



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201114436 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099121683

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)*
C07K16/28 (2006.01)

C12N15/12 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/02 美國
2009/10/08 美國

61/222,521

61/249,757

(71)申請人：葛蘭素集團公司 (英國) GLAXO GROUP LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：伯登 麥可 BURDEN, MICHAEL NEIL (GB)；漢伯霖 保羅 HAMBLIN, PAUL
ANDREW (GB)；拉金 強納森 LARKIN, JONATHAN DAVID (US)；懷特 約翰
WHITE, JOHN RICHARD (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：13 共 147 頁

(54)名稱

多肽及治療方法

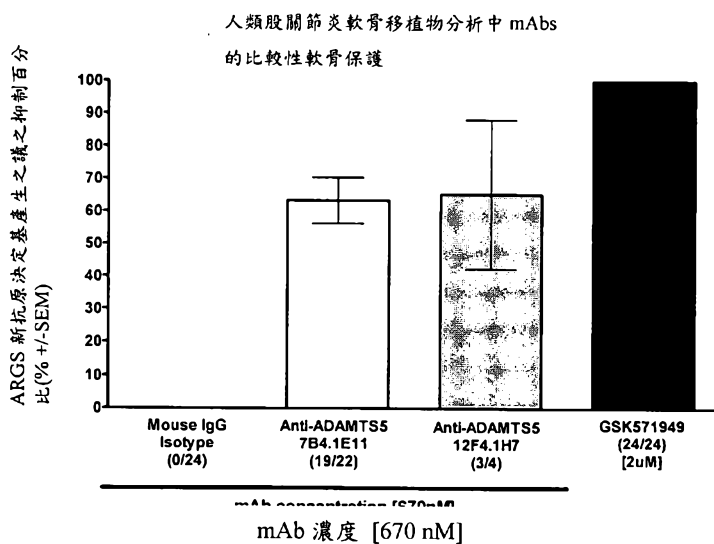
POLYPEPTIDES AND METHOD OF TREATMENT

(57)摘要

於此提供一個分離抗原結合蛋白，其包含至少一個可結合至人類 ADAMTS5 之第一免疫球蛋白變異功能域，亦提供本發明之抗原結合蛋白（其為單株抗體）、包含該抗原結合蛋白之醫藥組成物，及治療之方法。

ADAMTS5 單株抗體之 ARGSVIL 新抗原決定基生成的抑

制作用百分比





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201114436 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：099121683

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C12N15/12 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/02

美國

61/222,521

2009/10/08

美國

61/249,757

(71)申請人：葛蘭素集團公司 (英國) GLAXO GROUP LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：伯登 麥可 BURDEN, MICHAEL NEIL (GB)；漢伯霖 保羅 HAMBLIN, PAUL

ANDREW (GB)；拉金 強納森 LARKIN, JONATHAN DAVID (US)；懷特 約翰

WHITE, JOHN RICHARD (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：57 項 圖式數：13 共 147 頁

(54)名稱

多肽及治療方法

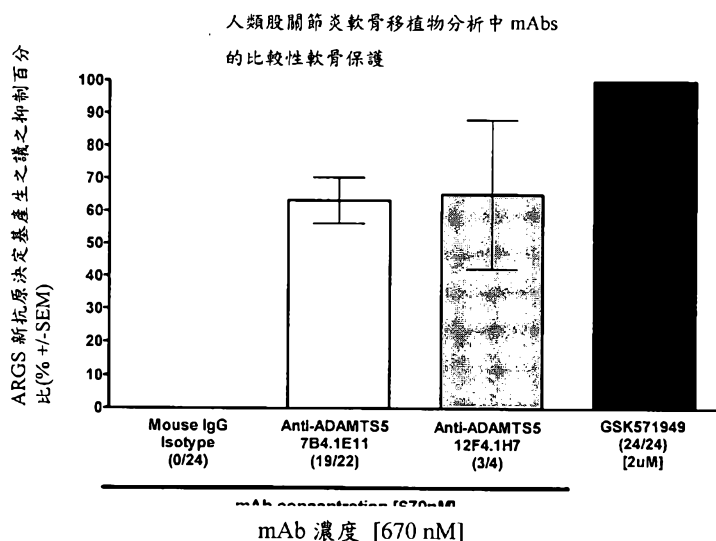
POLYPEPTIDES AND METHOD OF TREATMENT

(57)摘要

於此提供一個分離抗原結合蛋白，其包含至少一個可結合至人類 ADAMTS5 之第一免疫球蛋白變異功能域，亦提供本發明之抗原結合蛋白（其為單株抗體）、包含該抗原結合蛋白之醫藥組成物，及治療之方法。

ADAMTS5 單株抗體之 ARGSVIL 新抗原決定基生成的抑

制作用百分比



六、發明說明：

【發明所屬技術領域】

本發明係關於抑制蛋白聚醣酶 (aggrecanase) 之方法，特別是 ADAMTS5，因而降低軟骨中蛋白聚醣 (aggrecan) 之分解。

【先前技術】

軟骨係一無血管之組織，被稱為軟骨細胞之特化細胞所聚集，其對各種機械及生化刺激有反應，軟骨出現於關節內襯層、間質結締組織及基底膜，並由一細胞外基質所組成，其包含數種基質成分包括：第 II 型膠原蛋白、蛋白多醣、纖維黏蛋白 (fibronectin) 及層黏連蛋白 (laminin)。

於正常軟骨中，細胞外基質合成被細胞外基質降解作用抵消，造成正常基質更替，依照所接收訊息，隨後之反應可能係合成代謝 (導致基質產生及/或修復)，或分解代謝 (導致基質降解、細胞凋亡、失去功能，與疼痛)。

為反應損傷性壓迫及/或暴露於炎性媒介物 (例：炎性細胞介素)，軟骨細胞減少基質產生，並增加多種基質降解酶之產生，基質降解酶之例子包括：蛋白聚醣酶 (ADAMTSs) 及基質金屬蛋白酶 (metalloproteases, MMPs)，這些酶之活性造成軟骨基質降解，蛋白聚醣酶 (ADAMTSs) 聯同基質金屬蛋白酶分解蛋白聚醣 (一種出現於關節軟骨之聚集蛋白多醣)；於骨關節炎 (OA) 關節軟骨中，觀察到在早期骨關節炎表面區域及中度至重度骨關節炎鄰近軟骨侵蝕區域喪失蛋白多醣染色。

由蛋白聚醣酶媒介之蛋白聚醣分解代謝發生於蛋白聚醣之

某些保守位置，已顯示人類 ADAMTS4（顯示於圖 5 之序列辨識碼編號：44）及 ADAMTS5（顯示圖 4 之序列辨識碼編號：43）於胺基酸 E373 及 A374 間切割蛋白聚糖，產生新抗原決定基（neoepitope）ARGSVIL（序列辨識碼編號：1）。

細胞外基質過度降解牽涉到許多疾病與症狀之致病機轉，包括：疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、術後疼痛、類風濕性關節炎、骨關節炎、運動損傷、浸蝕性關節炎、神經痛、神經病變、痛覺過敏、神經損傷、局部缺血、神經退化、軟骨退化、中風、失禁、炎症失調、大腸激躁症（irritable bowel syndrome）、牙周病、異常血管生成、腫瘤侵襲與轉移、角膜潰瘍，及糖尿病併發症。

因此，需要有一個能抑制蛋白聚糖酶活性及軟骨降解之化合物。

【發明內容】

發明摘要

本發明提供包含至少一個可結合及/或中和人類 ADAMTS5 之變異功能域的分離多肽。

亦提供編碼本發明之多肽的分離多核苷酸。

亦提供包含至少一種本發明之多肽的醫藥組成物。

於此提供以本發明之醫藥組成物治療罹患軟骨疾病之患者的方法。

發明詳述

“多核苷酸”通常意指任何多核糖核苷酸或多去氧核糖核苷

酸，其可為未修飾之 RNA 或 DNA，或已修飾之 RNA 或 DNA。“多核苷酸”包括但不限於單股及雙股 DNA、單股及雙股區段混合物之 DNA、單股及雙股 RNA，與單股及雙股區段混合物之 RNA、包含可能單股、或典型地雙股、或單股及雙股區段混合物之 DNA 及 RNA 的雜合分子。此外，“多核苷酸”意指包含 RNA 或 DNA、或 RNA 與 DNA 兩者之三股區段。專有名詞多核苷酸亦包括含有一或多個已修飾鹼基之 DNA 或 RNA，及具有為穩定性或其他理由修飾之骨架的 DNA 或 RNA。“已修飾”鹼基包括，例如：三化鹼基及不常見的鹼基，如：肌苷，對 DNA 及 RNA 做出種種修飾；因此，“多核苷酸”包括化學性、酵素性，或代謝性修飾型式之多核苷酸，如同一般發現於自然界，以及病毒及細胞之去氧核糖核酸及核糖核酸特性的化學型式；“多核苷酸”亦包括較短之多核苷酸，通常意指寡核苷酸。

“多肽”意指任何包含二或多種彼此以肽鍵或已修飾肽鍵接合之胺基酸的肽或蛋白質，亦即肽等電子排列體(isosteres)；“多肽”意指短鏈，一般指肽、寡肽，或寡聚物，及長鏈兩者，通常指蛋白質；多肽可含有超過 20 個基因編碼之胺基酸；“多肽”包括以自然方式，如：轉譯後作用，或以該技藝所熟知之化學修飾技術修飾之胺基酸序列，此修飾作用記載於基礎教科書、較詳細之專論，及許多研究文獻中；修飾作用可發生於多肽任何位置，包括：肽骨架、胺基酸側鏈，及胺端或碳端，將瞭解相同或不同程度之同型式修飾可出現於一特定多肽之多個位置，一特定多肽亦可包含多種型式之修飾，多肽可由於泛蛋白作用而為分枝狀，且它們可為具有或不具分枝之環狀；環狀、分枝

狀及分枝環狀多肽可由自然轉譯後作用造成，或可由合成方法形成，修飾作用包括乙醯化、醯基化、腺核苷二磷酸-核糖苷化作用、醯胺化、黃素之共價性附著、血質部份體之共價性附著、核苷酸或核苷酸衍生物之共價性附著、脂類或脂類衍生物之共價性附著、肌醇磷脂（phosphatidylinositol）之共價性附著、交聯作用、環化、雙硫鍵形成、去甲基作用、共價性交聯作用之形成、半胱胺酸之形成、焦麩胺酸（pyroglutamate）之形成、甲醯化、 γ -羧化作用、醣化、糖基化磷脂醯肌醇（glycosylphosphatidylinositol, GPI）勾錨之形成、羥化作用、碘化、甲基化、莛蔻酸化（myristoylation）、氧化、蛋白質分解作用、磷酸化、烯化作用（prenylation）、消旋作用、硒磺化作用（selenoylation）、硫酸化，傳送-RNA 媒介之胺基酸加成至蛋白質，如：精胺醯化作用（arginylation）及泛素化作用，參看例如：PROTEINS - STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York, 1993，及 Wold, F., Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects, pgs.1-12 in POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York, 1983；Seifter, *et al.*, “Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors”, *Meth. Enzymol.* (1990) 182:626-646，及 Rattan, *et al.*, “Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging”, *Ann NY Acad Sci* (1992) 663:48-62。

此處使用之專有名詞“變異體”係分別異於參考多核苷酸或

多肽，但保有主要性質的一種多核苷酸或多肽，一多核苷酸之典型變異體於核苷酸序列異於其他參考多核苷酸，變異體核苷酸序列之變化可能或不能變更參考多核苷酸編碼之多肽的胺基酸序列，核苷酸變化可導致如下述參考多核苷酸編碼之多肽的胺基酸取代、添加、刪除、融合及截切，一多肽之典型變異體於胺基酸序列異於其他參考多肽。一般而言，差異性受到限制，以致於參考多肽及變異體之序列整體非常相似，並於許多區域相同，變異體及參考多肽可經由一或多個取代、添加、刪除之任何組合而於胺基酸序列有所不同，一取代或插入之胺基酸殘基可能或不可能為基因密碼子所編碼，一多核苷酸或多肽之變異體可能自然發生，如：對偶基因變異體，或可能係一未知自然發生之變異體，多核苷酸及多肽之非自生變異體可由突變誘發技術或直接合成製造。

“分離”係指經“人的手”由其自然狀態變更，亦即若其發生於自然，其已被改變或由其原本環境移除，或兩者皆有，例如：自然存在於活生物體內之多核苷酸或多肽係非“分離”，但由其自然狀態之共存物質隔離的該相同多核苷酸或多肽係“分離”，包括但不限於當此多核苷酸或多肽被導回細胞。

一“分離”或“實質上純”之核酸或多核苷酸（例如：RNA、DNA，或混合聚合物）係實質上與其天然宿主細胞中自然伴隨之天然多核苷酸的其他細胞成分隔離，例如：與其自然相關之核糖體、聚合酶及基因體序列，該專有名詞包含一核酸或多核苷酸，其（1）已由其自然發生之環境中移除，（2）與其中自然界發現之“分離多核苷酸”的全部或部份多核苷酸無關，（3）

操作性聯結至一個多核苷酸，其在自然界不與之聯結，或（4）於自然界不發生。該專有名詞“分離”或“實質上純的”亦可用在關於重組或複製之去氧核糖核酸分離物、化學合成之多核苷酸類似物，或由異源性系統生物合成之多核苷酸類似物。

然而，“分離”不必然需要所述之核酸或多核苷酸由其天然環境中物理性移除，例如：若一異源性序列置於鄰近內生性核酸序列，此內生性核酸序列之表現則被變更，例如：增加、減少，或消除，於此認為一生物體之基因體內生性核酸序列係“分離”。於此範圍，一異源性序列係一非自然鄰近內生性核酸序列之序列，無論該異源性序列係其內生性（源自相同宿主細胞或其子代），或外生性（源自不同宿主細胞或其子代），經由該例，一啟動子序列可取代（例：經由同源性重組作用）宿主細胞基因體之基因的原本啟動子，則此基因變更表現形式，此基因現在變為“分離”，因其至少由一些自然位於其側面之序列隔離。

一核酸亦被認為“分離”，若其含有任何對基因體相應之核酸的不自發修飾，例如：一內生性編碼序列被認為“分離”，若其含有一人工導入之插入、刪除，或點突變，如：經由人類介入；一“分離核酸”亦包括一於異源性位置嵌入於宿主細胞染色體之核酸，及一以游離基因組存在之核酸結構；此外，一“分離核酸”可大致游離於其他細胞物質，或當以重組技術生產時，大致游離於培養基，或當化學性合成時，大致游離於化學前驅物或其他化學物。

此處使用之“炎性媒介物”包括任何可引發發炎作用之化

合物，該專有名詞發炎通常意指血管活組織對損傷之反應過程，此過程包括但不限於：血流增加、血管通透性增加，及白血球滲出，因白血球增補至發炎反應可釋出有效力之酶及氧自由基（亦即炎性媒介物），發炎反應可調節許多組織損害，炎性媒介物之例子包括但不限於：前列腺素（例：PGE₂）、白三烯（例：LTB₄）、炎性細胞介素，如：腫瘤壞死因子 α （TNF α ）、介白素-1（IL-1）、及介白素-6（IL-6）；一氧化氮（NO）、金屬蛋白酶，及熱休克蛋白。

此處使用之“基質蛋白質”包括由細胞釋出之蛋白質以形成軟骨之細胞外基質，軟骨之細胞外基質包含屬於多種性質不同的蛋白多醣族之蛋白多醣，這些包括但不限於：串珠素（perlecan）及透明凝集多醣（hyalectan），以蛋白聚醣及多功能蛋白聚醣（versican），及蛋白多醣之小富含白胺酸族，包括：核心蛋白聚醣（decorin）、二聚糖（biglycan），及纖維調節素（fibromodulin）為例證，細胞外基質亦含有由三種名為第 II 型、第 IX 型，及第 XI 型膠原蛋白之膠原蛋白同型組成的雜合膠原蛋白纖維，與附屬蛋白質一起，如：軟骨寡體基質蛋白（COMP）、聯結蛋白，及纖維黏蛋白，軟骨亦含有透明質（hyaluronin），其與透明集質（hyalectin）形成非共價性聯結；此外，一特化之細胞周圍基質圍繞軟骨細胞，其中包含蛋白多醣、第 VI 型膠原蛋白，及膠原蛋白受體蛋白，如：固著素（anchorin）。

此處使用之“基質降解酶”意指可切割細胞外基質蛋白質之酶，軟骨之細胞外基質的更替係由基質金屬蛋白酶（MMPs）調控，其以需活化之潛在酶原的型式合成，以降解軟骨之細胞

外基質蛋白質，三類酶被認為可調控細胞外基質蛋白質之更替，名為膠原蛋白酶（包括但不限於金屬蛋白酶-13），負責原本膠原蛋白纖維之降解作用；基質溶素（stromelysin）（包括但不限於金屬蛋白酶-3），其降解蛋白多醣及第 IX 型 膠原蛋白；及明膠酶（包括但不限於金屬蛋白酶-2 及金屬蛋白酶-9），其降解已變性之膠原蛋白。與骨關節炎之軟骨降解最相關的基質降解酶群包括一金屬蛋白酶之亞群，名為 ADAMTS，因其結構具有去整合素（disintegrin）及金屬蛋白酶之功能域，及一血小板活化素（thrombospondin）之結構域（motif）。已報導於退化性關節炎之關節中，ADAMTS4（蛋白聚醣酶-1）被提高，且顯示與 ADAMTS-5（蛋白聚醣酶-2）一起表現於人類骨關節炎軟骨，這些酶似乎不必金屬蛋白酶之參與而負責蛋白聚醣之降解作用。

此處使用之“降低”或“降低(reducing)”蛋白聚醣酶活性意指與至少一種自生蛋白聚醣酶相關，包括但不限於 ADAMTS4 及 ADAMTS5 之任何及/或所有活性的減少，例如：“降低”至少一種 ADAMTS5 活性意指與自生 ADAMTS5 相關之任何及/或所有活性的減少，經由此例，對一個體投與至少一種可結合至 ADAMTS5 之多肽後，可測量哺乳動物降低之 ADAMTS5 活性，並與投與該可結合至 ADAMTS5 之多肽前之相同個體的 ADAMTS5 活性比較，或與投與安慰劑之第二位個體比較；此處使用之“降低”至少一種 ADAMTS5 包括至少一或多種酶活性之減少，至少一種 ADAMTS5 活性之降低包括至少一種 ADAMTS5 之完全取消，至少一種酶活性之降低量亦包括於此定義中，ADAMTS5 可具有多於一種活性，當相同酶之第二活性被

降低時，其仍維持活性。

此處使用之“軟骨降解相關疾病”包括但不限於：癌症、疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、術後疼痛、骨關節炎、運動損傷、浸蝕性關節炎、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎（psoriatic arthritis）、萊姆關節炎（Lyme arthritis）、幼年關節炎（juvenile arthritis）、神經痛、神經病變、痛覺過敏、神經損傷、局部缺血、神經退化、炎症性疾病、軟骨退化、影響喉頭、氣管、聽道、椎間盤、韌帶、腱、關節囊或骨發育之疾病、椎間盤退化、骨量減少，或牙周病、急性關節損傷，及/或一與關節破壞相關之疾病。

此處使用之“共同投與”或“共同投與(co-administering)”意指對相同患者之二或多種化合物之投與，此化合物之共同投與可同時或於約略相同時間（例如：於同一小時內），或其彼此可於數小時或數天內，例如：第一化合物可每週投與一次，而第二化合物為每日共同投與。

此處使用之“減弱”或“減弱的”意指基質降解酶、炎症媒介物，或暴露於分解代謝刺激後，由細胞產生及/或釋出基質蛋白之量的常態化（亦即增加或減少），例如：隨著暴露於介白素-1，軟骨細胞產生之基質蛋白質（如：蛋白多醣）減少，而基質降解酶（例如：MMP-13、ADAMTS4）及活性氧化物（例：NO）增加，減弱意指對於缺乏分解代謝刺激所觀察到的程度不同反應之常態化。

一“功能域抗體”或“dAb”可被認為與“單一變異功能域”相同，其可結合至一抗原，單一變異功能域可為人類抗體變異功

能域，但亦包括由其他物種，如：齧齒動物（例如：揭示於 WO 00/29004）、護士鯊（nurse shark）及駱駝（Camelid）VHH 功能域抗體之單一抗體變異功能域，駱駝 VHH 係免疫球蛋白單一變異功能域之多肽，其源自物種包括：駱駝、駱馬、羊駝、單峰駝，及原駝，其產生生來缺乏輕鏈之重鏈抗體，此 VHH 功能域可依據該技藝可得之標準技術而被擬人化，且此功能域被認為係“功能域抗體”，此處使用之 VH 包括駱駝 VHH 功能域。

該用語“單一變異功能域”意指一抗原結合蛋白變異功能域（例如： V_H 、 V_{HH} 、 V_L ），其專一性結合獨立於不同變異區或功能域之抗原或抗原決定基。

此處使用之專有名詞“抗原結合蛋白”意指抗體、抗體片段，及其他蛋白質構造，如：功能域，但不限於變異功能域及功能域抗體，其可結合至一抗原。

抗體之抗原結合功能域包含兩個不同區域：一個重鏈變異功能域(V_H)及一輕鏈變異功能域 (V_L ：其可為 V_κ 或 V_λ)，該抗原結合位置本身由六個多肽圈環形成：三個來自 V_H 功能域（H1、H2 及 H3）與三個來自 V_L 功能域（L1、L2 及 L3）。

抗體之結構與序列的分析已顯示六個抗原結合圈環其中五個（H1、H2、L1、L2、L3）控制有限數量之主鏈構形或標準結構（Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.*, **196**: 901; Chothia *et al.* (1989) *Nature*, **342**: 877)，由（i）抗原結合圈環之長度，及（ii）抗原結合圈環及抗體架構之某些關鍵位置的特定殘基，或殘基類型決定該主鏈構形，圈環長度及關鍵殘基之分析已使吾人能預測由多數人類抗體序列編碼之 H1、H2、L1、L2 及 L3 的主鏈

構形 (Chothia *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.*, **227**: 799; Tomlinson *et al.* (1995) *EMBO J.*, **14**: 4628; Williams *et al.* (1996) *J. Mol. Biol.*, **264**: 220)。雖然 H3 區域在序列、長度及結構方面較為多樣 (歸因於 D 節之使用)，它亦對取決於長度，及位於圈環及抗體架構關鍵位置的特定殘基或殘基類型之存在的短圈環形成有限數量之主鏈構形 (Martin *et al.* (1996) *J. Mol. Biol.*, **263**: 800; Shirai *et al.* (1996) *FEBS Letters*, **399**: 1)。

雙專一性抗體包含該技藝已知之 V_H 及 V_L 區域互補對，這些雙專一性抗體必須包含兩對 V_H 及 V_L ，每一 V_H/V_L 對結合至一個單一抗原或抗原決定基，描述涉及雜合融合瘤 (Milstein & Cuello AC, *Nature* 305:537-40)、小體 (minibodies) (Hu *et al.*, (1996) *Cancer Res* 56:3055-3061)、雙功能抗體 (diabodies) (Holliger *et al.*, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 6444-6448; WO 94/13804)、螯合重組抗體 (CRAbs; Neri *et al.*, (1995) *J. Mol. Biol.* 246, 367-373)、biscFv (例如: Atwell *et al.*, (1996) *Mol. Immunol.* 33, 1301-1312)、“洞中之瘤”穩定性抗體 (Carter *et al.*, (1997) *Protein Sci.* 6, 781-788) 之方法，於每一案例中，每一抗體種類包含兩個抗原結合位置，各自被一個 V_H 及 V_L 功能域之互補對改變，每一抗體從而可同時結合至兩個不同抗原或抗原決定基，與結合至 EACH 抗原或抗原決定基，其由 V_H 及它的互補 V_L 功能域調節，這些技術個別顯現其各自缺點，例如於雜合融合瘤之案例中，不活化之 V_H/V_L 對可大量降低雙專一性 IgG 之比例。再者，大部份雙專一性方法仰賴與不同 V_H/V_L 對之關聯或與 V_H 及 V_L 鏈之關聯，以恢復該兩個不同 V_H/V_L 結合位置，

因此不可能控制聚集分子中每一抗原或抗原決定基之結合位置的比率，於是許多聚集分子將結合至一個抗原或抗原決定基，而非其他。於一些案例中，其已可能操縱位於次單位介面之重或輕鏈 (Carter *et al.*, 1997)，以增進具有對抗原或抗原決定基兩者之結合位置的分子數目，但此從未導致所有分子對抗原或抗原決定基兩者具有結合性。

一些證據顯示兩種不同抗體結合特異性可被納入相同結合位置，但這些一般代表二或多種特異性，其對應於結構性相關之抗原或抗原決定基，或對應於廣泛交叉反應之抗體，例如：通常於兩個序列及結構相關之抗原描述交叉反應抗體，如：母雞蛋白溶菌酶及火雞溶菌酶 (McCafferty *et al.*, WO 92/01047)，或對游離半抗原半抗原，及對結合至攜帶者之半抗原 (Griffiths *et al.* *EMBO J* 1994 13:14 3245-60)；於進一步例子中，WO 02/02773 (Abbott Laboratories) 描述具“雙重特異性”之抗體分子，該抗體分子意指被引發或被篩選以對抗多重抗原之抗體，如此其特異性跨越一個以上之單一抗原，WO 02/02773 之抗體的每一互補 V_H/V_L 對具體說明對二或多個結構性相關抗原之單一結合特異性；於此互補對之 V_H 及 V_L 功能域並非各自具有分別的特異性，抗體因此具有廣泛單一特異性，其包含兩結構性相關之抗原；再者，已被描述為多反應性之天然自體抗體 (Casali & Notkins, *Ann. Rev. Immunol.* 7, 515-531) 與至少兩個 (通常更多) 非結構性相關之不同抗原或抗原決定基反應，亦顯示於單株抗體使用噬菌體呈現技術之隨機肽所有功能的篩選，將辨識一範圍符合抗原結合位置之肽序列，一些序列係高度相關，符

合一致序列，而其他則極為不同，並已被稱為擬抗原決定基（mimotopes）（Lane & Stephen, *Current Opinion in Immunology*, 1993, 5, 268-271），因此顯然一包含相關與互補之 V_H 及 V_L 功能域的天然四鏈抗體具有結合至來自大範圍已知抗原之許多不同抗原的潛力，較不清楚如何於該相同抗體中產生對兩特定抗原的一個結合位置，特別是那些未必結構性相關者。

蛋白質工程方法已被暗示可能於此有一關聯，例如：亦已提出一催化抗體可被創造為具有透過變異功能域對於金屬離子、及透過與金屬離子與互補變異功能域接觸對於半抗原（受質）之結合活性（Barbas et al., 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 90, 6385-6389）；然而，於此案例中，提出受質（第一抗原）之結合及催化作用需要與金屬離子（第二抗原）結合，因此對於 V_H/V_L 對之結合與單一但複合成份之抗原有關。

已描述由駱駝抗體重鏈單一功能域製造雙專一性抗體之方法，其中對一抗原之結合聯繫創建於一變異功能域中，而對第二抗原則於第二免疫球蛋白變異功能域中，然而，該變異功能域並不互補，因此，第一重鏈變異功能域被選出對抗第一抗原，且第二重鏈變異功能域對抗第二抗原，而後相同鏈上兩功能域聯結在一起，以產生一個雙專一性抗體片段（Conrath et al., *J. Biol. Chem.* 270, 27589-27594），然而，駱駝重鏈單一功能域係不尋常於它們源自天然駱駝抗體，其不具輕鏈，而實際上重鏈單一功能域無法與駱駝輕鏈聯結形成互補 V_H 及 V_L 對。

亦已描述單一重鏈變異功能域，源自正常情況下與輕鏈聯結之天然抗體（來自單株抗體，或來自功能域之所有組成部分；

參看 EP-A-0368684)，已顯示這些重鏈變異功能域與一或多種相關抗原專一性相互作用，但不與其他重或輕鏈變異功能域合併，以產生具對於二或多種不同抗原特異性之配體；再者，已顯示這些單一功能域具有極短體內半生期，因此，此功能域治療價值有限。

已提出經由將不同特異性之重鏈變異功能域聯結在一起（如上述），以製造雙專一性抗體片段，此方法之缺點為分離抗體變異功能域可能具有疏水性介面，其在一般情況下與輕鏈產生交互作用，並被暴露至溶劑且可能為“膠黏的”，使單一功能域得以結合至疏水性表面，再者，缺乏搭配之輕鏈，二或多種不同重鏈變異功能域及其聯合之可能經由它們疏水性介面的合併，可防止它們結合至其單獨可結合之配體；此外，於此案例中，該重鏈變異功能域不會與互補輕鏈變異功能域聯結，因此可能較不穩定且容易未折疊（Worn & Pluckthun, 1998 Biochemistry 37, 13120-7）。

此處使用之專有名詞“抗體”包括含有四個多肽鏈、兩個重（H）鏈，及兩個由雙硫鍵內部連接之輕（L）鏈的免疫球蛋白分子，每一重鏈係由一個重鏈變異區（於此縮寫為 V_H ）及一個重鏈固定區組成，重鏈固定區係由三個功能域，CH1、CH2 及 CH3 組成，每一輕鏈係由一個輕鏈變異區（於此縮寫為 V_L ）及一個輕鏈固定區組成，來自任何脊椎動物物種之抗體的輕鏈（免疫球蛋白）可根據其固定功能域之胺基酸序列被分為兩個明顯不同型式之一，稱為卡帕（kappa (κ ））及蘭達（lambda (λ ）），卡帕輕鏈之變異區此處稱為 VK，此處使用之 V_L 符號意指包括來

自卡帕型式輕鏈 (VK) 及來自蘭達型式輕鏈兩者之變異區，輕鏈固定區係由一個功能域 CL 組成， V_H 及 V_L 區包括高度變異區域，稱為互補決定區 (CDRs)，夾雜一些較保守的區域，稱為架構區 (FR)；每一 V_H 及 V_L 係由三個互補決定區及四個架構區構成，以下列順序由胺-端至碳-端排列：架構區 1-互補決定區 1-架構區 2-互補決定區 2-架構區 3-互補決定區 3-架構區 4 (FR1 - CDR1 - FR2 - CDR2 - FR3 - CDR3 - FR4)。

取決於其重鏈固定功能域之胺基酸序列，抗體可被分為不同類別，完整抗體有五種主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且其中數種可進一步區分至次類別 (同型 (isotype))，例：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2；對應至抗體不同類別之重鏈固定功能域分別被稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ ，不同類別免疫球蛋白之次單位結構及三度空間構造眾所周知的，本發明包括任何前述類別或次類別 (同型) 之抗體。

此處使用之專有名詞“抗體”亦意指包含抗體、分解片段、特殊部份及其變異體，包括：抗體摹擬物，或摹擬抗體或特殊片段或其部份之結構及/或功能的抗體組成部份，包括單一鏈抗體及其片段，各別含有至少一個互補決定區；功能性片段包括結合至一個 ADAMTS5 抗原之抗原結合片段，例如：可結合至 ADAMTS5 或其部份之抗體片段包括但不限於：Fab (例：經由木瓜酶分解)、facb (例：經由血纖維蛋白溶解酶分解)、pFc' (例：經由胃蛋白酶或血纖維蛋白溶解酶分解)、Fd (例：經由胃蛋白酶分解、部份還原及再聚集)、Fv 或 scFv 片段 (例：經由分子生物技術) 包含於本發明中；抗體片段亦意指包括，例：刪

除功能域之抗體、完全體 (diabodies)、線形抗體、單一鏈抗體分子，及由抗體片段形成之多專一性抗體。

此處使用之專有名詞“單株抗體”意指由大致同質抗體之群體所得之抗體，例：除了可能自然發生之突變，或少數轉譯後可能出現之變異，構成群體之個別的抗體大致相同，單株抗體係高度專一性，直接對抗單一抗原性位置；再者，與習知（多株）之典型包括直接對抗不同決定基（抗原決定基）之不同抗體的抗體製備相反，每一單株抗體直接對抗抗原上的一個單一決定基，修飾語“單株”係指由大致同質群體之抗體獲得時，該抗體之特性，並非解釋為經由任何特定方法要求產生抗體，本發明之單株抗體最好由重組去氧核糖核酸方法製造，或由此處另述之篩選方法獲得。

此處使用之專有名詞“單株抗體”包括“嵌合性”抗體(免疫球蛋白)，其中一部份重及/或輕鏈 係與源自特定物種，或屬於特定抗體之類別或次類別的對應序列相同或同源，而該鏈其餘部份係與源自其他物種（例：小鼠或大鼠），或屬於其他抗體之類別或次類別，及此抗體之片段（只要它們表現所欲之生物活性）的對應序列相同或同源（Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984)），此處關注之嵌合性抗體包括“靈長類化（primatized）”之抗體，其含有源自非人類之靈長類（例：舊世界猴，如：狒狒、恒河猴或馬來猴）之變異功能域抗原結合序列，及人類固定區序列（美國專利號 5,693,780 (U.S. Pat. No. 5,693,780)）。

因此，本發明包括例如：含有嵌合性重鏈及/或嵌合性輕鏈

之嵌合性單株抗體，該嵌合性重鏈可包含任何此處所述之重鏈變異（ V_H ）區，或突變種，或其融合至一非人類或人類抗體之重鏈固定區的變異體；該嵌合性輕鏈可包含任何此處所述之輕鏈變異（ V_L ）區，或突變種，或其融合至一非人類或人類抗體之輕鏈固定區的變異體。

此處使用之專有名詞“人類抗體”包括具有對應至如卡貝等人（Kabat et al.）（參看 Kabat, *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）所述之人類生殖系列免疫球蛋白序列的變異及固定區之抗體，本發明之人類抗體可包括胺基酸殘基，其非由人類生殖系列免疫球蛋白序列所編碼（例：由體外隨機或特異位置突變誘發，或由體內體突變所導入之突變），例如：於互補決定區及於特定互補決定區 3，該人類抗體可具有至少一個位置為胺基酸殘基所替換，例：一非由人類生殖系列免疫球蛋白序列所編碼之活性提高胺基酸殘基；於本發明範圍，人類抗體可具有高達二十個位置為胺基酸殘基所替換，其並非人類生殖系列免疫球蛋白序列之部份；於其他具體實例，高達十個、高達五個、高達三個，或高達二個位置被替換，然而，此處使用之專有名詞“人類抗體”非意指包括源自於其他哺乳動物物種（如：小鼠）之生殖系列的互補決定區序列已移植至人類架構序列的抗體。

該用語“重組人類抗體”包括以重組方法製備、表現、創建，或分離之人類抗體，如：使用轉染入宿主細胞之重組表現載體表現的抗體，由一重組、合併之人類抗體基因庫分離的抗體，

由轉殖人類免疫球蛋白基因之動物分離的抗體，或以任何其他涉及剪接人類免疫球蛋白基因序列至其他去氧核糖核酸序列之方法而製備、表現、創建，或分離之抗體，此重組人類抗體具有源自人類生殖系列免疫球蛋白序列（參看 Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）之變異及固定區；依據本發明，重組人類抗體包括人類生殖系列免疫球蛋白序列，其已遭受體外突變誘發（或當使用以人類免疫球蛋白序列轉殖之動物時，體內體細胞突變誘發），且因此重組抗體 V_H 及 V_L 區之胺基酸序列為連續，而當源自及關於人類生殖系列之 V_H 及 V_L 序列可能無法於體內自然存在人類抗體生殖系列之所有組成；然而，於某些具體實例中，此重組抗體為選擇性突變誘發方式，或返突變（backmutation），或兩者皆有之結果。

本發明之抗體可為分離抗體，此處使用之“分離抗體”包括一個大致上游離於其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體，此外，一分離抗體可大致上游離於其他細胞物質及/或化學物質。

完整抗體包括含有至少兩個重及兩個輕鏈之異多聚合糖蛋白，除了 IgM 之外，完整抗體通常係約計 150 千道爾頓 (KDa) 之由兩相同輕 (L) 鏈及兩相同重 (H) 鏈組成的異多聚合糖蛋白，典型每一輕鏈以共價雙硫鍵聯結至一重鏈，而不同免疫球蛋白同型重鏈間雙硫聯結之數目不同，每一重及輕鏈亦具有鏈內雙硫橋，每一重鏈一端具有一個變異功能域 (V_H)，隨後為一些固定區，每一輕鏈具有一個變異功能域 (V_L) 及一個固定區

於其另一端；輕鏈之固定區與重鏈之第一個固定區排成一行，且輕鏈變異功能域與重鏈之變異功能域排成一行，來自多數脊椎動物物種之抗體的輕鏈可基於固定區之胺基酸序列，被分成稱為卡帕及蘭達兩種型式其中之一，依照它們重鏈之固定區的胺基酸序列，人類抗體可被分成五種不同類別：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，IgG 及 IgA 可進一步被次分至次類別：IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4；與 IgA1 及 IgA2，物種變異體小鼠及大鼠存在至少 IgG2a、IgG2b；抗體之變異功能域依據具某些稱為互補決定區（CDRs）之特定變異性，賦予結合特異性，變異區之較保守部份被稱為架構區（FR），每一完整重及輕鏈之變異功能域包含經由三個互補決定區聯繫之四個架構區，每一鏈之互補決定區經由架構區互相緊聚，並與來自其他鏈之互補決定區促成抗體之抗原結合位置的形成，固定區不直接涉及抗體對抗原之結合，但顯示出多種效應者之功能，如：參與抗體依賴性細胞媒介細胞毒性（antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC），經由結合至 Fc γ 受體之吞噬作用，經由初生兒 Fc 受體（FcRn）之半生期/清除率，及經由補體級聯（complement cascade）之 C1q 成分之補體依賴細胞毒性。

人類抗體可由一些該技藝已知之方法製造，人類抗體可由使用人類骨髓瘤或小鼠-人類異骨髓瘤（heteromyeloma）細胞株之融合瘤方法製作，參看 Kozbor J. Immunol 133, 3001, (1984) 及 Brodeur, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp51-63 (Marcel Dekker Inc, 1987)，替代方法包括使用噬菌體基因庫或轉殖小鼠，其中兩者皆利用人類變異區所

有成份（參看 Winter G, (1994), *Annu.Rev.Immunol* 12,433-455, Green LL (1999), *J.Immunol.methods* 231, 11-23）。

目前已可得到數種轉殖小鼠之品系，其中它們的小鼠免疫球蛋白基因座已被人類免疫球蛋白基因節片替換（參看 Tomizuka K, (2000) *PNAS* 97,722-727; Fishwild D.M (1996) *Nature Biotechnol.* 14,845-851, Mendez MJ, 1997, *Nature Genetics*, 15,146-156），經抗原免疫性試驗，此小鼠可產生人類抗體之所有成份，可由其中選出所關注之抗體，特別注意的是三米拉系統（Trimera™ 系統）（參看 Eren R *et al*, (1998) *Immunology* 93:154-161），其中人類淋巴球被移植入紫外線照射小鼠；篩選淋巴球抗體系統（Selected Lymphocyte Antibody System）（SLAM，參看 Babcook *et al*, *PNAS* (1996) 93:7843-7848），其中透過一體外大量集中抗體產生過程，隨後去旋繞（deconvulated）、限制稀釋及篩選，有效放置人類（或其他物種）之淋巴球，及異小鼠 II™（Xenomouse II™）（艾基尼司有限公司（Abgenix Inc）），由使用莫佛瘤技術（Morphodoma™）之莫佛德克有限公司（Morphotek Inc）獲得一替代方法。

噬菌體呈現技術可用以產生人類抗體（及其片段），參看 McCafferty; *Nature*, 348, 552-553 (1990) 及 Griffiths AD *et al* (1994) *EMBO* 13:3245-3260。依據此技術，合架選殖抗體 V 功能域基因至一絲狀噬菌體之蛋白質基因的主要或次要套膜，如：M13 或 fd，並以功能性抗體片段型式呈現（通常與一輔助噬菌體）於噬菌體顆粒表面上，基於抗體之功能性質的篩選導致編

碼顯出那些性質之抗體基因的篩選，可用噬菌體呈現技術由基因庫篩選抗原專一性抗體，該基因庫由取自罹患上述疾病或失調症之個體或由未免疫之人類供者（參看 Marks; J. Mol. Bio. 222,581-597, 1991）的人類 B 細胞製成，完整人類抗體要求包含一個 Fc 功能域，必須再轉殖源自片段之已呈現噬菌體至一個含有所欲固定區之哺乳動物表現載體，並建立穩定表現細胞株。

親和性成熟（Marks; Bio/technol 10,779-783 (1992)）之技術可用以改善結合親和性，於此，由連續以自生變異體替換重及輕鏈變異區，及基於增進結合親和性之篩選，而改善初級人類抗體之親和性，目前亦可獲得此技術之變異體，如：“抗原決定基印跡法(imprinting)” ，參看 WO 93/06213，亦參看 Waterhouse; Nucl.Acids Res 21, 2265-2266 (1993)。

使用完整非人類抗體治療人類疾病或失調症為免疫遺傳學目前已確立之問題帶來可能性，患者之免疫系統可辨認該非人類完整抗體為非自體，並增高中和反應，此反應在對人類患者多次投與非人類抗體特別明顯，多年來已發展各種技術以克服這些問題，且一般涉及減少完整抗體中非人類胺基酸序列之成份，同時保持相對易於由被免疫之動物，例：小鼠、大鼠或兔子獲得非人類抗體；概括而言，兩方法已被用於達成此目標，第一種係嵌合抗體，其一般包含合併至一個人類固定區之一個非人類（例：啮齒動物，如：小鼠）變異功能域，因抗體之抗原-結合位置位於變異區中，該嵌合抗體保持其對抗原之結合親和性，但取得人類固定區之效應者功能，並因此可執行上述之效應者功能，典型使用重組 DNA 方法製造嵌合抗體，編碼抗體

之 DNA (例：cDNA) 被分離，並使用習知步驟定序 (例：經由使用寡核苷酸探針，其可專一性結合至編碼本發明之抗體重及輕鏈的基因，例：編碼上述序列辨識碼編號：2、3、4、5、6 及 7 之 DNA)，融合瘤細胞做為此 DNA 之典型來源，一旦被分離，該 DNA 被置入表現載體，其之後轉染入宿主細胞，如：大腸桿菌 (*E. coli*)、COS 細胞、CHO 細胞，或不產生免疫球蛋白蛋白質之骨髓瘤細胞，以得到抗體之合成，該 DNA 經由以對應之非人類 (例：鼠科動物) 的重及輕鏈固定區取代人類重及輕鏈之編碼序列，而可被修飾，例：參看 Morrison; PNAS 81, 6851 (1984)。

第二種方法涉及擬人化抗體之產生，於此，抗體之非人類含量被擬人化該變異區所降低，經由移植互補決定區可製成擬人化抗體，互補決定區建立貼近抗體胺-端之圈環，它們於架構區提供之支架上形成一表面，抗體之抗原結合特異性主要界定於形貌學及其互補決定區表面之化學特性，這些特性依次決定於個別互補決定區之組態、互補決定區之相對配置，及含有互補決定區的殘基之側鏈的本質及配置，僅移植非人類 (例：鼠科動物) 抗體 (“供者” 抗體) 之互補決定區至人類架構 (“受者架構”) 及固定區，可達成免疫遺傳性大量減少 (參看 Jones *et al* (1986) Nature 321,522-525 and Verhoeyen M *et al* (1988) Science 239, 1534-1536)；然而，靠互補決定區移植可能無法導致全面保留抗原結合性質，並且屢次發現若要使重要的抗原結合親和性恢復，供者抗體的一些架構殘基 (有時意指“返突變”) 須要被保留於擬人化分子中 (參看 Queen C *et al* (1989) PNAS 86,

10,029-10,033, Co, M *et al* (1991) *Nature* 351, 501-502), 於此案例中, 對非人類供者抗體表現最大序列同源性之人類 V 區係選自資料庫, 以提供人類架構 (FR), 人類架構之篩選可由人類一致或各別之人類抗體完成, 來自供者抗體之必要關鍵殘基被取代至人類受者架構, 以保存互補決定區結構, 抗體之電腦模型可用以幫助鑑識此重要結構性殘基, 參看 WO 99/48523。

此外, 可經由“面飾法 (veneering)”過程達成擬人化作用, 獨特人類及鼠科動物免疫球蛋白重及輕鏈變異區之統計分析揭露已暴露殘基之精確模型係異於人類及鼠科動物抗體, 且大部份個別表面位置對少量不同殘基具有強烈偏愛(參看 Padlan E.A. *et al*; (1991) *Mol.Immunol.*28, 489-498 and Pedersen J.T. *et al* (1994) *J.Mol.Biol.* 235; 959-973), 因此, 經由替換其異於常在人類抗體發現之架構區的已暴露殘基, 可能降低非人類 Fv 之免疫遺傳性, 因為蛋白質抗原性可能與表面可親性相關, 表面殘基之置換可能足以致使小鼠變異區對於人類免疫系統呈“無形”(亦參看 Mark G.E. *et al* (1994) in *Handbook of Experimental Pharmacology vol.113: The pharmacology of monoclonal Antibodies*, Springer-Verlag, pp105-134), 此擬人化作用之過程意指為“面飾法”, 因為僅更換抗體表面, 支持的殘基仍未更動。

因此, 本發明提供分離抗原結合蛋白質, 其含有至少一個可結合至蛋白聚醣酶之第一免疫球蛋白變異功能域, 於一具體實例中, 該蛋白聚醣酶係人類 ADAMTS5; 於一些例子中, 該抗原結合蛋白係一抗體或其片段, 該抗體可為單株抗體或其片段; 於一些例子中, 本發明之單株抗體或其片段係小鼠、嵌合、

擬人化或完全人類之抗體。

於另一具體實例中，該抗原結合蛋白質包含至少一個互補決定區；於一些例證中，本發明之抗原結合蛋白質係包含一個含有 CDRH1、CDRH2，及 CDRH3 之重鏈，與一個含有 CDRL1、CDRL2，及 CDRL3 之輕鏈的一個單株抗體，其中重鏈之互補決定區（CDRs）選自下列之群：

對胺基酸序列 DAWMD（序列辨識碼編號：2）具有至少約 80% 序列同一性之 CDRH1；

對胺基酸序列 EIRHKANDHAIFYXESVKG（序列辨識碼編號：3）具有至少約 70、75、80、85、90、95 或 98% 序列同一性之 CDRH2；及

對胺基酸序列 TYYYGSSYGYCDV（序列辨識碼編號：4）或 PFAY（序列辨識碼編號：5）具有至少約 70、75、80、85、90、95 或 98% 序列同一性之 CDRH3；

且輕鏈之互補決定區選自下列之群：

對胺基酸序列 KASQSVGTTIV（序列辨識碼編號：6）或 RTSENIYSYLA（序列辨識碼編號：7）具有至少約 70、75、80、85、90、95 或 98% 序列同一性之 CDRL1；

對胺基酸序列 NAKTLAE（序列辨識碼編號：8）或 SASNRXT（序列辨識碼編號：9）具有至少約 70、75、80、85、90、95，or 98% 序列同一性之 CDRL2；及

對胺基酸序列酸序列 QQYSSYPFT（序列辨識碼編號：10）或 QHHYGTPWT（序列辨識碼編號：11）具有至少約 70、75、80、85、90、95 或 98% 序列同一性之 CDRL3。

於一具體實例中，CDRH2 對選自 EIRHKANDHAIFYAESVKG（序列辨識碼編號：12）、EIRNKANNHARHYAESVKG（序列辨識碼編號：13）、EIRHKANDYAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：14）、EIRHKANDHAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：15）、DIRNTANNHATFYAESVKG（序列辨識碼編號：16），及 EIRHKANDHAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：17）之胺基酸序列具有至少約 70、75、80、85、90、95 或 98% 序列同一性；於一具體實例中，CDRH3 包含胺基酸序列 PFAY（序列辨識碼編號：5）。

於另一具體實例中，本發明之抗原結合蛋白質係包含一個包含 CDRH1、CDRH2，及 CDRH3 之重鏈，與一個包含 CDRL1、CDRL2，及 CDRL3 之輕鏈的一個單株抗體，其中重鏈之互補決定區（CDRs）選自：

CDRH1 係胺基酸序列 DAWMD（序列辨識碼編號：2）；
CDRH2 係選自胺基酸序列 EIRHKANDHAIFYAESVKG（序列辨識碼編號：12）、EIRNKANNHARHYAESVKG（序列辨識碼編號：13）、EIRHKANDYAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：14）、EIRHKANDHAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：15）、DIRNTANNHATFYAESVKG（序列辨識碼編號：16），或 EIRHKANDHAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：17）；及
CDRH3 係 TYYYGSSYGYCDV（序列辨識碼編號：18）或 PFAY（序列辨識碼編號：5）；

且輕鏈之互補決定區選自：

CDRL1 係選自胺基酸序列 KASQSVGTTIV (序列辨識碼編號：19)、RTSENIYSYLA (序列辨識碼編號：20)，或 KASQNVGTAVV (序列辨識碼編號：21)；

CDRL2 係選自胺基酸序列 NAKTLAE (序列辨識碼編號：22)、SASNRHT (序列辨識碼編號：23)、SASTRYT (序列辨識碼編號：24)，或 SASNRYT (序列辨識碼編號：25)；及

CDRL3 係選自胺基酸序列 QQYSSYPFT (序列辨識碼編號：26)、QHHYGTPWT (序列辨識碼編號：27)、QQYVNYPFT (序列辨識碼編號：28)，及 QQYTSYPFT (序列辨識碼編號：29)。

因此，於本發明的一個具體實例中，提供一包含六個互補決定區之分離單株抗體，其中 CDRH1 係 DAWMD (序列辨識碼編號：2)，CDRH2 係 EIRNKANNHARHYAESVKG (序列辨識碼編號：13)，及 CDRH3 係 TYYYGSSYGYCDV (序列辨識碼編號：18)，而 CDRL1 係 RTSENIYSYLA (序列辨識碼編號：20)，CDRL2 係 NAKTLAE (序列辨識碼編號：22)，及 CDRL3 係 QHHYGTPWT (序列辨識碼編號：27)；於本發明之另一個具體實例中，提供一包含六個互補決定區之分離單株抗體，其中 CDRH1 係 DAWMD (序列辨識碼編號：2)，CDRH2 係 EIRHKANDHAIFYDESVKG (序列辨識碼編號：15)，及 CDRH3 係 PFAY (序列辨識碼編號：5)，而 CDRL1 係 KASQSVGTTIV (序列辨識碼編號：19)，CDRL2 係 SASNRHT (序列辨識碼編號：23)，及 CDRL3 係 QHHYGTPWT (序列辨識碼編號：27)。

號：23)，及 CDRL3 係 QQYTSYPFT（序列辨識碼編號：29）。

於另一具體實例中，本發明之抗原結合蛋白質係包含一個含有 CDRH1、CDRH2，及 CDRH3 之重鏈，與一個含有 CDRL1、CDRL2，及 CDRL3 之輕鏈的單株抗體，其中重鏈之互補決定區（CDRs）係選自：

CDRH1 係胺基酸序列 DAWMD（序列辨識碼編號：2），其中序列辨識碼編號：2 之任何胺基酸於一位置被一個胺基酸所取代，其選自：組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸、牛磺酸，及酪胺酸；

CDRH2 係選自胺基酸序列 EIRHKANDHAIFYAESVKG（序列辨識碼編號：12）、EIRNKANNHARHYAESVKG（序列辨識碼編號：13）、EIRHKANDYAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：14）、EIRHKANDHAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：15）、DIRNTANNHATFYAESVKG（序列辨識碼編號：16），或 EIRHKANDHAIFYDESVKG（序列辨識碼編號：17），其中序列辨識碼編號：12-17 之任何胺基酸於一位置被一個胺基酸所取代，其選自：組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸、牛磺酸，及酪胺酸；及

CDRH3 係 TYYYGSSYGYCDV (序列辨識碼編號：18)，或 PFAY (序列辨識碼編號：5)，其中序列辨識碼編號：18 及 5 之任何胺基酸於一位置被一個胺基酸所取代，其選自：組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸、牛磺酸，及酪胺酸；及

及輕鏈之互補決定區選自：

CDRL1 係選自胺基酸序列 KASQSVGTTIV (序列辨識碼編號：19)、RTSENIYSYLA (序列辨識碼編號：20)，或 KASQNVGTAVV (序列辨識碼編號：21)，其中序列辨識碼編號：19-21 之任何胺基酸於一位置被一個胺基酸所取代，其選自：組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸、牛磺酸，及酪胺酸；

CDRL2 係選自胺基酸序列 NAKTLAE (序列辨識碼編號：22)、SASNRHT (序列辨識碼編號：23)、SASTRYT (序列辨識碼編號：24)，或 SASNRYT (序列辨識碼編號：25)，其中序列辨識碼編號：22-25 之任何胺基酸於一位置被一個胺基酸所取代，其選自：組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、

色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸、牛磺酸，及酪胺酸；及

CDRL3 係選自胺基酸序列 QQYSSYPFT (序列辨識碼編號：26)、QHGYGTPWT (序列辨識碼編號：27)、QQYVNYPFT (序列辨識碼編號：28)，或 QQYTSYPFT (序列辨識碼編號：29)，其中序列辨識碼編號：26-29 之任何胺基酸於一位置被一個胺基酸所取代，其選自：組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、丙胺酸、精胺酸、天門冬胺酸、半胱胺酸、胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸、牛磺酸，及酪胺酸。

互補決定區 L1、L2、L3、H1 及 H2 有助於結構性顯出有限數目之主鏈組態的其中之一，互補決定區之特殊標準結構類別界定於互補決定區之長度及圈環之包裝二者，取決於位於互補決定區及架構區兩者之關鍵位置的殘基（結構性決定殘基，或 SDRs），馬丁及松頓（Martin and Thornton）（1996; J Mol Biol 263:800-815）已發明一自動方法以界定“關鍵殘基”標準模板，使用群集分析以界定互補決定區群組之標準類別，之後經由分析掩蔽疏水性、氫鍵殘基及保守甘胺酸與脯氨酸而界定標準模板，抗體序列之互補決定區可經由比對關鍵殘基模板及使用相同性或相似性矩陣評分每一模板被分至標準類別。

本發明範圍內之互補決定區標準的例子如下，胺基酸編號使用卡貝（Kabat）。

CDRH1 之標準例子載明於序列辨識碼編號：144，或其變異體為：Ala 32 取代 Ile、His、Tyr、Phe、Thr、Asn、Cys、Glu 或 Asp；Trp 33 取代 Tyr、Ala、Gly、Thr、Leu 或 Val；Met 34 取代 Ile、Val 或 Trp；及 Asp 35 取代 His、Glu、Asn、Gln、Ser、Tyr 或 Thr。

CDRH2 之標準例子載明於序列辨識碼編號：144，或其變異體為：Glu 50 取代 Arg 或 Gln；及 Ile 51 取代 Leu、Val、Thr、Ser 或 Asn。

CDRH3 之標準例子載明於序列辨識碼編號：144，或其變異體為：Tyr 102 取代 His、Val、Ile、Ser、Asp 或 Gly。

CDRH1 之標準例子載明於序列辨識碼編號：146，或其變異體為：Ser 28 取代 Asn、Asp、Thr 或 Glu；Val 29 取代 Ile；Gly 30 取代 Asp、Leu、Tyr、Val、Ile、Ser、Asn、Phe、His 或 Thr；Thr 31 取代 Ser、Asn、Lys 或 Gly；Thr 32 取代 Phe、Tyr、Asn、Ala、His、Ser 或 Arg；Ile 33 取代 Met、Leu、Val 或 Phe；及 Val 34 取代 Ala、Gly、Asn、Ser、His 或 Phe。

CDRH3 之標準例子載明於序列辨識碼編號：146，或其變異體為：Gln 89 取代 Ser、Gly、Phe 或 Leu；Gln 90 取代 Asn 或 His；Tyr 91 取代 Asn、Phe、Gly、Ser、Arg、Asp、His、Thr 或 Val；Thr 92 取代 Asn、Tyr、Trp、Ser、Arg、Gln、His、Ala 或 Asp；Ser 93 取代 Gly、Asn、Thr、Arg、Glu、Ala 或 His；Tyr 94 取代 Asp、Thr、Val、Leu、His、Asn、Ile、Trp、Pro 或 Ser；及 Phe 96 取代 Pro、Leu、Tyr、Arg、Ile 或 Trp。

於其他方面，該抗原結合蛋白質係一 Fab 或 F(ab)₂ 片段；

於另一具體實例中，第一個免疫球蛋白變異功能域係一個單一鏈變異功能域。

於本發明的一個具體實例中，依據本發明此處所述提供一抗體，並含有一固定功能域，如此之抗體已降低抗體依賴性細胞媒介細胞毒性 (ADCC) 及/或補體活化作用或效應者功能性，於此一具體實例，固定功能域可包含一個 IgG2 或 IgG4 同型之天然無功能固定區，或一個突變 IgG1 固定功能域，適宜修飾作用之例子係說明於 EP0307434，一例子包括於 235 及 237 位置 (歐盟索引編號 (EU index numbering)) 之丙胺酸取代；於一具體實例中，此一抗體包含序列辨識碼編號：158 之重鏈。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體 V_H 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：76、80、116、118、120、122、124、126、128、136、138、140、142 及 144 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體 V_L 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：78、82、130、132、134 及 146 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體 V_H 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：76、80、116、118、120、122、124、126、128、136、138、140、142 及 144 組成之群的胺基酸序列，及一個 V_L 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：78、82、130、132、134 及 146 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗

體 V_H 功能域，其包含有序列辨識碼編號：76，及一個 V_L 功能域，其包含序列辨識碼編號：78。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體 V_H 功能域，其包含有序列辨識碼編號：80，及一個 V_L 功能域，其包含序列辨識碼編號：82。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體 V_H 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：116、118、120、122、124、126 及 128 組成之群的胺基酸序列，及一個 V_L 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：130、132 及 134 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體 V_H 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：136、138、140、142、及 144 組成之群的胺基酸序列，及一個包含序列辨識碼編號：146 之 V_L 功能域。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體重鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：68、72、84、86、88、90、92、94、96、104、106、108、110、112 及 158 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體輕鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：70、74、98、100、102 及 114 之胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體重鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：68、72、84、86、88、90、92、94、96、104、106、108、110、112 及 158 組成之

群的胺基酸序列，及一個抗體輕鏈，其包含一選自序列辨識碼編號：70、74、98、100、102 及 114 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體重鏈，其包含序列辨識碼編號：68，及一個抗體輕鏈，其包含序列辨識碼編號：70。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體重鏈，其包含序列辨識碼編號：72，及一個抗體輕鏈，其包含序列辨識碼編號：74。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體重鏈，其包含有一選自由序列辨識碼編號：84、86、88、90、92、94 及 96 組成之群的胺基酸序列，及一個抗體輕鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：98、100 及 102 組成之群的胺基酸序列。

於一具體實例中，該抗原結合蛋白質或其片段包括一個抗體重鏈，其包含一選自序列辨識碼編號：104、106、108、110、112 及 158 組成之群的胺基酸序列，及一個抗體輕鏈，其包含序列辨識碼編號：114。

本發明另一方面包括一抗體，其與任何一個表三列出之抗體競爭結合至 ADAMTS5，這些包括抗體 1G10.1C9、2D3.1D4、3A12.1D7、5F10.1H6、11F12.1D12、12F4.1H7 及 7B4.1E11。

於再另一具體實例中，該抗原結合蛋白質進一步包含可結合至第二抗原之第二免疫球蛋白變異功能域，第二免疫球蛋白變異功能域可結合至一抗原，其可作為投與抗原結合肽之後的攜帶者，例如：第二免疫球蛋白變異功能域可結合一個血蛋白，

諸如但不限於：人類血清白蛋白或運鐵蛋白；此外，第二免疫球蛋白變異功能域可結合至一個有關哺乳動物痛覺調節之抗原，諸如但不限於：神經生長因子（NGF）、激脈腸肽（VIP），及/或辣椒素受體（transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1），或其他辣椒素（vannilloid）受體；此外，第二免疫球蛋白變異功能域可結合至細胞介素，或與發炎反應及/或自體免疫疾病相關之細胞介素受體，諸如但不限於：抑瘤素 M（oncostatin M, OSM）、腫瘤壞死因子- α 、介白素-6、辣椒素受體 4、RANKL 及介白素-1；第二抗原亦可結合至第二蛋白聚醣酶，諸如但不限於：ADAMTS4 及/或 ADAMTS5，及/或於 ADAMTS5 上第二抗原決定基，及/或一些金屬蛋白酶，諸如但不限於：MMP-13；第二免疫球蛋白變異功能域亦可結合至蛋白聚醣、膠原蛋白 II、蛋白多醣，或其他與軟骨有關之分子。於本發明之一方面，該第二免疫球蛋白變異功能域結合至一個抗原，其選自：人類血清白蛋白、ADAMTS4、NGF、OSM、TNF- α 、IL-6、VIP、TRPV1、TRPV4、ADAMTS1、蛋白聚醣、膠原蛋白 II、RANKL、及/或 IL-1。

戴加多（Delgado, et al.）等人 *Nature Med.* 7, 563-568 報導激脈腸肽療法抑制前炎性媒介物之產生，以及金屬蛋白酶明膠酶（MMP-2）之表現，金屬蛋白酶-2 被認為促成關節炎小鼠腳爪之關節破壞，體外研究指出激脈腸肽可直接作用於滑膜細胞（synoviocytes），儘管亦可經由增強第二型幫助 T 細胞（Th2）細胞介素之產生而調節間接作用，但於 CIA 小鼠模型中，激脈腸肽似乎於多種層面影響滑膜的功能，該肽抑制第一型幫助 T

細胞 (Th1) 功能，但增進第二型幫助 T 細胞功能，可能“再平衡”免疫系統；此外，激脈腸肽已直接及間接影響巨噬細胞及滑膜細胞，導致介白素-1、腫瘤壞死因子- α 、趨化素 (chemokines)，及基質降解酶之表現降低，保護關節完整性，Firestein *Nature Medicine* 7, 537 - 538 (2001)。

激脈腸肽 (VIP) 近二十年前由關節炎患者之滑膜液中被辨識出，且本研究之目標為探討是否激脈腸肽涉及退化性關節炎疼痛之產生，後肢負重被用以測量關節疼痛，而馮飛毛髮痛覺術 (von Frey hair algometry) 應用於同側後腳爪之足底表面測試第二型機械性痛覺過敏，關節內注射激脈腸肽至正常大鼠膝關節造成有利於對側後肢負重之顯著變動，亦造成同側腳爪退縮閾限之降低，這些疼痛反應被 VPAC 受體拮抗劑之共同施用所阻斷，證實抑制激脈腸肽活性之拮抗劑有利於退化性關節炎疼痛之緩解，McDougall, *et al. Pain* 2006 Jul;123(1-2):98-105。

神經生長因子 (NGF) 為第一個被辨識出之神經滋養因子 (neurotrophin)，且其於週邊及中樞神經元兩者之發育與生存的角色已充分鑑定，已顯示神經生長因子對週邊交感及胚胎感覺神經元，及基本前腦類膽鹼功能神經元之發育係一重要生存與維護因子，Smeyne *et al.*, *Nature* 368:246-249 (1994) and Crowley *et al.*, *Cell* 76:1001-1011 (1994)，神經生長因子上調感覺神經元中神經肽之表現 (Lindsay and Harmer, *Nature* 337:362-364 (1989))，且透過兩個不同膜上受體：TrkA 受體及 p75 共同神經滋養因子受體 (有時分別稱為“高親和性”及“低親和性”神經生長因子受體) 調節其活性，Chao *et al.*, *Science* 232:518-521

(1986)，神經生長因子之評論參看 Huang et al., *Annu. Rev. Neurosci.* 24:677-736 (2001); Bibel et al., *Genes Dev.* 14:2919-2937 (2000)，已確定神經生長因子及其與 trkA 受體之複合物的結晶結構，參看 *Nature* 254:411 (1991); *Nature* 401:184-188 (1996)。

抑瘤素 M 係一個 28 KDa 之糖蛋白質，其屬於細胞介素之介白素-6 (IL-6) 族，包括介白素-6、白血病抑制因子 (LIF)、睫狀體神經滋養因子 (CNTF)、心肌激素-1 (cardiotropin-1, CT-1)，及類心肌激素-1 細胞介素 (參看 Kishimoto T et al (1995) *Blood* 86: 1243-1254)，其共有 gp130 穿膜信號受體 (參看 Taga T and Kishimoto T (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15: 797-819)，抑瘤素 M 最初由於其抑制黑色素瘤細胞株 A375 之生長的能力而被發現 (參看 Malik N (1989) et al *Mol Cell Biol* 9: 2847-2853)，隨後發現更多效用，且其被發現可如介白素-6 族之其他成員般做為一個多功能媒介物，抑瘤素 M 產生於多種細胞型式中，包括巨噬細胞、已活化之 T 細胞 (參看 Zarling JM (1986) *PNAS(USA)* 83: 9739-9743)、多核嗜中性球 (參看 Grenier A et al (1999) *Blood* 93:1413-1421)、嗜酸性球 (參看 Tamura S et al (2002) *Dev. Dyn.* 225: 327-31)、樹突細胞 (參看 Suda T et al (2002) *Cytokine* 17:335-340)，其亦表現於胰臟、腎臟、睪丸、脾臟、胃、腦 (參看 Znoyko I et al (2005) *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 283: 182-186)，及骨髓 (參看 Psenak O et al (2003) *Acta Haematol* 109: 68-75)；其主要生物效能包括：活化內皮 (參看 Brown TJ et al (1993) *Blood* 82: 33-7)、活化急性期反應 (參看

Benigni F et al (1996) *Blood* 87: 1851-1854)、誘發細胞增生或分化、調節炎性媒介物釋出，及造血作用（參看 Tanaka M et al (2003) 102: 3154-3162)、骨質再造（參看 de Hooge ASK (2002) *Am J Pathol* 160: 1733-1743)，及促進血管生成（參看 Vasse M et al (1999) *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:1835-1842)，及傷口痊癒。

細胞介素已知為腫瘤壞死因子- α (TNF α ；亦稱為惡病質素 (cachectin)) 係一主要由單核球及巨噬細胞反應內毒素或其他刺激所分泌之蛋白質，為一個 17 kD 蛋白質次單位之可溶性同三聚體 (Smith, R. A. et al., *J. Biol. Chem.* 262:6951-6954 (1987))，亦描述一個來自腫瘤壞死因子之膜上 26 kD 之前驅物 (Kriegler, M. et al., *Cell* 53:45-53 (1988))。

累積之證據指出腫瘤壞死因子係一具有多效生物活性之調節性細胞介素，這些活性包括：抑制脂蛋白質脂肪酶之合成（“惡病質素”活性）(Beutler, B. et al., *Nature* 316:552 (1985))、活化多核白血球 (Klebanoff, S. J. et al., *J. Immunol.* 136:4220 (1986); Perussia, B., et al., *J. Immunol.* 138:765(1987))、抑制細胞生長或刺激細胞生長 (Vilcek, J. et al., *J. Exp. Med.* 163:632 (1986); Sugarman, B. J. et al., *Science* 230:943 (1985); Lachman, L. B. et al., *J. Immunol.* 138:2913 (1987))、於某些轉形細胞型式之細胞毒性作用 (Lachman, L. B. et al., *supra*; Darzynkiewicz, Z. et al., *Canc. Res.* 44:83(1984))、抗病毒活性 (Kohase, M. et al., *Cell* 45:659 (1986); Wong, G. H. W. et al., *Nature* 323:819 (1986))、刺激骨質再吸收 (Bertolini, D. R. et al., *Nature* 319:516 (1986);

Saklatvala, J., *Nature* 322:547 (1986))、刺激膠原蛋白酶及前列腺素 E2 產生 (Dayer, J.-M. et al., *J. Exp. Med.* 162:2163 (1985))；以及免疫調節作用包括：活化 T 細胞 (Yokota, S. et al., *J. Immunol.* 140:531 (1988))、B 細胞 (Kehrl, J. H. et al., *J. Exp. Med.* 166:786 (1987))、單核球 (Philip, R. et al., *Nature* 323:86 (1986))、胸腺細胞 (Ranges, G. E. et al., *J. Exp. Med.* 167:1472 (1988))，及刺激細胞表面表現第一及第二型主要組織相容複合體 (MHC) 分子 (Collins, T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:446 (1986); Pujol-Borrel, R. et al., *Nature* 326:304 (1987))。

介白素-6 (IL-6) 係一 22 至 27 kDa 分泌性糖蛋白，其顯出生長刺激作用及前炎性作用活性，亦已知介白素-6 為干擾素- β 2 (IFN- β 2)、介白素-1 誘導之 26-kDa 蛋白質、肝細胞刺激因子、細胞毒性 T 細胞分化因子，及 B 細胞刺激因子 (Tripathi et al., *Clin. Cancer Res.* 9:4653-4665 (2003))，介白素-6 由多種細胞型式所分泌，介白素-6 透過結合至一個高親和性受體複合物而發揮其活性，該高親和性受體複合物包含兩個膜糖蛋白：一個 80 kDa 受體部份，其與介白素-6 以低親和性結合 (IL-6R)，及一個 130 kDa 之訊息傳導部份 (gp130)，其本身不與介白素-6 結合，但對該複合物與介白素-6 之高親和性結合為必須，IL-6R 可被膜金屬蛋白酶切割以產生可溶性 IL-6R。

RANK 係腫瘤壞死因子受體群之一員；其於細胞外區域最類似 CD40，類似於 CD40，RANK 與腫瘤壞死因子受體調節因子-2 (TNF receptor associated factor, TRAF-2) 及腫瘤壞死因子

受體調節因子-3(TRAF3)相關(如同以共同免疫沉澱法所測定，大致如 Rothe et al., Cell 83:1243, 1995 所述)，腫瘤壞死因子受體調節因子(TRAFs)對於調節免疫及發炎反應極度重要，透過它們與多種腫瘤壞死因子受體群成員之關聯，信號被傳導至細胞，取決於何種受體被觸發，以及該受體與何種腫瘤壞死因子受體調節因子有關聯，該信號導致增生、分化，或細胞凋亡；不同信號可經由協同多種傳訊活動而被傳導至細胞，於是，取決於被傳導至該細胞之其他信號，及/或該細胞之分化狀態，透過此群成員之一所傳導之信號可為增生性、分化性，細胞凋亡性，此增生/細胞凋亡途徑之微妙調節係發育及維持對抗病原體之保護作用所必須，不平衡可導致自體免疫疾病。

RANK 表現於上皮細胞、一些 B 細胞株，及已活化 T 細胞，然而，其在已活化 T 細胞之表現係晚期的，約於活化 4 天之後，此表現之時間過程與 Fas(一已知細胞凋亡劑)一致，RANK 可作為一抗細胞凋亡信號，如同 CD40 已知所為，維護表現 RANK 之細胞免於細胞凋亡；此外，亦如同 CD40，RANK 可於適當情況加強細胞凋亡信號，RANK 及其配體似乎於調節免疫及發炎反應扮演主要角色。

該配體，其意指為 RANKL，係一個第二型穿膜蛋白質，具一個少於 50 個胺基酸之細胞內功能域、一個穿膜功能域，及一個約 240 至 250 個胺基酸之細胞外功能域，類似於其所屬之腫瘤壞死因子群的其他成員，RANKL 具有一個“隔板”區域介於其穿膜功能域之間，且受體結合不需受體結合功能域，因此，可溶性型式之 RANKL 可含有完整細胞外功能域，或其包括受體

結合區域之片段。

辣椒素受體 4 (TRPV4)通道受體係六個辣椒素科過渡受體電位通道的已知成員之一，並與辣椒素受體 1 (辣椒素受體) 於核苷酸層級享有 51%同一性，多肽及人類辣椒素受體之多核苷酸編碼型式之例子包括：來自人類之辣椒素受體 4 通道受體，可發現於 EP 1170365 及世界智慧財產權組織案號 00/32766；如同其他群之成員，辣椒素受體 4 通道受體係一個 Ca^{2+} 可滲透、非選擇性、配體控制陽離子通道，其反應多種刺激，如：降低之滲透壓、升高之溫度，及小分子配體，參看，例如：Voets, et al., J. Biol. Chem. (2002) 277: 33704-47051; Watanabe, et al., J. Biol. Chem. (2002) 277:47044-47051; Watanabe, et al., J. Biol. Chem. (2002) 277: 13569-47051; Xu, et al., J. Biol. Chem. (2003) 278:11520-11527。由身體組織之篩選，該人類辣椒素受體 4 通道受體最顯著表現於軟骨，初級及無性繁殖細胞培養之篩選顯示僅明顯表現於軟骨細胞。

此反應亦由共有一般辣椒素部份之辣椒素的結構性類似物所引發，一個此類似物係仙人掌毒素 (resiniferatoxin, RTX)，一大戟屬植物之天然產物，創造該專有名詞辣椒素受體 (VR) 以描述對於辣椒素及此相關刺激性化合物之神經元膜識別位置，該辣椒素反應係與其他辣椒素類似物 (辣椒鹼受體拮抗劑 (capsazepine)) 競爭性抑制 (並因此被拮抗)，且亦被非選擇性陽離子通道阻斷劑釐紅 (ruthenium red) 所抑制，這些拮抗劑以不大於中度之親和性結合至辣椒素受體 (典型不低於 $140\mu\text{M}$ 之 K_i 值)。

近來由背根神經結選殖出大鼠及人類之辣椒素受體，此受體亦已意指為辣椒素受體 1 (VR1)，且該專有名詞“VR1”及“辣椒素受體”於此交替使用以意指此類型之大鼠及/或人類受體，及哺乳動物同系物；已使用缺乏此受體之小鼠確認辣椒素受體 1 於疼痛感覺之角色，其顯出無辣椒素引發之疼痛行為，與對熱及發炎之反應減弱，該辣椒素受體係一個具開放閾限之非選擇性陽離子通道，其反應升高之溫度、低酸鹼度，及辣椒素受體促進劑而被降低，例如：該通道通常在高於約攝氏 45 度之溫度打開，該辣椒素受體通道之開放一般隨著表現該受體之神經元及其他附近神經元之炎性肽的分泌，而增加疼痛反應，由辣椒素初始活化後，該辣椒素受體經由環狀腺核苷單磷酸依賴蛋白質激酶之磷酸化而經歷一快速減敏作用。

可由對人類 ADAMTS5 等於或低於約 9.0×10^{-9} M 之解離常數定性本發明之抗原結合蛋白質，於一些例證中，其低於或等於約 2.5×10^{-10} M，可經由表面電漿子共振，如但不限於：流動式生物感測系統 (BIACORE) 或八位元組 (Octet) 測量對諸如人類 ADAMTS5 之目標的抗原結合蛋白質親和性，流動式生物感測系統動力分析法可用以測定抗體或其片段對 ADAMTS5 抗原之結合開關速度，流動式生物感測系統動力分析法包含分析一個來自其表面上具固定化抗體及其片段之晶片的 ADAMTS5 抗原之結合及解離 (參看以下例子部份)。

本發明亦提供阻斷及/或降低至少一 ADAMTS5 活性之抗原結合蛋白質，於一些例證中，本發明之抗原結合蛋白質經由 ADAMTS5 於 Glu³⁷³-Ala³⁷⁴ 切割位置阻斷及/或降低蛋白聚糖之

切割作用，於某些方面 s，即使經由非關節途徑施用法而投與，本發明之抗原結合蛋白質可貫穿軟骨，例如：本發明之抗原結合蛋白質可被靜脈內、肌內、口服、鼻內，及/或腹腔投與。

本發明亦提供編碼本發明的一個抗原結合蛋白質之分離多核苷酸。

於一具體實例中，該分離多核苷酸編碼一個包含一抗體 V_H 功能域之抗原結合蛋白質或其片段，其包含一選自由序列辨識碼編號：76、80、116、118、120、122、124、126、128、136、138、140、142 及 144 組成之群的胺基酸序列；於一具體實例中，該分離多核苷酸係選自序列辨識碼編號：75、79、115、117、119、121、123、125、127、135、137、139、141、143 及 159；於一具體實例中，該多肽係一個產自表現一多核苷酸之細胞的抗體，該多核苷酸選自序列辨識碼編號：75、79、115、117、119、121、123、125、127、135、137、139、141、143 及 159。

於一具體實例中，該分離多核苷酸編碼一個包含一抗體 V_H 功能域之抗原結合蛋白質或其片段，其包含一選自由序列辨識碼編號：78、82、130、132、134 及 146 組成之群的胺基酸序列；於一具體實例中，該分離多核苷酸係選自：77、81、129、131、133 及 145；於一具體實例中，該多肽係一個產自表現一多核苷酸之細胞的抗體，該多核苷酸選自序列辨識碼編號：77、81、129、131、133 及 145。

於一具體實例中，該分離多核苷酸編碼一個包含一抗體重鏈之抗原結合蛋白質或其片段，其包含一選自由序列辨識碼編號：68、72、84、86、88、90、92、94、96、104、106、108、

110、112 及 158 組成之群的胺基酸序列；於一具體實例中，該分離多核苷酸係選自序列辨識碼編號：67、71、83、85、87、89、91、93、95、103、105、107、109、111 及 159；於一具體實例中，該多肽係一個產自表現一多核苷酸之細胞的抗體，該多核苷酸選自序列辨識碼編號：67、71、83、85、87、89、91、93、95、103、105、107、109、111 及 159。

於一具體實例中，該分離多核苷酸編碼一個包含一抗體輕鏈之抗原結合蛋白質或其片段，其包含一選自由序列辨識碼編號：70、74、98、100、102 及 114 組成之群的胺基酸序列；於一具體實例中，該分離多核苷酸係選自序列辨識碼編號：69、73、97、99、101 及 115；於一具體實例中，該多肽係一個產自表現一多核苷酸之細胞的抗體，該多核苷酸選自序列辨識碼編號：69、73、97、99、101 及 115。

亦提供包含編碼本發明抗原結合蛋白質之多核苷酸的宿主細胞，及由所述宿主細胞表現該抗原結合蛋白質之方法，此外，提供方法以製造本發明抗原結合蛋白質。

製造本發明之載體、宿主細胞及抗體的方法包括：使用習知表現載體或重組質體，其經由在可控制複製及表現之操作性相關的習知調控序列中置入抗體編碼序列而產生，以及表現於及/或分泌自一個宿主細胞；調節序列包括 啟動子序列，例：細胞巨大病毒（CMV）啟動子，及可源自其他已知抗體之信號序列，同樣地，第二表現載體可被製造具有一 DNA 序列，其編碼一互補抗體輕或重鏈，除非考慮範圍內之編碼序列及篩選標誌，此第二表現載體最好與第一表現載體相同，如此以儘可能

確保每一多肽鏈功能性表現；此外，變更抗體之重及輕鏈編碼序列可駐置於一個單一載體上。

經由習知技術以第一及第二載體兩者共同轉染所選之宿主細胞（或簡單以單一載體轉染），以製成含有重組或合成輕及重鏈兩者的本發明之已轉染宿主細胞，該已轉染細胞之後以習知技術培養而產生本發明之設計抗體，經由適當測定法，如：酵素免疫測定法或放射免疫測定法（radioimmunoassay, RIA）由培養中篩檢含有重組重鏈及/或輕鏈兩者聯合之抗體，可運用類似之習知技術以構築其他變更抗體及分子。

可經由該技藝技能之一選擇運用於該方法的選殖及次選殖步驟以及此發明組成之構築法的適宜載體，例如：可使用選殖載體之習用 pUC 系列；一載體，pUC19，係由供應商購買而得，如：艾默生（Amersham）（Buckinghamshire, United Kingdom），或法瑪西亞（Pharmacia）（Uppsala, Sweden）；此外，任何能輕易複製、具有大量選殖位置及篩選性基因（例：抗生素抗性），及容易操作之載體可用於選殖，因此，選殖載體之篩選非本發明之限制因素。

同樣地，運用於表現抗體之載體可經由該技藝技能之一由任何習用載體中選擇，該載體亦含有選擇性調節序列（如：細胞巨大病毒或呼吸融合細胞病毒（RSV）啟動子），其於所選之宿主細胞中指示異源性 DNA 序列之複製及表現，這些載體包含上述編碼抗體或已變更之免疫球蛋白編碼區域的 DNA 序列；此外，該載體可合併所選之免疫球蛋白序列，其經由插入為了易於操作之所欲限制酶位置而被修飾。

亦可經由適於擴大表現異源性 DNA 序列之基因鑑定表現載體，例：哺乳動物二氫葉酸還原酶(dihydrofolate reductase gene (DHFR))，其他較佳載體序列包括一個多腺嘌呤信號序列，如：來自牛生長激素 (BGH)，及貝塔球蛋白 (betaglobin) 啟動子序列 (betaglopro)；於此使用之表現載體可經由那些該技藝熟練人士之熟知技術合成。

此載體之成份，例：複製子、篩選基因、增強子、啟動子、信號序列及相似物可由商業或天然來源，或經由已知過程合成獲得，以用於所選之宿主中指示重組 DNA 產物之表現及/或分泌，其他適宜表現載體，其中許多型式於該技藝已知為哺乳動物、細菌、昆蟲、酵母菌及真菌之表現，亦可被選中用於此目的。

本發明亦包含以含有抗體或其變更免疫球蛋白分子之重組質體轉染的一個細胞株，用以選殖及這些選殖載體之操作的宿主細胞亦為習用的，然而，最理想的，來自多種大腸桿菌(*E. coli*)品系之細胞被用以複製選殖載體及此發明變更抗體之構築其他步驟。

表現本發明之適宜宿主細胞或細胞株最好係哺乳動物細胞，如：NS0、Sp2/0、CHO (例：DG44)、COS、一纖維母細胞 (例：3T3)，及骨髓瘤細胞，且更好為 CHO 或骨髓瘤細胞，亦可使用人類細胞，因此可使分子被修飾以人類糖化作用模式；此外，可運用其他真核細胞株。該技藝已知選擇適宜哺乳動物宿主細胞及轉形作用、組織培養、增殖、篩選，及產物產生及純化之方法，參看以上引用例如：Sambrook et al.。

細菌細胞可證實用為宿主細胞，適宜於表現本發明之重組 Fabs（參看，例：Plückthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188 (1992)）；然而，由於表現在細菌細胞之蛋白質傾向於未折疊，或非正常折疊形式，或未醣化形式，任何產生於細菌細胞之重組 Fab 應必須被篩檢，以保持抗原結合能力，若細菌細胞表現之分子產生於一適當折疊形式，該細菌細胞應為所欲之宿主，例如：用以表現之多種大腸桿菌菌株係生物科技領域熟知之宿主細胞，枯草桿菌（*B. subtilis*）、鏈黴菌、其他桿菌等之多種菌株亦運用於此方法。

若有需要，該技藝技術人士已知之酵母菌細胞品系亦可作為宿主細胞，昆蟲細胞亦然，例：果蠅及鱗翅目及病毒表現系統，參看，例如：Miller et al., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986)，及此處引用之參考文獻。

構築載體之通常方法、產生本發明之宿主細胞所需的轉染方法，及由該宿主細胞產生本發明之抗體必要的培養方法皆為習用技術，典型地，本發明之培養方法係一種無血清培養法，通常無血清培養細胞於一懸浮液中；同樣地，一旦產生，本發明之抗體可依據該技藝之標準程序由細胞培養內容物中被純化，包括：硫酸銨沈澱法、親和性管柱、管柱層析法、凝膠電泳等，此技術係於該技藝技能中，且不限於此發明，例如：變更抗體之製備敘述於 WO 99/58679 及 WO 96/16990。

諸如敘述於美國專利案號 4,873,316 中，抗體表現之又另一其他方法可採用表現於一轉殖動物，此關於一個使用動物之酪蛋白啟動子的表現系統，當其轉殖嵌入一哺乳動物中，使雌性

動物產生所欲之重組蛋白質於其乳汁中。

本發明進一步方面提供一個產生本發明之抗體的方法，其方法包含培養已轉形或已轉染編碼本發明抗體之輕及/或重鏈載體之宿主細胞，及回收從而產生之抗體的步驟。

於一方面，本發明提供一個經由供應一同時結合催化及去整合素（disintegrin）兩者功能域之分子而抑制 ADAMTS5 活性的方法，對 ADAMTS5 及 ADAMTS5 單株抗體 12F4.1H7 使用不同結晶結構經由電腦模擬（in silico）“最符合”結構，暗示同時抗體/抗原交互作用介於 ADAMTS5 之催化及去整合素兩者功能域間，該 ADAM 及 ADAMTS 蛋白酶之催化及去整合素功能域被一個於功能域間給予柔韌性之鉸合區所分隔，其中該功能域可作為調節功能或允許受質定位催化位置，發現在此跨越抗原決定基之功能域的高親和性單株抗體之結合很可能一起“鎖住” ADAMTS5 之催化及去整合素功能域，因而中和酶的活性；於一具體實例中，該分子係一個同時結合去整合素及催化兩者功能域之抗體；於另一具體實例中，該分子係一個本發明之抗體或其抗體片段。

於本發明之其他具體實例中，該醫藥組成物提供包含至少一個此處所述之抗原結合蛋白質，目前發明亦提供使用至少一個 ADAMTS5 之抗原結合蛋白質於生產在人體中降低至少一 ADAMTS5 活性之藥劑，本發明提供使用至少一個 ADAMTS5 之抗原結合蛋白質以降低人體中至少一 ADAMTS5 之活性，其包含投與有其需要之患者一含有至少一個 ADAMTS5 之抗原結合蛋白質的成份。

本發明之醫藥組成物可進一步包含一個第二抗原結合蛋白質，於一些例證中，該第二抗原結合蛋白質可為一單株抗體；於一具體實例中，該第二單株抗體結合至少一個抗原，其選自：ADAMTS4、ADAMTS5、神經生長因子、抑瘤素 M、腫瘤壞死因子- α 、介白素-6、激脈腸肽、辣椒素受體 1、辣椒素受體 4、ADAMTS1、蛋白聚醣、膠原蛋白 II、RANKL，及/或介白素-1，經由例子，本發明之醫藥組成物可包含一個第一抗原結合蛋白質，其可能係一個 ADAMTS 及第二單株抗體之單株抗體，其中第二單株抗體亦可結合 ADAMTS5；經由其他例子，本發明之醫藥組成物可包含一個第一抗原結合蛋白質，其為一個結合至 ADAMTS5 及第二抗原結合蛋白質之單株抗體，其中第二抗原結合蛋白質係一個單株抗體，與下列其中之一結合：ADAMTS4、神經生長因子、抑瘤素 M、腫瘤壞死因子- α 、介白素-6、激脈腸肽、辣椒素受體 1、辣椒素受體 4、ADAMTS1、蛋白聚醣、膠原蛋白 II、RANKL，及/或介白素-1。

亦提供治療有其需要之患者的方法，包含投與至少一劑本發明之醫藥組成物，於某些方面，該患者罹患一種軟骨疾病，患者可能罹患選自該群的一或多種疾病：癌症、疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、術後疼痛、骨關節炎、運動損傷、浸蝕性關節炎、風濕性關節炎、乾癬性關節炎、萊姆關節炎、幼年關節炎、神經痛、神經病變、痛覺過敏、神經損傷、局部缺血、神經退化、炎性疾病、軟骨退化、影響喉頭、氣管、聽道、椎間盤、韌帶、腱、關節囊，或骨發育之疾病、椎間盤退化、骨量減少，或牙周疾病、急性關節損傷，及/或關節破壞有關之疾病，

於一些例證中，該患者罹患骨關節炎。

於另一具體實例中，投與至少一劑所述之醫藥組成物降低所述患者之軟骨降解；於另一具體實例中，投與至少一劑所述之醫藥組成物抑制及/或降低所述患者之蛋白聚醣切割。

此處亦提供醫藥組成物，可治療軟骨降解相關疾病或緩解因此產生之症狀，並為此處之方法及用途而配製，本發明提供一個 ADAMTS5 抗體，以使用於軟骨疾病之治療，以單獨或合併其他療法施用，其包括但不限於至少一種類固醇及/或鎮痛劑，本發明之抗原結合蛋白質可與其他療法以相同劑量或分別共同施用，本發明亦提供此處所述之所有方法及用途的 ADAMTS5 抗體或其片段。

此處使用之“患者”意指一人類 或其他動物。

此處使用之“療法”係指（1）正接受治療之狀況的改善或預防，或一或多種正接受治療之狀況的生物表現，（2）干擾（a）導致或負責正接受治療之狀況的生物級聯之一或多個目標，或（b）正接受治療之狀況的一或多種 生物表現，或（3）與正接受治療之狀況相關的一或多種症狀或作用之緩解。熟練之人士將瞭解“預防”非絕對之專有名詞，醫藥上，“預防”被理解為意指預防性投與一藥物至大致減低一狀況或其生物表現之可能性或嚴重性，或延遲此狀況或其生物表現之發作。

此處使用之“安全及有效量”係指良好醫療判斷範圍內至少一抗原結合蛋白質的量，其於正接受治療之狀況中足以引發積極改善，但足夠低以避免嚴重副作用（於合理效益/風險比），本發明之至少一個抗原結合蛋白質的安全及有效量將隨所選之

特定化合物（例：考慮化合物之效力、功效，及半生期）、所選之投與途徑、正接受治療之狀況、正接受治療之狀況的嚴重性、正接受治療之患者的年齡、身材、體重及生理狀況、正接受治療之患者的病史、治療持續時間、共同療法之性質、所希望的治療效果等因素而變動，但仍慣例由熟練之人士決定。

本發明之抗原結合蛋白質可經由任何適宜投與途徑投與，包括全身性投與及局部性投與，全身性投與包括口服投與、非經腸胃投與、經皮（transdermal）投與、直腸投與或經由吸入投與。非經腸胃投與意指除了經腸、經皮、或經吸入以外之投與途徑，且典型經由注射或灌注。非經腸胃投與包括靜脈內、肌內、及皮下注射或灌注，吸入意指通過口或鼻通道投與至患者之肺；局部性投與包括施用至皮膚，以及眼內、耳部、陰道內，及鼻內投與。

本發明之抗原結合蛋白質可被投與一次或依據劑量療程而投與，其中一些劑量於特定期間之不同時間間隔被投與，例如：劑量可每日投與一、二、三或四次，劑量可投與直至達到希望之療效，或無限期以維持希望之療效。對本發明之抗原結合蛋白質的適宜劑量養生法取決於該化合物之藥物動力性質，如：吸收、分配及半生期，其可由熟練之人士決定；此外，對本發明之化合物的適宜劑量養生法（包括該養生法投與之持續時間）取決於：正接受治療之狀況、正接受治療之狀況的嚴重性、正接受治療之患者的年齡及生理狀況、正接受治療之患者的病史、共同療法之性質、所希望的治療效果，及於熟練之人士的知識及專門技能內之類似因素，該熟練之人士將進一步理解適

宜劑量養生法可能需要對該劑量養生法之個別患者反應或隨時間而需要改變之患者給予調整。

於某些具體實例中，該抗體被用於運送一藥物至軟骨，此一藥物可為一個蛋白聚醣酶抑制劑、抗發炎藥物、類固醇，或一個與疼痛管理有關之藥物，因此，本發明之一方面係一個運送一藥物至軟骨的方法，其包含襯砌該藥物至本發明之抗體，可試管內、體外或體內進行此運送。

於另一具體實例中，該抗體被用於運送一生長因子至軟骨，其生長因子可促進新軟骨生長，此生長因子包括骨成因蛋白質，特別是 BMP-7，可試管內、體外或體內進行此運送。

【實施方式】

實例

下列實例說明本發明之多種方面。

實例 1：人類 ADAMTS4 及人類 ADAMTS5 單株抗體之產生

人類 ADAMTS5 及 ADAMTS4 蛋白質產生於已轉染之 CHO 細胞及/或 BacMam 轉導之 HEK293 細胞，並經由習用之層析方法分離。

SJL 小鼠被純化之 ADAMTS4（全長）及 ADAMTS5（不完全的，全長，Cat，Cat/dis 功能域）共同免疫，於來自連續流血之血清測試免疫遺傳性。

分離脾細胞及淋巴結，且使用一源自 P3X63/Ag8.653 之融合組融合至小鼠骨髓瘤細胞，產生永生化之抗體製造細胞，使

用 HAT 篩選法以淘汰未融合之骨髓瘤細胞。

來自活培養之造成融合瘤上清液被篩選以重組人類 ADAMTS5 及 ADAMTS4 之專一性結合與中和作用，適合者被鑑定、確認，並經由限制稀釋或生長於半固體培養基而轉殖為單株。

具所欲特性之單株抗體被排列於液體培養中，並以標準層析方法純化抗體，造成之純化抗體殖株再進一步定性以結合親和性及功能潛力。

實例 2：鼠科動物抗體定性分析

使用試管內蛋白聚醣受質切割測定法定性 ADAMTS5 單株抗體中和作用潛力（表 1），使用八位元組 QK（Octet QK）（表 1）及流動式生物感測系統（對照的，但未顯示）兩技術定性 ADAMTS5 單株抗體親和性，亦以細胞基礎時間轉化螢光免疫分析法（cell-based time-resolved fluorescence immunoassay, celTRF）及八位元組 QK 測試抗體對人類 ADAMTS1、ADAMTS4、ADAMTS13、金屬蛋白酶 1、金屬蛋白酶 3、金屬蛋白酶 9 及金屬蛋白酶 13 之交互反應性，其所有皆為否定的（未顯示），亦由對小鼠、犬科動物及馬來猴 ADAMTS5 之結合與中和作用評估所有單株抗體同源基因（orthologue）交互反應性（表 1），亦檢測對大鼠 ADAMTS5 之結合（未顯示），於八位元組 QK 上，鼠科動物及抗人類 ADAMTS5 單株抗體之嵌合型式的親和性對照總結於表二。

表 1：純化之抗人類 ADAMTS5 單株抗體的定性分析

單株抗體	親和性 (八位元組 QK)			蛋白聚 醣受質 切割	ADAMTS5 同源基因 (結合/中和作用)		
	Ka	Kd	KD	中和作用 IC50 (nM)	小鼠	馬來猴	犬科動物
1G10.1C9	4.47E+04	8.43E-06	1.88E-10	0.375	(+/+)	(+/+)	(+/+)
2D3.1D4	6.67E+04	5.75E-06	8.62E-11	0.031	(+/+)	(+/+)	(+/+)
3A12.1D7	5.67E+04	4.67E-06	8.24E-11	0.769	(+/+)	(+/+)	(+/+)
5F10.1H6	5.53E+04	6.99E-06	1.26E-10	0.05	(+/+)	(+/+)	(+/+)
11F12.1D12	6.57E+04	4.33E-05	6.58E-10	2.527	(+/+)	(+/+)	(+/+)
12F4.1H7	3.31E+04	1.44E-05	4.36E-10	0.06	(+/+)	(+/+)	(+/+)
7B4.1E11	4.86E+04	4.36E-05	8.99E-10	0.08	(+/+)	(+/+)	(+/+)

表 2: 純化之鼠科動物及嵌合性抗人類 ADAMTS5 單株抗體的直接比較

單株抗體	親和性 (八位元組 QK)		
	Ka	Kd	KD
鼠科動物 12F4.1H7	5.64E+04	3.86E-06	6.85E-11
嵌合性 12F4.1H7	5.55E+04	4.43E-06	7.99E-11
鼠科動物 7B4.1E11	7.65E+04	2.74E-05	3.58E-10
嵌合性 7B4.1E11	7.18E+04	2.47E-05	3.45E-10

實例 3：序列

根據於例二鑑定之特性，辨識六個單株抗體，定序這些抗體之變異區，排序顯示於下（表 3），一個一致的（主要）重鏈變異區及輕鏈變異區表示以以下序列辨識碼編號：30 及 31，名為 12F4.1H7、1G10.1C9、2D3.1D4、3A12.1D7、5F10.1H6 及 7B4.1E11 之單株抗體的重鏈變異區分別表示以序列辨識碼編

號：32-37，且分別由序列辨識碼編號：147、157、151、153、155 及 149 編碼；名為 2D3.1D4、3A12.1D7、5F10.1H6、7B4.1E11 及 12F4.1H7 之單株抗體的輕鏈變異區分別表示以序列辨識碼編號：38-42，且分別由序列辨識碼編號：152、154、156、150 及 148 編碼。

表 3：抗 ADAMTS5 單株抗體之互補決定區序列排序

V_H 互補決定區排序

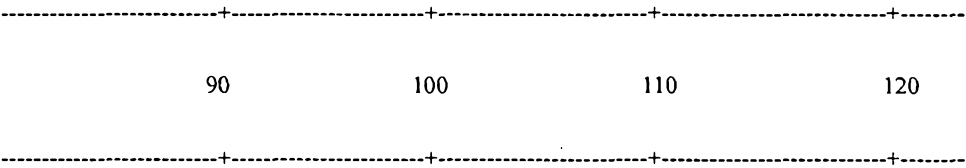
CDR H1	
EVKLEESGGGLVQPGGSMKLS	CAASGFTFS DAWMD WVRQS 主要
-----+-----+-----+-----+	
10	20 30 40
-----+-----+-----+-----+	
1 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCTASGFTFS	DAWMD WVRQS 12F4.1H7 VH.pro
1 EVKLEESGGGLGQPGGSMKLSCAASGFNFS	DAWMD WVRQS 1G10.1C9 VH.pro
1 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGITFS	DAWMD WVRQS 2D3.1D4 VH.pro
1 EVKFEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFIFS	DAWMD WVRQS 3A12.1D7 VH.pro
1 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFS	DAWMD WVRQS 5F10.1H6 VH.pro
1 EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTSS	DAWMD WVRQS 7B4.1E11 VH.pro
CDR H2	
PEKGLEWVAE	EIRHKANDHAIFYXESVKGRFTISRDDSKSI 主要
-----+-----+-----+-----+	
50	60 70 80
-----+-----+-----+-----+	
41 PEKGLEWVAE	EIRHKANDHAIFYDESVKGRFTISRDDSKNI 12F4.1H7 VH.pro

41 PEKGLEWVAEIRHKANDHAIFYAESVKGRFTISRDDSKSS 1G10.1C9 VH.pro
41 PEKGLEWVADIRNTANNHATFYAESVKGRFTISRDDSKST 2D3.1D4 VH.pro
41 PEKGLEWVAEIRHKANDYAIFYDESVKGRFTISRDDSKSI 3A12.1D7 VH.pro
41 PEKGLEWVAEIRHKANDHAIFYDESVKGRFTISRDDSKSI 5F10.1H6 VH.pro
41 PEKGLEWVAEIRNKANNHARHYAESVKGRFTISRDDSKSS 7B4.1E11 VH.pro

CDR H3

VYLQMNSLRPEDTGIYYCTS PFAY-----WGQGTLVTVSA 主要

(序列辨識碼編號:30)



81 VYLQMNSLRPEDTGIYYCTS PFAY-----WGQGTLVTVSA 12F4.1H7 VH.pro

(序列辨識碼編號:32)

81 VYLQMNSLRAEDTGIYYCTS PFAY-----WGQGTLVTVSA 1G10.1C9 VH.pro

(序列辨識碼編號:33)

81 VYLQMNTLRPEDTGIYYCTS PFAY-----WGQGTLVTVSA 2D3.1D4 VH.pro

(序列辨識碼編號:34)

81 VYLQMNNLRPEDTGIYYCTS PFAY-----WGQGTLVTVSA 3A12.1D7 VH.pro

(序列辨識碼編號:35)

81 VYLQMNSLRPEDTGIYYCTS PFAY-----WGQGTLVTVSA 5F10.1H6 VH.pro

(序列辨識碼編號:36)

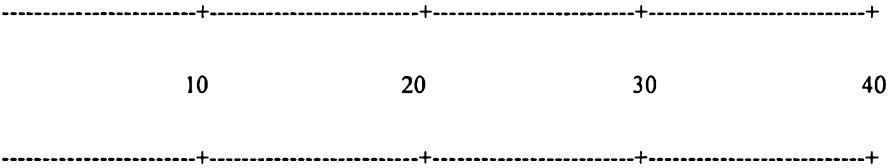
81 VYLQMNSLRAEDSGIYYCTRITYYYGSSYGICDV WGTGTTVTVSS 7B4.1E11 VH.pro

(序列辨識碼編號:37)

V_L 互補決定區排序

CDR L1

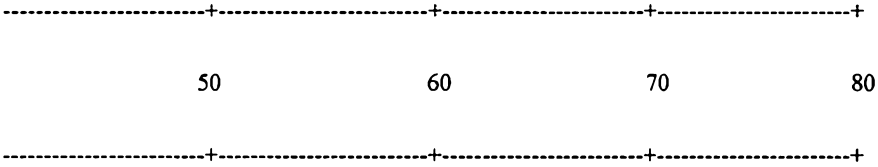
DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKP 主要



- 1 DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQNVGTAVVWFQQKP 2D3.1D4 VL.pro
- 1 DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKP 3A12.1D7 VL.pro
- 1 DIVMTQSQRFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKP 5F10.1H6 VL.pro
- 1 DIQMTQSPASL SASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQ 7B4.1E11 VL.pro
- 1 DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKP 12F4.1H7 VL.pro

CDR L2

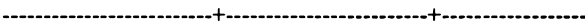
GQSPKLLIYSASNRXTGVPDRFTGSGSGTDFILTINNVQS 主要



- 41 GQSP KLL IYSASNRYTRVPDRFTGSGSGTDFLTISNVQS 2D3.1D4 VL.pro
- 41 GQSP KLL IYSASNRHTGVPDRFTGSGSGTDF ILTISNVQS 3A12.1D7 VL.pro
- 41 GQSP KLL IYSASTRYTGVPDRFTGGGSGTDFILTINNVQS 5F10.1H6 VL.pro
- 41 GKSPQLLV YNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQP 7B4.1E11 VL.pro
- 41 GQSP KLL IYSASNRHTGVPDRFTGSGSGTDFILTINNVQS 12F4.1H7 VL.pro

CDR L3

EDLADYFCQQYSSYPFTFGSGTKLEIKRAMajority (序列辨識碼編號:31)

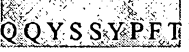


90 100

-----+-----+-----

81 EDLADYFC  FGSGTKLEIKRA 2D3.1D4 VL.pro (序列辨識碼編號:38)

81 EDLADYFC  FGSGTKLEIKRA 3A12.1D7 VL.pro (序列辨識碼編號:39)

81 EDLADYFC  FGSGTKLEIKRA 5F10.1H6 VL.pro (序列辨識碼編號:40)

81 EDFGSYSC  FGGGTKLEIKRA 7B4.1E11 VL.pro (序列辨識碼編號:41)

81 EDLADYFC  FGSGTKLEIKRA 12F4.1H7 VL.pro (序列辨識碼編號:42)

實例 4：人類骨關節炎軟骨移植

由膝更換手術獲得供者人類骨關節炎軟骨，由骨頭處理出軟骨並切為直徑 3 毫米之圓盤，隨機安置圓盤並培養於 96 皿之培養皿中，給予組織中內生性疾病因子以進行體外軟骨降解作用，以下述處理樣本：相配之對照組 IgG 同型、所選之抗 ADAMTS 5 抗體（名為 7B4.1E11 及 12F4.1H7）、一所選之抗 ADAMTS 4 抗體（名為 7E8.1E3），或一已知之蛋白聚醣酶/金屬蛋白酶抑制劑，以下顯示為 GSK571949，每一處理條件於個別供者培養皿八重複測試，於實驗過程多數點測量個別樣本之新抗原決定基 ARGSVIL（序列辨識碼編號：1）釋出之抑制作用。

如先前所述，蛋白聚醣酶對蛋白聚醣之切割作用典型發生於蛋白聚醣球內功能域中的保守區域，酶切割作用將產生一個被釋出片段，其含有一個具來自蛋白聚醣之胺-端胺基酸序列（ARGSVIL）的新抗原決定基，可使用一個專一性結合至該切割型式但不結合完整蛋白聚醣之單株抗體偵測及定量此切割之新抗原決定基，ADAMTS5 抗體及 ADAMTS5 抑制劑兩者比對

照組及 ADAMTS4 抗體更明顯顯示抑制 ARGSVIL 之釋出，ARGSVIL 釋出之抑制作用百分比的摘要顯示於圖 1，該結果說明：與小分子測定對照組化合物相較，ADAMTS5 專一性單株抗體可於 2-3 週評估週期中，以約 70% 速率抑制降解作用，這些結果與許多個別供者樣本一致。

實例 5：於人類骨關節炎（OA）軟骨移植之 ADAMTS5 抗體劑量反應

為所選之抗 ADAMTS5 抗體的劑量反應測試如例四所述之 ARGSVIL 釋出之抑制作用百分比（參看圖 2），鼠科動物抗體 7B4.1E11 被測試以如下劑量：1340 nM、670 nM、335 nM、81.25 nM，亦使用對照組蛋白聚糖酶/金屬蛋白酶抑制劑；於最高劑量之抗 ADAMTS5，ARGSVIL 釋出百分比為最低，且隨較低劑量之處理而下降，相配之同型對照組抗體處理劑量（未顯示）被用以測定 0% 抑制作用，而 GSK571949 之單一有效劑量被用以計算 100% 抑制作用，此單株抗體處理法證明劑量反應於 670 nM 之劑量顯現達到最大效果（圖 2），然而，應注意較多供者（n=22）出現於 670 nM 之劑量點，而其他劑量包括較少供者（n≤5）。

實例 6：內側半月軟骨去穩定化（DMM）之體內研究

為抗 ADAMTS5 抗體功效之評估，於使用內側半月軟骨去穩定化（Destabilization Medial Meniscus (DMM)）模型之小鼠引入骨關節炎（參看圖 3），顯示兩不同實驗，於內側半月軟骨去穩定化手術前三日，小鼠被投與 0.5 毫克/劑量之如下抗體之

一：抗 ADAMTS5 (7B4.1E11)、抗 ADAMTS5 (12F4.1H7)，或 IgG 同型，對照組群包括施以內側半月軟骨去穩定化手術之未處理小鼠、施以假手術之小鼠，及正常小鼠；劑量後六日，犧牲小鼠，並由不知情研究者進行組織病理研究，由其對每一小鼠膝關節評估給予關節評分；與 IgG1 同型對照組相較，抗 ADAMTS5 抗體顯示明顯較佳平均關節分數；此外，與未處理膝關節及 IgG 同型相較，假手術膝關節及正常膝關節具有明顯較佳平均關節分數。

實例 7：試管內及體內單株抗體貫穿軟骨

治療性抗體貫穿組織並到達疾病位置之能力對功效十分重要，雖然被分類為分泌性蛋白質，蛋白聚糖酶已被顯示優先位於軟骨基質中軟骨細胞之細胞周圍區域細胞，因此，為了治療性單株抗體到達蛋白聚糖酶目標，其可能需要穿透軟骨基質。

最初，使用具多專一性之單株抗體（包括所選之抗 ADAMTS5 單株抗體）於體外組織進行評估一單株抗體貫穿人類軟骨之能力，來自膝關節替換手術樣本之通過次骨(sub-chondral bone)跨越滑液膜表面的全層軟骨塞置於組織培養中一段限定持續時間，該組織培養存在對位於軟骨細胞表面之人類蛋白質具專一性之小鼠單株抗體，或非專一性同型對照組，於各別時間點末進行組織全層評估、切片，並以螢光異硫氰酸鹽 (Fluorescein isothiocyanate, FITC) 標記之抗小鼠的偵測抗體染色，以軟骨組織中軟骨細胞染色之深度及強度界定貫穿作用，不考慮目標特異性，觀察到單株抗體貫穿作用係一濃度及時間

依賴性之過程，主要源自軟骨之滑液膜表面，並取決於濃度在 3-4 日內進行至全層貫穿（未顯示），以同型對照組單株抗體處理之軟骨塞未發現染色（未顯示）。

使用近紅外（NIR）染料標記之單株抗體（包括對 ADAMTS4、ADAMTS5 及同型對照組之所選單株抗體）進行軟骨貫穿作用之體內評估，系統性（腹腔內）投與近紅外標記之單株抗體（0.5 毫克劑量）至六週前已接受手術導入骨關節炎（內側半月軟骨去穩定化）之小鼠，使用里可奧德賽紅外線影像掃描系統（Licor Odyssey system）於投與後多數時間點追蹤整個動物中單株抗體之生物性分布，投與單株抗體四日後，犧牲小鼠，並於奧德賽系統進行膝關節影像，為了於配備濾光鏡之顯微鏡及近紅外偵測之照相機的高解析度分析，之後處理並切片膝關節，系統性單株抗體投與後四日內，於抗 ADAMTS5 及抗 ADAMTS4 單株抗體可發現全層軟骨貫穿，而於同型對照組單株抗體未發現專一性染色（未顯示），於 ADAMTS5 及 ADAMTS4 專一性單株抗體發現特殊細胞周圍軟骨細胞染色（未顯示）。

實例 8：抗體擬人化-融合瘤變異區之選殖

由 7B4.1E11 及 12F4.1H7 融合瘤細胞提取全部核糖核酸，之後經由反轉錄聚合酶連鎖反應（RT-PCR）產生重及輕變異功能域之互補 DNA 序列，反轉錄聚合酶連鎖反應的前進引子係針對鼠科動物免疫球蛋白基因引導序列之退化引子的混合，而倒退引子係針對抗體固定區，於此例證，同型 IgG1 對 7B4.1E11

而 IgG2 對 12F4.1H7，根據瓊斯及賓迪格 (Jones and Bendig) 所述之策略設計引子 (Bio/Technology 9:88, 1991)，對兩變異區進行反轉錄聚合酶連鎖反應，以便日後正確變異區之核驗，選殖由反轉錄聚合酶連鎖反應產生之變異區產物 (萊富公司之 TA 選殖套組 (Invitrogen TA Cloning Kit)) 並獲得序列資料。

實例 9：抗體擬人化-嵌合體之選殖

經由包括供選殖入哺乳動物表現載體之限制酶位置及人類信號序列之重複寡核苷酸的組裝，重新 (de novo) 製備編碼嵌合抗體之 DNA 表現構築體，為選殖入含有人類 $\gamma 1$ 固定區之哺乳動物表現載體，引入 *HindIII* 及 *SpeI* 限制酶位置，以架構包含信號序列 (序列辨識碼編號：45) 之 V_H 功能域，為選殖入含有人類卡帕 (kappa) 固定區之哺乳動物表現載體，引入 *HindIII* 及 *BsiWI* 限制酶位置，以架構包含信號序列 (序列辨識碼編號：45) 之 V_L 功能域。

實例 10：抗體擬人化-擬人化變異體之選殖

經由包括供選殖入哺乳動物表現載體之限制酶位置及人類信號序列之重複寡核苷酸的組裝，重新製備編碼擬人化抗體變異體之 DNA 表現構築體，為選殖入含有人類 $\gamma 1$ 固定區之哺乳動物表現載體，引入 *HindIII* 及 *SpeI* 限制酶位置，以架構包含信號序列 (序列辨識碼編號：45) 之 V_H 功能域，為選殖入含有人類卡帕固定區之哺乳動物表現載體，引入 *HindIII* 及 *BsiWI* 限制酶位置，以架構包含信號序列 (序列辨識碼編號：45) 之 V_L 功

能域。

表 4：抗體變異體

抗體辨識號	替代名稱	說明	核苷酸序列之序 列辨識碼編號	胺基酸序列之 序列辨識碼編號
BPC1622	7B4 嵌合體	7B4 嵌合性重鏈	67	68
		7B4 嵌合性輕鏈	69	70
BPC1623	12F4 嵌合體	12F4 嵌合性重鏈	71	72
		12F4 嵌合性輕鏈	73	74
BPC1634	7B4 H0L0	7B4 H0 重鏈	83	84
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1635	7B4 H1L0	7B4 H1 重鏈	85	86
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1636	7B4 H2L0	7B4 H2 重鏈	87	88
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1637	7B4 H3L0	7B4 H3 重鏈	89	90
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1638	7B4 H4L0	7B4 H4 重鏈	91	92
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1639	7B4 H5L0	7B4 H5 重鏈	93	94
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1640	7B4 H6L0	7B4 H6 重鏈	95	96
		7B4 L0 輕鏈	97	98
BPC1641	7B4 H0L1	7B4 H0 重鏈	83	84
		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1642	7B4 H1L1	7B4 H1 重鏈	85	86
		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1643	7B4 H2L1	7B4 H2 重鏈	87	88
		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1644	7B4 H3L1	7B4 H3 重鏈	89	90
		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1645	7B4 H4L1	7B4 H4 重鏈	91	92
		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1646	7B4 H5L1	7B4 H5 重鏈	93	94

		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1647	7B4 H6L1	7B4 H6 重鏈	95	96
		7B4 L1 輕鏈	99	100
BPC1648	7B4 H0L2	7B4 H0 重鏈	83	84
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1649	7B4 H1L2	7B4 H1 重鏈	85	86
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1650	7B4 H2L2	7B4 H2 重鏈	87	88
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1651	7B4 H3L2	7B4 H3 重鏈	89	90
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1652	7B4 H4L2	7B4 H4 重鏈	91	92
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1653	7B4 H5L2	7B4 H5 重鏈	93	94
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1654	7B4 H6L2	7B4 H6 重鏈	95	96
		7B4 L2 輕鏈	101	102
BPC1655	12F4 H0L0	12F4 H0 重鏈	103	104
		12F4 L0 輕鏈	113	114
BPC1656	12F4 H1L0	12F4 H1 重鏈	105	106
		12F4 L0 輕鏈	113	114
BPC1657	12F4 H2L0	12F4 H2 重鏈	107	108
		12F4 L0 輕鏈	113	114
BPC1658	12F4 H3L0	12F4 H3 重鏈	109	110
		12F4 L0 輕鏈	113	114
BPC1659	12F4 H4L0	12F4 H4 重鏈	111	112
		12F4 L0 輕鏈	113	114

實例 11：抗體擬人化-重組抗體之表現（包括抗體定量）

將分別編碼重及輕鏈之表現質體過渡性共同轉染至 HEK 293 6E 細胞，並小規模表現以產生抗體，亦表現 7B4 及 12F4 嵌合抗體之重及輕鏈，以及一不相關之對照組抗體；以酵素免疫測定法定量抗體，酵素免疫測定盤被包覆以 1 微克/毫升之抗人

類 IgG (Sigma I3382)，並以阻斷溶液 (4% 牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 於托立斯 (Tris) 緩衝鹽水中) 阻斷，加入多種稀釋之該組織培養上清液，並於室溫下培養該盤一小時，亦加入一個已知之標準化抗體的稀釋液；以 TBST 緩衝液清洗該盤，且經由在阻斷溶液中加入千分之一稀釋的過氧化酶標記之抗人類卡帕輕鏈抗體 (Sigma A7164) 以偵測結合，於 TBST 緩衝液清洗前，於室溫下培養該盤一小時；經由加入鄰位苯二胺 (Ortho-Phenylenediamine, OPD) 受質 (Sigma P9187) 使該盤顯影，而經由加入 2 莫耳 H_2SO_4 停止顏色顯影；於 490 nm 測量吸光度，並使用已知之標準化稀釋的資料畫出標準化曲線，該標準化曲線被用以估計組織培養上清液中抗體之濃度。

實例 12：ADAMTS5 之結合性酵素免疫測定法

進行結合性酵素免疫測定法以測試細胞培養上清液中所表現之抗體對重組 ADAMTS5 之結合性，酵素免疫測定盤被包覆以 0.2 微克/毫升之重組人類 ADAMTS5，並以阻斷溶液 (4% 牛血清白蛋白於托立斯緩衝鹽水中) 阻斷，加入多種稀釋之該組織培養上清液，並於 TBST 緩衝液清洗前，於室溫下培養該盤一小時；經由在阻斷溶液中加入千分之一稀釋的過氧化酶標記之抗人類卡帕輕鏈抗體 (Sigma A7164) 以偵測結合，於 TBST 緩衝液清洗前，於室溫下培養該盤一小時；經由加入鄰位苯二胺受質 (Sigma P9187) 使該盤顯影，而經由加入 2 莫耳 H_2SO_4 停止顏色顯影；以盤讀值器於 490 nm 測量吸光度，並對濃度畫出平均吸光度，圖 6-9 顯示該擬人化抗 ADAMTS5 抗體對重組

抗原之結合。

實例 13：流動式生物感測系統 (BIAcore)

抗人類 IgG (Biacore™, BR-1008-39) 經由初級胺聯結被固定於一個 CM5 晶片上，此表面則被用以捕捉擬人化抗體，ADAMTS5 (研發系統 2198-AD) 之後以單一濃度 64 nM 通過該被捕捉之抗體，使用 100 mM 磷酸，之後再 3 M MgCl₂ 以進行再生利用，以緩衝液注射 (亦即 0 奈莫耳) 雙重印證該結合曲線，該數據符合使用 1:1 模式之 T100 分析軟體，於攝氏 25 度進行運行，使用 HBS-EP 為運行緩衝液，獲得之數據顯示於表五，除非指定，所有抗體捕捉自組織培養上清液。

表 5：人類 ADAMTS5 之結合動力學

Sample	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
BPC1623 (purified)	6.463E+05	4.700E-05	0.07273
BPC1622 (purified)	8.723E+05	1.056E-03	1.211
BPC1622	1.159E+06	1.305E-03	1.125
BPC1623	6.234E+05	4.823E-05	0.07737
BPC1634	5.538E+05	4.811E-04	0.8687
BPC1635	7.041E+05	8.258E-04	1.173
BPC1636	1.073E+06	8.963E-04	0.8357
BPC1637	1.119E+06	9.625E-04	0.8604
BPC1638	8.749E+05	8.309E-04	0.9497
BPC1639	9.271E+05	8.937E-04	0.9639
BPC1640	7.870E+05	8.492E-04	1.079
BPC1641	7.144E+05	9.453E-04	1.323
BPC1642	8.874E+05	1.210E-03	1.364
BPC1643	1.362E+06	1.434E-03	1.053
BPC1644	1.491E+06	1.572E-03	1.054
BPC1645	1.119E+06	1.159E-03	1.036
BPC1646	1.788E+06	1.843E-03	1.031
BPC1647	1.485E+06	1.453E-03	0.9784
BPC1648	7.875E+05	9.512E-04	1.208
BPC1649	1.023E+06	1.297E-03	1.267
BPC1650	3.140E+06	3.427E-03	1.091
BPC1651	2.653E+06	3.150E-03	1.188
BPC1652	1.963E+06	2.122E-03	1.081
BPC1653	2.236E+06	2.597E-03	1.161
BPC1654	1.040E+06	1.137E-03	1.094
BPC1655	no	binding	seen
BPC1656	6.327E+05	3.950E-04	0.6243
BPC1657	5.850E+05	7.540E-05	0.1289
BPC1658	4.483E+05	1.398E-04	0.3119
BPC1659	4.894E+05	4.147E-05	0.08475

實例 14：鼠科動物、嵌合性及擬人化 ADAMTS5 單株抗體之比較親和性

對單株抗體於兩格式評估親和性（抗原於感測器－八位元組 QK，而抗體於感測器－流動式生物感測系統）（表六），歸因於體內酶之自然發生細胞相關的形式，應代表細胞目標之八位元組 QK 的關聯性係有關於 ADAMTS5，然而，由於亦可發現 ADAMTS5 於分泌形式，我們亦在使用流動式生物感測系統之感測器格式評估一抗體之親和性，介於八位元組及流動式生物感測系統分析法所發現之差異可代表格式偏差（亦即抗原於感測

器八位元組 QK，而抗體於感測器流動式生物感測系統)，以及介於系統之技術性差異；然而，當運行於相同格式，該系統於對這些單株抗體之整體 KD 方面非常相似，亦發現於 K_d 及 K_a 之差異性，似乎歸因於儀器設計差異。

當於八位元組 QK 之抗原下降格式測量時，該擬人化 CS 單株抗體（12F4 H4L0）呈現 38.3 pM 之整體親和性（KD），於流動式生物感測系統之單株抗體下降格式，該 12F4 H4L0 單株抗體表示 85 pM 之整體親和性，顯示為參考值之 7B4 H0L0 分別於八位元組 QK 及流動式生物感測系統呈現 205 及 869 pM 之整體親和性，於此顯示對各別單株抗體之鼠科動物及嵌合形式之親和性值為參考，以說明擬人化作用後仍保留親和性。

表 6：鼠科動物、嵌合性及擬人化 ADAMTS5 單株抗體之比較親和性

mAb	Affinity (Biacore) mAb Down no Avidity			Affinity (Octet QK) Antigen Down incl Avidity		
	K_a	K_d	KD	K_a	K_d	KD
Murine 12F4.1H7	1.56E+06	1.04E-04	0.067nM	6.99E+04	2.49E-06	0.0356nM
Chimeric 12F4.1H7	1.56E+06	7.86E-05	0.051nM	6.85E+04	2.96E-06	0.0431nM
Humanized 12F4.1H7 H4L0	4.89E+05	4.15E-05	0.085nM	7.54E+04	2.88E-06	0.0383nM
Murine 7B4.1E11	4.81E+06	2.32E-03	0.483nM	9.25E+04	2.59E-05	0.280nM
Chimeric 7B4.1E11	2.43E+06	1.14E-03	0.473nM	1.00E+05	2.61E-05	0.260nM
Humanized 7B4.1E11 H0L0	5.54E+05	4.81E-04	0.869nM	1.06E+05	2.16E-05	0.205nM

實例 15：人類退化性關節炎軟骨移植實驗之擬人化 12F4 H4L0 劑量範圍

對適當 Fc 有缺陷同型及其他正及負對照組，並對照單一劑量之親本鼠科動物 12F4.1H7 形式，於此系統中評估擬人化之 12F4 H4L0 Fc 有缺陷單株抗體，於此研究中個別評估多位供者（n=4），並彙集結果以對退化性關節炎患者群體形成一平均抑

制作用評分，使用單一濃度之 GSK571949 (2 μ M) 為測定對照組以制定最大抑制層次，該結果說明當與不相關之擬人化同型對照組單株抗體相較 (圖 4c)，一明顯 12F4 H4L0 劑量反應與一最大反應可達到最高劑量 (1333 nM)，於該最高劑量 (約 200 微克/毫升) 達成有關 GSK571949 之 ARGS 新抗原決定基的近乎完全抑制作用，此外，於這些供者中證實對 12F4H4L0 之抑制作用層次較 12F4.1H7 高，推測擬人化作用後仍保留效能；雖然對擬人化形式之單株抗體的效能層次較高，是否此為真實增加或歸因於單株抗體製備之差異仍未明，應注意的是，於不同實驗與額外退化性關節炎供者所觀察之單株抗體 12F4.1H7 形式的效能層次較此處所觀察之效能層次高 (圖 10)，考慮此系統對人類疾病及所觀察效能的相關性，此數據強烈支持本研究及這些單株抗體之有效性。

實例 16：人類退化性關節炎軟骨移植治療性脈衝追蹤實驗 (pulse chase experiment)

本實驗設計如實例 15，可是以單株抗體或化合物五日持續時間處理使系統飽和後，移除處理物並以無處理物之新鮮培養基替換，該測定法持續四週，定期抽樣培養基以供隨後軟骨降解標記之評估，每次抽樣後，以相同體積之新鮮培養基替補抽出之樣本，設計此格式以解決療效之效力及持續時間，並間接說明組織中 ADAMTS5 之更替率，由使用四位不同人類退化性關節炎供者之相同實驗彙集所顯示之結果 (圖 11)，這些結果提供於人類退化性關節炎軟骨，甚至於更高疾病狀態 (亦即於關

節替換期) 中 ADAMTS5 單株抗體反應延長期的證據，此外，這些結果提供於疾病組織中 ADAMTS5 低更替率之證據。

實例 17：Fc 有缺陷擬人化抗體

編碼擬人化 12F4 H4 V_H 功能域之基因被選殖入已修飾之人類伽瑪 (gamma) 1 固定區, IgG1m(AA)，該 IgG1m(AA)固定區包含兩個於 CH2 功能域中 L235 及 G237 位置 (歐盟索引號 (EU index numbering)) 之丙胺酸取代，這些突變致使造成之抗體無法結合必須的 Fc 受體或補體成分 C1q，因此使其誘發抗體依賴細胞媒介細胞毒性 (ADCC) 或補體依賴細胞毒性 (CDC) 之能力缺失。

表 7

			DNA 序列	胺基酸序列
BPC1659	12F4 H4L0 IgG1m(AA)	12F4 H4 重鏈	159	158
		12F4 L0 輕鏈	113	114

於 HEK 細胞表現編碼抗體 BPC1623 (12F4 嵌合體)、BPC1659 (12F4 H4L0 IgG1wt) 及 BPC1661 (12F4 H4L0 IgG1m(AA)) 之重及輕鏈的表現質體，以蛋白質 A 親和性層析法純化抗體，並以分光光度測定法定量。

進行結合性酵素免疫測定法以比較純化抗體對 ADAMTS5 之結合性，包括 IgG1wt 同型及 Fc 有缺陷抗體的無關抗體為負對照組，簡言之，酵素免疫測定盤被包覆以 0.2 微克/毫升之重



組人類 ADAMTS5，並以阻斷溶液（4%牛血清白蛋白於托立斯緩衝鹽水中）阻斷，加入多種濃度之純化抗體，並於 TBST 緩衝液（托立斯緩衝鹽水+0.05%聚山梨醇酯 20（Tween 20））清洗前，於室溫下培養該盤一小時；經由在阻斷溶液中加入千分之一稀釋的過氧化酶標記之抗人類卡帕輕鏈抗體（Sigma A7164）以偵測結合，於 TBST 緩衝液清洗前，於室溫下培養該盤一小時；經由加入鄰位苯二胺受質（Sigma P9187）使該盤顯影，而經由加入 2 莫耳 H_2SO_4 停止顏色顯影；以盤讀值器於 490 nm 測量吸光度，並對濃度畫出平均吸光度，圖 12 顯示該純化之抗 ADAMTS5 抗體對重組抗原之結合。

實例 18：Fc 有缺陷抗體之流動式生物感測系統分析

蛋白質 A 經由初級胺聯結被固定於一個 CM5 生物感測器晶片上，此表面被用以捕捉 Fc 有缺陷之抗 ADAMTS5 抗體，12F4 H4L0 IgG1m(AA) (BPC1661) (CHO 及 HEK 表現之材料)，重組人類 ADAMTS5 (研發系統 2198-AD) 以 64nM、16nM、4nM、1nM、0.25nM 及 0.0625nM，與用以雙重印證結合曲線之緩衝液注射（亦即 0nM）作為分析劑；該捕捉表面之再生利用（亦即被捕捉抗體之移除）係使用 50mM 氫氧化鈉，運行緩衝液係 HBS-EP，於攝氏 25 度在流動式生物感測系統 T100 進行運行，該數據符合內建於機器分析軟體之 1:1 模式，結果顯示不同細胞株產生之材料在結合親和性方面並無差異。

結果

構築體	ka	kd	KD (nM)
12F4 H4L0 IgG1m(AA) (HEK 表現)	9.43E+05	6.98E-05	0.074
12F4 H4L0 IgG1m(AA) (CHO 表現)	8.30E+05	5.85E-05	0.070

實例 19：抗原-抗體交互作用之晶體結構模型-抗原決定基及 MOA 之本質

對 ADAMTS5 及 ADAMTS5 單株抗體 12F4.1H7 使用不同結晶結構之電腦模擬“最符合”結構，暗示同時抗體/抗原交互作用介於 ADAMTS5 之催化及去整合素兩者功能域間，該 ADAM 及 ADAMTS 蛋白酶之催化及去整合素功能域被一個於功能域間給予柔韌性之鉸合區所分隔，其中該功能域可作為調節功能或允許受質定位催化位置，發現在此跨越抗原決定基之功能域的高親和性單株抗體之結合很可能一起“鎖住”ADAMTS5 之催化及去整合素功能域，因而中和酶的活性，圖 12 顯示介於 ADAMTS5 及 12F4.1H7 單株抗體之交互作用的預測胺基酸位置。

序列說明	序列辨識 (序列辨識碼編號)	
	胺基酸序列	DNA序列
信號肽序列	46	45
7B4 小鼠變異重鏈	48	47
7B4 小鼠變異輕鏈	50	49
12F4 小鼠變異重鏈	52	51
12F4 小鼠變異輕鏈	54	53
7B4 CDRH1	55	
7B4 CDRH2	56	
7B4 CDRH3	57	
7B4 CDRL1	58	
7B4 CDRL2	59	

7B4 CDRL3	60	
12F4 CDRH1	61	
12F4 CDRH2	62	
12F4 CDRH3	63	
12F4 CDRL1	64	
12F4 CDRL2	65	
12F4 CDRL3	66	
7B4 嵌合體重鏈	68	67
7B4 嵌合體輕鏈	70	69
12F4 嵌合體重鏈	72	71
12F4 嵌合體輕鏈	74	73
7B4 嵌合體重鏈變異區	76	75
7B4 嵌合體輕鏈變異區	78	77
12F4 嵌合體重鏈變異區	80	79
12F4 嵌合體輕鏈變異區	82	81
7B4 H0 重鏈	84	83
7B4 H1 重鏈	86	85
7B4 H2 重鏈	88	87
7B4 H3 重鏈	90	89
7B4 H4 重鏈	92	91
7B4 H5 重鏈	94	93
7B4 H6 重鏈	96	95
7B4 L0 輕鏈	98	97
7B4 L1 輕鏈	100	99
7B4 L2 輕鏈	102	101
12F4 H0 重鏈	104	103
12F4 H1 重鏈	106	105
12F4 H2 重鏈	108	107
12F4 H3 重鏈	110	109
12F4 H4 重鏈	112	111
12F4 L0 輕鏈	114	113
7B4 H0 重鏈變異區	116	115
7B4 H1 重鏈變異區	118	117
7B4 H2 重鏈變異區	120	119
7B4 H3 重鏈變異區	122	121
7B4 H4 重鏈變異區	124	123
7B4 H5 重鏈變異區	126	125

7B4 H6 重鏈變異區	128	127
7B4 L0 輕鏈變異區	130	129
7B4 L1 輕鏈變異區	132	131
7B4 L2 輕鏈變異區	134	133
12F4 H0 重鏈變異區	136	135
12F4 H1 重鏈變異區	138	137
12F4 H2 重鏈變異區	140	139
12F4 H3 重鏈變異區	142	141
12F4 H4 重鏈變異區	144	143
12F4 L0 輕鏈變異區	146	145

【圖式簡單說明】

圖 1：於試管內 ADAMTS5 單株抗體之 ARGSVIL（序列辨識碼編號：1）新抗原決定基之生成的抑制作用。

圖 2：於試管內對 7B4.1E11 鼠科動物單株抗體之 ARGSVIL（序列辨識碼編號：1）新抗原決定基之生成的濃度依賴抑制作用。

圖 3：小鼠處以所選之 ADAMTS5 抗體對在體外之對照組的平均總關節評分。

圖 4：人類 ADAMTS5 之胺基酸序列(序列辨識碼編號:43)。

圖 5：人類 ADAMTS4 之胺基酸序列(序列辨識碼編號:44)。

圖 6：擬人化抗 ADAMTS5 抗體對重組抗原之結合。

圖 7：擬人化抗 ADAMTS5 抗體對重組抗原之結合。

圖 8：擬人化抗 ADAMTS5 抗體對重組抗原之結合。

圖 9：擬人化抗 ADAMTS5 抗體對重組抗原之結合。

圖 10：ADAMTS5 活性之抑制作用百分比。

圖 11：ADAMTS5 活性之抑制作用百分比。

圖 12：已純化抗 ADAMTS5 抗體對重組抗原之結合。

圖 13：結構模型預測抗原/抗體交互作用位置。

【主要元件符號說明】

無

序列表

序列辨識碼編號：1

ARGSVIL

序列辨識碼編號：2

DAWMD

序列辨識碼編號：3

EIRHKANDHAIFYXESVKG

序列辨識碼編號：4

TYYYGSSYGYCDV

序列辨識碼編號：5

PFAY

序列辨識碼編號：6

KASQSVGTTIV

序列辨識碼編號：7;

RTSENIYSYLA

序列辨識碼編號：8

NAKTLAE

序列辨識碼編號：9

SASNRXT

序列辨識碼編號：10

QQYSSYPFT

序列辨識碼編號：11

QHHYGTPWT

序列辨識碼編號：12

EIRHKANDHAIFYAESVKG

201114436

序列辨識碼編號: 13

EIRNKANNHARHYAESVKG

序列辨識碼編號: 14

EIRHKANDYAIFYDESVKG

序列辨識碼編號: 15

EIRHKANDHAIFYDESVKG

序列辨識碼編號: 16

DIRNTANNHATFYAESVKG

序列辨識碼編號: 17

EIRHKANDHAIFYDESVKG

序列辨識碼編號: 18

TYYYGSSYGYCDV

序列辨識碼編號: 19

KASQSVGTTIV

序列辨識碼編號: 20

RTSENIYSYLA

序列辨識碼編號: 21

KASQNVGTAVV

序列辨識碼編號: 22

NAKTLAE

序列辨識碼編號: 23

SASNRHT

序列辨識碼編號: 24

SASTRYT

序列辨識碼編號: 25

SASNRYT

序列辨識碼編號: 26

QQYSSYPFT

序列辨識碼編號: 27

QHHYGTPWT

序列辨識碼編號: 28

QQYVNYPFT

序列辨識碼編號: 29

QQYTSYPFT

主要序列辨識碼編號: 30

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDH
AIFYXESVKGRFTISRDDSKSIVYLMNSLRPEDTGIYYCTSPFAY-----WGQGLVT
VSA

主要序列辨識碼編號: 31

DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYSASNRXTGVPDR
FTGSGSGTDFILTINNVQSEDLADYFCQQYSSYPFTFGSGTKLEIKRA

12F4.1H7VH.pro 序列辨識碼編號: 32

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCTASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDHA
IFYDES VKGRFTISRDDSKNIVYLMNSLRPEDTGIYYCTSPFAY-----WGQGLVTVS
A

1G10.1C9VH.pro 序列辨識碼編號: 33

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFNFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDH
AIFYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLMNSLRAEDTGIYYCTSPFAY-----WGQGLVT
VSA

2D3.1D4VH.pro 序列辨識碼編號: 34

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGITFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVADIRNTANNHA
TFYAESVKGRFTISRDDSKSTVYLMNTLRPEDTGIYYCTSPFAY-----WGQGLVTV
SA

3A12.1D7VH.pro 序列辨識碼編號:35

EVKFEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFIFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDYA
IFYDESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNNLRPEDTGIYYCTSPFAY-----WGQGTLVTVS
A

5F10.1H6VH.pro 序列辨識碼編號:36

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDH
AIFYDESVKGRFTISRDDSKSIVYLQMNSLRPEDTGIYYCTSPFAY-----WGQGTLVTV
SA

7B4.1E11VH.pro 序列辨識碼編號:37

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTSSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRNKANNH
ARHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDSGIYYCTRITYYYGSSYGYCDVWGTGT
TVTVSS

2D3.1D4VL.pro 序列辨識碼編號:38

DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAVVWFQQKPGQSPKLLIYSASNRYTRVPD
RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYVNYPFTFGSGTKLEIKRA

3A12.1D7VL.pro 序列辨識碼編號:39

DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYSASNRHTGVPDR
FTGSGSGTDFILTISNVQSEDLADYFCQQYSSYPFTFGSGTKLEIKRA

5F10.1H6VL.pro 序列辨識碼編號:40

DIVMTQSQRFMSTTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYASSTRYTGPDR
FTGGSGTDFILTINNVSQSEDLADYFCQQYSSYPFTFGSGTKLEIKRA

7B4.1E11VL.pro 序列辨識碼編號:41

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQKGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSR
FSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYSCQHHYGTPWTFGGGKLEIKRA

12F4.1H7VL.pro 序列辨識碼編號:42

DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYSASNRHTGVPDR
FTGSGSGTDFILTINNVSQSEDLADYFCQQYTSYPFTFGSGTKLEIKRA

序列辨識碼編號:43

MLLGWASLLLCAFRLPLAAVGAATPAQDKAGQPPTAAAAAQPR
 RRQGEVQERAEPGHPHPLAQRRRSKGLVQNIDQLYSGGGKVGYLVEYAGGRRFLDL
 ERDGSVGIAGFVPAGGGTSAPWRHRSHCFYRGTVDGSPRSLAVFDLCGGLDGFFAVKH
 ARYTLKPLLGRPWAEKEGRVYGDGSARILHVYTRREGFSFEALPPRASCETPASTPEA
 HEHAPAHSNPSGRAALASQLLDQSALSPAGGSGPQTWWRRRRRSISRARQVELLLVAD
 ASMARLYGRGLQHYLLTLASIANRLYSHASIENHIRLAVVKVVLGDKDKSLEVSKNA
 ATTLKNFCKWQHQNQLGDDHEEHYDAAILFTREDLCGHHSCDTLGMADVGTICSPER
 SCAVIEDDGLHAAFTVAHEIGHLLGLSHDDSKFCEETFGSTEDKRLMSSILTSIDASK
 PWSKCTSATITEFLDDGHGNCLLDLPRKQILGPEELPGQTYDATQQCNLTFGPEYSVC
 PGMDVCARLWCAVVRQGQMVCLTKKLPAVEGTPCGKGRICLQGKCVDKTKKKYYSTSS
 HGNWGSWGSWGQCSRSCGGGVQFAYRHCCNPAPRNNGRYCTGKRAIYRSCSLMPCPPN
 GKSFREHQCEAKNGYQSDAKGVKTFVEWVPKYAGVLPADVCKLTCRAKGTGYVVFSP
 KVTGTECRLYSNSVCVRGKCVRTGCDGIIGSKLQYDKCGVCGGDNSSCTKIVGTFNK
 KSKGYTDVVRIPGATHIKVRQFKAKDQTRFTAYLALKKKNGEYLYNGKYMISTSETI
 IDINGTVMNYSWGSWRDDFLHGMGYSATKEILVQILATDPTKPLDVRYSFFVPPKST
 PKVNSVTSHGSNKVGSHTSQPQWVTGPWLACSRCTDGTWHTRTVQCQDGNRKLAKGCP
 LSQRPSAFKQCLLKKC

序列辨識碼編號:44

MSQTGSHPGR GLAGRWLWGA QPCLLLPIVP LSWLVWLLLL LLASLLPSAR LASPLPREEE
 IVFPEKLNKS VLPGSGAPAR LLCRLQAFGE TLLLELEQDS GVQVEGLTVQ YLGQAPELLG
 GAEPGTYLTG TINGDPESVA SLHWDGGALL GVLQYRGAEHLHLQPLEGGTP
 NSAGGPGAHI
 LRRKSPASGQ GPMC NVKAPL GSPSPRPRRA KRFASLSRFV ETLVVADDKM
 AAFHGAGLKR
 YLLTVMAAAA KAFKHPSIRN PVSLVVTRLV ILGSGEEGPQ VGPSAAQTLR
 SFCAWQRGLN
 TPEDSGPDHF DTAILFTRQD LCGVSTCDTL GMADVGTVC DPARSCAIVED
 DGLQSAFTAA
 HELGHVFNML HDNSKPCISL NGPLSTSRHV MAPVMAHVDP EEPWSPCSAR
 FITDFLDNGY
 GHCLLDKPEA PLHLPVTFPG KDYDADRQCQ LTFGPDSRHC PQLPPPCAAL
 WCSGHLNGHA
 MCQTKHSPWA DGTPCGPAQA CMGGRCCLHMD QLQDFNIPQA GGWGPWGPWG
 DCSRTC GGGV
 QFSSRDCTRP VPRNGGKYCE GRRTRFRSCN TEDCPTGSAL TFREEQCAAY NHRTDLFKSF
 PGPMDWVPRY TGVAPQDQCK LTCQARALGY YYVLEPRVVD GTPCSPDSSS

VCVQGRCIHA

GCDRIIGSKK KFDKCMVCGG DSGGCSKQSG SFRKFRYGYN NVVTIPAGAT

HILVRQQGNP

GHRSIYLALK LPDGSYALNG EYTLMPSPD VVLPGAVSLR YSGATAASET LSGHGPLAQP

LTLQVLVAGN PQDTRLRYSF FVPRPTPSTP RPTPQDWLHR RAQILEILRR RPWAGRK

序列辨識碼編號：45－

ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGACACAGC

序列辨識碼編號：46－

MGWSCIILFLVATATGVHS

序列辨識碼編號：47－

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
TCTCTTGCTGCTGCCTCTGGATTCACTTCTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGT
CTCCAGAAAAGGGGCTTGAGTGGGTGCTGAAATTAGAAACAAAGCTAATAATCATGCA
AGACACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTCACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG
TAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAAGACTCTGGCATTATTACTGTAC
CAGGACGTATTATTACGGTAGCAGCTACGGATACTGCGATGTCTGGGGCACAGGGACCA
CGGTCACCGTCTCCTCA

序列辨識碼編號：48－

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTSSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDSGIYYCTRTRYYYGSSYGYCDVWGTGTT
VTVSS

序列辨識碼編號：49

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAACTGTCACC
ATCACATGTGCAACAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAG
GGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTAGCAGAAGGTGTGCCATC
AAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTGCAG
CCTGAAGATTTTGGGAGTTATTCCTGTCAACATCATTATGGTACTCCGTGGACGTTCCGT
GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA CGGGCT

序列辨識碼編號：50

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQKGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYSCQHHYGPWTFGGGKLEIKRA

序列辨識碼編號：51

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
TCTCCTGTACTGCCTCCGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGT
CTCCAGAGAAGGGACTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGACACAAAGCTAATGATCATGCA
ATATTTTATGATGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTCAACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAAT
ATTGTCTATCTGCAAATGAACAGTTTAAGACCTGAGGACACCGGCATTTATTATTGTACC
AGTCCTTTTGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

序列辨識碼編號：52

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCTASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDDSKNIVYLQMNSLRPEDTGIYYCTSPFAYWGQGLVTVSA

序列辨識碼編號：53

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCGTAACAGTGGGAGACAGGGTCAG
CATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGAACTACTATAGTCTGGTATCAACAGAAAC
CAGGACAATCTCCTAAATTACTGATTTACTCTGCATCCAATCGGCACACTGGGGTCCCTG
ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAATTCTCACCATTAACAATGTGCAGT
CTGAGGACCTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAATATACCTCCTATCCATTCACGTTCCGGCTC
GGGGACAAAGTTGGAGATAAAA CGGGCT

序列辨識碼編號：54

DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYSASNRHTGVPDR
FTGSGSGTDFILTIINVQSEDLADYFCQQYTSYPFTFGSGTKLEIKRA

序列辨識碼編號：55

DAWMD

201114436

序列辨識碼編號: 56

EIRNKANNHARHYAESVKG

序列辨識碼編號: 57

TYYYGSSYGYCDV

序列辨識碼編號: 58

RTSENIYSYLA

序列辨識碼編號: 59

NAKTLAE

序列辨識碼編號: 60

QHHYGTPWT

序列辨識碼編號: 61

DAWMD

序列辨識碼編號: 62

EIRHKANDHAIFYDESVKG

序列辨識碼編號: 63

PFAY

序列辨識碼編號: 64

KASQSVGTTIV

201114436

序列辨識碼編號：65

SASNRHT

序列辨識碼編號：66

QQYTSYPFT

序列辨識碼編號：67

GAGGTGAAGCTGGAGGAATCAGGAGGCGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCATGAAA
CTG
AGCTGCGCTGCCTCTGGCTTCACCAGCTCTGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGAG
C
CCCGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACGACAGCAAGAGCT
CC
GTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCCGGGCCGAGGACAGCGGCATCTACTACTGCACCAG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGAACCGGCACACTAGT
G
ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCA
AG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CG
GTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
TG
CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
TG
GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AG
AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG
AG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGGACACCCTGATGAT
C
AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG
TG

AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG
 AG
 GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
 GG
 CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCG
 AG
 AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC
 CT
 AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT
 AC
 CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAG
 ACC
 ACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA
 C
 AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC
 AC
 AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：68

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSAASGFTSSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRNKANNHA
 RHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDSGIYYCTRITYYYGSSYGYCDVWGTGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：69

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGAGACCGTCA
 CC
 ATCACCTGCAGGACCAGCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCA
 G
 GGCAAGAGCCCCCAGCTGCTGGTGTACAACGCCAAAACCCTGGCCGAAGGCGTGCCCT
 CT
 AGGTTTCAGCGGAAGCGGAAGCGGCACCCAGTTCAGCCTCAAGATCAACTCCCTGCAGC

201114436

CC

GAGGACTTCGGCAGCTACAGCTGCCAGCACCCTACGGCACTCCCTGGACCTTTGGCG

GC

GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC

C

AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCT

AC

CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC

CAG

GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG

ACC

CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG

GC

CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

序列辨識碼編號：70

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQKGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRF

SGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYSCQHGYGTPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL

KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKIDSTYSLSSLTLSKAD

YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列辨識碼編號：71

GAGGTGAAACTGGAGGAAAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCCGGCGGCTCAATGAAG
CTG

AGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCTCTGACGCCTGGATGGACTGGGTGAGGCAGA

GC

CCCGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCTGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC

ATC

TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACGACAGCAAGAACA

TC

GTGTACCTCCAGATGAACAGCCTGAGGCCCGAGGATACCGGCATCTACTACTGCACCAG

C

CCCTTTGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGG

C

CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCC

TG

201114436

GGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG
CC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TG
AGCAGCGTGGTGAACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACG
TG
AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAC
AAG
ACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCT
G
TTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGT
G
GTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TG
GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGG
GTG
GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
AG
GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
AG
CCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
AG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
G
AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATG
GC
AGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACG
TG
TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCCTGAG
C
CTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號: 72

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCTASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDDSKNIVYLQMNSLRPEDTGIYYCTSPFAYWGQGLTVTVSSASTKGPS
VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK

DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：73

GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAATTCATGAGCGTGACCGTGGGCGACAGGGTGT
CC
ATCACTTGCAAGGCCAGCCAGAGCGTGGGCACCACTATCGTGTGGTACCAGCAGAAGC
CC
GGCCAGAGCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCAACAGGCACACCGGAGTGCCCCG
AC
AGGTTTACTGGCAGCGGCTCAGGCACCGACTTCATCCTGACCATCAACAACGTGCAGAG
C
GAGGACCTGGCCGATTACTTCTGCCAGCAGTACACCAGCTACCCCTTCACCTTCGGCTC
A
GGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
C
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT
AC
CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC
CAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG
ACC
CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG
GC
CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

序列辨識碼編號：74

DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYSASNRHTGVPDR
FTGSGSGTDFILTINNVSQEDLADYFCQQYTSYPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列辨識碼編號：75

GAGGTGAAGCTGGAGGAATCAGGAGGCGGACTGGTGCAGCCCCGGCGGCAGCATGAAA
CTGAGCTGCGCTGCCTCTGGCTTCACCAGCTCTGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCA
GAGCCCCGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCA
CGCCAGGCACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACGACAGC
AAGAGCTCCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTCCGGGCGGAGGACAGCGGCATCTACTA
CTGCACCAGGACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGAACCG
GCACACTAGTCACCGTGAGCAGC

序列辨識碼編號：76

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTSSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDSGIYYCTRITYYYGSSYGYCDVWGTGTL
VTVSS

序列辨識碼編號：77

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGAGACCGTCA
CCATCACCTGCAGGACCAGCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAG
CAGGGCAAGAGCCCCCAGCTGCTGGTGTACAACGCCAAAACCCTGGCCGAAGGCGTGC
CCTCTAGGTTTCAGCGGAAGCGGAAGCGGCACCCAGTTCAGCCTCAAGATCAACTCCCT
GCAGCCCGAGGACTTCGGCAGCTACAGCTGCCAGCACCCTACGGCACTCCCTGGACC
TTTGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACG

序列辨識碼編號：78

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYSYLAWYQQKQKGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYSCQHGYGTPWTFGGGKLEIKRT

序列辨識碼編號：79

GAGGTGAAACTGGAGGAAAGCGGCGGCGGACTGGTGCAGCCCCGGCGGCTCAATGAAG
CTGAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCTCTGACGCCTGGATGGACTGGGTGAGGCA
GAGCCCCGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCTGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCA
CGCCATCTTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCAGCAGGGACGACAGC
AAGAACATCGTGTACCTCCAGATGAACAGCCTGAGGCCCGAGGATACCGGCATCTACTA
CTGCACCAGCCCCTTTGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTCACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：80

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCTASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDDSKNIVYLQMNSLRPEDTGIYYCTSPFAYWGQGLTVTVSS

序列辨識碼編號：81

GACATCGTGATGACCCAGAGCCAGAAATTCATGAGCGTGACCGTGGGCGACAGGGTGT
CCATCACTTGCAAGGCCAGCCAGAGCGTGGGCACCACTATCGTGTGGTACCAGCAGAA
GCCCCGCCAGAGCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCAACAGGCACACCGGAGTG
CCCGACAGGTTTACTGGCAGCGGCTCAGGCACCGACTTCATCCTGACCATCAACAACGT
GCAGAGCGAGGACCTGGCCGATTACTTCTGCCAGCAGTACACCAGCTACCCCTTCACCT
TCGGCTCAGGGACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACG

序列辨識碼編號：82

DIVMTQSQKFMSVTVGDRVSITCKASQSVGTTIVWYQQKPGQSPKLLIYSASNRHTGVPDR
FTGSGSGTDFILTIINVQSEDLADYFCQQYTSYPFTFGSGTKLEIKRT

序列辨識碼編號：83

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
G
ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA
AG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CG
GTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG

201114436

TG

CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC

TG

GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AG

AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG

AG

CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT

C

AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG

TG

AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG

AG

GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT

GG

CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCG

AG

AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC

CT

AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT

AC

CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAG

ACC

ACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA

C

AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC

AC

AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號: 84

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYYYGSSYGYCDVWGQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

201114436

QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：85

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
G
ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA
AG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CG
GTGACCGTGTCTTGGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
TG
CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
TG
GGCACCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AG
AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG
AG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT
C
AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG
TG
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG
AG
GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
GG
CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCTATCG
AG

AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC
CT
AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT
AC
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAG
ACC
ACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA
C
AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC
AC
AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：86

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTYYYGSSYGYCDVWGQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：87

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
G
ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA

201114436

AG

AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC

CG

GTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG

TG

CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC

TG

GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AG

AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG

AG

CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCACAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT

C

AGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG

TG

AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG

AG

GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT

GG

CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCG

AG

AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC

CT

AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT

AC

CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG

ACC

ACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA

C

AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC

AC

AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：88

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANHA
RHYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYYYGSSYGYCDVWGQGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL

QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：89

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
G
ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCA
AG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CG
GTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
TG
CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
TG
GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AG
AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG
AG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT
C
AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG
TG
AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG
AG

201114436

GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
GG
CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCG
AG
AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC
CT
AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT
AC
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAG
ACC
ACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA
C
AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC
AC
AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：90

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTYYYGSSYGYCDVWGQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：91

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTACCATCAGCAGGGACGACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG

201114436

G

ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGGCACACTAGT

G

ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCA

AG

AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC

CG

GTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG

TG

CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC

TG

GGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA

AG

AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG

AG

CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT

C

AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG

TG

AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG

AG

GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT

GG

CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCG

AG

AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC

CT

AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT

AC

CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAG

ACC

ACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA

C

AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC

AC

AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：92

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
 RHYAESVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTYYYGSSYGYCDVWGQGTL
 VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
 GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
 NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：93

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
 CTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCA
 GGCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAAACCA
 CGCCAGGCACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTTACCATCAGCAGGGACAACGCC
 AAGAACAGCGTCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACT
 ACTGCACCCGGACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAG
 GGCACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCTGG
 CCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGG
 ACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGT
 GCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTG
 ACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGC
 CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACA
 CCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCC
 CCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGG
 TGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
 GGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTG
 GTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
 AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGG
 CCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAG
 AACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGA
 GTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGAC
 AGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGC
 AGGGCAACGTGTTTACGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAG
 AAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：94

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCTRYYGSSYGYCDVWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號: 95

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACGACGCCAAGAAC
AGC
GTCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
G
ACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCGTGGCCCCCAGCAGCA
AG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CG
GTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCG
TG
CTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCC
TG
GGCACCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA
AG
AAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCG
AG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCACAAGCCTAAGGACACCCTGATGAT
C

AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGG
 TG
 AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGG
 AG
 GAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT
 GG
 CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCG
 AG
 AAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCC
 CT
 AGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCT
 AC
 CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAACCTACAAG
 ACC
 ACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGA
 C
 AAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC
 AC
 AATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：96

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
 RHYAESVKGRFTISRDDAKNSVYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTYYYGSSYGYCDVWGQGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
 GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
 YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：97

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGA
 CC
 ATCACCTGCAGGACCTCCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
 C
 GGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAACGCCAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCA

201114436

GC

AGGTTCTCAGGCAGCGGCTCTGGGACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC

CC

GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCACTACGGAACCCCCTGGACCTTCGGCCA

G

GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC

C

AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCT

AC

CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC

CAG

GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG

ACC

CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG

GC

CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

序列辨識碼編號：98

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLAEGVPSRF

SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQHHYGTPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL

KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKAD

YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列辨識碼編號：99

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGA

CC

ATCACCTGCAGGACCTCCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC

C

GGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGGTGTACAACGCCAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCA

GC

AGGTTCTCAGGCAGCGGCTCTGGGACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC

CC

GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCACTACGGAACCCCCTGGACCTTCGGCCA

G

GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC

C

AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT
AC
CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC
CAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG
ACC
CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG
GC
CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

序列辨識碼編號：100

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHNYGTPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列辨識碼編號：101

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CC
ATCACCTGCAGGACCTCCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
C
GGCAAGGCCCCCCAGCTCCTGGTGTACAACGCCAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCA
GC
AGGTTCTCAGGCAGCGGCTCTGGGACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC
CC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCACTACGGAACCCCCTGGACCTTCGGCCA
G
GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
C
AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT
AC
CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC
CAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG
ACC
CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG

201114436

GC

CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

序列辨識碼編號：102

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPQLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHHYGTPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列辨識碼編號：103

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTCAGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACAACAGCAAGAACA
CC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCAA
G
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GC
CCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCGGCGGCACAGCCGCCC
TG
GGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG
CC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TG
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACG
TG
AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAC
AAG
ACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCT
G
TTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGT
G

GTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TG
 GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGG
 GTG
 GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
 AG
 GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
 AG
 CCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
 AG
 GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
 G
 AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATG
 GC
 AGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACG
 TG
 TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAG
 C
 CTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：104

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRHKANDHAI
 FYDESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
 SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
 DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：105

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
 CTG
 AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
 CC
 CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTCAGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC

201114436

ATC

TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACAACAGCAAGAACA
CC

CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCAG
C

CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GC

CCCAGCGTGTTCCTGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCC
TG

GGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG
CC

CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TG

AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACG
TG

AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAC
AAG

ACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCT
G

TTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGT
G

GTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TG

GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGG
GTG

GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
AG

GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
AG

CCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
AG

GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
G

AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATG
GC

AGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACG
TG

TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAG

C

CTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：106

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：107

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTCAGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACGACAGCAAGAACA
CC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCAG
C
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GC
CCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCC
TG
GGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAG
CC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TG
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACG
TG
AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAC
AAG

ACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCT
G
TTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGT
G
GTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TG
GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGG
GTG
GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
AG
GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
AG
CCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
AG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
G
AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATG
GC
AGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACG
TG
TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAG
C
CTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號: 108

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號: 109

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA

CTG

AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CCCCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTGCGCCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATCTTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCTCCAGGGACAACAGCAAGAACA
CCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCA
GCCCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GCCCCAGCGTGTTCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCC
TGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAG
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACG
TGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAC
AAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCT
GTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGT
GGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGG
GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
AGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
G

AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATG

201114436

GC

AGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACG
TG
TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAG
C
CTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：110

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：111

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTCGCCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACGACAGCAAGAACA
CC
GTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCA
GC
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGG
GC
CCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCC
TG
GGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAG
CC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCC
TG

201114436

AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACG
TG
AACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAC
AAG
ACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCT
G
TTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGT
G
GTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TG
GAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGG
GTG
GTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTA
AG
GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
AG
CCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACC
AG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
G
AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATG
GC
AGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACG
TG
TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAG
C
CTGTCCCCTGGCAAG

序列辨識碼編號：112

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDDSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLVTVSSASTKGP
SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：113

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
 CC
 ATTACCTGCAAGGCCAGCCAGAGCGTCGGCACCACCATCGTGTGGTACCAGCAGAAAC
 CC
 GGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCAACAGGCACACCGGCGTGCCTA
 GC
 AGGTTTAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGC
 CC
 GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACACCAGCTATCCCTTCACCTTCGGCCA
 G
 GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCC
 C
 AGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT
 AC
 CCCC GGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGC
 CAG
 GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG
 ACC
 CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGG
 GC
 CTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

序列辨識碼編號：114

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVGTTIVWYQQKPGKAPKLLIYSASNRHTGVPSRF
 SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQYTSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
 SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADY
 EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列辨識碼編號：115

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
 CTG
 TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
 C

201114436

CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號: 116

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYYYGSSYGYCDVWGQGTL
VTVSS

序列辨識碼編號: 117

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCCTGCCTCCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號: 118

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRYYYGSSYGYCDVWGQGTL
VTVSS

序列辨識碼編號: 119

201114436

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號: 120

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTYYGSSYGYCDVWGQGT
LTVSS

序列辨識碼編號: 121

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號: 122

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRTYYGSSYGYCDVWGQGT
L

VTVSS

序列辨識碼編號: 123

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACGACGCCAAGAAC
AGC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號: 124

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDDAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRITYYYGSSYGYCDVWGQGL
VTVSS

序列辨識碼編號: 125

GAGGTGCAGCTGGTTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACAACGCCAAGAAC
AGC
GTCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：126

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDNKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCTRYYYYGSSYGYCDVWGQGT
LTVSS

序列辨識碼編號：127

GAGGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGCAGCCTCAGG
CTG
TCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCACCAGCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGGC
C
CCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGGTGGCCGAGATCAGGAACAAGGCCAACAACCACGCC
AGG
CACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGGAGGTTCACCATCAGCAGGGACGACGCCAAGAAC
AGC
GTCTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG
G
ACCTACTACTACGGGAGCAGCTACGGCTATTGCGACGTGTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：128

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRNKANNHA
RHYAESVKGRFTISRDDAKNSVYLMNSLRAEDTAVYYCTRYYYYGSSYGYCDVWGQGT
LTVSS

序列辨識碼編號：129

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CC
ATCACCTGCAGGACCTCCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
C
GGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAACGCCAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCA
GC
AGGTTCTCAGGCAGCGGCTCTGGGACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC
CC

GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCACTACGGAACCCCCTGGACCTTCGGCCA
G
GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACG

序列辨識碼編號：130

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYSYLAWEYQKPGKAPKLLIYNAAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPWTFGQGTKLEIKRT

序列辨識碼編號：131

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CC
ATCACCTGCAGGACCTCCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
C
GGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGGTGTACAACGCCAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCA
GC
AGGTTCTCAGGCAGCGGCTCTGGGACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC
CC
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCACTACGGAACCCCCTGGACCTTCGGCCA
G
GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACG

序列辨識碼編號：132

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYSYLAWEYQKPGKAPKLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPWTFGQGTKLEIKRT

序列辨識碼編號：133

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CC
ATCACCTGCAGGACCTCCGAGAACATCTACAGCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
C
GGCAAGGCCCCCAGCTCCTGGTGTACAACGCCAAGACACTGGCCGAGGGCGTGCCCA
GC
AGGTTCTCAGGCAGCGGCTCTGGGACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGC
CC

201114436

GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCACCACTACGGAACCCCCTGGACCTTCGGCCA
G
GGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACG

序列辨識碼編號: 134

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSENIYSYLAWYQQKPGKAPQLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQHHYGTPWTFGQGTKLEIKRT

序列辨識碼編號: 135

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTTCAGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACAACAGCAAGAACA
CC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCAA
G
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號: 136

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPFAYWGQGLTVTVSS

序列辨識碼編號: 137

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTTCAGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACAACAGCAAGAACA
CC

CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCAG
C
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：138

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSS

序列辨識碼編號：139

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTCAGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACGACAGCAAGAACA
CC
CTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCAG
C
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：140

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVSEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDD SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSS

序列辨識碼編號：141

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTCGCCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACAACAGCAAGAACA
CC

201114436

GTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCA
GC
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：142

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSS

序列辨識碼編號：143

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
CTG
AGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGCAGG
CC
CCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTGCGCCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACCACGCC
ATC
TTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCTCCAGGGACGACAGCAAGAACA
CC
GTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTACTACTGCACCA
GC
CCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGC

序列辨識碼編號：144

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRHKANDHAI
FYDESVKGRFTISRDD SKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSS

序列辨識碼編號：145

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGTCTGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CC
ATTACCTGCAAGGCCAGCCAGAGCGTCGGCACCACCATCGTGTGGTACCAGCAGAAAC
CC
GGCAAGGCCCCCAAGCTCCTGATCTACAGCGCCAGCAACAGGCACACCGGCGTGCCTA
GC
AGGTTTAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGC
CC

GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACACCAGCTATCCCTTCACCTTCGGCCA
G
GGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACG

序列辨識碼編號: 146

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQSVGTTIVWYQQKPGKAPKLLIYSASNRHTGVPSRF
SGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYTSYPFTFGQGTKLEIKRT

序列辨識碼編號: 147

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
TCTCCTGTACTGCCTCCGGATTCACTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGT
CTCCAGAGAAGGGACTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGACACAAAGCTAATGATCATGCA
ATATTTTATGATGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTCAACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAAT
ATTGTCTATCTGCAAATGAACAGTTTAAGACCTGAGGACACCGGCATTTATTATTGTACC
AGTCCTTTTGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

序列辨識碼編號: 148

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCGTAACAGTGGGAGACAGGGTCAG
CATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGAACACTACTATAGTCTGGTATCAACAGAAAC
CAGGACAATCTCCTAAATTACTGATTTACTCTGCATCCAATCGGCACACTGGGGTCCCTG
ATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCAATTCTCACCATTAACAATGTGCAGT
CTGAGGACCTGGCAGATTATTTCTGTGCAATATACCTCCTATCCATTCACGTTCCGGCTC
GGGGACAAAGTTGGAGATAAAACGGGCT

序列辨識碼編號: 149

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
TCTCTTGCTGCCTCTGGATTCACTTCTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGT
CTCCAGAAAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGAAACAAAGCTAATAATCATGCA
AGACACTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTCAACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAG
TAGTGTCTACCTGCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAAGACTCTGGCATTATTAATGTAC
CAGGACGTATTATTACGGTAGCAGCTACGGATACTGCGATGTCTGGGGCACAGGGACCA
CGGTCACCGTCTCCTCA

序列辨識碼編號: 150

GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAACTGTCACC
ATCACATGTCTGAACAAGTGAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAG
GGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAAACCTTAGCAGAAGGTGTGCCATC
AAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTGCAG
CCTGAAGATTTTGGGAGTTATTCCTGTCAACATCATTATGGTACTCCGTGGACGTTTCGGT
GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGGGCT

序列辨識碼編號: 151

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
T
CTCTTGCTGCCTCTGGAATCACTTTTAGTGATGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTC
TCCAGAGAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCTGACATTAGAAACACAGCTAATAATCATGCAA
C
ATTCTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTA
C
TGTCTACCTGCAAATGAACACCTTAAGACCTGAAGACACTGGCATTATTACTGTACCAG
CCCTTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

序列辨識碼編號: 152

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAGACAGGGTCAG
CATCACCTGCAAGGCCAGTCAAAATGTGGGTACTGCTGTAGTCTGGTTTCAACAGAAAC
C
AGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTCAGCATCCAATCGGTACACCAGAGTCCCTGA
TCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTC
TGAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTGTCAGCAATATGTCAACTATCCATTCACGTTTCGGCTC
GGGGACAAAATTGGAAATAAAA CGGGCT

序列辨識碼編號: 153

GAAGTGAAGTTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
TC
TCCTGTGCTGCCTCCGGATTTATTTTATAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCT
CCAGAGAAGGGACTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGACACAAAGCTAATGATTATGCAAT

A

TTTTATGATGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTATT
GTCTATCTGCAAATGAACAACCTTAAGACCTGAAGACACCGGCATTTATTATTGTACCAGT
CCTTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

序列辨識碼編號: 154

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCGTAACAGTGGGAGACAGGGTCAG
C

ATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGAACCTACTATAGTCTGGTATCAACAGAAACC
A

GGACAATCTCCTAAATTACTGATTTACTCAGCATCCAATCGACACACTGGAGTCCCTGAT
CGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTCATTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCT
GAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAATATAGCAGCTATCCATTCACGTTCCGGCTCG
GGGACAAAGTTGGAAATAAAA CGGGCT

序列辨識碼編號: 155

GAGGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
TC

TCCTGTGCTGCCTCTGGATTCACCTTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCT
CCAGAGAAGGGACTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGACACAAAGCTAATGATCATGCAAT
A

TTTTATGATGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTATT
GTCTATCTGCAAATGAACAGCTTAAGACCTGAAGACACCGGCATTTATTATTGTACCAGT
CCTTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

序列辨識碼編號: 156

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAGATTCATGTCCGTAACAGTGGGAGACAGGGTCAG
C

ATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGTACTACTATAGTCTGGTATCAACAGAAACC
A

GGACAATCTCCTAAACTACTGATTTACTCAGCATCCACTCGGTATACTGGGGTCCCTGAT
CGCTTCACAGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTTCATTCTCACCATTAAACAATGTGCAGTCT
GAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAGTATAGCAGCTATCCATTCACGTTCCGGCTCG
GGGACAAAGTTGGAAATAAAA CGGGCT

序列辨識碼編號：157

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGGGCAACCTGGAGGATCCATGAAAC
 TC
 TCTTGTGCTGCCTCTGGATTCAATTTTAGTGACGCCTGGATGGACTGGGTCCGCCAGTCT
 CCAGAAAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCTGAAATTAGACACAAAGCTAATGATCATGCAAT
 A
 TTCTATGCTGAGTCTGTGAAAGGGAGGTTACCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAG
 T
 GTCTACCTCCAAATGAACAGCTTAAGAGCTGAAGACACTGGCATTATTACTGTACCAGC
 CCTTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

序列辨識碼編號：158

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDAWMDWVRQAPGKGLEWVAEIRHKANDHAI
 FYDESVKGRFTISRDDSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCTSPFAYWGQGLTVTVSSASTKGP
 SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
 TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPK
 DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
 ALHNHYTQKSLSLSPGK

序列辨識碼編號：159

GAGGTGCAGCTCCTGGAGAGCGGCGGGGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGAGA
 CTGAGCTGCGCCGCAAGCGGCTTCACCTTCAGCGACGCCTGGATGGATTGGGTGAGGC
 AGGCCCCCGGCAAAGGACTGGAGTGGGTGCGCGAGATCAGGCACAAGGCCAACGACC
 ACGCCATCTTCTACGACGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTACCATCTCCAGGGACGACAG
 CAAGAACACCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAAGACACCGCTGTGTAC
 TACTGCACCAGCCCCTTTGCCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTGACCGTGTCCAGCGC
 CAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGC
 GGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGT
 CCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG
 CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCACC

CAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGG
TGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAGCT
GGCCGGAGCCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCA
GCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGAGGT
GAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCCAGG
GAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG
ATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCT
ATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACCC
TGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAA
GGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAAC
AACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAA
GCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATG
CACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：99/21683

※ 申請日：99-7-1 ※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

多肽及治療方法

POLYPEPTIDES AND METHOD OF TREATMENT

A61K 39/395 (2006.01)

C12N 15/12 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

二、中文發明摘要：

於此提供一個分離抗原結合蛋白，其包含至少一個可結合至人類 ADAMTS5 之第一免疫球蛋白變異功能域，亦提供本發明之抗原結合蛋白（其為單株抗體）、包含該抗原結合蛋白之醫藥組成物，及治療之方法。

三、英文發明摘要：

Provided herein are isolated antigen binding protein comprising at least one first immunoglobulin variable domain capable of binding to human ADAMTS5. Also provided are antigen binding proteins of the present invention that are monoclonal antibodies, pharmaceutical compositions comprising said antigen binding proteins and methods of treatment.

七、申請專利範圍：

1. 一種分離之抗原結合蛋白，其包含至少一個可結合至人類 ADAMTS5 之第一免疫球蛋白變異功能域。
2. 如申請專利範圍第 1 項之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白係一個抗體或其片段。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之抗原結合蛋白，其中該抗體係一個單株抗體或其片段。
4. 如申請專利範圍第 3 項之抗原結合蛋白，其中該單株抗體或其片段係小鼠、嵌合性、擬人化或完全人類。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白包含至少一個互補決定區。
6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白係一個單株抗體，其包含一個包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之重鏈，與一個包含 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之輕鏈，其中該重鏈之互補決定區 (CDRs) 係選自下列之群：
 - a) 具有與胺基酸序列 DAWMD 至少約 80% 序列同一性之 CDRH1；
 - b) 具有與胺基酸序列 EIRHKANDHAIFYXESVKG 至少約 70% 序列同一性之 CDRH2；及
 - c) 具有與胺基酸序列 TYYYGSSYGYCDV 或 PFAY 至少約 70% 序列同一性之 CDRH3；且
該輕鏈之互補決定區係選自下列之群：
 - d) 具有與胺基酸序列 KASQSVGTTIV 或 RTSENIYSYLA 至

少約 70% 序列同一性之 CDRL1；

e) 具有與胺基酸序列 NAKTLAE 或 SASNRXT 至少約 70% 序列同一性之 CDRL2；及

f) 具有與胺基酸序列酸序列 QQYSSYPFT 或 QHHYGTPWT 至少約 70% 序列同一性之 CDRL3。

7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該多肽係一個單株抗體，其包含一個包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之重鏈，與一個包含 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之輕鏈，其中該重鏈之互補決定區（CDRs）係選自：

a) CDRH1 係一個胺基酸序列 DAWMD；

b) CDRH2 係選自胺基酸序列
 EIRHKANDHAIFYAESVKG、
 EIRNKANNHARHYAESVKG、
 EIRHKANDYAIFYDESVKG、
 EIRHKANDHAIFYDESVKG、或
 DIRNTANNHATFYAESVKG、
 EIRHKANDHAIFYDESVKG；及

c) CDRH3 係為 TYYYGSSYGYCDV；且
 該輕鏈之互補決定區係選自：

d) CDRL1 係選自胺基酸序列 KASQSVGTTIV、
 RTSENIYSYLA、或 KASQNVGTAVV；

e) CDRL2 係選自胺基酸序列 NAKTLAE、SASNRHT、
 SASTRYT、或 SASNRYT；及

f) CDRL3 係選自胺基酸序列 QQYSSYPFT、QHHYGTPWT、QQYVNYPFT、或 QQYTSYPFT。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之抗原結合蛋白，其中 CDRH3 包含胺基酸序列 PFAY。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該多肽係一個 Fab 或 F(ab)₂ 片段。
10. 如申請專利範圍第 1 項之抗原結合蛋白，其中該第一免疫球蛋白變異功能域係一個單鏈變異功能域。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白進一步包含一個第二免疫球蛋白變異功能域，其可結合至一個第二抗原。
12. 如申請專利範圍第 11 項之抗原結合蛋白，其中該第二免疫球蛋白變異功能域結合到至少一個選自下列之之抗原：人類血清白蛋白、ADAMTS4、NGF、OSM、TNF- α 、IL-6、VIP、TRPV1、TRPV4、ADAMTS1、蛋白聚糖(AggreCAN)、膠原蛋白 II、RANKL，及/或 IL-1。
13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之抗原結合蛋白，其特徵在於對人類 ADAMTS5 之解離常數 KD(off)等於或低於約 2.5×10^{-10} M 鑑定。
14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白阻斷及/或降低至少一種 ADAMTS5 活性。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白於 Glu³⁷³-Ala³⁷⁴ 切割位置阻斷及/或降低經由 ADAMTS5 之蛋白聚糖切割作用。

- 16.如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項之抗原結合蛋白，其中當投與一動物時，該抗原結合蛋白可穿透軟骨。
- 17.一種分離之多核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項的一個抗原結合蛋白。
- 18.一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 17 項之多核苷酸。
- 19.一種醫藥組成物，其包含至少一個申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之抗原結合蛋白。
- 20.一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 19 項中任一項之第一抗原結合蛋白以及第二單株抗體。
- 21.如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該第二單株抗體結合至一個選自下列之群之抗原：ADAMTS4、ADAMTS5、NGF、OSM、TNF- α 、IL-6、VIP、TRPV1、TRPV4、ADAMTS1、蛋白聚糖、膠原蛋白 II、RANKL、及/或 IL-1。
- 22.一種至少一劑量之如申請專利範圍第 19 至 21 項中任一項之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療有其需要之患者之藥劑。
- 23.如申請專利範圍第 22 項之用途，其中該患者罹患軟骨疾病。
- 24.如申請專利範圍第 23 項之用途，其中該患者罹患選自下列之群之至少一種疾病：癌症、疼痛、慢性疼痛、神經性疼痛、術後疼痛、骨關節炎、運動損傷、浸蝕性關節炎、風濕性關節炎、乾癬性關節炎、萊姆關節炎、幼年關節炎、神經痛、神經病變、痛覺過敏、神經損傷、局部缺血、神經退化、炎症性疾病、軟骨退化、影響喉頭、氣管、聽道、椎間盤、韌帶、腱、關節囊或骨發育之疾病、椎間盤退化、骨量減少、或牙

周疾病、急性關節損傷、及/或關節破壞有關之疾病。

- 25.如申請專利範圍第 24 項之用途，其中該患者罹患骨關節炎。
- 26.如申請專利範圍第 22 至 25 項中任一項之用途，其中至少一劑量之該醫藥組成物於該患者中降低軟骨降解作用。
- 27.如申請專利範圍第 22 至 26 項中任一項之用途，其中至少一劑量之該醫藥組成物於該患者中抑制及/或降低蛋白聚醣切割作用。
- 28.如申請專利範圍第 22 至 27 項中任一項之用途，其中該醫藥組成物係靜脈內、肌內、口服、鼻內，及/或經由呼吸吸入器投與。
- 29.一種包含六個 CDRs 之分離單株抗體，其中 CDRH1 係 DAWMD (序列辨識碼編號：2)，CDRH2 係 EIRNKANNHARHYAESVKG (序列辨識碼編號：13)，及 CDRH3 係 TYYYGSSYGYCDV (序列辨識碼編號：18)，且 CDRL1 係 RTSENIYSYLA (序列辨識碼編號：20)，CDRL2 係 NAKTLAE (序列辨識碼編號：22)，及 CDRL3 係 QHHYGTPWT (序列辨識碼編號：27)。
- 30.一種包含六個 CDRs 之分離單株抗體，其中 CDRH1 係 DAWMD (序列辨識碼編號：2)，CDRH2 係 EIRHKANDHAIFYDESVKG (序列辨識碼編號：15)，及 CDRH3 係 PFAY (序列辨識碼編號：5)，且 CDRL1 係 KASQSVGTTIV (序列辨識碼編號：19)，CDRL2 係 SASNRHT (序列辨識碼編號：23)，及 CDRL3 係 QQYTSYPFT (序列辨識碼編號：29)。

- 31.一種分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與申請專利範圍第 29 項或申請專利範圍第 30 項的抗體競爭性結合至人類 ADAMTS5。
- 32.一種分離之單株抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段以經由締合常數 (K_a) 測量之至少 1×10^8 公升/莫耳的親和性，結合至一個人類 ADAMTS5 之中和抗原決定基。
- 33.如申請專利範圍第 29 至 31 項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含一個人類固定區。
- 34.如申請專利範圍第 1 項之抗體或抗原結合片段，其係為免疫球蛋白類別 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或 IgM。
- 35.如申請專利範圍第 29 至 34 項中任一項之抗原結合片段，其中該片段係選自由 Fab、Fab'、F(ab')₂ 及 Fv 組成之群。
- 36.一種抗原結合蛋白或一個其片段，其包含一個抗體 V_H 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：76、80、116、118、120、122、124、126、128、136、138、140、142 及 144 組成之群組之胺基酸序列。
- 37.一種抗原結合蛋白或一個其片段，其包含一個抗體 V_L 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：78、82、130、132、134 及 146 組成之群之胺基酸序列。
- 38.一種抗原結合蛋白或其片段，其包含一個如申請專利範圍第 36 項之抗體 V_H 功能域，及一個如申請專利範圍第 37 項之 V_L 功能域。
- 39.如申請專利範圍第 38 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一

個包含序列辨識碼編號：76 之抗體 V_H 功能域，及一個包含序列辨識碼編號：78 之 V_L 功能域。

40. 如申請專利範圍第 38 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含序列辨識碼編號：80 之抗體 V_H 功能域，及一個包含序列辨識碼編號：82 之 V_L 功能域。

41. 如申請專利範圍第 38 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含一選自由序列辨識碼編號：116、118、120、122、124、126 及 128 組成之群的胺基酸序列之抗體 V_H 功能域，以及一個包含一選自由序列辨識碼編號：130、132 及 134 組成之群的胺基酸序列之 V_L 功能域。

42. 如申請專利範圍第 38 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含一選自由序列辨識碼編號：136、138、140、142 及 144 組成之群的胺基酸序列之抗體 V_H 功能域，以及一個包含序列辨識碼編號：146 之 V_L 功能域。

43. 一種抗原結合蛋白或其片段，其包含一個抗體重鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：68、72、84、86、88、90、92、94、96、104、106、108、110、112 及 158 組成之群的胺基酸序列。

44. 一種抗原結合蛋白或其片段，其包含一個抗體輕鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：70、74、98、100、102 及 114 組成之群的胺基酸序列。

45. 一種抗原結合蛋白質或其片段，其包含一個包含一選自由序列辨識碼組成之群的胺基酸序列之如申請專利範圍第 43 項之抗體重鏈，及一個如申請專利範圍第 44 項之抗體輕鏈。

- 46.如申請專利範圍第 45 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含序列辨識碼編號：68 之抗體重鏈，及一個包含序列辨識碼編號：70 之抗體輕鏈。
- 47.如申請專利範圍第 45 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含序列辨識碼編號：72 之抗體重鏈，及一個包含序列辨識碼編號：74 之抗體輕鏈。
- 48.如申請專利範圍第 45 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含一選自由序列辨識碼編號：84、86、88、90、92、94 及 96 組成之群的胺基酸序列之抗體重鏈，及一個包含一選自由序列辨識碼編號：98、100 及 102 組成之群的胺基酸序列之抗體輕鏈。
- 49.如申請專利範圍第 45 項之抗原結合蛋白或其片段，其包含一個包含一選自由序列辨識碼編號：104、106、108、110、112 及 158 組成之群的胺基酸序列之抗體重鏈，及一個包含序列辨識碼編號：114 之抗體輕鏈。
- 50.一種分離之多核苷酸，其編碼一個抗體 V_H 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：76、80、116、118、120、122、124、126、128、136、138、140、142 及 144 組成之群的胺基酸序列。
- 51.如申請專利範圍第 50 項之分離多核苷酸，其中該多核苷酸係選自由序列辨識碼編號：75、79、115、117、119、121、123、125、127、135、137、139、141、143 及 159 組成之群。
- 52.一種分離之多核苷酸，其編碼一個抗體 V_L 功能域，其包含一選自由序列辨識碼編號：78、82、130、132、134 及 146 組

成之群的胺基酸序列。

- 53.如申請專利範圍第 52 項之分離多核苷酸，其中該多核苷酸係選自由序列辨識碼編號：77、81、129、131、133 及 145 組成之群。
- 54.一種分離之多核苷酸，其編碼一個抗體重鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：68、72、84、86、88、90、92、94、96、104、106、108、110、112 及 158 組成之群的胺基酸序列。
- 55.如申請專利範圍第 54 項之分離多核苷酸，其中該多核苷酸係選自由序列辨識碼編號：67、71、83、85、87、89、91、93、95、103、105、107、109、111 及 159 組成之群。
- 56.一種分離之多核苷酸，其編碼一個抗體輕鏈，其包含一選自由序列辨識碼編號：70、74、98、100、102 及 114 組成之群的胺基酸序列。
- 57.如申請專利範圍第 56 項之分離多核苷酸，其中該多核苷酸係選自由序列辨識碼編號：69、73、97、99、101 及 115 組成之群。

八、圖式：

圖 1：ADAMTS5 單株抗體之 ARGSVIL 新抗原決定基生成的抑制作用百分比

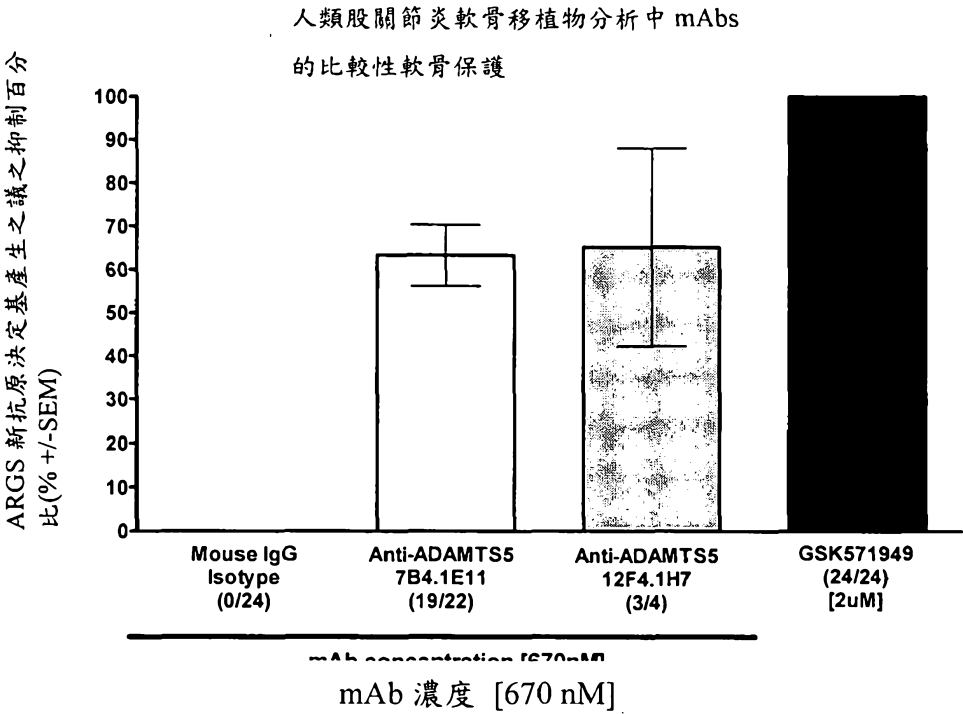


圖 2：對 7B4.1E11 鼠科動物單株抗體之 ARGSVIL 新抗原決定
基生成的濃度依賴抑制作用

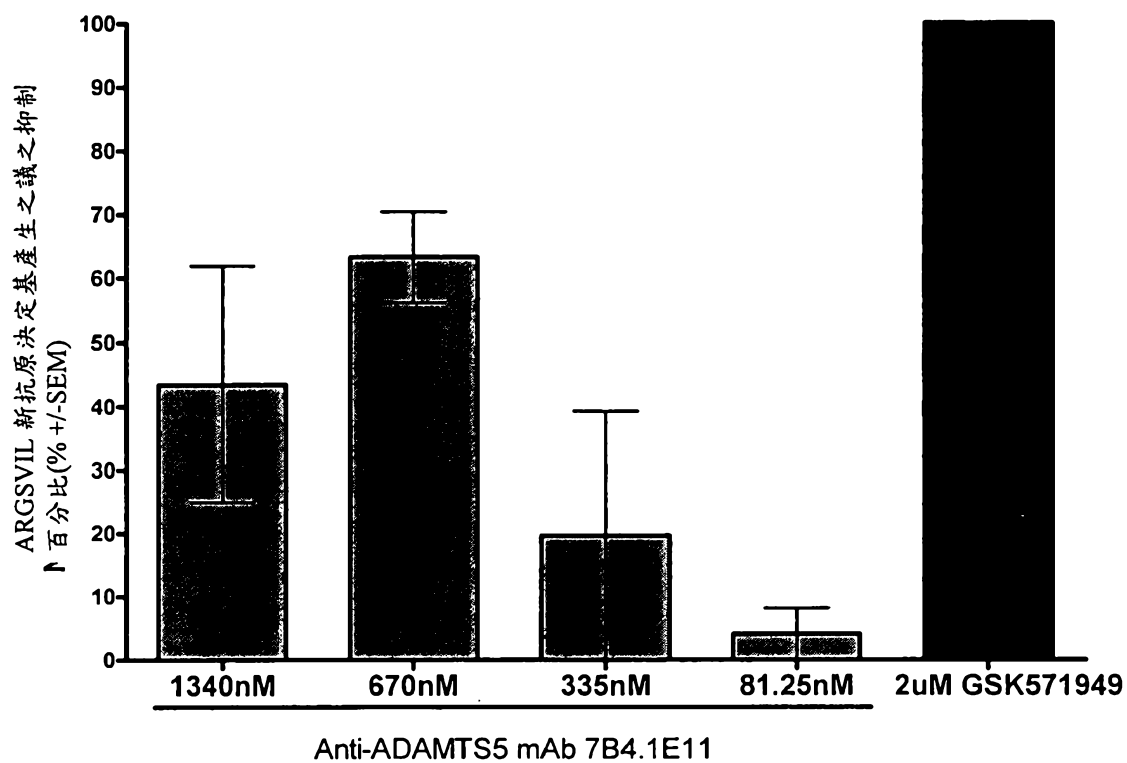


圖 3：處以所選之 ADAMTS5 抗體：對照組之平均總關節評分

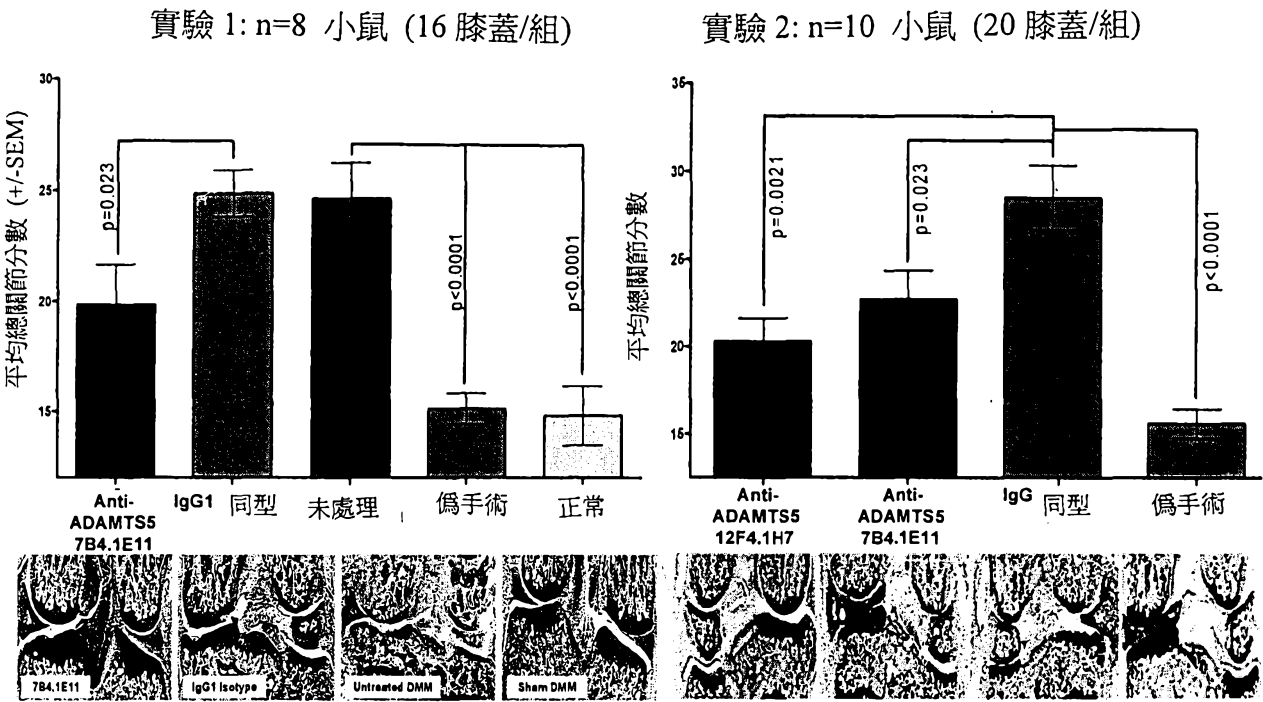


圖 4：人類 ADAMTS5 之胺基酸序列

MLLGWASLLLCAFRLPLAAVGPAATPAQDKAGQPPTAAAAAQP
RRQGEEVQERAEPGHPHPLAQRRRSKGLVQNIQLYSGGKVGYL VYAGGRRFLDL
ERDGSVGIAGFVPAGGGTSAPWRHRSHCFYRGTVDGSPRSLAVFDLCGGLDGFFAVKH
ARYTLKPLLRGPWAEEEKGRVYGDGSARILHVYTREGFSFEALPPRASCETPASTPEA
HEHAPAHSNPSGRAALASQLLDQSALSPAGGSGPQTWRRRRRSISRARQVELLLVAD
ASMARLYGRGLQHYYLLTLASIANRLYSHASIENHIRLAVVKVVLGDKDKSLEVSKNA
ATTLKNFCKWQHQNQLGDDHEEHYDAAILFTREDLCGHHSCDTLGMADVGTICSPER
SCAVIEDDGLHAAFTVAHEIGHLLGLSHDDSKFCEETFGSTEDKRLMSSILTSIDASK
PWSKCTSATITEFLDDGHGNCLLDLPRKQILGPEELPGQTYDATQQCNLTFGPEYSVC
PGMDVCARLWCAVVRQGMVCLTKKLPAVEGTPCGKGRICLQKCVDTKTKKYYSTSS
HGNWGSWGSWGQCSRSCGGGVQFAYRHCNNPAPRNNGRYCTGKRAIYRSCSLMPCPPN
GKSFRHEQCEAKNGYQSDAKGVKTFVEWVPKYAGVLPADVCKLTCRAKGTGYVVFSP
KVTGTECRLYSNSVCVRGKCVRTGCDGIIGSKLQYDKCGVCGGDNSSCTKIVGTFNK
KSKGYTDVVRIPGATHIKVRQFKAKDQTRFTAYLALKKKNGEYLINGKYMISTSETI
IDINGTVMNYSWGSRRDDFLHGMGYSATKEILIVQILATDPTKPLDVRYSFVPPKST
PKVNSVTSHGSNKVGSHTSQPQWVTGPWLACSRCTDTGWHTRTVQCQDGNRKLAKGCP
LSQRPSAFKQCLLKKC (序列辨識碼編號: 43)

圖 5：未處理之人類 ADAMTS4 的胺基酸序列

```
1  msqtgshpgr glagrwlwga qpclllpivp lswlvwllll llasllpsar lasplpreee
61  ivfpeklns vlpqsgapar llcrlqafge tllleleqds gvqveglvtq ylgqapellg
121 gaepgtyltg tingdpesva slhwdggall gvlqyrgael hlqpleggtp nsagggpahi
181 lrrkspasgq gpmcnvkapl gspsprprra krfaslsrfv etlvvaddkm aafhgaglkr
241 ylltvmaaaa kafkhpsirn pvslvtrlv ilgsgeegpq vgpsaaqtlr sfcawqrgln
301 tpedsgpdhf dtailftrqd lcgvstcdtl gmadvgtvcd parscaived dglqsaftaa
361 helghvfnml hdnskpcisl ngplstsrhv mapvmahvdp eepwspcsar fitdfldngy
421 ghclldkpea plhlptvtfpg kdydadrqc qtfqgdsrhc pqlpppcaal wscghlngha
481 mcqtkhspwa dgtpcgpaqa cmggrclhmd qlqdfnippa ggwgpgwpgw dcsrtcgggv
541 qfssrdctrp vprnggkyce grrtrfrscn tedcptgsal tfreeqcaay nhrtldfksf
601 pgpmdwvpry tgvapqdqck ltcqaralgy yyvleprvvd gtpcspdsss vcvqgrciha
661 gcdriigskk kfdkcmvcgg dgsgcskqsg sfrkfrygyn nvvtipagat hilvrqqgnp
721 gharsiylalk lpdgsyalng eytlmpsptd vvlpgavslr ysgataaset lsghgplaqp
781 ltlqvlvagn pqdtrlrys fvrptpstp rptpqdlhr raqileilrr rpwagr
```

(序列辨識碼編號: 44)

圖 6

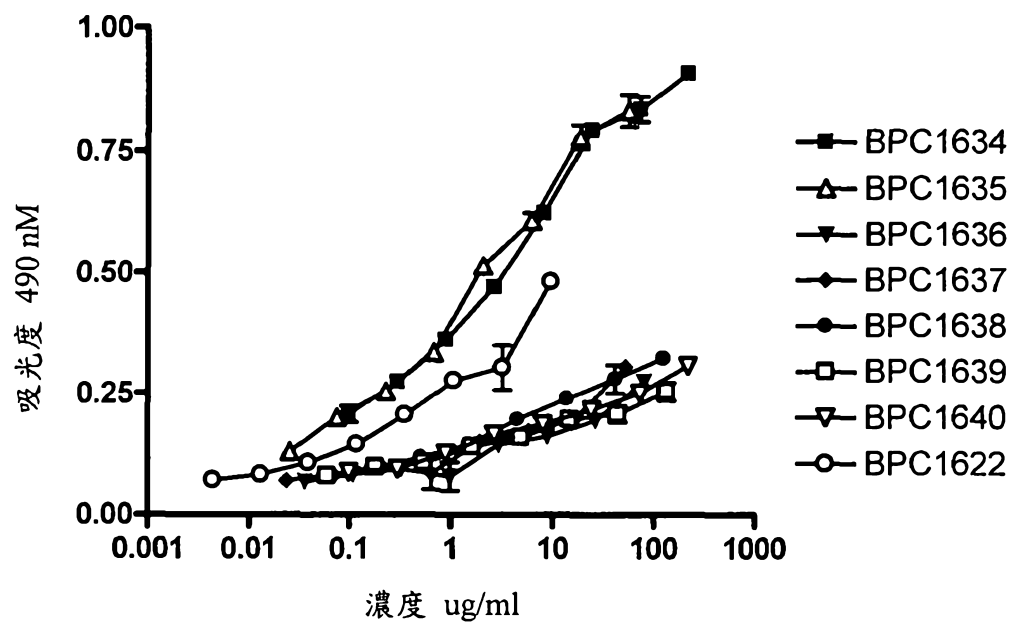


圖 7

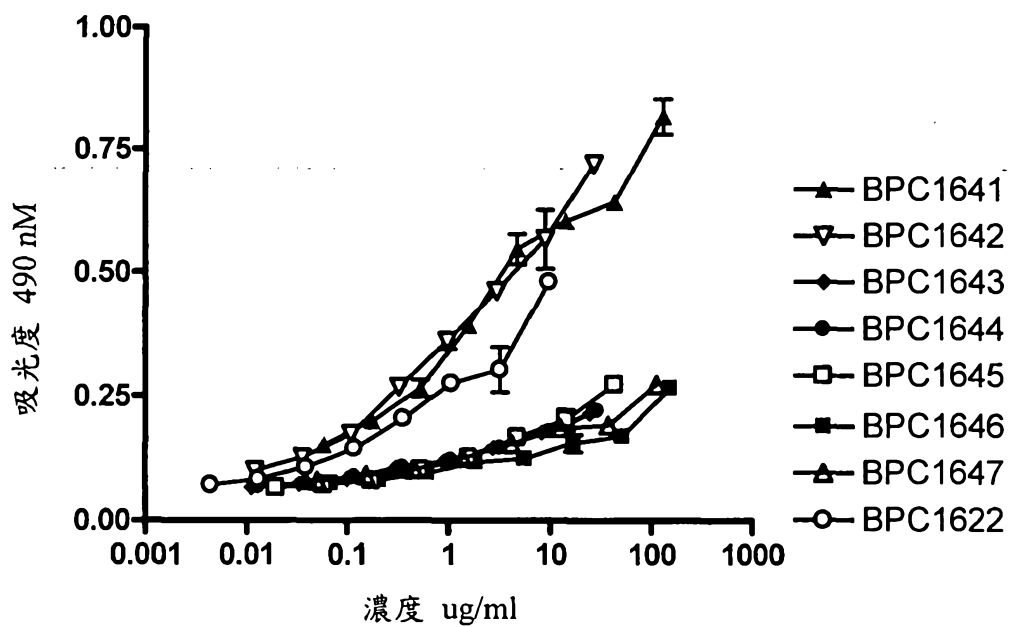


圖 8

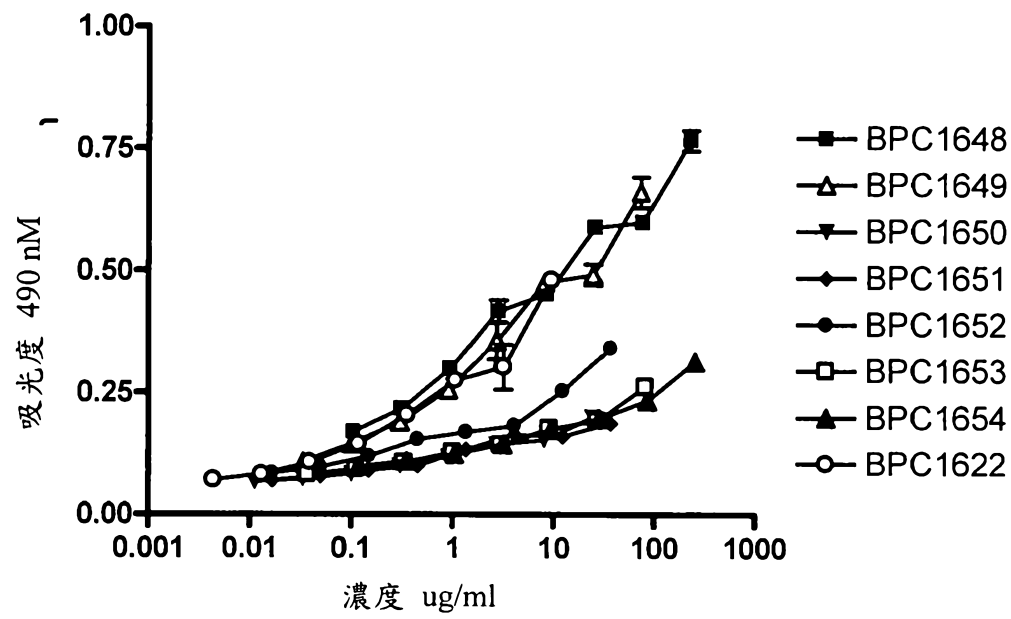


圖 9

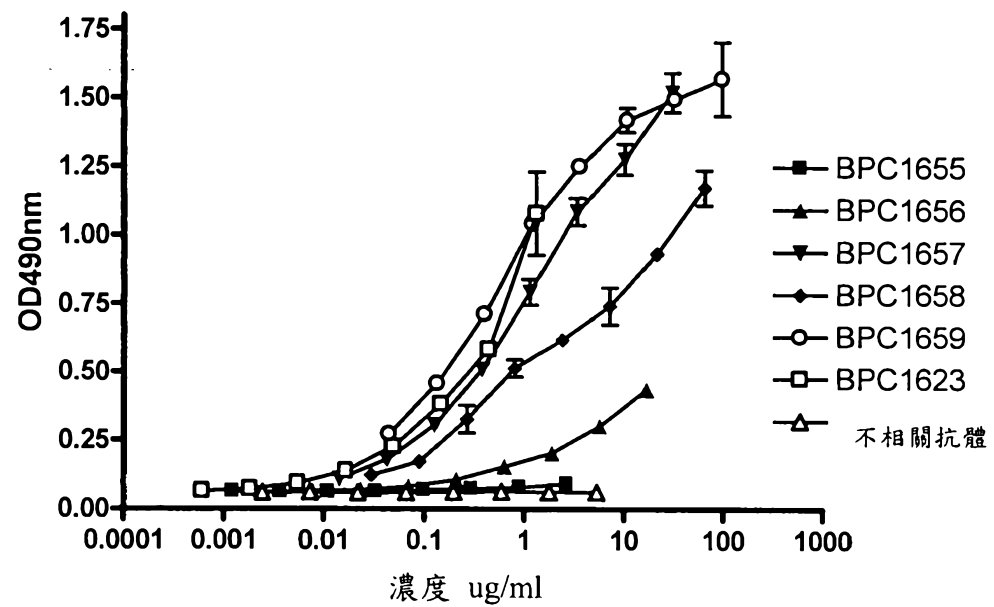


圖 10

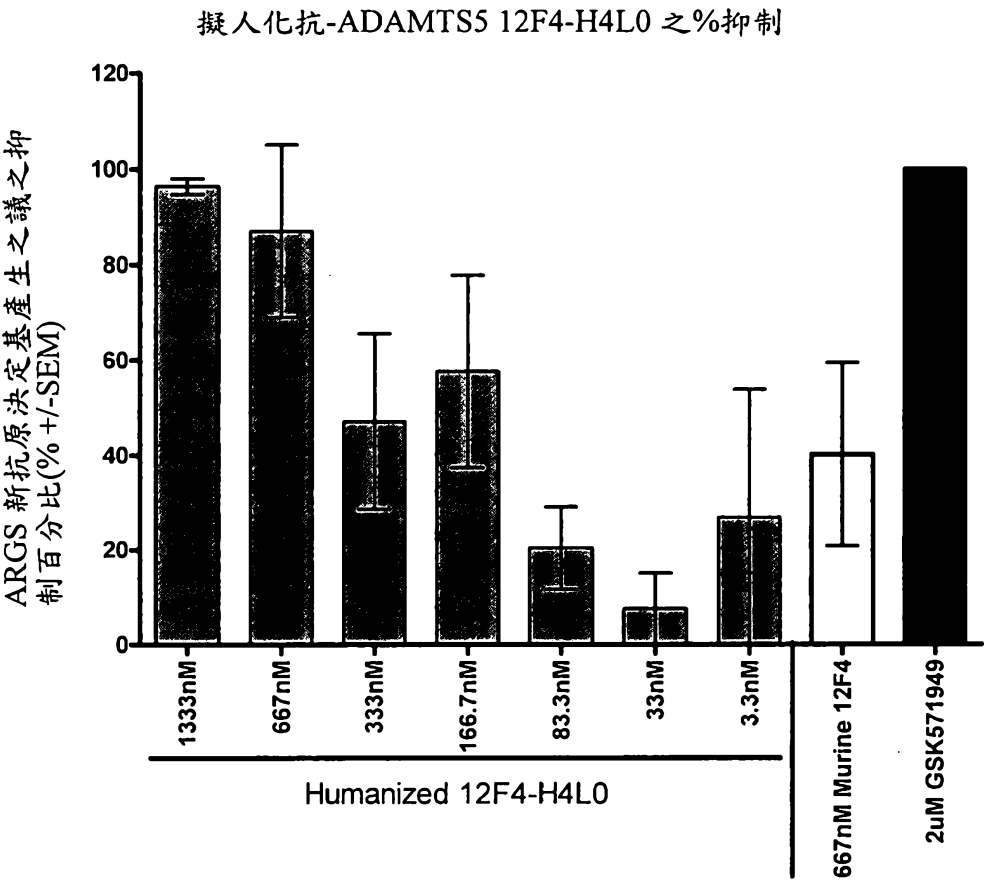


圖 11

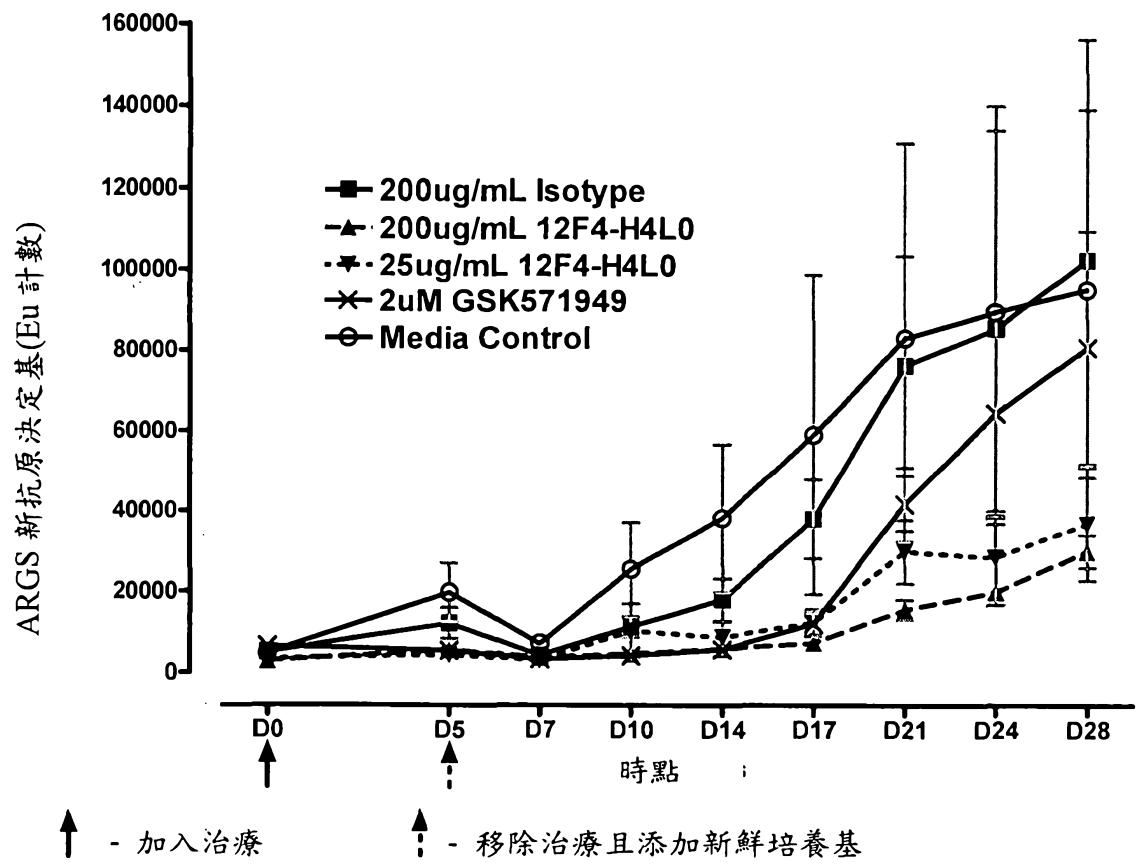


圖 12

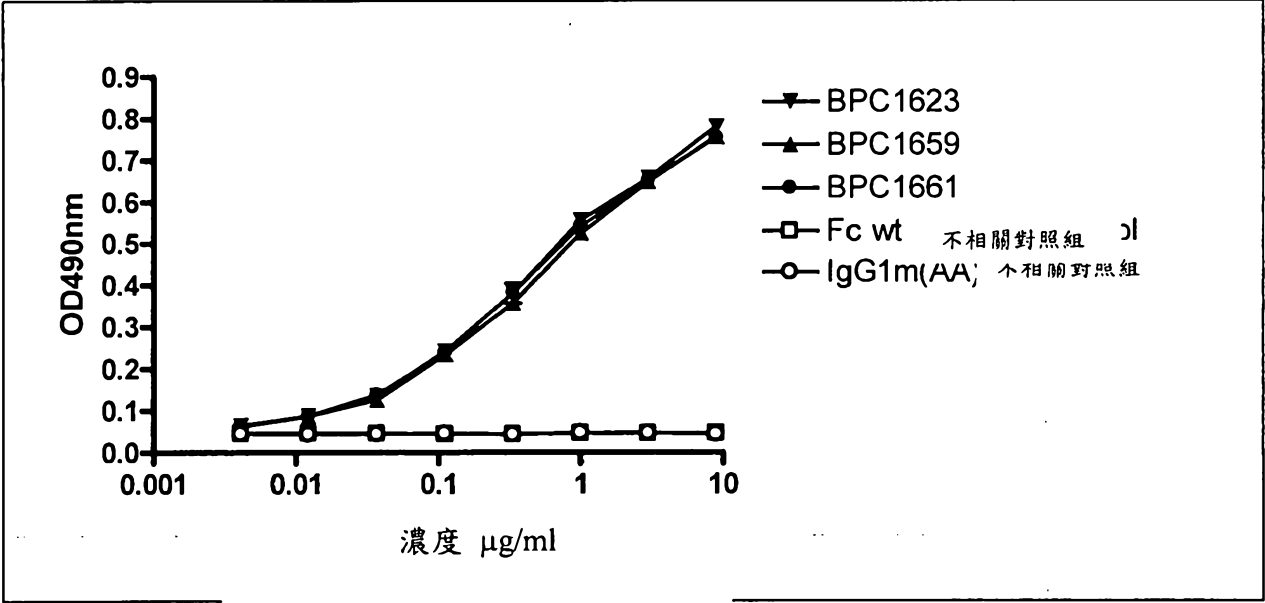


圖 13

結構模型預測抗原/抗體交互作用位置

抗原-抗體輕鏈

chain1	res1/atom1	dist.	res2/atom2	chain2	H-bonding	Charge interaction
DUKKA	ARG281(NH1)	2.81	ASP15(CO1)	DUKYL	H-bond [D-A-AA]:117.3° [A-D-OD]:132.9° d_planarity:12.2° s_planarity:75.8°	salt-bridge N(+)...O(-)
DUKKA	ARG281(CO)	3.33	PRO65(CO)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	ASP369(CO2)	3.37	SER31(CO)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	ASP369(CO2)	2.82	SER31(CO)	DUKYL	H-bond [D-A-AA]:159.6° [A-D-OD]:100.3° s_planarity:41.6°	O(-)...O(-)
DUKKA	ASP369(H)	3.13	GLN27(CO1)	DUKYL	H-bond [D-A-AA]:139.0° [A-D-OD]:96.3° d_planarity:33.9° s_planarity:167.9°	N(-)...O(-)
DUKKA	ASP380(CO)	3.15	GLN27(CO1)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	GLU504(CO)	3.21	TYR31(CO)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	GLU504(CO)	3.34	TYR31(CO)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	GLU504(CO)	3.35	TYR31(CO)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	GLU504(CO1)	3.15	TYR31(CO)	DUKYL	O-A-AA:185.3° [A-D-OD]:128.9° d_planarity:33.9° s_planarity:167.2° d_s_angle:167.2°	O(-)...O(-)
DUKKA	GLU504(CO)	2.39	SER30(CO)	DUKYL		O(-)...O(-)
DUKKA	GLU504(CO2)	2.67	SER30(CO)	DUKYL	H-bond [D-A-AA]:152.6° [A-D-OD]:138.9° s_planarity:84.9°	O(-)...O(-)
DUKKA	VAL272(CO)	3.38	ASN53(NC2)	DUKYL	H-bond [D-A-AA]:123.5° [A-D-OD]:142.6° d_planarity:54.6° s_planarity:23.0°	O(-)...N(-)
DUKKA	ARG323(CA)	3.20	ASN53(NC2)	DUKYL		O(-)...N(-)
DUKKA	GLN574(HO2)	2.74	SER52(CO)	DUKYL	H-bond [D-A-AA]:155.4° [A-D-OD]:149.9° d_planarity:35.3° s_planarity:34.9°	N(-)...O(-)
DUKKA	GLN574(CO1)	3.38	ARG54(NH1)	DUKYL	O-A-AA:120.0° [A-D-OD]:124.7° d_planarity:71.0° s_planarity:59.1° d_s_angle:124.7°	O(-)...N(-)

抗原-抗體重鏈

chain1	res1/atom1	dist.	res2/atom2	chain2	H-bonding	Charge interaction
DUKKA	ALA280(CO)	3.31	PHE58(CO2)	DUKIH		O(-)...O(-)
DUKKA	ALA280(CO)	2.84	PHE58(CO2)	DUKIH		O(-)...O(-)
DUKKA	ARG281(CO)	2.75	ARG52(HO2)	DUKIH	H-bond [D-A-AA]:129.9° [A-D-OD]:138.7° d_planarity:35.2° s_planarity:161.6°	O(-)...N(-)
DUKKA	LEU282(CO)	2.27	TRP33(CO2)	DUKIH		O(-)...O(-)
DUKKA	LEU282(CO)	3.23	TRP33(CO2)	DUKIH		O(-)...O(-)
DUKKA	LEU282(CO)	3.35	ARG52(HO2)	DUKIH		O(-)...N(-)
DUKKA	LEU282(CO)	2.99	ARG52(HO2)	DUKIH	H-bond [D-A-AA]:100.6° [A-D-OD]:128.3° d_planarity:13.0° s_planarity:85.9°	O(-)...N(-)
DUKKA	GLY284(CA)	3.20	ARG52(HO1)	DUKIH		O(-)...N(-)
DUKKA	ASP323(CO)	3.23	TYR50(CO)	DUKIH		O(-)...O(-)
DUKKA	ASP323(CO1)	2.71	TYR50(CO)	DUKIH		O(-)...O(-)



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無