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ala、Ser或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ile、Leu或Met

<400> 150
Gly Phe Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa His
1 5 10

<210> 151

<400> 151
000

<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Leu或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ala或Gly

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ala、Leu或Met

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asp或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys、Met、Gln、Arg、Ser、Thr、Val或Trp

<400> 152
Xaa Xaa Gly Xaa Pro Xaa Xaa
1 5

<210> 153

<400> 153
000

<210> 154

<400> 154
000

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> His、Asn、Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Phe、His、Ile、Pro、Arg、Ser、Trp或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp、Glu、His、Asn、Gln、Ser或Val

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)

<223> Ala、Asp、Gly、Gln或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Asp、Phe、His、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser或Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> Ser或Thr

<400> 155

Xaa Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Arg Xaa
1 5

<210> 156

<400> 156
000

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161

000

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163
000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170

<400> 170
000

<210> 171

<400> 171
000

<210> 172

<400> 172
000

<210> 173

<400> 173
000

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176

<400> 176
000

<210> 177

<400> 177
000

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186

000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202

<400> 202
000

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210

<400> 210
000

<210> 211

<400> 211

I870300

000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236

000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261

000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266

<400> 266
000

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286

000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303

<400> 303
000

<210> 304

<400> 304
000

<210> 305

<400> 305
000

<210> 306

<400> 306
000

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311

<400> 311

000

<210> 312

<400> 312
000

<210> 313

<400> 313
000

<210> 314

<400> 314
000

<210> 315

<400> 315
000

<210> 316

<400> 316
000

<210> 317

<400> 317
000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335

<400> 335
000

<210> 336

<400> 336

000

<210> 337

<400> 337
000

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

<210> 349

<400> 349
000

<210> 350

<400> 350
000

<210> 351

<400> 351
000

<210> 352

<400> 352
000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361

000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386

000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401

<400> 401
000

<210> 402

<400> 402
000

<210> 403

<400> 403
000

<210> 404

<400> 404
000

<210> 405

<400> 405
000

<210> 406

<400> 406
000

<210> 407

<400> 407
000

<210> 408

<400> 408
000

<210> 409

<400> 409
000

<210> 410

<400> 410
000

<210> 411

<400> 411

000

<210> 412

<400> 412
000

<210> 413

<400> 413
000

<210> 414

<400> 414
000

<210> 415

<400> 415
000

<210> 416

<400> 416
000

<210> 417

<400> 417
000

<210> 418

<400> 418
000

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420

<400> 420
000

<210> 421

<400> 421
000

<210> 422

<400> 422
000

<210> 423

<400> 423
000

<210> 424

<400> 424
000

<210> 425

<400> 425
000

<210> 426

<400> 426
000

<210> 427

<400> 427
000

<210> 428

<400> 428
000

<210> 429

<400> 429
000

<210> 430

<400> 430
000

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436

000

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447

<400> 447
000

<210> 448

<400> 448
000

<210> 449

<400> 449
000

<210> 450

<400> 450
000

<210> 451

<400> 451
000

<210> 452

<400> 452
000

<210> 453

<400> 453
000

<210> 454

<400> 454
000

<210> 455

<400> 455
000

<210> 456

<400> 456
000

<210> 457

<400> 457
000

<210> 458

<400> 458
000

<210> 459

<400> 459
000

<210> 460

<400> 460
000

<210> 461

<400> 461

000

<210> 462

<400> 462
000

<210> 463

<400> 463
000

<210> 464

<400> 464
000

<210> 465

<400> 465
000

<210> 466

<400> 466
000

<210> 467

<400> 467
000

<210> 468

<400> 468
000

<210> 469

<400> 469
000

<210> 470

<400> 470
000

<210> 471

<400> 471
000

<210> 472

<400> 472
000

<210> 473

<400> 473
000

<210> 474

<400> 474
000

<210> 475

<400> 475
000

<210> 476

<400> 476
000

<210> 477

<400> 477
000

<210> 478

<400> 478
000

<210> 479

<400> 479
000

<210> 480

<400> 480
000

<210> 481

<400> 481
000

<210> 482

<400> 482
000

<210> 483

<400> 483
000

<210> 484
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 484
Asp Thr Tyr Met His
1 5

<210> 485
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 485
Pro Ala Ser Gly His
1 5

<210> 486
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 486
Ser Gly Gly Leu Pro Asp
1 5

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 487
Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5

<210> 488
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 488
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 489
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 489
Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 490
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 490
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 491
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 491
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 492
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 492

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 493
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 493
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65707580

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

859095

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100105110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 494
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 494

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

151015

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

202530

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

354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

505560

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

65707580

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

859095

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

<210> 495

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 495

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Ser Pro 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 496

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 496

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 Gly Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 497

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 497

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Ser Pro 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 498

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 498

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 499

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 499

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Ser Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 500
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 500
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95

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

<210> 501
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 501
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

I870300

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Thr 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 502
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 502
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 503

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 503

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Lys 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 504
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 504
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 505
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 505

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Val Lys Ile Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 506

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 506

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 507

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 507

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

I870300

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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210>	508
<211>	106
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 508
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 509
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 509
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60

Gln Arg 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 510
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 510
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 511
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 511
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asn 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 512

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 512

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 Gly Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 513

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 513

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asn 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 514

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 514
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95

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

<210> 515
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 515
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr

I870300

20

25

30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

354045

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

505560

Gln Glu Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65707580

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

859095

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100105110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 516

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 516

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

151015

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

202530

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

354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

505560

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 517

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 517

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Glu 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 Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 518
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 518
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 519
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 519
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 520
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 520
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 521

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 521

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

859095

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100105110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 522
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 522
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
151015

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
202530

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65707580

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 523
<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 523

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 524

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 524

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 525
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 525
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 526

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 526

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 527

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 527

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 528

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 528

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
 85 90 95

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

<210> 529

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 529

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 530
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 530
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 531

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 531

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 532
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 532
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Ser
 85 90 95

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

<210> 533
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 533
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 534
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 534
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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 535

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 535

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100105110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 536
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 536
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
151015

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
202530

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65707580

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Lys Gly Asn Pro Arg Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 537
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 537

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 538

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 538

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 539

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 539

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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ser Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 540

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 540

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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
85 90 95

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

<210> 541
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 541
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 Phe Asp Ile Gln Asp Thr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Tyr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 542
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 542

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	Ala	Ala	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 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> 543

<211> 326

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 543

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
		35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
	50					55					60					
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	
65					70					75					80	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
			100					105					110			
Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	
		115					120					125				
Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	
	130					135					140					
Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	
145					150					155					160	
Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	
				165					170					175		
Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	
			180					185					190			
Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	
		195					200					205				
Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	
	210					215					220					
Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 544
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 544
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> 545
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 545
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
20 25

<210> 546
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 546
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 547
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 547
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 548
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 548
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 549
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 549
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
20

<210> 550
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 550

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

<210> 551

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 551

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

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

<210> 552

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 552

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

<210> 553

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 553

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 554

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 554

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 555

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 555

Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 556

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 556

Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Ser Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 557

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 557
Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Ser Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 558
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 558
Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Val Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Thr

<210> 559
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 559
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ile Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Lys

<210> 560

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 560
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Val Lys Ile Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 561
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 561
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 562
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 562
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Arg

<210> 563
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 563
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asn

<210> 564
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 564
Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 565
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 565
Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val
1 5

<210> 566
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 566

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp
1 5

<210> 567

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 567

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met
1 5

<210> 568

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 568

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys
1 5

<210> 569

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 569

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 570

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 570
Gly Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 571
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 571
Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 572
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 572
Gln Gln Trp Glu Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 573
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 573
Gln Gln Trp Gln Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 574
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 574
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 575
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 575
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 576
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 576
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ser Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 577

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 577

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Tyr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 578

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 578

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val
1 5

<210> 579

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 579

Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met
1 5

<210> 580

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 580
Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe
1 5

<210> 581
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 581
Ala Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Leu
1 5

<210> 582
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 582
Ser Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 583
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 583
Gln Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Ser
1 5

<210> 584
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 584

Gln Gln Trp Ser Arg Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 585

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 585

Gln Gln Trp Lys Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 586

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 586

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

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

<210> 587

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 587

Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Val Tyr Met Glu

1 5 10 15

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

<210> 588
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 588
Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

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

<210> 589
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 589
His His His His His His
1 5

<210> 590
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 590
Ser Arg Ser Gly Gly Leu Pro Asp Val
1 5

<210> 591
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 591
Gly Phe Glu Ile Gln Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 592
Gly Phe Asp Pro Gln Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 593
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 593
Gly Phe Asp Val Gln Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 594
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 594
Gly Phe Asp Ile Gly Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 595

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 595

Gly Phe Asp Ile Ser Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 596

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 596

Gly Phe Asp Ile Val Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 597

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 597

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Ala Tyr Met His
1 5 10

<210> 598

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 598

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 599

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 599

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Phe Met His
1 5 10

<210> 600

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 600

Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10

<210> 601

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 601

Gly Phe Asp Leu Gln Asp Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 602

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 602
Gly Phe Asp Ile Gln Asp Thr Tyr Leu His
1 5 10

<210> 603
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 603
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys
1 5 10

<210> 604
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 604
Arg Leu Asp Pro Ala Ser Gly His Thr Lys
1 5 10

<210> 605
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 605
Arg Ile Glu Pro Ala Ser Gly His Thr Lys
1 5 10

<210> 606
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 606
Arg Ile Asp Pro Glu Ser Gly His Thr Lys
1 5 10

<210> 607
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 607
Arg Ile Asp Pro Ala Gly Gly His Thr Lys
1 5 10

<210> 608
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 608
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Ala His Thr Lys
1 5 10

<210> 609
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 609
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Ile Lys
1 5 10

<210> 610
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 610

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Leu Lys
1 5 10

<210> 611

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 611

Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly His Val Lys
1 5 10

<210> 612

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 612

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 613

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 613

Ile Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 614

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 614
Leu Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 615
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 615
Met Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 616
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 616
Ser Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 617
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 617
Thr Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 618
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 618
Val Asp Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 619
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 619
Tyr Ile Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 620
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 620
Tyr Asn Pro Lys Phe Gln Val
1 5

<210> 621
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 621
Tyr Arg Pro Lys Phe Gln Val

15

<210> 622
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 622
Tyr Ser Pro Lys Phe Gln Val
15

<210> 623
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 623
Tyr Asp Pro Lys Phe Arg Val
15

<210> 624
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 624
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Ala
15

<210> 625
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 625
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Asp
1 5

<210> 626
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 626
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Glu
1 5

<210> 627
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 627
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly
1 5

<210> 628
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 628
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln His
1 5

<210> 629
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 629

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Lys
1 5

<210> 630

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 630

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Leu
1 5

<210> 631

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 631

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Met
1 5

<210> 632

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 632

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Asn
1 5

<210> 633

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 633
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Pro
1 5

<210> 634
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 634
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Arg
1 5

<210> 635
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 635
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Ser
1 5

<210> 636
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 636
Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Thr
1 5

<210> 637
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 637
Leu Gly Gly Leu Pro Asp Val
1 5

<210> 638
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 638
Ser Ala Gly Leu Pro Asp Val
1 5

<210> 639
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 639
Ser Gly Gly Ala Pro Asp Val
1 5

<210> 640
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 640
Ser Gly Gly Met Pro Asp Val
1 5

<210> 641
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 641
Ser Gly Gly Leu Pro Glu Val
1 5

<210> 642
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 642
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Lys
1 5

<210> 643
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 643
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Met
1 5

<210> 644
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 644
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Gln
1 5

<210> 645
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 645
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Arg
1 5

<210> 646
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 646
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Ser
1 5

<210> 647
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 647
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Thr
1 5

<210> 648
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 648

Ser Gly Gly Leu Pro Asp Trp
1 5

<210> 649
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 649
Trp Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 650
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 650
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ile Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 651
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 651
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Phe Met Tyr
1 5 10

<210> 652
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 652
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Leu Tyr
1 5 10

<210> 653
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 653
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Arg
1 5 10

<210> 654
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 654
Ala Lys Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 655
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 655
Ala Thr Pro Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 656
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 656
Ala Thr Glu Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 657
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 657
Ala Thr Ser Leu Leu Ala Ser
1 5

<210> 658
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 658
Ala Thr Ser Pro Leu Ala Ser
1 5

<210> 659
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 659
Ala Thr Ser Asn Leu Thr Ser
1 5

<210> 660
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 660

His Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 661

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 661

Asn Gln Trp Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 662

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 662

Gln Gln Ser Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 663

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 663

Gln Gln Trp Asp Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 664

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 664
Gln Gln Trp His Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 665
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 665
Gln Gln Trp Asn Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 666
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 666
Gln Gln Trp Val Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 667
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 667
Gln Gln Trp Ser Ala Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 668
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 668
Gln Gln Trp Ser Asp Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 669
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 669
Gln Gln Trp Ser Gln Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 670
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 670
Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 671
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 671
Gln Gln Phe Ser Gly Asn Pro Arg Thr

15

<210> 672
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 672
Gln Gln His Ser Gly Asn Pro Arg Thr
15

<210> 673
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 673
Gln Gln Ile Ser Gly Asn Pro Arg Thr
15

<210> 674
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 674
Gln Gln Pro Ser Gly Asn Pro Arg Thr
15

<210> 675
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 675
Gln Gln Arg Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 676
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 676
Gln Gln Tyr Ser Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 677
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 677
Gln Gln Trp Ser Gly His Pro Arg Thr
1 5

<210> 678
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 678
Gln Gln Trp Ser Gly Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 679
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 679
Gln Gln Trp Ser Gly Gln Pro Arg Thr
1 5

<210> 680
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 680
Gln Gln Trp Ser Gly Met Pro Arg Thr
1 5

<210> 681
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 681
Ser Gly Gly Leu Pro Asp His
1 5

<210> 682
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 682
Ser Gly Gly Leu Pro Asp Phe
1 5

<210> 683
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 683
Ser Gly Gly Ser Pro Asp Val
1 5

<210> 684
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 684
Gln Gln Trp Ala Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 685
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 685
Gln Gln Trp Tyr Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 686
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 686
Gln Gln Trp Phe Gly Asn Pro Arg Thr
1 5

<210> 687
<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 687

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 Asp Phe Thr Tyr Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Thr Tyr Asn Gly Asn Thr His Tyr Ala Arg Met Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ala Tyr Arg Gly Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 688

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 688

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Glu Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 689

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 689

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Leu Trp Asp Asp Arg Glu Tyr Ser Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Met Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp
100 105 110

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

<210> 690
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 690
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Met Asn Thr Tyr Ser Gly Val Thr Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

I870300

Met Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Val Phe Asp Asp Tyr Tyr Ala Thr Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 691
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 691
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 692

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 692
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Arg Ser Trp Thr
85 90 95

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

<210> 693
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 693
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met

202530

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
354045

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65707580

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Asn Asn Tyr Gly Thr Phe
859095

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100105

<210> 694
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 694
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
151015

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
202530

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
354045

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
505560

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65707580

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合腫瘤壞死因子配位體1A (TL1A)之抗體或抗原結合片段，其包含

(i) 重鏈可變區，其包含重鏈互補決定區1 (HCDR1)、重鏈互補決定區2 (HCDR2)及重鏈互補決定區3 (HCDR3)，其中：

(a) 該HCDR1包含由SEQ ID NO: 553所示之胺基酸序列；

(b) 該HCDR2包含由SEQ ID NO: 554所示之胺基酸序列；及

(c) 該HCDR3包含由SEQ ID NO: 565所示之胺基酸序列；及

(ii) 輕鏈可變區，其包含輕鏈互補決定區1 (LCDR1)、輕鏈互補決定區2 (LCDR2)及輕鏈互補決定區3 (LCDR3)，其中：

(a) 該LCDR1包含由SEQ ID NO: 569所示之胺基酸序列；

(b) 該LCDR2包含由SEQ ID NO: 488所示之胺基酸序列；及

(c) 該LCDR3包含由SEQ ID NO: 572所示之胺基酸序列；

其中該抗體或抗原結合片段為(i)嵌合抗體或嵌合抗原結合片段，或(ii)人類化抗體或人類化抗原結合片段；及

其中該抗體為IgG抗體。

【請求項2】

如請求項1之抗體或抗原結合片段，其進一步包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含由SEQ ID NO: 542所示之胺基酸序列。

【請求項3】

如請求項1之抗體或抗原結合片段，其進一步包含重鏈恆定區，該重鏈恆定區包含由SEQ ID NO: 543所示之胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項2之抗體或抗原結合片段，其進一步包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含由SEQ ID NO: 544所示之胺基酸序列。

【請求項5】

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其進一步包含輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區包含由SEQ ID NO: 544所示之胺基酸序列。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含Fab、F(ab)₂或單鏈可變片段(scFv)。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段抑制TL1A誘導之自T淋巴球分泌干擾素 γ 。

【請求項8】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之抗體或抗原結合片段，及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【請求項9】

一種如請求項1至7中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項8之醫藥組合物在製備藥物中的用途，其中該藥物係用於治療發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)或結腸炎。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中該藥物係用於治療發炎性腸病。

【請求項11】

如請求項9之用途，其中該藥物係用於治療克羅恩氏病。

【請求項12】

如請求項9之用途，其中該藥物係用於治療結腸炎。

【請求項13】

一種如請求項1至7中任一項之抗體或抗原結合片段或如請求項8之醫藥組合物在製備藥物中的用途，其中該藥物係用於阻止或減少T淋巴球分泌干擾素 γ 。

【請求項14】

一種核酸，其編碼如請求項1至7中任一項之抗體或抗原結合片段。

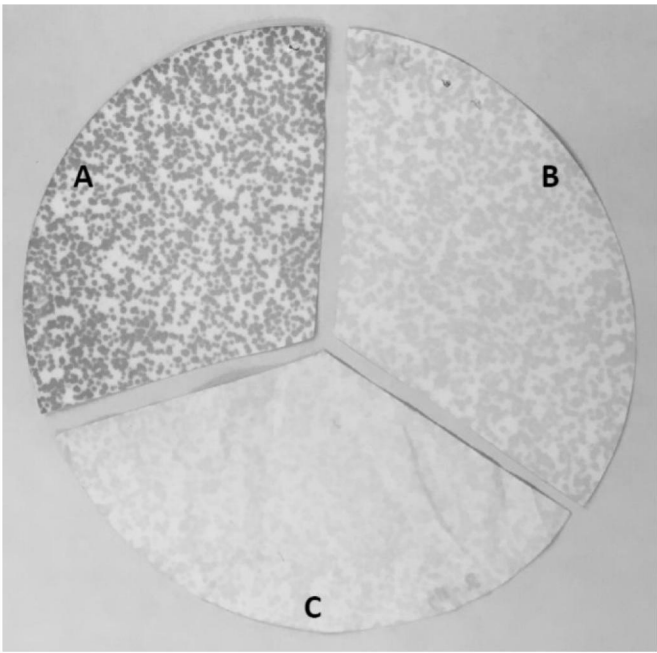
【請求項15】

一種細胞，其包含如請求項14之核酸。

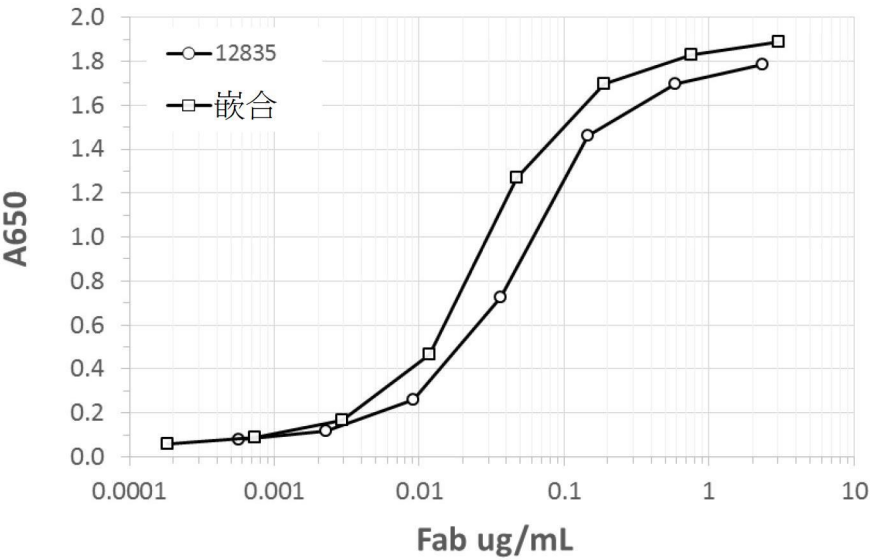
【請求項16】

如請求項15之細胞，其中該細胞為真核生物細胞。

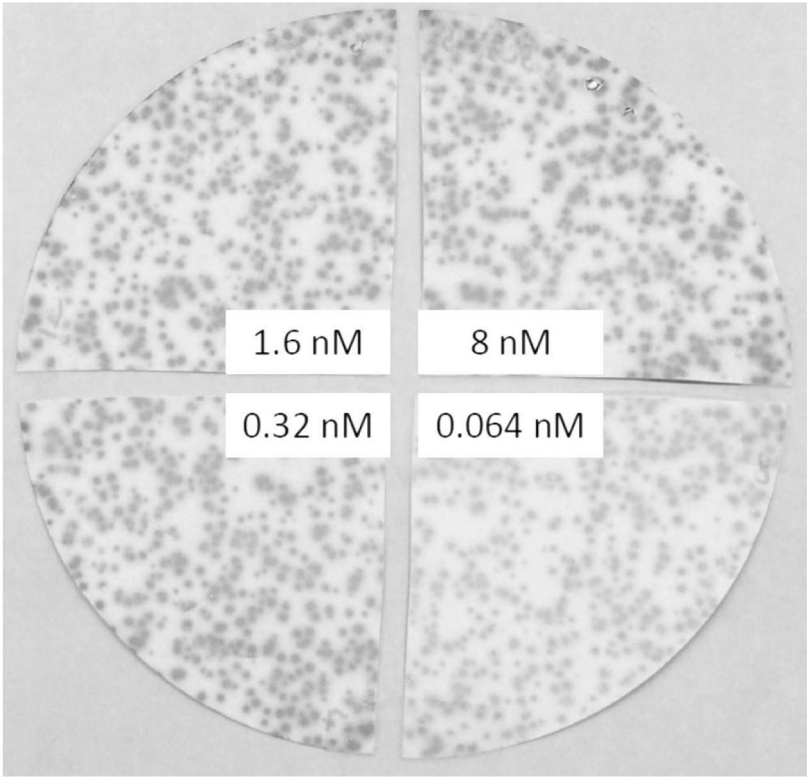
【發明圖式】



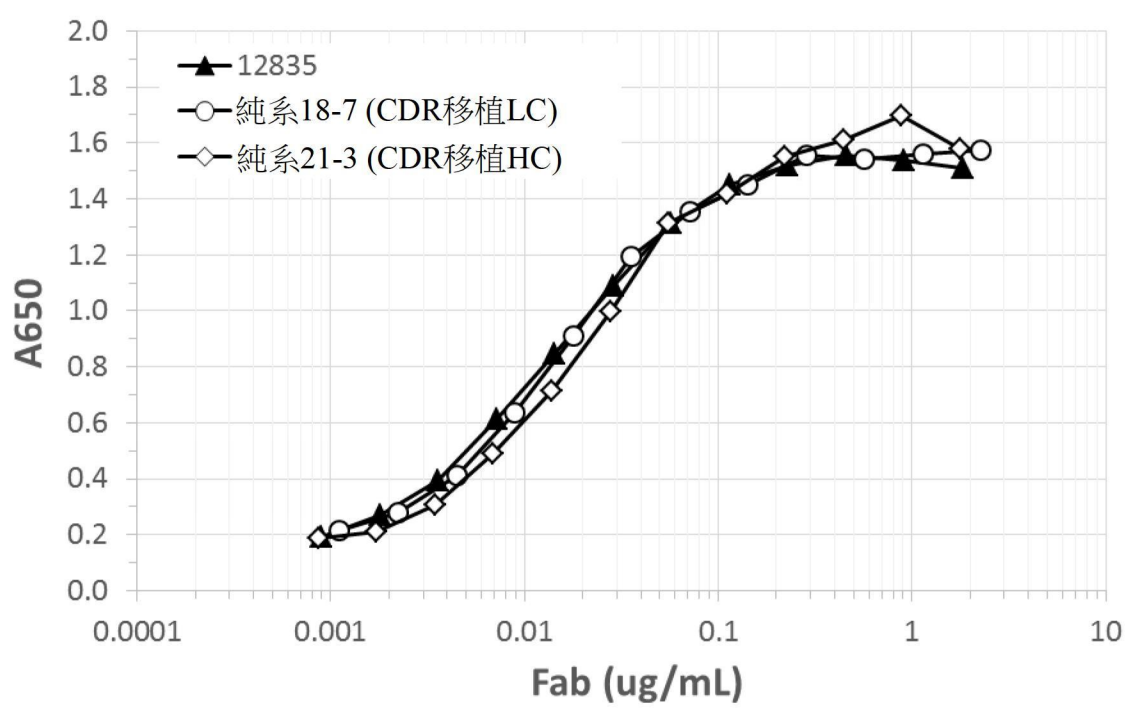
【圖1】



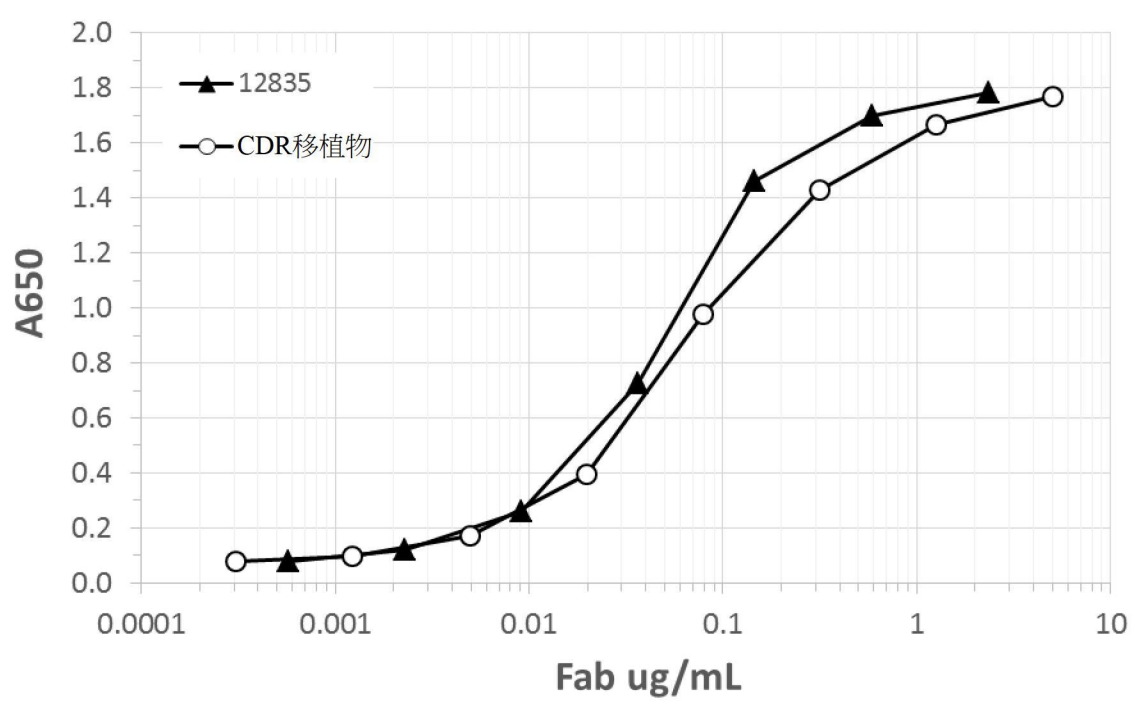
【圖2】



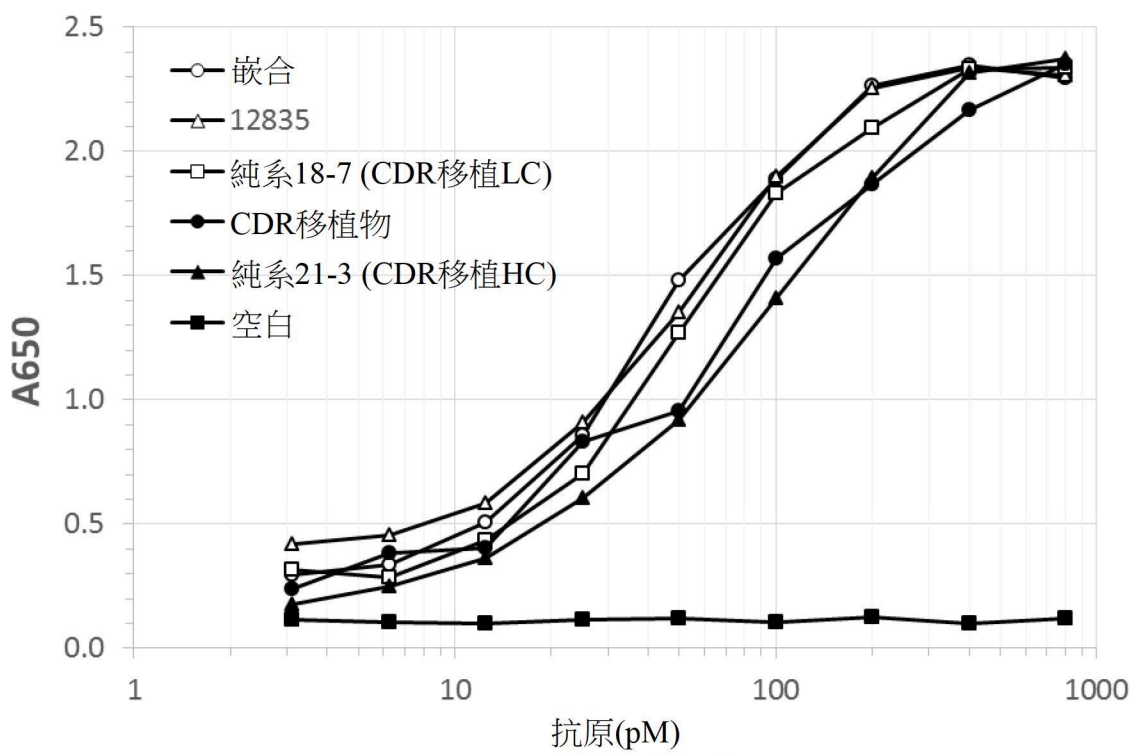
【圖3】



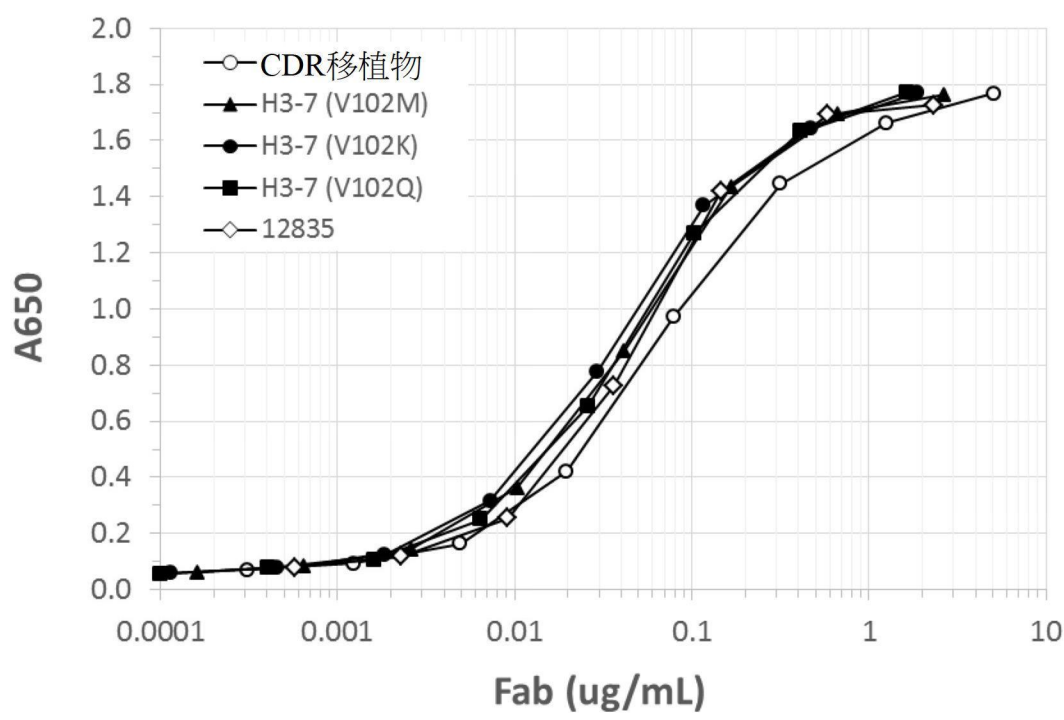
【圖4A】



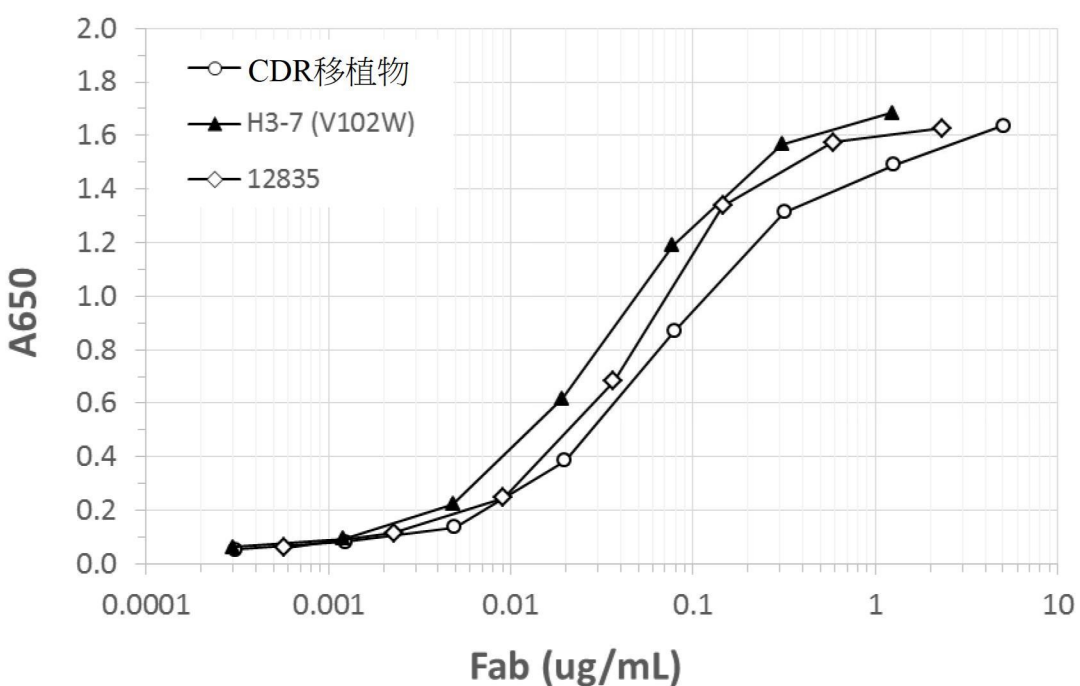
【圖4B】



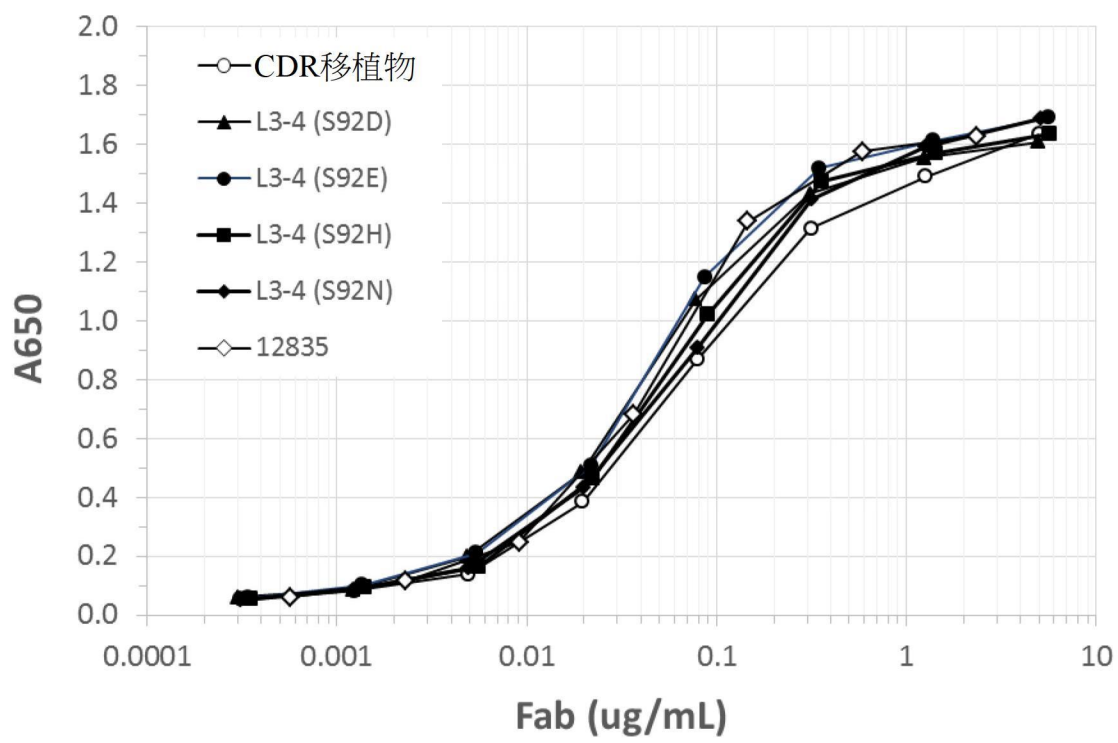
【圖5】



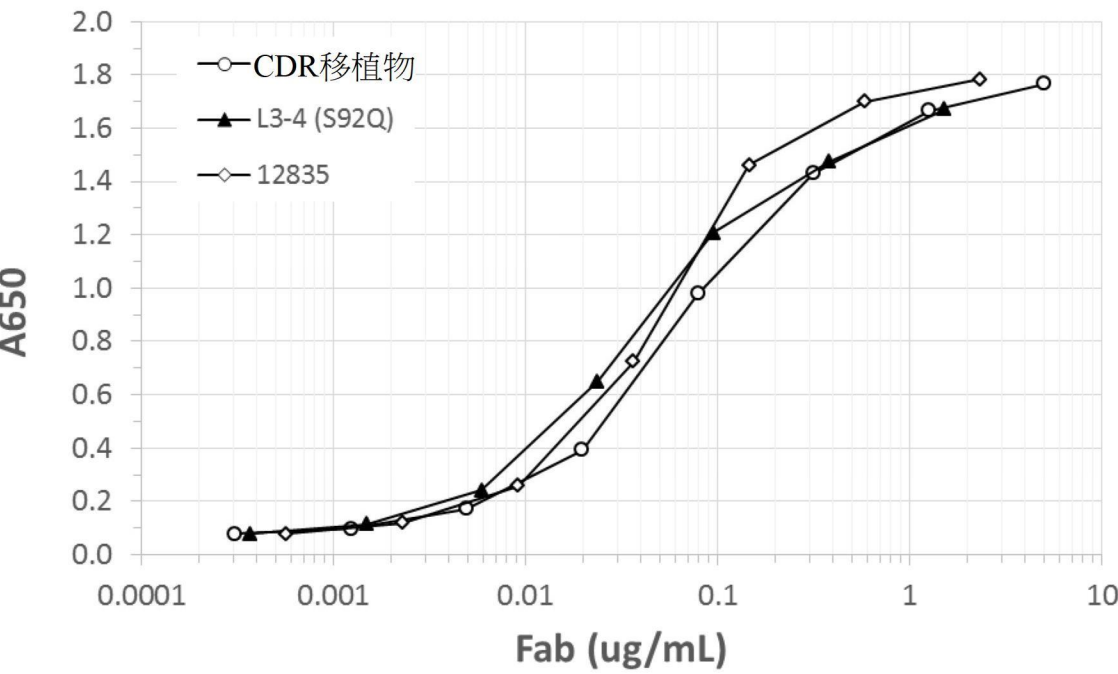
【圖6A】



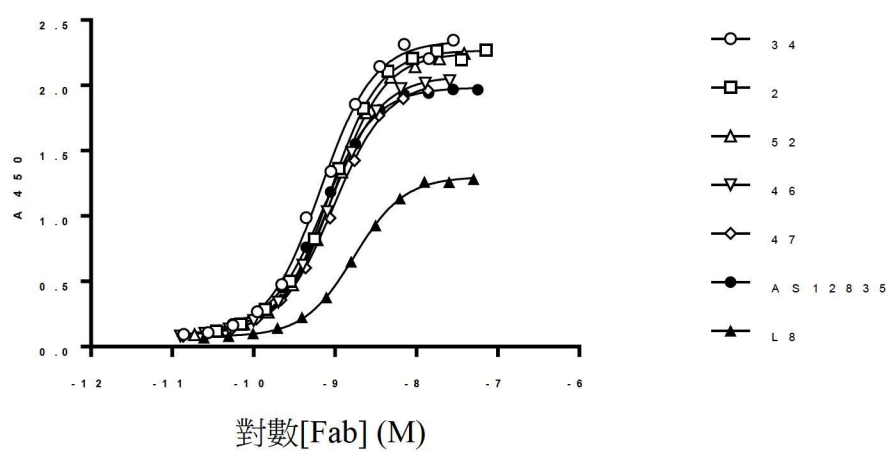
【圖6B】



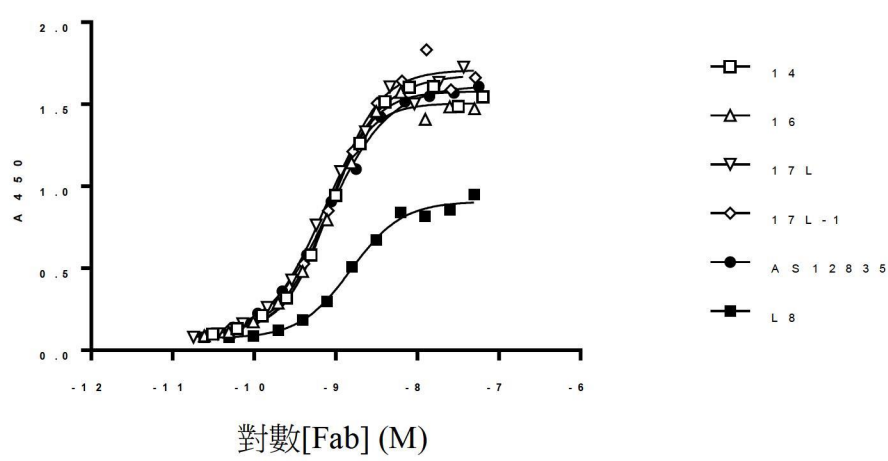
【圖7A】



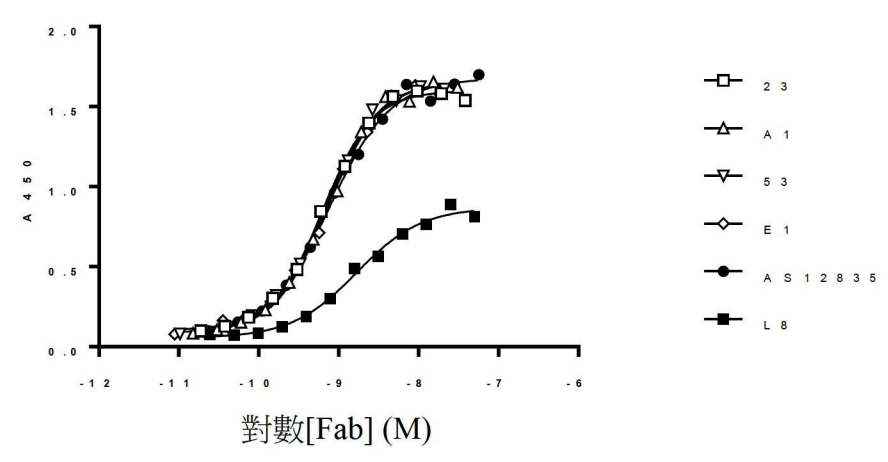
【圖7B】



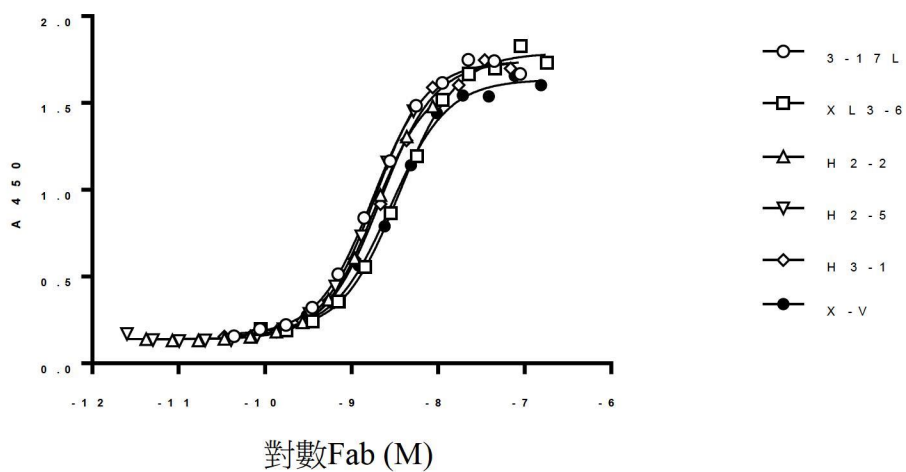
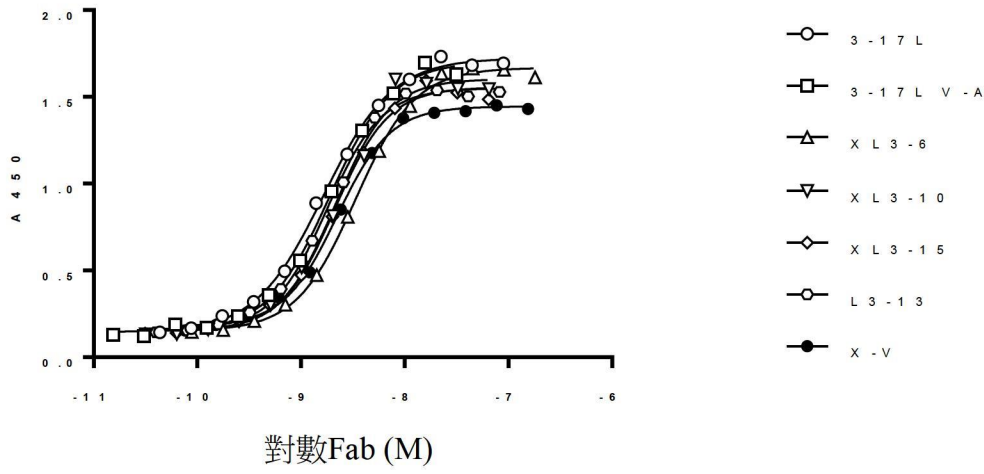
【圖8A】

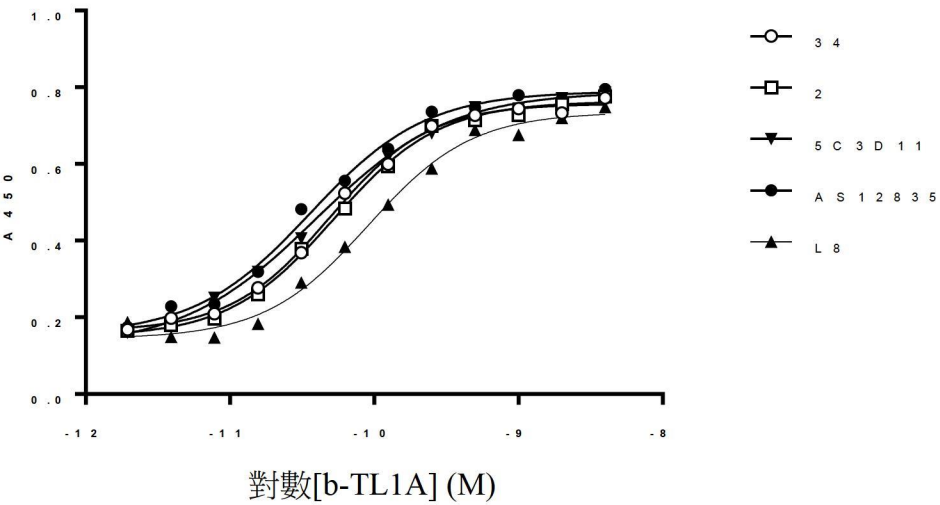


【圖8B】

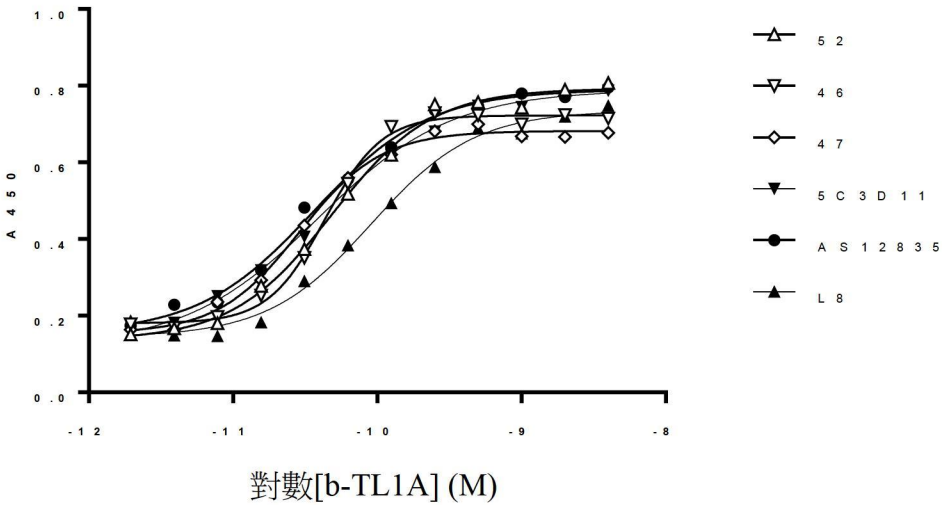


【圖8C】

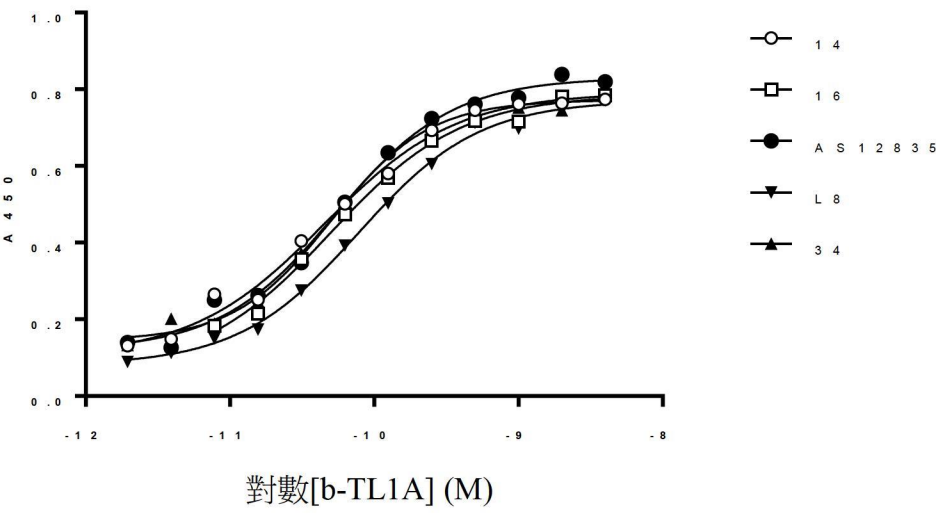




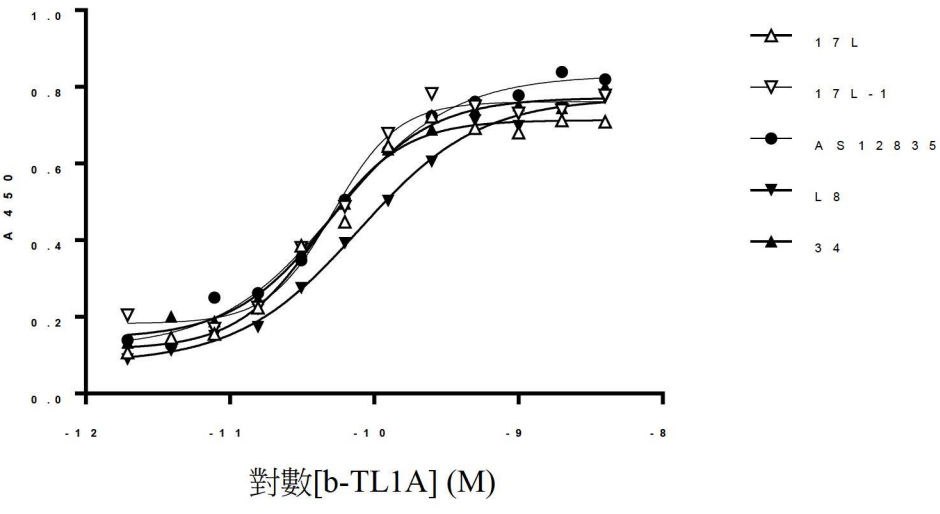
【圖10A】



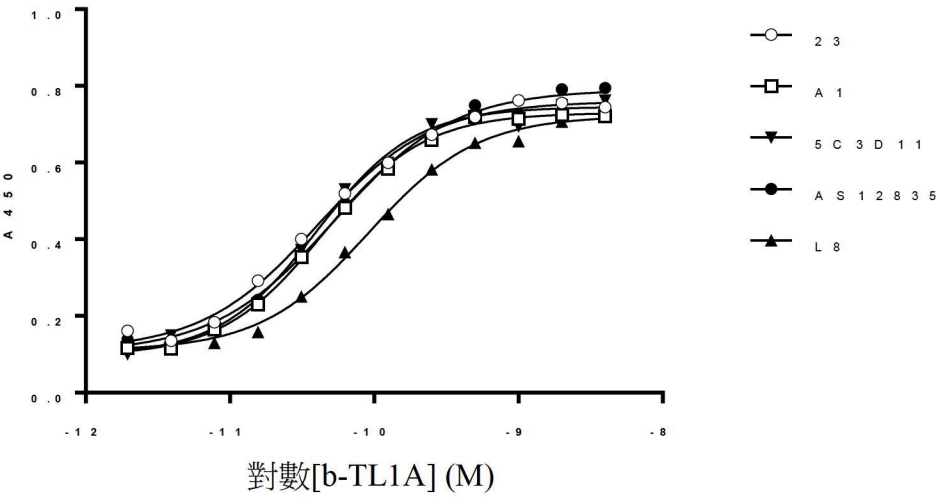
【圖10B】



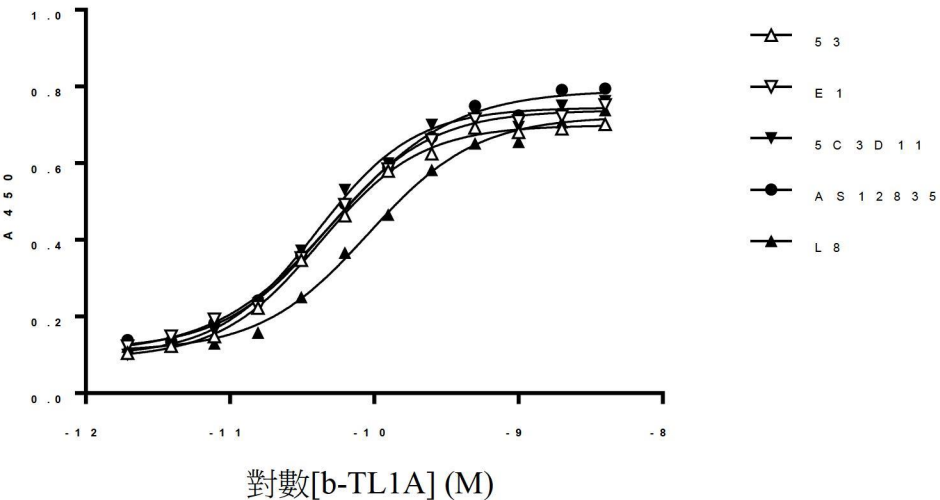
【圖11A】



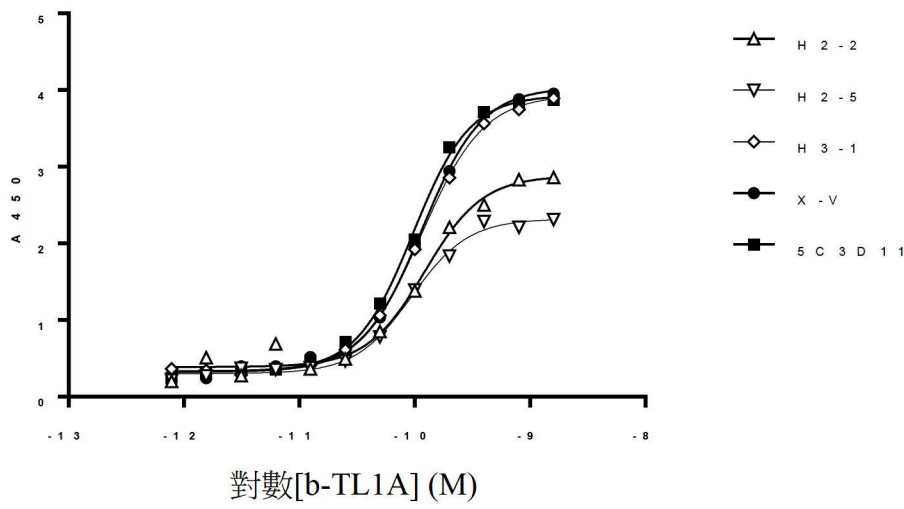
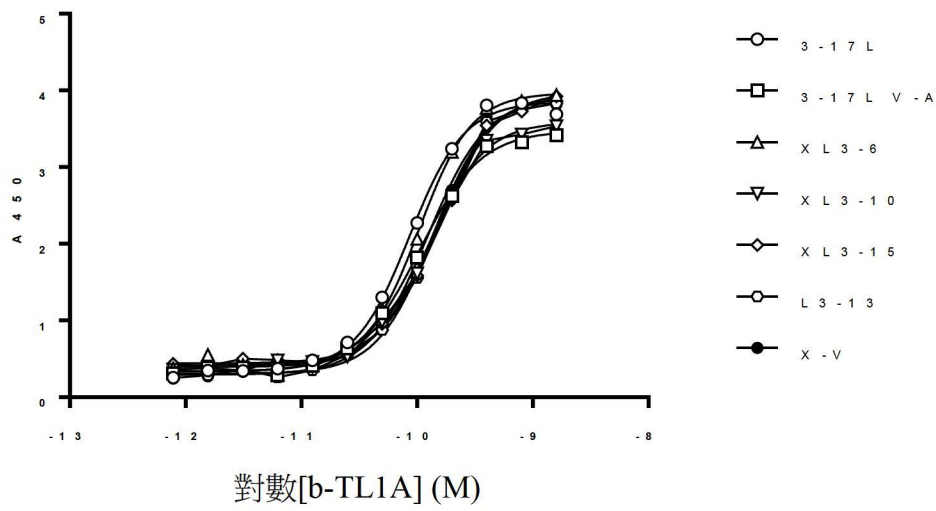
【圖11B】

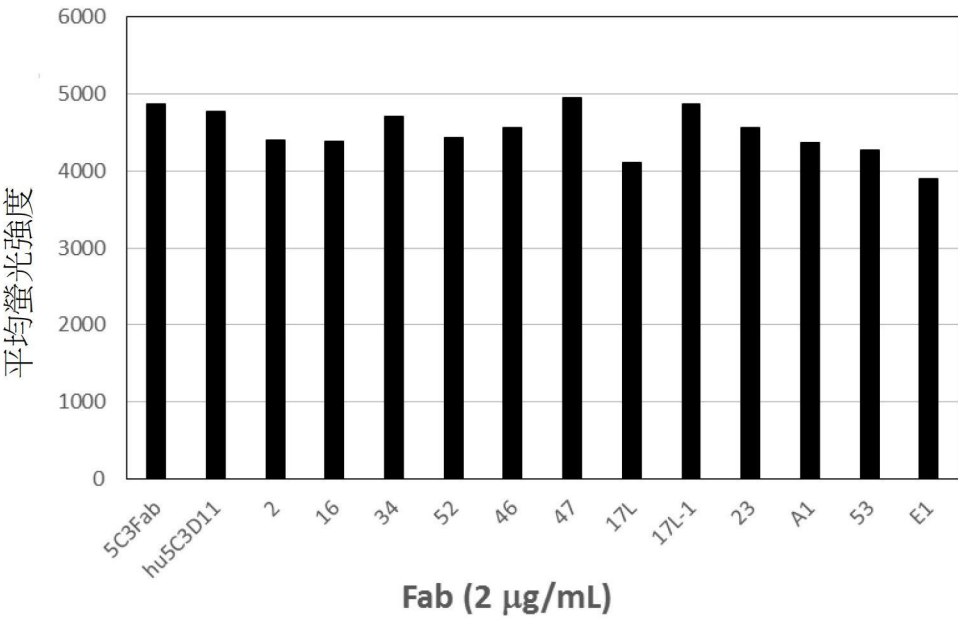


【圖12A】

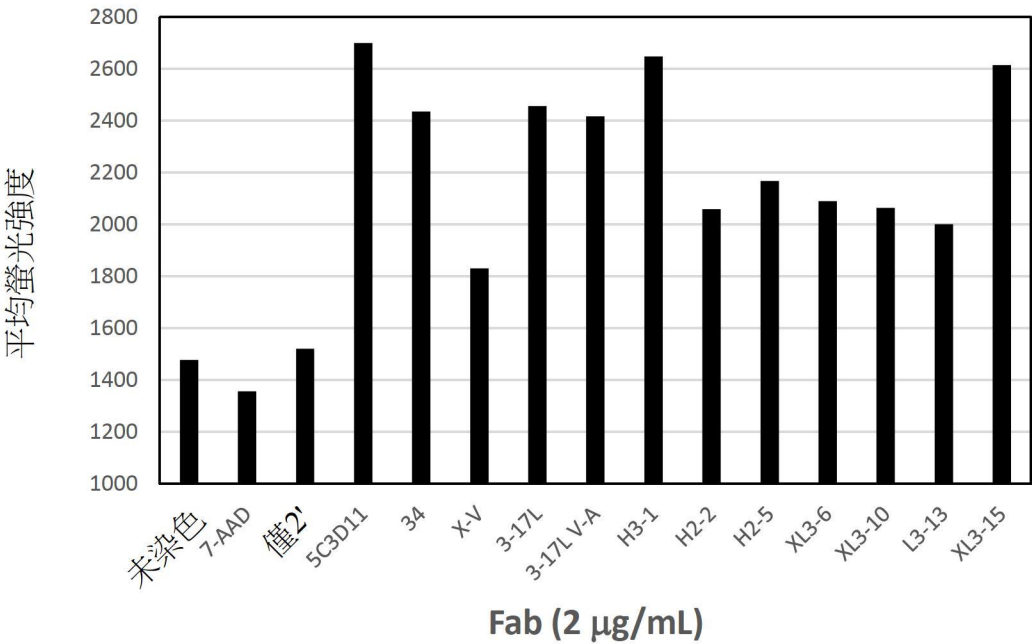


【圖12B】

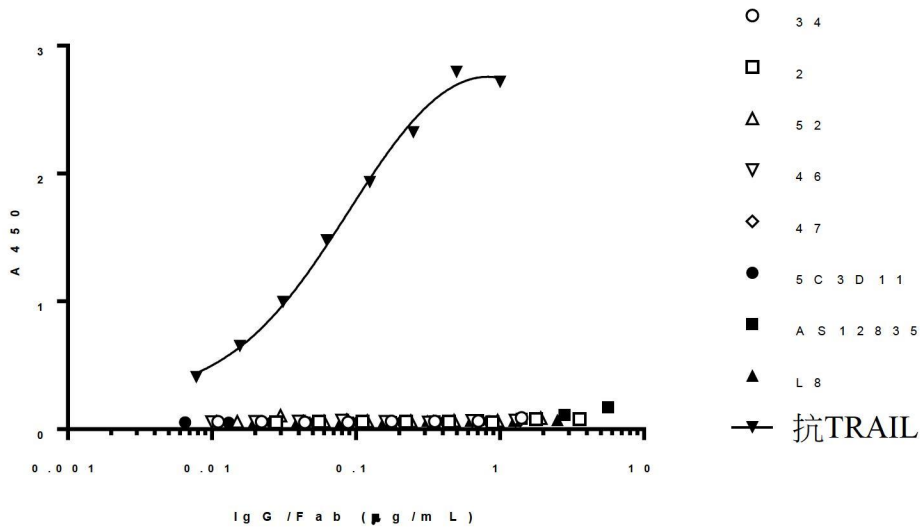




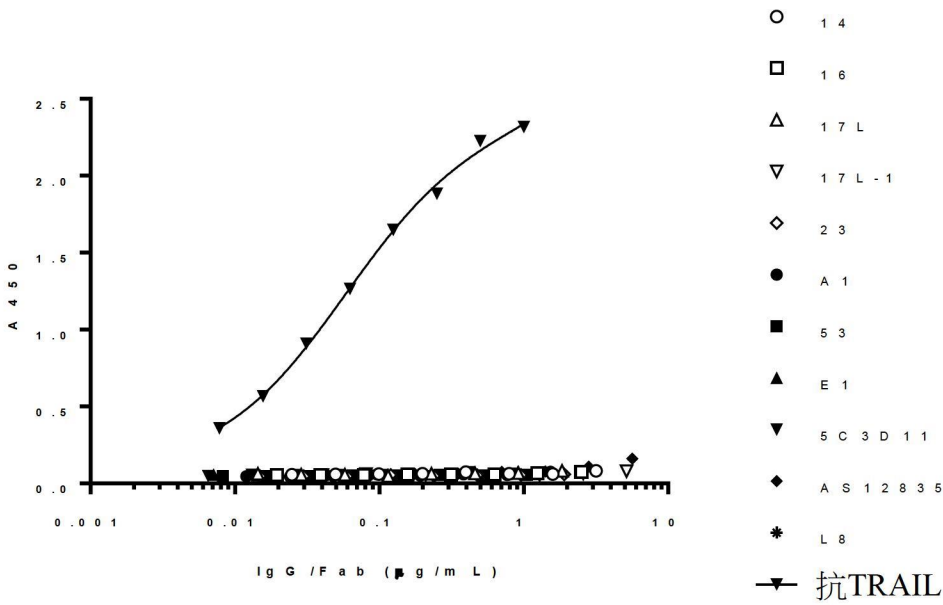
【圖14A】



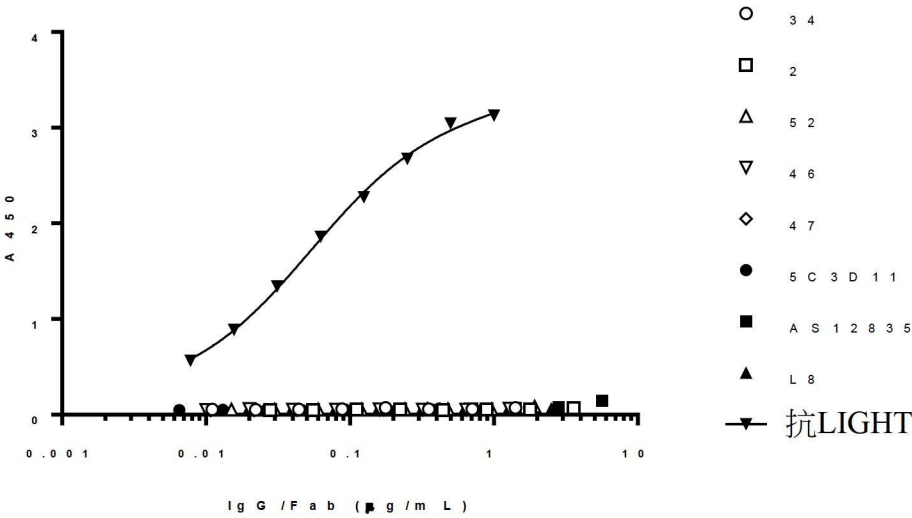
【圖14B】



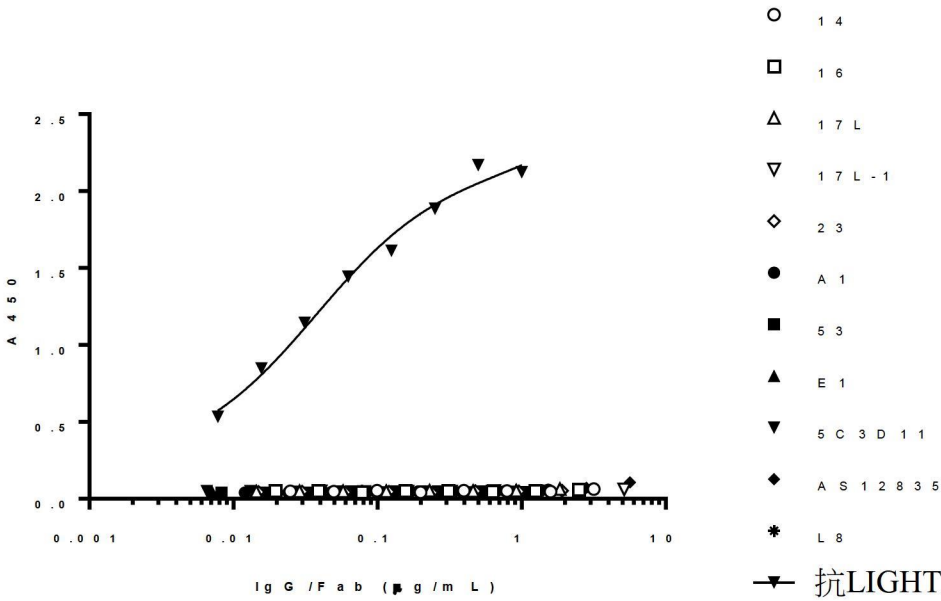
【圖15A】



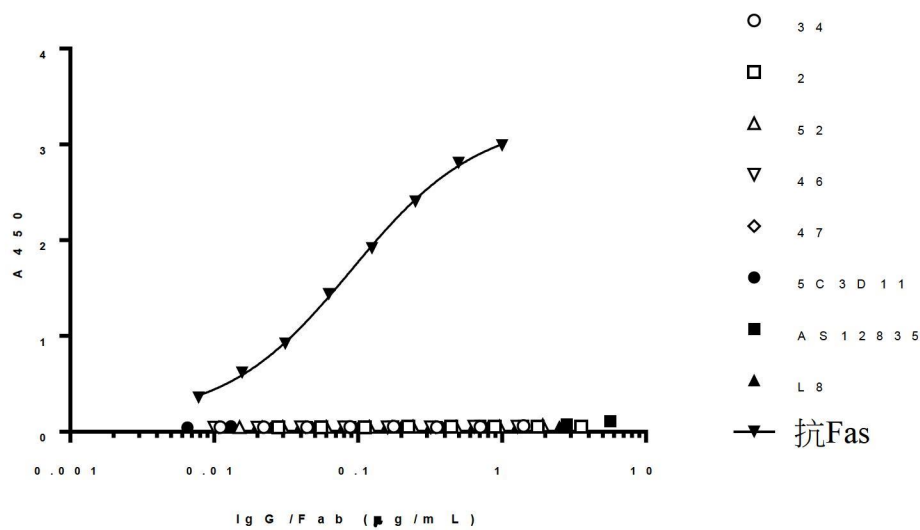
【圖15B】



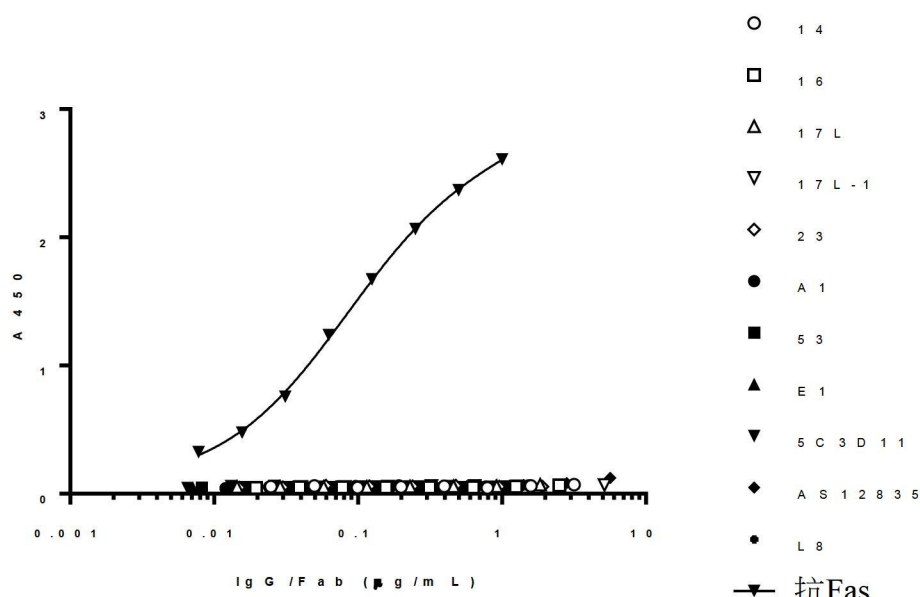
【圖16A】



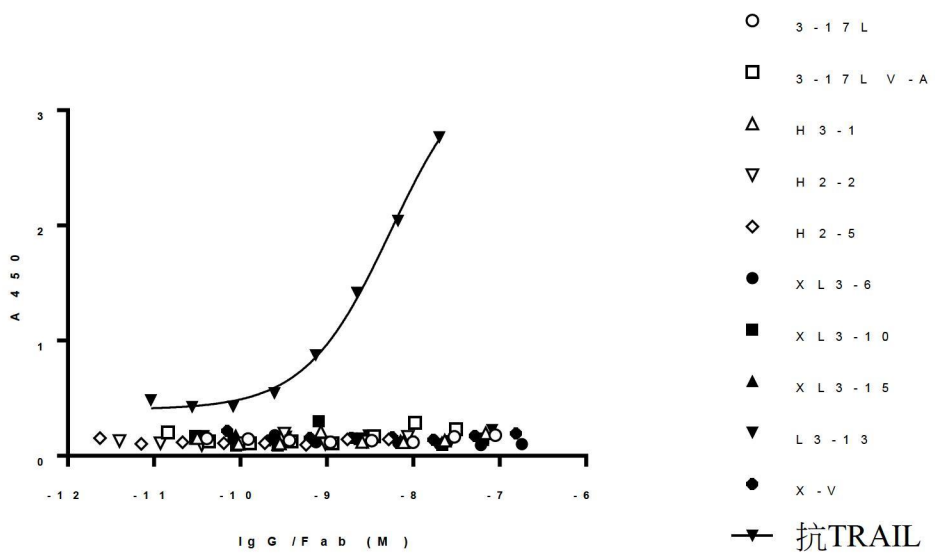
【圖16B】



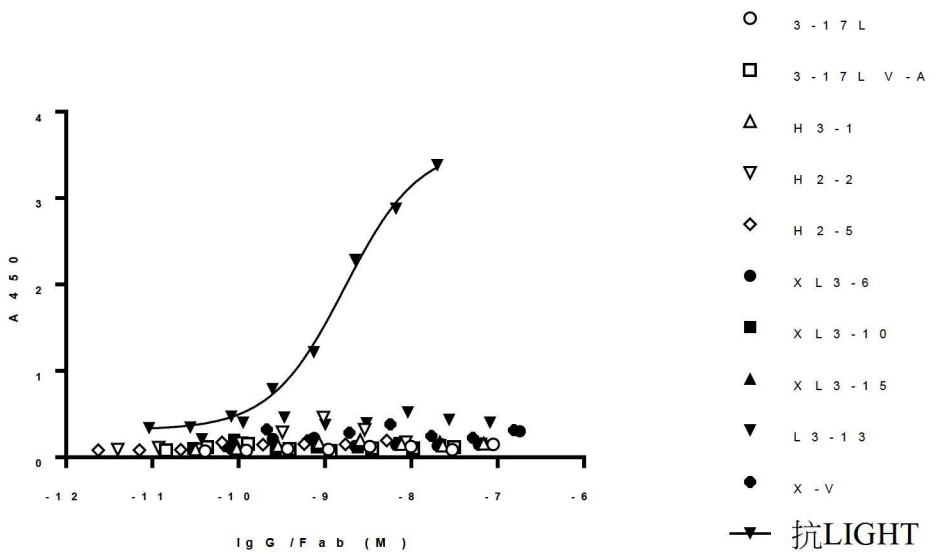
【圖17A】



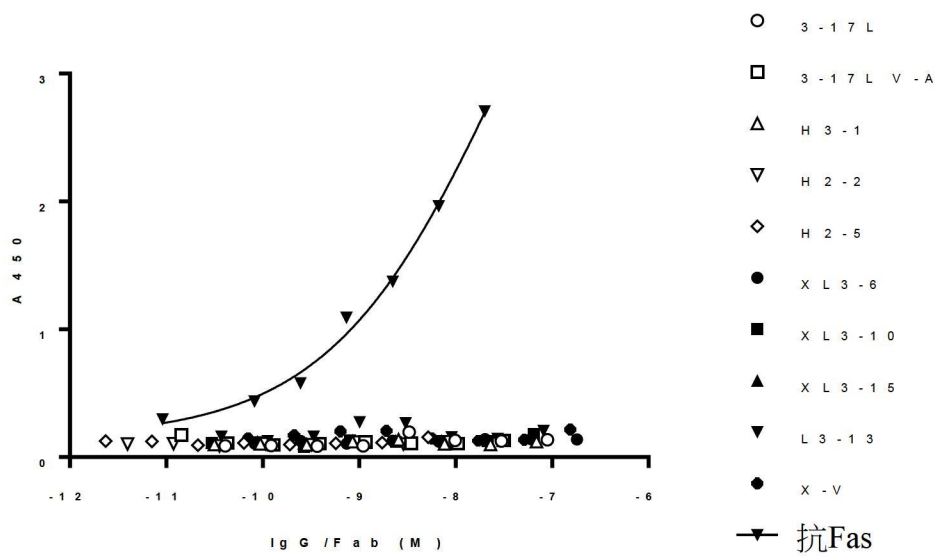
【圖17B】



【圖18】

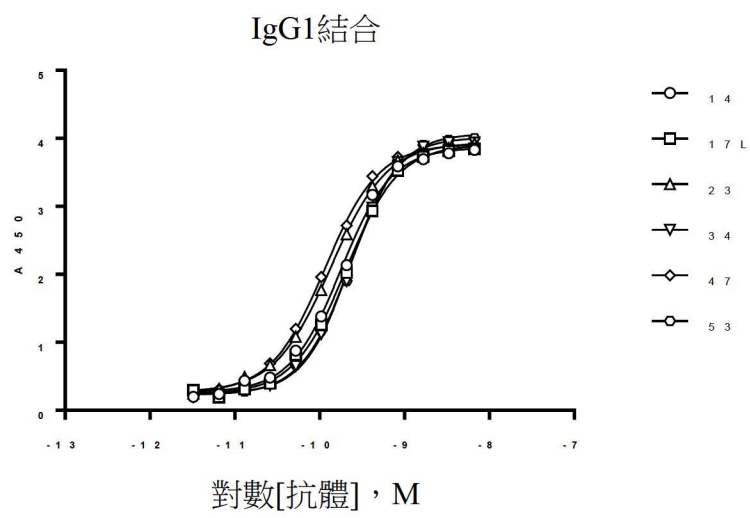


【圖19】



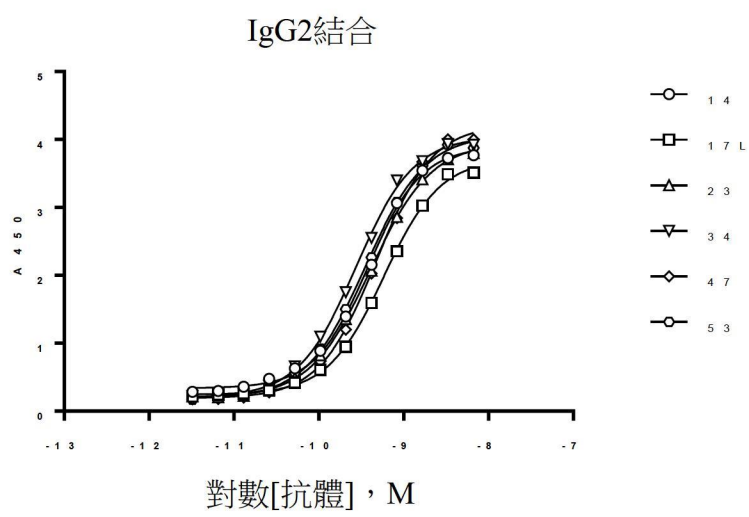
【圖20】

	14	17L	23	34	47	53
EC50	1.781e-010	2.049e-010	1.351e-010	2.279e-010	1.153e-010	2.318e-010



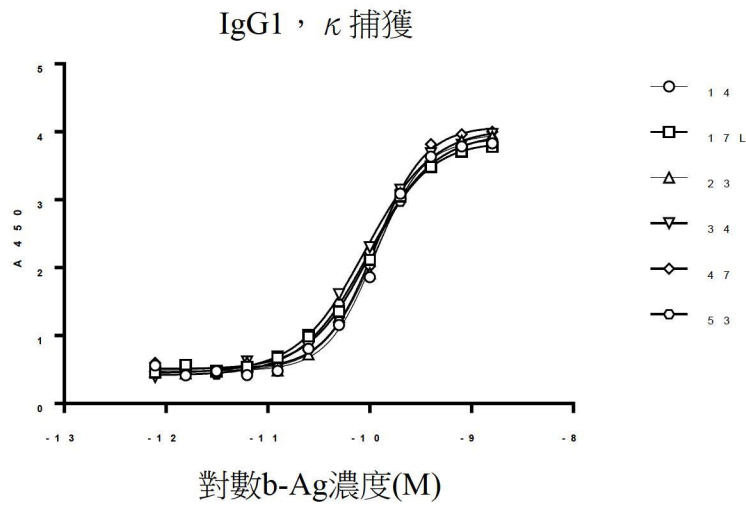
【圖21A】

	14	17L	23	34	47	53
EC50	3.778e-010	5.849e-010	4.055e-010	2.751e-010	4.733e-010	3.551e-010



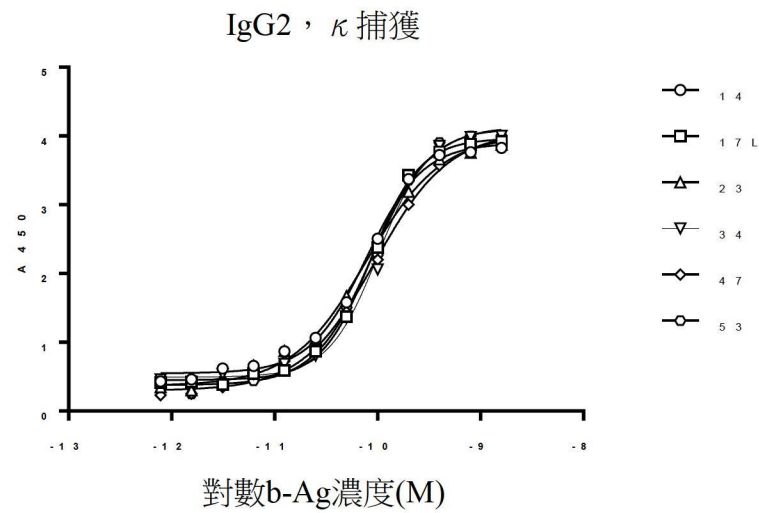
【圖21B】

	14	17L	23	34	47	53
EC50	1.131e-010	9.976e-011	1.138e-010	9.025e-011	1.129e-010	9.686e-011

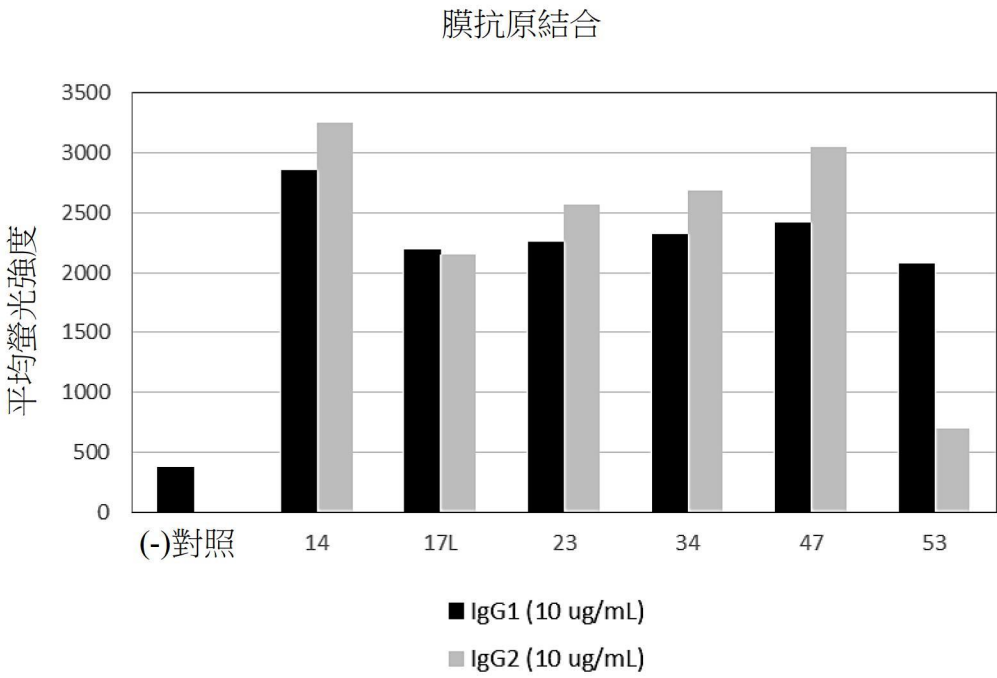


【圖22A】

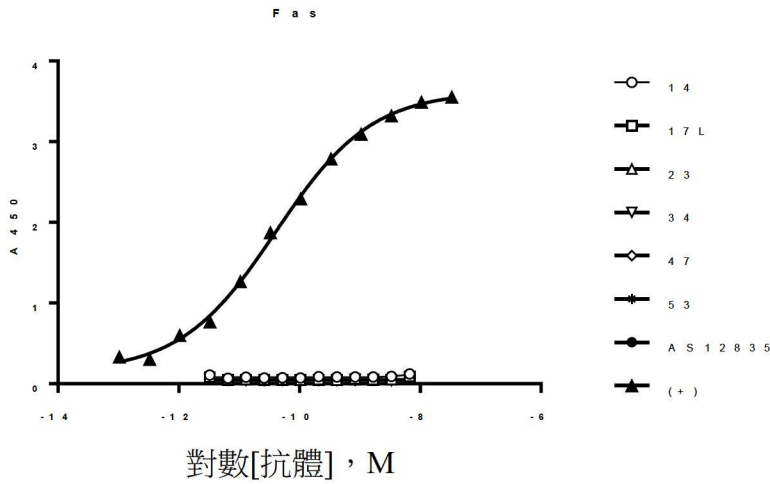
	14	17L	23	34	47	53
EC50	7.772e-011	8.611e-011	7.862e-011	1.025e-010	9.535e-011	8.95e-011



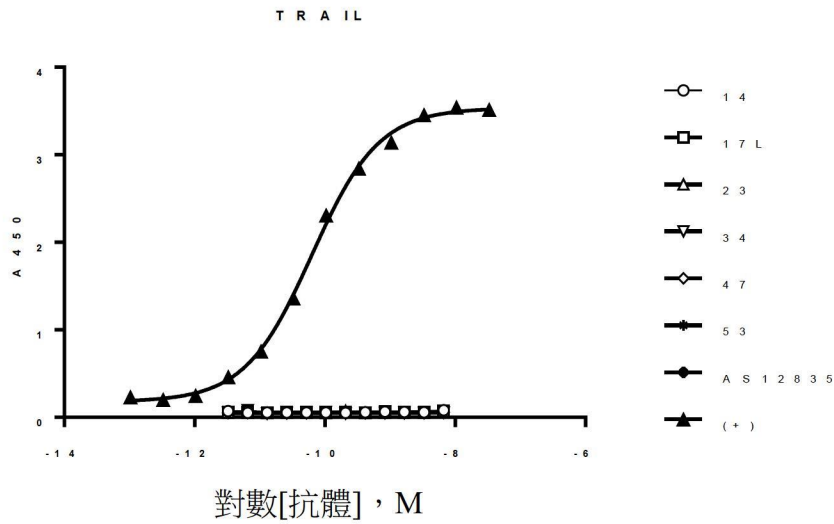
【圖22B】



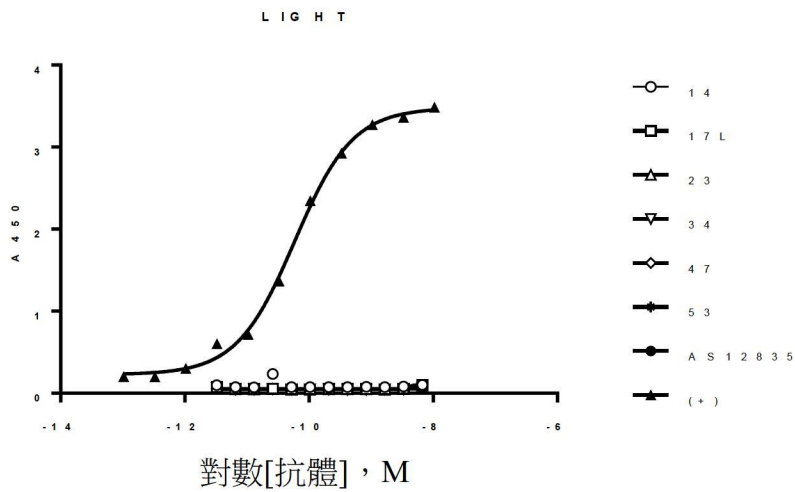
【圖23】



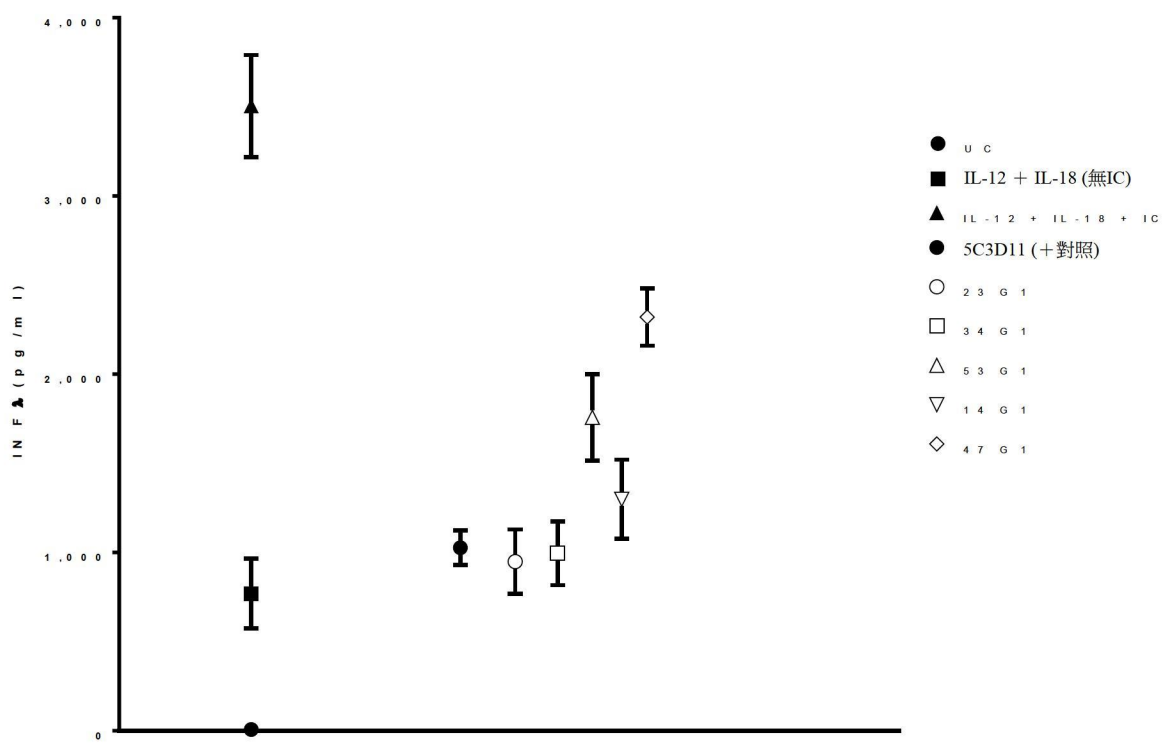
【圖24A】



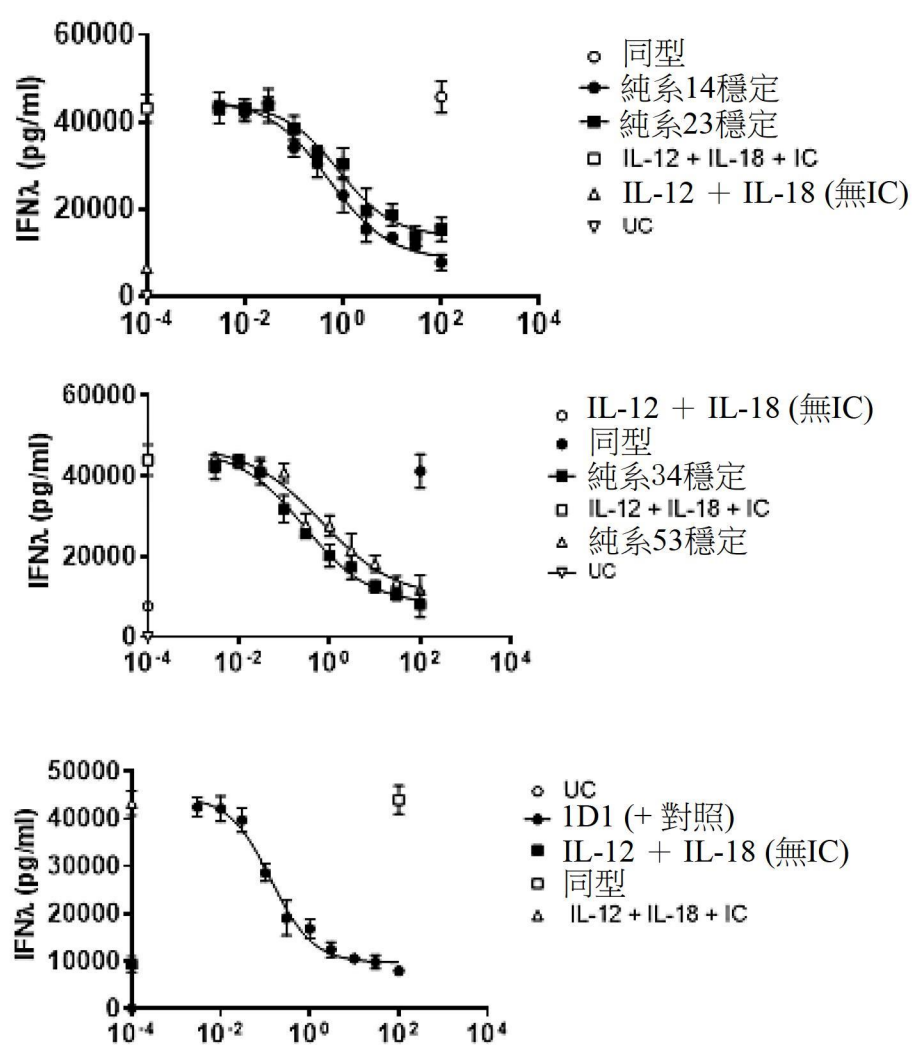
【圖24B】



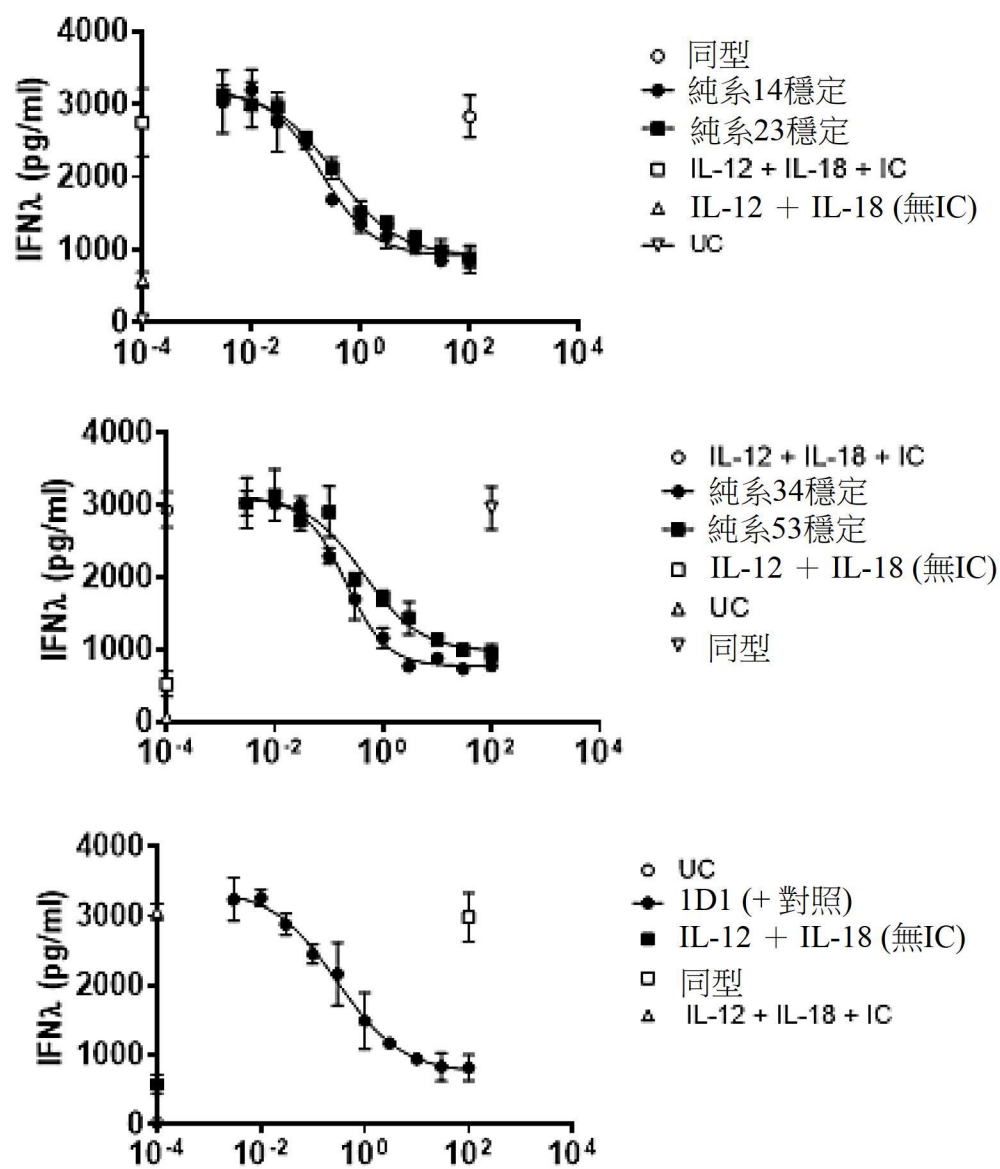
【圖24C】



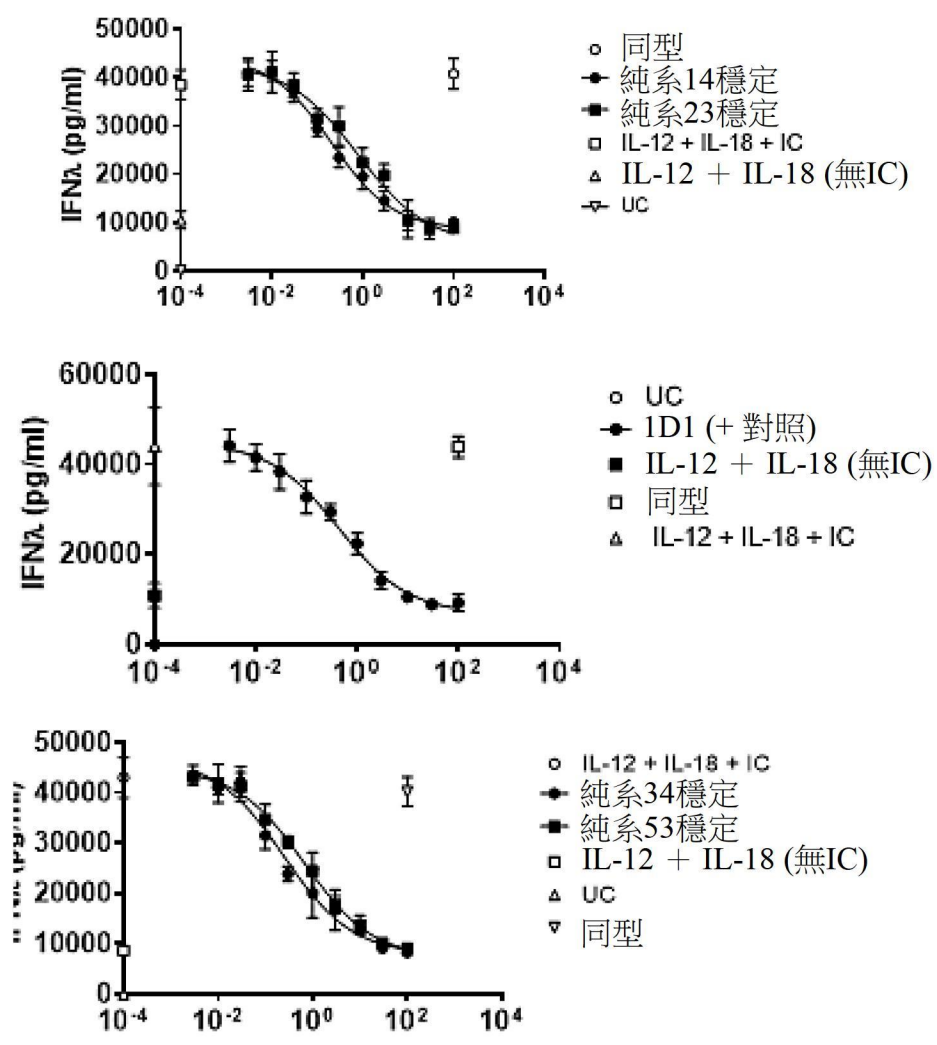
【圖25】



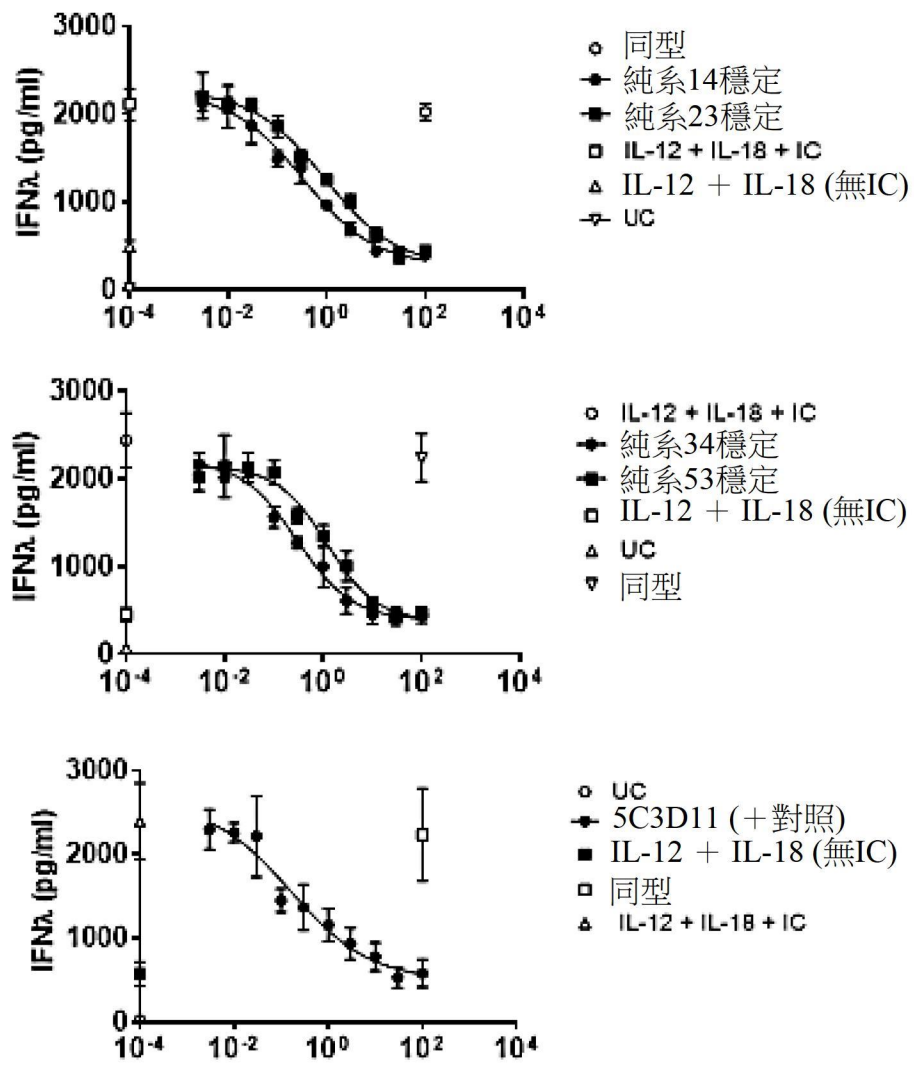
【圖26A】



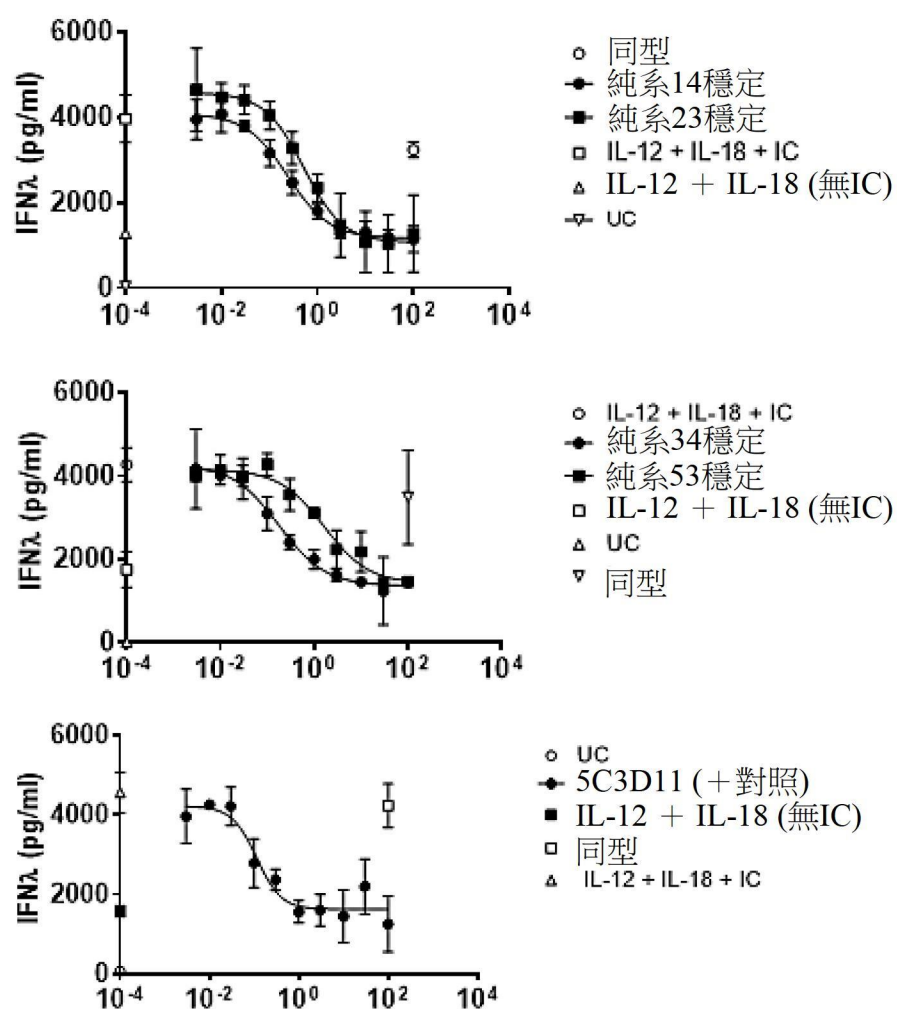
【圖26B】



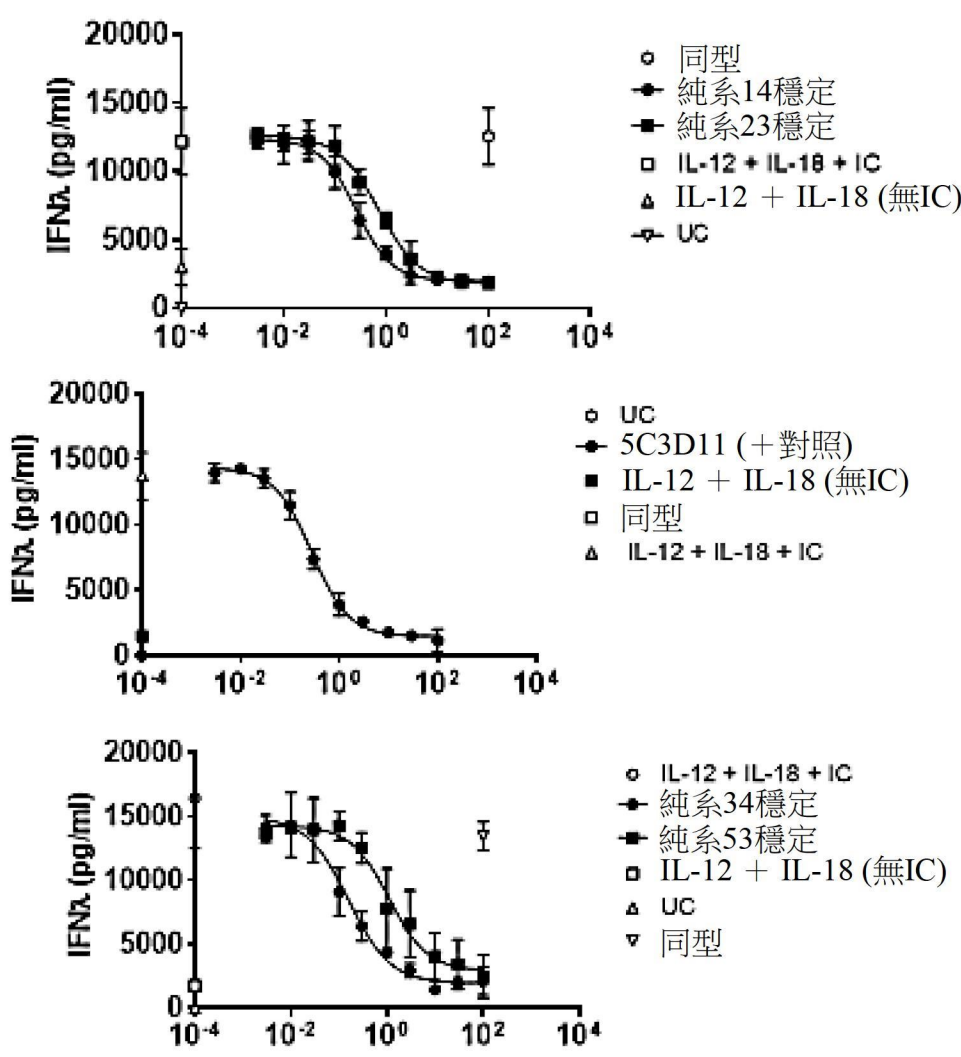
【圖26C】



【圖27A】



【圖27B】



【圖27C】