I838621

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I838621 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：110115584 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 04 月 29 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***A61K39/395 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/29 美國 63/017,589
2020/11/02 美國 63/108,796

(71)申請人：美商泰尼歐萬公司 (美國) TENEOONE, INC. (US)
美國

(72)發明人：哈里斯 凱瑟琳 HARRIS, KATHERINE (US)；薛倫貝格 優特 SCHELLENBERGER, UTE (DE)；瓦法 奧米德 VAFA, OMID (US)；特倫柯林 納森 TRINKLEIN, NATHAN (US)；斯霍騰 文 VAN SCHOOTEN, WIM (NL)；佛斯阿爾德雷 雪莉 FORCE ALDRED, SHELLEY (US)；范 度易 PHAM, DUY (US)；克拉克 史塔琳 CLARKE, STARLYNN (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW	201731874A	TW	201808999A
US	2020/0048348A1	WO	2020/061478A2

審查人員：吳思瑩

申請專利範圍項數：28 項 圖式數：35 共 274 頁

(54)名稱

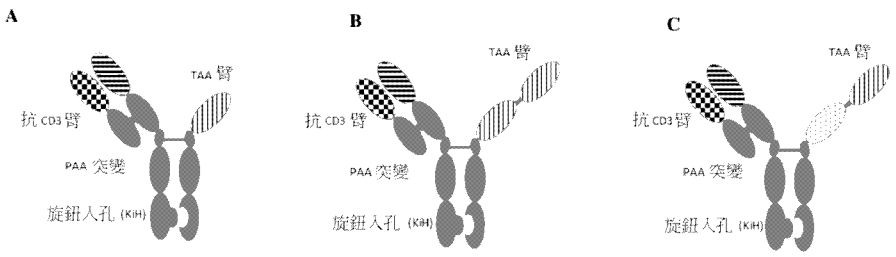
具有經修飾重鏈恆定區之多特異性重鏈抗體

(57)摘要

提供多特異性人類重鏈抗體(例如 UniAbs^{TM})，其具有賦予有利性質之經修飾重鏈恆定區。本發明進一步係關於製造此等抗體之方法、包含此等抗體之組合物(包括醫藥組合物)及其治療特徵在於一或多種本文所述之結合靶之表現之病症的用途。

Multispecific, human heavy chain antibodies (e.g., UniAbs^{TM}) that have modified heavy chain constant regions that impart advantageous properties are provided. The invention further concerns methods of making such antibodies, compositions, including pharmaceutical compositions, comprising such antibodies, and their use to treat disorders that are characterized by expression of one or more of the binding targets described herein.

指定代表圖：


A
TAA 臂
抗 CD3 臂
PAA 突變
旋鈕入孔 (KiH)
B
TAA 臂
抗 CD3 臂
PAA 突變
旋鈕入孔 (KiH)
C
TAA 臂
抗 CD3 臂
PAA 突變
旋鈕入孔 (KiH)

【圖 1】

專利案號：110115584

公告本

I838621

【發明摘要】

【中文發明名稱】

具有經修飾重鏈恆定區之多特異性重鏈抗體

【英文發明名稱】

MULTISPECIFIC HEAVY CHAIN ANTIBODIES WITH MODIFIED HEAVY CHAIN CONSTANT REGIONS

【中文】

提供多特異性人類重鏈抗體(例如UniAbs™)，其具有賦予有利性質之經修飾重鏈恆定區。本發明進一步係關於製造此等抗體之方法、包含此等抗體之組合物(包括醫藥組合物)及其治療特徵在於一或多種本文所述之結合靶之表現之病症的用途。

【英文】

Multispecific, human heavy chain antibodies (e.g., UniAbs™) that have modified heavy chain constant regions that impart advantageous properties are provided. The invention further concerns methods of making such antibodies, compositions, including pharmaceutical compositions, comprising such antibodies, and their use to treat disorders that are characterized by expression of one or more of the binding targets described herein.

【指定代表圖】第(1)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

具有經修飾重鏈恆定區之多特異性重鏈抗體

【英文發明名稱】

MULTISPECIFIC HEAVY CHAIN ANTIBODIES WITH MODIFIED HEAVY CHAIN CONSTANT REGIONS

【技術領域】

【0001】本發明係關於多特異性人類重鏈抗體(例如UniAbs™)，其具有賦予有利性質之經修飾重鏈恆定區。本發明進一步係關於製造此等抗體之方法、包含此等抗體之組合物(包括醫藥組合物)及其治療特徵在於一或多種本文所述之結合靶之表現之病症的用途。

【先前技術】

經修飾Fc區

【0002】蛋白質工程之進展已引起對兩個或更多個靶具有結合親和力之多特異性抗體之成功製造及臨床使用。然而，由於其異二聚體性質，必須利用適當措施來促進多特異性抗體中期望結合序列組合之正確配對，且因此促進多肽次單元之正確配對。Wang等人，*mAbs* 10:8, 1226-1235(2018)。

【0003】規避錯配多肽次單元問題之一種方法稱為「

旋鈕入孔(knobs-into-holes)」(KiH)，且其旨在藉由在CH2及/或CH3結構域中引入突變來修飾接觸界面迫使兩條不同之抗體重鏈配對。在一條鏈上，粗大之胺基酸經具有短側鏈之胺基酸替代以產生「孔」。相反，具有大側鏈之胺基酸引入另一重鏈中以產生「旋鈕」。藉由共表現該兩條重鏈，觀察到異二聚體形成(「旋鈕-孔」)之產率高於同二聚體形成(「孔-孔」或「旋鈕-旋鈕」)，此歸因於旋鈕-孔對更有利之穩定性(Ridgway, J.B.等人，*Protein Eng.* 9(1996) 617-621；及WO 96/027011)。

【0004】儘管此策略對於達成期望異二聚體似乎有吸引力，但所得多特異性抗體之其他性質高度依賴於Fc區之特定胺基酸序列，即效應功能，例如補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。另外，效應功能活性可誘導細胞介素之產生，此可導致不期望發炎反應之「細胞介素風暴」。Gupta等人，*Journal of Interferon & Cytokine Research* 40:1, 19-23(2019)。因此，在某些情況下，需要降低或完全消除效應功能，例如以避免損害或殺傷多特異性抗體結合之免疫細胞(例如T細胞)，及/或避免不期望之細胞介素產生及所得不期望之發炎反應。

【0005】另外，將胺基酸修飾引入蛋白質中可具有嚴重缺點，即基於非天然序列之存在，誘導患者對該蛋白質之免疫反應。因此，多特異性抗體之開發需要鑑別以下序列：與天然抗體(如IgA、IgD、IgE、IgG或IgM)之一般結構非常相似且與天然序列之偏差最小，但成功地納入可同

時達成促進期望異二聚化、同時亦達成一或多種效應功能之降低或消除之目標的修飾。

【0006】為平衡該等競爭性需求，本發明者關注IgG4 Fc，已知其天然序列具有相對較低水準之效應功能活性。Crescioli等人，*Curr Allergy Asthma Rep* 16:7(2016)。然而，儘管IgG4看似具有此優點，但由於其特定鉸鏈區序列，已知其會發生活體內鏈交換反應，此呈現達成期望異二聚化之額外複雜性。Labrijn等人，*Nature Biotechnology* 27, 767-71(2009)。因此，需要經修飾之重鏈恒定區序列來達成期望異二聚化，納入降低或消除效應功能之修飾，同時納入降低或消除IgG4中之鏈交換反應之修飾。本文所述之分子解決了該等及其他挑戰。

重鏈抗體

【0007】在習用IgG抗體中，重鏈及輕鏈之締合部分歸因於輕鏈恆定區與重鏈CH1恆定結構域之間之疏水相互作用。在重鏈框架區2(FR2)及框架區4(FR4)中存在亦有助於重鏈與輕鏈之間之此疏水相互作用之額外殘基。

【0008】然而，已知駱駝科(駱駝亞目，其包括駱駝、單峰駱駝及駱馬)之血清含有一大類僅由成對H鏈構成之抗體(僅重鏈抗體或UniAbs™)。駱駝科(單峰駱駝(*Camelus dromedarius*)、雙峰駱駝(*Camelus bactrianus*)、大羊駝(*Lama glama*)、原駝(*Lama guanaco*)、羊駝(*Lama alpaca*)及瘦駝(*Lama vicugna*))之UniAbs™具有由單一可變

結構域(VHH)、鉸鏈區及兩個恆定結構域(CH2及CH3)組成之獨特結構，該兩個恆定結構域與經典抗體之CH2及CH3結構域高度同源。該等UniAbs™缺少恆定區之第一結構域(CH1)，其存在於基因體中，但在mRNA加工期間被剪接出來。CH1結構域之缺失解釋了UniAbs™中輕鏈之缺失，此乃因此結構域係輕鏈恆定結構域之錨定位置。此等UniAbs™天然進化以賦予習用抗體或其片段之三個CDR之抗原結合特異性及高親和力(Muyldermans, 2001；*J Biotechnol* 74:277-302；Revets等人，2005；*Expert Opin Biol Ther* 5:111-124)。軟骨魚(例如鯊魚)亦已進化出不同類型之免疫球蛋白，稱為IgNAR，其缺少輕多肽鏈且完全由重鏈構成。IgNAR分子可藉由分子工程操縱以產生單一重鏈多肽之可變結構域(vNARs)(Nuttall等人，*Eur. J. Biochem.* 270, 3543-3554(2003)；Nuttall等人，*Function and Bioinformatics* 55, 187-197(2004)；Dooley等人，*Molecular Immunology* 40, 25-33(2003))。

【0009】在1960年代確立不含輕鏈之僅重鏈抗體結合抗原之能力(Jaton等人(1968)*Biochemistry*, 7, 4185-4195)。在物理上與輕鏈分開之重鏈免疫球蛋白相對於四聚體抗體保留80%之抗原結合活性。Sitia等人(1990)*Cell*, 60, 781-790證實，在哺乳動物細胞培養物中，自重排小鼠μ基因去除CH1結構域可產生不含輕鏈之僅重鏈抗體。所產生之抗體保留VH結合特異性及效應功能。

【0010】可經由免疫針對多種抗原產生具有高特異性

及親和力之重鏈抗體(van der Linden, R. H.等人，*Biochim. Biophys. Acta*. 1431, 37-46(1999))，且可在酵母中容易地選殖及表現VHH部分(Frenken, L. G. J.等人，*J. Biotechnol*. 78, 11-21(2000))。其表現水準、溶解度及穩定性顯著高於經典F(ab)或Fv片段之表現水準、溶解度及穩定性(Ghahroudi, M. A.等人，*FEBS Lett*. 414, 521-526(1997))。

【0011】其中λ(lambda)輕鏈(L)基因座及/或λ及κ(kappa)L鏈基因座已在功能上沈默之小鼠及由此等小鼠產生之抗體闡述於美國專利第7,541,513號及美國專利第8,367,888號中。小鼠及大鼠中僅重鏈抗體之重組產生已報導於例如WO2006008548；美國申請公開案第20100122358號；Nguyen等人，2003, *Immunology*; 109(1), 93-101；Brüggemann等人，*Crit. Rev. Immunol.*; 2006, 26(5):377-90；及Zou等人，2007, *J Exp Med*; 204(13): 3271-3283中。經由鋅指核酸酶之胚胎顯微注射產生基因剔除大鼠闡述於Geurts等人，2009, *Science*, 325(5939):433中。可溶性僅重鏈抗體及產生此等抗體之包含異源重鏈基因座之基因轉殖嚙齒類動物闡述於美國專利第8,883,150號及美國專利第9,365,655號中。包含單結構域抗體作為結合(靶向)結構域之CAR-T結構闡述於例如Iri-Sofla等人，2011, *Experimental Cell Research* 317:2630-2641及Jamnani等人，2014, *Biochim Biophys Acta*, 1840:378-386中。

B細胞成熟抗原(BCMA)

【0012】BCMA(亦稱為腫瘤壞死因子超家族成員17，TNFRSF17)(UniProt Q02223)係僅在漿細胞及漿母細胞上表現之細胞表面受體。BCMA係腫瘤壞死因子(TNF)超家族中兩種配位體之受體：APRIL(誘導增殖之配位體，亦稱為TNFSF13；TALL-2及TRDL-1；BCMA之高親和力配位體)及B細胞活化因子(BAFF)(亦稱為BLyS；TALL-1；THANK；zTNF4；TNFSF20；及D8Ertd387e；BCMA之低親和力配位體)。APRIL及BAFF係結合BCMA且促進漿細胞存活之生長因子。BCMA亦在人類多發性骨髓瘤(MM)中之惡性漿細胞上高表現。結合至BCMA之抗體闡述於例如Gras等人，1995, Int. Immunol. 7:1093-1106、WO200124811及WO200124812中。與TACI交叉反應之抗BCMA抗體闡述於WO2002/066516中。針對BCMA及CD3之雙特異性抗體闡述於例如US 2013/0156769 A1及US 2015/0376287 A1中。已報導抗BCMA抗體-MMAE或抗BCMA抗體-MMAF結合物選擇性誘導多發性骨髓瘤細胞之殺傷(Tai等人，Blood 2014, 123(20): 3128-38)。Ali等人，Blood 2016, 128(13):1688-700已報導，在臨床試驗(#NCT02215967)中，靶向BCMA之嵌合抗原受體(CAR)T細胞可緩解人類患者之多發性骨髓瘤。

PSMA

【0013】PSMA(亦稱為前列腺特異性膜抗原及麩胺酸

羧肽酶II，UniProt Q04609)係具有N-乙醯化α連接之酸性二肽酶、葉酸水解酶及二肽基肽酶活性之II型跨膜蛋白。其在人類中係由FOLH1基因編碼且係由19胺基酸細胞質結構域、24胺基酸跨膜部分及707胺基酸細胞外部分組成。該蛋白質係作為非共價同二聚體發揮酶活性。PSMA在前列腺上皮組織上表現且在前列腺癌及實體腫瘤之新血管系統中上調。其亦以低水準在健康組織(例如腦、腎臟及唾液腺)中表現，但其在惡性前列腺組織中之過表現使其成為前列腺癌之治療性治療之有吸引力的靶。鑑於其在惡性新血管系統中之高表現，其亦可與實體腫瘤之療法或成像相關。已闡述靶向PSMA之單株抗體、抗體-藥物結合物及嵌合抗原受體T細胞用於治療轉移性前列腺癌(Hernandez-Hoyos等人，2016, PMID: 27406985；DiPippo等人，2014, PMID: 25327986；Serganova等人，2016, PMID: 28345023)。另外，正在研究特異性針對PSMA之放射性核種結合物用於前列腺癌之成像及治療(例如Hofman等人，2018 PMID: 29752180)。

CD19

【0014】CD19(亦稱為B-淋巴球表面抗原B4，UniProt P15391)係在所有人類B細胞上表現、但未在漿細胞上發現之細胞表面受體。CD19係將細胞質信號傳導蛋白招募至膜且在CD19/CD21複合物中起作用以減小B細胞受體信號傳導路徑之臨限值之跨膜蛋白。CD19具有相對較大之240

胺基酸細胞質尾。細胞外Ig樣結構域由潛在二硫鍵連接之非Ig樣結構域及N連接之碳水化合物添加位點分開。細胞質尾在C末端附近含有至少九個酪胺酸殘基，已顯示其中之一些經磷酸化。與CD20及CD22一樣，CD19在B細胞譜系中之限制性表現使其成為B細胞惡性病之治療性治療之有吸引力的靶。已闡述許多特異性針對CD19之單株抗體及抗體藥物結合物(例如Naddafi等人，2015, PMC4644525)。另外，抗CD19嵌合抗原受體T細胞已經批準用於治療白血病(例如Sadelain等人，2017, PMID: 29245005)。

【發明內容】

【0015】本發明之態樣包括經分離之多特異性抗體，其包含：第一重鏈多肽次單元，其包含含有突變S228P、F234A、L235A及T366W之突變的人類IgG4恆定區；及第二重鏈多肽次單元，其包含含有突變S228P、F234A、L235A、T366S、L368A及Y407V之突變的人類IgG4恆定區。在一些實施例中，第一重鏈多肽次單元之突變的人類IgG4恆定區或第二重鏈多肽次單元之突變的人類IgG4恆定區缺少CH1結構域。在一些實施例中，第一重鏈多肽次單元之突變的人類IgG4恆定區包含SEQ ID NO: 73或55之序列，且第二重鏈多肽次單元之突變的人類IgG4恆定區包含SEQ ID NO: 72或54之序列。

【0016】在一些實施例中，本發明實施例之多特異性抗體進一步包含對CD3具有結合特異性之第一結合部分，

該第一結合部分包含：重鏈可變結構域，其包含含有SEQ ID NO: 36之序列之CDR1序列、含有SEQ ID NO: 37之序列之CDR2序列及含有SEQ ID NO: 38之序列之CDR3序列；及輕鏈可變結構域，其包含含有SEQ ID NO: 39之序列之CDR1序列、含有SEQ ID NO: 40之序列之CDR2序列及含有SEQ ID NO: 41之序列之CDR3序列。

【0017】在一些實施例中，第一結合部分之重鏈可變結構域中之CDR1序列、CDR2序列及CDR3序列存在於人類VH框架中；且第一結合部分之輕鏈可變結構域中之CDR1序列、CDR2序列及CDR3序列存在於人類Vκ框架中。在一些實施例中，第一結合部分之重鏈可變結構域包含與SEQ ID NO: 42具有至少95%一致性之序列；且第一結合部分之輕鏈可變結構域包含與SEQ ID NO: 43具有至少95%一致性之序列。在一些實施例中，第一結合部分之重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 42之序列；且第一結合部分之輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 43之序列。

【0018】在一些實施例中，本發明實施例之多特異性抗體進一步包含對除CD3以外之蛋白質具有結合特異性之第二結合部分。在一些實施例中，第二結合部分包含呈單價或二價構形之單一重鏈可變區。在一些實施例中，第一結合部分包含輕鏈多肽次單元及重鏈多肽次單元，且其中第二結合部分包含重鏈多肽次單元。在一些實施例中，第一結合部分之輕鏈多肽次單元包含輕鏈恆定結構域。在一些實施例中，除CD3以外之蛋白質係腫瘤相關抗原(TAA)

或腫瘤特異性抗原(TSA)。在一些實施例中，TAA係B細胞成熟抗原(BCMA)。在一些實施例中，TAA係CD19。在一些實施例中，TAA係前列腺特異性膜抗原(PSMA)。

【0019】本發明之態樣包括包含如本文所述之多特異性抗體之醫藥組合物、編碼如本文所述之多特異性抗體之多核苷酸、包含此等多核苷酸之載體及包含此等載體之細胞。

【0020】本發明之態樣包括產生如本文所述之多特異性抗體之方法，其包括使如本文所述之細胞在允許多特異性抗體表現之條件下生長並自細胞分離多特異性抗體。

【0021】本發明之態樣包括治療方法，其包括向有需要之個體投與有效劑量之本文所述之多特異性抗體或醫藥組合物。

【0022】本發明之態樣包括本文所述多特異性抗體之用途，其用於製備用來治療有需要之個體之疾病或病症之藥物。

【0023】本發明之態樣包括治療特徵在於BCMA表現之疾病或疾患之方法，其包括向有需要之個體投與有效劑量之本文所述之多特異性抗體或醫藥組合物。在一些實施例中，疾病係自體免疫疾病。在一些實施例中，疾病係癌症。在一些實施例中，癌症係骨髓瘤。在一些實施例中，骨髓瘤係多發性骨髓瘤。

【0024】本發明之態樣包括治療特徵在於PSMA表現之疾病或疾患之方法，其包括向有需要之個體投與有效劑

量之本文所述之多特異性抗體或醫藥組合物。在一些實施例中，疾病係癌症。在一些實施例中，癌症係前列腺癌。

【0025】本發明之態樣包括治療特徵在於CD19表現之疾病或疾患之方法，其包括向有需要之個體投與有效劑量之本文所述之多特異性抗體或醫藥組合物。在一些實施例中，病症係瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)。在一些實施例中，病症係急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。在一些實施例中，病症係非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些實施例中，病症係全身性紅斑狼瘡(SLE)。在一些實施例中，病症係類風濕性關節炎(RA)。在一些實施例中，病症係多發性硬化(MS)。

【0026】本發明之態樣包括治療有需要之個體之疾病或病症之套組，其包含本文所述之多特異性抗體或醫藥組合物及使用說明書。在一些實施例中，套組進一步包含至少一種其他試劑。在一些實施例中，至少一種其他試劑包含化學治療藥物。

【0027】本發明之態樣包括雙特異性三鏈抗體樣分子，其包含：第一多肽次單元，其包含：包含SEQ ID NO: 43之序列之輕鏈可變結構域(VL)；及輕鏈恆定結構域(CL)；第二多肽次單元，其包含：包含SEQ ID NO: 42之序列之重鏈可變結構域(VH)；及包含SEQ ID NO: 72或73之序列之重鏈恆定結構域(CH)；其中輕鏈可變結構域及重鏈可變結構域一起形成對CD3具有結合特異性之第一結合部分；及第三多肽次單元，其包含：呈單價或二價構形之

僅重鏈可變區，其對除CD3以外之蛋白質具有結合特異性；及包含SEQ ID NO: 54或55之序列之重鏈恆定結構域(CH)。在一些實施例中，第三多肽次單元包含對BCMA具有結合特異性之呈二價構形之僅重鏈可變區。

【0028】本發明之態樣包括雙特異性三鏈抗體樣分子，其包含：第一多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 49之序列；第二多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 56之序列；及第三多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 58之序列。

【0029】本發明之態樣包括包含本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子之醫藥組合物、編碼本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子之多核苷酸、包含此等多核苷酸之載體及包含此等載體之細胞。

【0030】本發明之態樣包括產生本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子之方法，其包括使本文所述之細胞在允許雙特異性三鏈抗體樣分子表現之條件下生長並自細胞分離雙特異性三鏈抗體樣分子。

【0031】本發明之態樣包括治療方法，其包括向有需要之個體投與有效劑量之本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子或醫藥組合物。

【0032】本發明之態樣包括本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子之用途，其用於製備用來治療有需要之個體之疾病或病症之藥物。

【0033】本發明之態樣包括治療特徵在於BCMA表現之疾病或疾患之方法，其包括向有需要之個體投與有效劑

量之本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子或醫藥組合物。在一些實施例中，疾病係自體免疫疾病。在一些實施例中，疾病係癌症。在一些實施例中，癌症係骨髓瘤。在一些實施例中，骨髓瘤係多發性骨髓瘤。

【0034】本發明之態樣包括治療有需要之個體之疾病或病症之套組，其包含本文所述之雙特異性三鏈抗體樣分子或醫藥組合物及使用說明書。在一些實施例中，套組進一步包含至少一種其他試劑。在一些實施例中，至少一種其他試劑包含化學治療藥物。

【0035】將在本揭示案之剩餘部分(包括實例)進一步解釋該等及其他態樣。

【圖式簡單說明】

【0036】

[圖1]之圖A-圖C提供本發明實施例之多種多特異性抗體之圖解說明。

[圖2]之圖A-圖B顯示經由蛋白質A層析純化之多個抗體種類之非還原SDS-PAGE分析之影像。

[圖3]之圖A顯示經由蛋白質A層析純化之多個抗體種類之非還原SDS-PAGE分析之影像。圖B顯示圖A中所顯示之相同抗體種類之還原SDS-PAGE分析之影像。

[圖4]之圖A-圖D係繪示本發明實施例之多種IgG1抗體種類之Fcγ受體-抗體相互作用之圖。

[圖5]之圖A-圖E係繪示本發明實施例之多種IgG4抗體

種類之Fcγ受體-抗體相互作用之圖。

[圖6]之圖A-圖D係繪示本發明實施例之多種IgG1抗體種類之Fcγ受體-抗體相互作用之圖。

[圖7]之圖A-圖E係繪示本發明實施例之多種IgG4抗體種類之Fcγ受體-抗體相互作用之圖。

[圖8]之圖A係顯示細胞與人類PSMA之結合之圖。圖8之圖B係顯示細胞與食蟹猴PSMA之結合之圖。

[圖9]係繪示使用未經刺激之T細胞之T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解之圖。

[圖10]係繪示使用預活化之T細胞之T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解之圖。

[圖11]係繪示在預活化之T細胞存在下，PSMA陰性DU145細胞之特異性溶解%隨多特異性抗體濃度變化之圖。

[圖12]係顯示PSMA×CD3雙特異性抗體與PSMA陽性及陰性細胞之結合之圖。

[圖13]係顯示T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解之圖。

[圖14]之圖A係繪示T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解隨抗體濃度變化之圖。圖B係繪示細胞介素(IFNγ)釋放隨抗體濃度變化之圖。圖C係繪示細胞介素(IL-2)釋放隨抗體濃度變化之圖。

[圖15]之圖A係繪示T細胞增殖隨抗體濃度變化之圖。圖B係繪示T細胞增殖隨抗體濃度變化之圖。圖C係繪示增殖的T細胞之CD8對CD4比率之圖。圖D係繪示增殖的T細

胞之CD8對CD4比率之圖。

[圖16]係繪示在腫瘤異種移植物模型中22Rv1腫瘤生長之抑制之圖。

[圖17]係繪示圖例中所顯示雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖18]係繪示圖例中所顯示雙特異性抗體之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖19]係繪示圖例中所顯示雙特異性抗體之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖20]係繪示圖例中所顯示雙特異性抗體之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖21]之圖A-圖D提供繪示雙特異性抗體介導之腫瘤細胞溶解之若干圖。分析抗CD3×抗BCMA雙特異性抗體經由活化原代T細胞之重定向殺傷三種不同的BCMA+腫瘤細胞及一種BCMA陰性細胞株之能力。在此實驗中，將腫瘤細胞與活化泛T細胞以10:1 E:T比混合同時添加雙特異性抗體。圖A顯示RPMI-8226細胞之殺傷，圖B顯示NCI-H929細胞之殺傷，圖C顯示U-266細胞之殺傷，且圖D顯示K562細胞(即陰性對照)之殺傷。x軸顯示所用抗體之濃度且y軸顯示添加抗體後6小時腫瘤細胞之溶解%。

[圖22]之圖A-圖D提供繪示雙特異性抗體介導之IL-2釋放之若干圖。在將靜止的人類T細胞與多種腫瘤細胞株及遞增劑量之抗CD3×抗BCMA雙特異性抗體一起培養後量測IL-2細胞介素釋放之水準。圖A顯示經RPMI-8226細胞

刺激之IL-2釋放，圖B顯示經NCI-H929細胞刺激之IL-2釋放，圖C顯示經U-266細胞刺激之IL-2釋放，且圖D顯示經K562細胞(即陰性對照)刺激之IL-2釋放。

[圖23]之圖A-圖D提供繪示雙特異性抗體介導之IFN-γ釋放之若干圖。在將靜止的人類T細胞與多種腫瘤細胞株及遞增劑量之抗CD3×抗BCMA雙特異性抗體一起培養後量測IFN-γ細胞介素釋放之水準。圖A顯示經RPMI-8226細胞刺激之IFN-γ釋放，圖B顯示經NCI-H929細胞刺激之IFN-γ釋放，圖C顯示經U-266細胞刺激之IFN-γ釋放，且圖D顯示經K562細胞(即陰性對照)刺激之IFN-γ釋放。

[圖24]係經由蛋白質A層析純化之多個抗體種類之非還原SDS-PAGE分析之影像。

[圖25]係顯示純化後所指示構築物之樣品之HMW種類%、單體%及LMW種類%之表。

[圖26]之圖A-圖D係繪示本發明實施例之多種IgG4抗體種類之Fcγ受體-抗體相互作用之圖。

[圖27]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×BCMA雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖28]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×BCMA雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖29]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×BCMA雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細

胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖30]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×PSMA雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖31]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×PSMA雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖32]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×PSMA雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖33]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×CD19雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖34]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×CD19雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

[圖35]之圖A及圖B係繪示圖例中所顯示CD3×CD19雙特異性抗體之CD4+CD69+T細胞%(圖A)及CD8+CD69+T細胞%(圖B)隨雙特異性抗體濃度變化之圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0037】本申請案主張於2020年4月29日提出申請之美國臨時專利申請案第63/017,589號以及於2020年11月2日

提出申請之美國臨時專利申請案第63/108,796號之申請日之優先權益，該等申請案之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0038】除非另有指示，否則本發明之實踐將採用習用分子生物學技術(包括重組技術)、微生物學技術、細胞生物學技術、生物化學技術及免疫學技術，其為熟習此項技術者所熟知。此等技術全面解釋於諸如以下之文獻中：「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」，第二版(Sambrook等人，1989)；「Oligonucleotide Synthesis」(M. J. Gait編輯，1984)；「Animal Cell Culture」(R. I. Freshney編輯，1987)；「Methods in Enzymology」(Academic Press, Inc.)；「Current Protocols in Molecular Biology」(F. M. Ausubel等人編輯，1987及週期性更新)；「PCR: The Polymerase Chain Reaction」,(Mullis等人編輯，1994)；「A Practical Guide to Molecular Cloning」(Perbal Bernard V., 1988)；「Phage Display: A Laboratory Manual」(Barbas等人，2001)；Harlow、Lane及Harlow, Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol No. I, Cold Spring Harbor Laboratory(1998)；以及Harlow及Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory;(1988)。

【0039】當提供值範圍時，應理解，除非上下文另有明確說明，否則在該範圍之上限及下限與該所述範圍中之任何其他所述值或中間值之間的每個中間值，至下限之十

分位，皆涵蓋於本發明內。該等較小範圍之上限及下限可獨立地包括在較小範圍內，亦涵蓋於本發明內，服從所述範圍中之任何明確排除之限值。當所述範圍包括一或兩個限值時，排除彼等所包括限值中之任一者或兩者之範圍亦包括在本發明中。

【0040】除非另有指示，否則本文之抗體殘基係根據Kabat編號系統來編號(例如，Kabat等人，Sequences of Immunological Interest. 第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991))。

【0041】在以下描述中，闡釋許多具體細節以提供對本發明之更透徹之理解。然而，熟習此項技術者應明了，本發明可在沒有該等具體細節中之一或多者之情況下來實踐。在其他情況下，為避免混淆本發明，尚未闡述熟習此項技術者所熟知之熟知特徵及程序。

【0042】在整個本揭示案中引用之所有參考文獻(包括專利申請案及公開案)之全文皆以引用方式併入本文中。

I.定義

【0043】「包含」意指所列舉要素為組合物/方法/套組中所必需，但可在申請專利範圍之範圍內包括其他要素以形成組合物/方法/套組等。

【0044】「基本上由……組成」意指將所述組合物或方法之範圍限於不會實質上影響本發明之基本及新穎特徵

之指定材料或步驟。

【0045】「由……組成」意指自組合物、方法或套組排除申請專利範圍中未指定之任一要素、步驟或成分。

【0046】本文之抗體殘基係根據Kabat編號系統及EU編號系統來編號。在提及可變結構域中之殘基(約重鏈之殘基1-113)時通常使用Kabat編號系統(例如，Kabat等人，Sequences of Immunological Interest. 第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。在提及免疫球蛋白重鏈恆定區中之殘基時通常使用「EU編號系統」或「EU指數」(例如Kabat等人，上文中所報導之EU指數)。「如Kabat中之EU指數」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。除非本文另有說明，否則對抗體可變結構域中殘基編號之提及意指藉由Kabat編號系統之殘基編號。除非本文另有說明，否則對抗體恆定結構域中殘基編號之提及意指藉由EU編號系統之殘基編號。

【0047】「抗體」或「免疫球蛋白」係指包含至少一條重鏈及一條輕鏈之分子，其中重鏈及輕鏈之胺基末端結構域之序列係可變的，因此通常稱為可變區結構域或可變重鏈(VH)或可變輕鏈(VH)結構域。兩個結構域通常締合形成特定結合區域，但如此處將論述，亦可使用僅重鏈可變序列獲得特定結合，且此項技術中已知及使用抗體之多種非天然構形。

【0048】「功能性」或「生物活性」抗體或抗原結合

分子(包括本文所述之僅重鏈抗體及多特異性(例如雙特異性)三鏈抗體樣分子(TCA))係能夠在結構、調控、生物化學或生物物理學事件中發揮其一或多種天然活性之抗體或抗原結合分子。舉例而言，功能性抗體或其他結合分子(例如TCA)可具有特異性結合抗原之能力且結合可進而引發或改變細胞或分子事件，例如信號轉導或酶活性。功能性抗體或其他結合分子(例如TCA)亦可阻斷受體之配位體活化或充當促效劑或拮抗劑。抗體或其他結合分子(例如TCA)發揮其一或多種天然活性之能力取決於若干因素，包括多肽鏈之正確折疊及組裝。

【0049】術語抗體可指全長重鏈、全長輕鏈、完整免疫球蛋白分子；或該等多肽中之任一者之免疫活性部分，即包含免疫特異性結合所關注靶抗原或其部分之抗原結合位點之多肽，此等靶包括(但不限於)癌細胞或產生與自體免疫疾病相關之自體免疫抗體之細胞。本文所揭示之免疫球蛋白可為免疫球蛋白分子之任一類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類，包括具有提供減小或增強的效應細胞活性之改變的Fc部分之經改造子類。標的抗體之輕鏈可為κ輕鏈(Vκ)或λ輕鏈(Vλ)。免疫球蛋白可衍生自任何物種。在一個態樣中，免疫球蛋白主要來源於人類。

【0050】如本文所用之術語「單株抗體」係指自實質上同源之抗體群體獲得之抗體，即除可少量存在之可能的天然突變外，構成該群體之個別抗體係相同的。單株抗體

具有高特異性，針對單一抗原位點。另外，與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體之習用(多株)抗體製劑不同，每一單株抗體係針對抗原上之單一決定子。本發明之單株抗體可藉由首次由Kohler等人，(1975)*Nature* 256:495闡述之雜交瘤方法製造，且亦可經由例如重組蛋白產生方法製造(參見例如美國專利第4,816,567號)。

【0051】如結合抗體使用之術語「可變」係指以下事實：抗體可變結構域之某些部分在抗體之間之序列上有很大差異且用於每一特定抗體對其特定抗原之結合及特異性。然而，可變性並不均勻分佈於抗體之整個可變結構域。其集中在輕鏈及重鏈可變結構域二者中之三個區段，稱為超變區。可變結構域之更高度保守之部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變結構域各自包含四個FR，主要採取β-褶板構形，藉由三個超變區連結，此形成連結β-褶板結構且在一些情形下形成β-褶板結構之一部分之環。每一鏈之超變區藉由FR緊密結合在一起，且與另一鏈之超變區一起幫助形成抗體之抗原結合位點(參見Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991))。恆定結構域並不直接參與抗體與抗原之結合，但展現多種效應功能，例如抗體參與抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

【0052】術語「超變區」在用於本文中時係指抗體之負責抗原結合之胺基酸殘基。超變區通常包含來自「互補

決定區」或「CDR」之胺基酸殘基(例如重鏈可變結構域中之殘基31-35(H1)、50-65(H2)及95-102(H3)；Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991))及/或來自「超變環」之彼等殘基(重鏈可變結構域中之殘基26-32(H1)、53-55(H2)及96-101(H3)；Chothia及Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917(1987))。在一些實施例中，「CDR」意指如Lefranc, MP等人，IMGT，國際ImMunoGeneTics資料庫，Nucleic Acids Res., 27:209-212(1999)中所定義之抗體之互補決定區。「框架區」或「FR」殘基係除如本文所定義之超變區/CDR殘基外之彼等可變結構域殘基。

【0053】本文顯示例示性CDR名稱，然而，熟習此項技術者應理解，CDR之多種定義係常用的，包括Kabat定義(參見「Zhao等人，A germline knowledge based computational approach for determining antibody complementarity determining regions.」*Mol Immunol.* 2010; 47:694-700)，其係基於序列可變性且係最常用的。Chothia定義係基於結構環區域之位置(Chothia等人，「Conformations of immunoglobulin hypervariable regions.」*Nature.* 1989; 342:877-883)。所關注替代性CDR定義包括(但不限於)以下文獻中所揭示之彼等定義：Honegger,「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool.」*J Mol*

Biol. 2001;309:657-670；Ofran等人，「Automated identification of complementarity determining regions (CDRs)reveals peculiar characteristics of CDRs and B-cell epitopes.」*J Immunol*. 2008;181:6230-6235；Almagro「Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires.」*J Mol Recognit*. 2004;17:132-143；及Padlan等人，「Identification of specificity-determining residues in antibodies.」Faseb J. 1995;9:133-139.，該等文獻中之每一者皆以引用方式明確併入本文中。

【0054】術語「僅重鏈抗體」及「重鏈抗體」在本文中可互換使用且在最廣泛含義上係指抗體或抗體之一或多個部分，例如抗體之一或多個臂，缺少習用抗體之輕鏈。該等術語特定包括(但不限於)包含VH抗原結合結構域以及在CH1結構域不存在下之CH2及CH3恆定結構域之同二聚體抗體；此等抗體之功能性(抗原結合)變異體、可溶性VH變異體、包含一個可變結構域(V-NAR)及五個C樣恆定結構域(C-NAR)之同二聚體之Ig-NAR及其功能片段；及可溶性單結構域抗體(sUniDabs^{TM})。在一個實施例中，僅重鏈抗體係由可變區抗原結合結構域構成，該可變區抗原結合結構域係由框架1、CDR1、框架2、CDR2、框架3、CDR3及框架4構成。在另一實施例中，僅重鏈抗體係由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分以及CH2及CH3結構域構

成。在另一實施例中，僅重鏈抗體係由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH2結構域構成。在另一實施例中，僅重鏈抗體係由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH3結構域構成。其中CH2及/或CH3結構域截短之僅重鏈抗體亦包括在本文中。在另一實施例中，重鏈係由抗原結合結構域及至少一個CH(CH1、CH2、CH3或CH4)結構域構成，但無鉸鏈區。僅重鏈抗體可呈二聚體形式，其中兩條重鏈經二硫鍵鍵結或以其他方式彼此共價或非共價連接。僅重鏈抗體可屬於IgG子類，但屬於其他子類(例如IgM、IgA、IgD及IgE子類)之抗體亦包括在本文中。在特定實施例中，重鏈抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型，特定而言IgG1亞型。在一個實施例中，僅重鏈抗體在本文中用作嵌合抗原受體(CAR)之結合(靶向)結構域。該定義特定包括由人類免疫球蛋白基因轉殖大鼠產生之人類僅重鏈抗體(UniRat™)，稱為UniAbs™。UniAbs™之可變區(VH)稱為UniDabs™，且係可連接至Fc區或血清白蛋白用於開發具有多特異性、增加的效力及延長的半衰期之新穎治療劑之通用結構單元。由於同二聚體UniAbs™缺少輕鏈且因此缺少VL結構域，故抗原係由一個單結構域、即重鏈抗體之重鏈之可變結構域(VH或VHH)來識別。

【0055】如本文所用之「完整抗體鏈」係包含全長可變區及全長恆定區(Fc)之抗體鏈。完整「習用」抗體包含完整輕鏈及完整重鏈以及分泌型IgG之輕鏈恆定結構域(CL)及重鏈恆定結構域、CH1、鉸鏈、CH2及CH3。其他

同型(例如IgM或IgA)可具有不同的CH結構域。恆定結構域可為天然序列恆定結構域(例如人類天然序列恆定結構域)或其胺基酸序列變異體。完整抗體可具有一或多種「效應功能」，其係指可歸因於抗體之Fc恆定區(天然序列Fc區或胺基酸序列變異體Fc區)之彼等生物活性。抗體效應功能之實例包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；及細胞表面受體之下調。恆定區變異體包括改變效應物概況、Fc受體結合及諸如此類之彼等變異體。

【0056】端視其重鏈之Fc(恆定結構域)之胺基酸序列，抗體及多種抗原結合蛋白可以不同類別提供。存在五大類重鏈Fc區：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且該等類別中之若干可進一步分成「子類」(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。對應於不同類別之抗體之Fc恆定結構域可分別稱為α、δ、ε、γ及μ。不同類別之免疫球蛋白之次單元結構及三維構形係熟知的。Ig形式包括鉸鏈修飾或無鉸鏈形式(Roux等人(1998)J. Immunol. 161:4083-4090；Lund等人(2000)Eur. J. Biochem. 267: 7246-7256；US 2005/0048572；US 2004/0229310)。來自任何脊椎動物物種之抗體輕鏈基於其恆定結構域之胺基酸序列可分配至兩種類型(稱為κ(kappa)及λ(lambda))中之一者。本發明實施例之抗體可包含κ輕鏈序列或λ輕鏈序列。

【0057】「功能性Fc區」具有天然序列Fc區之「效應功能」。效應功能之非限制性實例包括C1q結合；CDC；

Fc受體結合；ADCC；ADCP；細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調等。此等效應功能通常需要Fc區與受體(例如FcγRI；FcγRIIA；FcγRIIB1；FcγRIIB2；FcγRIIIA；FcγRIIIB受體，及低親和力FcRn受體)相互作用；且可使用此項技術中已知之多種分析來評價。「死」或「沈默的」Fc係已經突變以保留活性(例如延長血清半衰期)、但不活化高親和力Fc受體或具有降低的Fc受體親和力之Fc。

【0058】「天然序列Fc區」包含與在自然界中發現之Fc區之胺基酸序列一致之胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括例如天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區以及其天然變異體。

【0059】「變異體Fc區」包含因至少一個胺基酸修飾、較佳一或多個胺基酸取代而與天然序列Fc區之胺基酸序列不同之胺基酸序列。較佳地，與天然序列Fc區或親代多肽之Fc區相比，變異體Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如天然序列Fc區中或親代多肽之Fc區中之約1至約10個胺基酸取代，例如1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個或10個胺基酸取代，且較佳約1至約5個胺基酸取代。本文之變異體Fc區較佳將與天然序列Fc區及/或與親代多肽之Fc區具有至少約80%同源性，且最佳與其至少約90%之同源性，更佳與其至少約95%之同源性。

【0060】人類IgG4 Fc胺基酸序列(UniProtKB編號P01861)在本文中提供為SEQ ID NO: 45。沈默的IgG1闡述

於例如Boesch, A.W.等人，「Highly parallel characterization of IgG Fc binding interactions.」MAbs, 2014. 6(4):第915-27頁中，該文獻之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0061】其他Fc變異體係可能的，包括(但不限於)其中能夠形成二硫鍵之區域缺失、或其中某些胺基酸殘基在天然Fc之N末端消除、或甲硫胺酸殘基添加至其中之Fc變異體。因此，在一些實施例中，抗體之一或多個Fc部分可包含鉸鏈區中之一或多個突變以消除二硫鍵結。在另一實施例中，可完全去除Fc之鉸鏈區。在另一實施例中，抗體可包含Fc變異體。

【0062】另外，Fc變異體可藉由取代(突變)、缺失或添加胺基酸殘基以實現補體結合或Fc受體結合來構築以去除或實質上降低效應功能。舉例而言且不限於，缺失可發生在補體結合位點(例如C1q結合位點)中。用於製備免疫球蛋白Fc片段之此等序列衍生物之技術揭示於國際專利公開案第WO 97/34631號及國際專利公開案第WO 96/32478號中。另外，Fc結構域可藉由磷酸化、硫酸化、醯化、糖基化、甲基化、法尼基化(farnesylation)、乙醯化、醯胺化及諸如此類來修飾。

【0063】在一些實施例中，抗體包含含有T366W突變之變異體人類IgG4 CH3結構域序列，其在本文中可視情況地稱為IgG4 CH3旋鈕序列。在一些實施例中，抗體包含含有T366S突變、L368A突變及Y407V突變之變異體人類

IgG4 CH3結構域序列，其在本文中可視情況地稱為IgG4 CH3孔序列。本文所述之IgG4 CH3突變可以任何適宜方式使用以在抗體二聚體中第一單體之第一重鏈恆定區上安置「旋鈕」及在抗體二聚體中第二單體之第二重鏈恆定區上安置「孔」，由此促進抗體中期望重鏈多肽次單元對之正確配對(異二聚化)。

【0064】在一些實施例中，抗體包含重鏈多肽次單元，該重鏈多肽次單元包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(旋鈕)之變異體人類IgG4 Fc區。在一些實施例中，抗體包含重鏈多肽次單元，該重鏈多肽次單元包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(孔)之變異體人類IgG4 Fc區。

【0065】術語「包含Fc區之抗體(Fc-region-comprising antibody)」係指包含Fc區之抗體。Fc區之C末端離胺酸(根據EU編號系統之殘基447)可在例如抗體純化期間或藉由重組改造編碼抗體之核酸來去除。因此，本發明之具有Fc區之抗體可包含具或不具K447之抗體。

【0066】本發明之態樣包括包含呈單價或二價構形之僅重鏈可變區之抗體。如本文所用之術語「單價構形」在用於提及僅重鏈可變區結構域時意指，僅存在一個僅重鏈可變區結構域，具有單一結合位點(參見圖1之圖A，抗體右臂)。相比之下，術語「二價構形」在用於提及僅重鏈可變區結構域時意指，存在兩個僅重鏈可變區結構域(各

自具有單一結合位點)，且藉由連接體序列連結(參見圖1之圖B及圖C，抗體右臂)。連接體序列之非限制性實例進一步論述於本文中，且包括(但不限於)不同長度之GS連接體序列。當僅重鏈可變區呈二價構形時，兩個僅重鏈可變區結構域中之每一者可對相同抗原或對不同抗原(例如對同一蛋白質上之不同的抗原決定基；對兩種不同的蛋白質等)具有結合親和力。然而，除非另外明確註明，否則僅重鏈可變區表示為呈「二價構形」應理解為含有藉由連接體序列連結之兩個相同的僅重鏈可變區結構域，其中兩個相同僅重鏈可變區結構域中之每一者對相同靶抗原具有結合親和力。

【0067】本發明之態樣包括具有多特異性構形之抗體，該等多特異性構形包括(但不限於)雙特異性、三特異性等。已知眾多種方法及蛋白質構形且用於雙特異性單株抗體(BsMAB)、三特異性抗體等中。

【0068】已藉由重組融合兩種或更多種抗體之可變結構域開發出多種產生多價人工抗體之方法。在一些實施例中，多肽上之第一及第二抗原結合結構域係藉由多肽連接體連結。此一多肽連接體之一個非限制性實例係GS連接體，其具有四個甘胺酸殘基、其後為一個絲胺酸殘基之胺基酸序列，且其中該序列重複n次，其中n係介於1至約10範圍內之整數，例如2、3、4、5、6、7、8或9。此等連接體之非限制性實例包括GGGGS(SEQ ID NO: 70)(n=1)及GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 71)(n=2)。亦可使用其他適宜

連接體，且闡述於例如Chen等人，Adv Drug Deliv Rev. 2013年10月15日; 65(10): 1357-69中，該文獻之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0069】術語「三鏈抗體樣分子」或「TCA」用於本文中且係指包含三個多肽次單元、基本上由其組成或由其組成之抗體樣分子，該三個多肽次單元中之兩者包含單株抗體之一條重鏈及一條輕鏈或此等抗體鏈之包含抗原結合區域及至少一個CH結構域之功能性抗原結合片段、基本上由其組成或由其組成。此重鏈/輕鏈對對第一抗原具有結合特異性。第三多肽次單元包含僅重鏈抗體、基本上由其組成或由其組成，該僅重鏈抗體包含在CH1結構域不存在下含有CH2及/或CH3及/或CH4結構域、及一或多個抗原結合結構域(例如兩個抗原結合結構域)之Fc部分，該一或多個抗原結合結構域結合第二抗原之抗原決定基或第一抗原之不同抗原決定基，其中此等結合結構域衍生自抗體重鏈或輕鏈之可變區或與其具有序列一致性。此等可變區之部分可由V_H及/或V_L基因區段、D及J_H基因區段或J_L基因區段編碼。可變區可由重排V_HDJ_H、V_LDJ_H、V_HJ_L或V_LJ_L基因區段編碼。

【0070】TCA結合化合物利用「僅重鏈抗體」或「重鏈抗體」或「重鏈多肽」，其如本文所用意指包含重鏈恆定區CH2及/或CH3及/或CH4但無CH1結構域之單鏈抗體。在一個實施例中，重鏈抗體係由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分以及CH2及CH3結構域組成。在另一實施例

中，重鏈抗體係由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH2結構域組成。在另一實施例中，重鏈抗體係由抗原結合結構域、鉸鏈區之至少一部分及CH3結構域組成。其中CH2及/或CH3結構域截短之重鏈抗體亦包括在本文中。在另一實施例中，重鏈係由抗原結合結構域及至少一個CH(CH1、CH2、CH3或CH4)結構域構成，但無鉸鏈區。僅重鏈抗體可呈二聚體形式，其中兩條重鏈二硫鍵結或以其他方式彼此共價或非共價連接，且可視情況地包括一或多個CH結構域之間之不對稱界面以促進多肽鏈之間之正確配對。重鏈抗體可屬於IgG子類，但屬於其他子類(例如IgM、IgA、IgD及IgE子類)之抗體亦包括在本文中。在特定實施例中，重鏈抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亞型，特定而言IgG1亞型或IgG4亞型。TCA結合化合物之非限制性實例闡述於例如WO2017/223111及WO2018/052503中，該等專利之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0071】重鏈抗體構成約四分之一之由駱駝科(例如駱駝及駱馬)產生之IgG抗體(Hamers-Casterman C.等人，Nature. 363, 446-448(1993))。該等抗體係由兩條重鏈形成，但不含輕鏈。因此，可變抗原結合部分稱為VHH結構域且其代表最小的天然完整抗原結合位點，長度僅為約120個胺基酸(Desmyter, A.等人，J. Biol. Chem. 276, 26285-26290(2001))。可經由免疫針對多種抗原產生具有高特異性及親和力之重鏈抗體(van der Linden, R. H.等人，Biochim. Biophys. Acta. 1431, 37-46(1999))，且可在酵母

中容易地選殖及表現VHH部分(Frenken, L. G. J.等人，J. Biotechnol. 78, 11-21(2000))。其表現水準、溶解度及穩定性顯著高於經典F(ab)或Fv片段之表現水準、溶解度及穩定性(Ghahroudi, M. A.等人，FEBS Lett. 414, 521-526 (1997))。亦已顯示鯊魚在其抗體中具有單一VH樣結構域，稱為VNAR。(Nuttall等人，Eur. J. Biochem. 270, 3543-3554(2003)；Nuttall等人，Function and Bioinformatics 55, 187-197(2004)；Dooley等人，Molecular Immunology 40, 25-33(2003))。

【0072】術語「CD3」係指人類CD3蛋白多次單元複合物。CD3蛋白多次單元複合物係由6條不同之多肽鏈構成。該等多肽鏈包括CD3γ鏈(SwissProt P09693)、CD3δ鏈(SwissProtP04234)、兩條CD3ε鏈(SwissProt P07766)及一個CD3ζ鏈同二聚體(SwissProt 20963)，且其與T細胞受體α鏈及β鏈締合。除非註明，否則術語「CD3」包括由細胞(包括T細胞)天然表現或可在經編碼彼等多肽之基因或cDNA轉染之細胞上表現之任一CD3變異體、同種型及物種同源物。

【0073】「BCMA×CD3抗體」係多特異性僅重鏈抗體，例如雙特異性僅重鏈抗體，其包含兩個不同的抗原結合區域，其中之一者特異性結合至抗原BCMA且其中之一者特異性結合至CD3。「PSMA×CD3抗體」係多特異性僅重鏈抗體，例如雙特異性僅重鏈抗體，其包含兩個不同的抗原結合區域，其中之一者特異性結合至抗原PSMA且其

中之一者特異性結合至CD3。「CD19×CD3抗體」係多特異性僅重鏈抗體，例如雙特異性僅重鏈抗體，其包含兩個不同的抗原結合區域，其中之一者特異性結合至抗原CD19且其中之一者特異性結合至CD3。

【0074】如本文所用之術語「BCMA」係指人類B細胞成熟抗原，亦稱為BCMA、CD269及TNFRSF17(UniProt Q02223)，其係優先在分化漿細胞中表現之腫瘤壞死受體超家族之成員。根據UniProt，人類BCMA之細胞外結構域係由胺基酸1-54(或5-51)組成。

【0075】術語「抗BCMA僅重鏈抗體」及「BCMA僅重鏈抗體」用於本文中且係指免疫特異性結合至BCMA之如上文所定義之僅重鏈抗體。

【0076】如本文所用之術語「PSMA」係指具有N-乙醯化α連接之酸性二肽酶、葉酸水解酶及二肽基肽酶活性之II型跨膜蛋白。術語「PSMA」包括任何人類及非人類動物物種之PSMA蛋白，且特定包括人類PSMA以及非人類哺乳動物之PSMA。

【0077】如本文所用之術語「人類PSMA」包括人類PSMA(UniProt Q04609)之任何變異體、同種型及物種同源物，而與其來源或製備模式無關。因此，「人類PSMA」包括由細胞天然表現之人類PSMA及在經人類PSMA基因轉染之細胞上表現之PSMA。

【0078】術語「抗PSMA僅重鏈抗體」、「PSMA僅重鏈抗體」、「抗PSMA重鏈抗體」及「PSMA重鏈抗體」在

本文中可互換使用且係指免疫特異性結合至如上文所定義之PSMA(包括人類PSMA)之如上文所定義之僅重鏈抗體。該定義包括(但不限於)由基因轉殖動物(例如表現人類免疫球蛋白之基因轉殖大鼠或基因轉殖小鼠，包括產生如上文所定義之人類抗PSMA UniAb™抗體之UniRats™)產生之人類重鏈抗體。

【0079】如本文所用之術語「CD19」及「分化簇19」係指在B細胞發育之所有時期直至最終分化成漿細胞期間表現之分子。術語「CD19」包括任何人類及非人類動物物種之CD19蛋白，且特定包括人類CD19以及非人類哺乳動物之CD19。

【0080】如本文所用之術語「人類CD19」包括人類CD19(UniProt P15391)之任何變異體、同種型及物種同源物，而與其來源或製備模式無關。因此，「人類CD19」包括由細胞天然表現之人類CD19及在經人類CD19基因轉染之細胞上表現之CD19。

【0081】術語「抗CD19僅重鏈抗體」、「CD19僅重鏈抗體」、「抗CD19重鏈抗體」及「CD19重鏈抗體」在本文中可互換使用且係指免疫特異性結合至如上文所定義之CD19(包括人類CD19)之如上文所定義之僅重鏈抗體。該定義包括(但不限於)由基因轉殖動物(例如表現人類免疫球蛋白之基因轉殖大鼠或基因轉殖小鼠，包括產生如上文所定義之人類抗CD19 UniAbTM抗體之UniRats™)產生之人類重鏈抗體。

【0082】相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分數(%)」定義為在比對序列及引入空位(若需要)以達成最大序列一致性百分數後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基之百分比，且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分。出於確定胺基酸序列一致性百分數之目的，比對可以熟習此項技術者所熟知之各種方式來達成，例如使用可公開獲得之電腦軟體，例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包括在所比較序列之全長範圍內達成最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文之目的，胺基酸序列一致性%值係使用序列比較電腦程式ALIGN-2產生。

【0083】「經分離」抗體係已經鑑別並自其自然環境組分分離及/或回收之抗體。其自然環境之污染物組分係會干擾抗體之診斷或治療用途之材料，且可包括酶、激素及其他蛋白質性或非蛋白質性溶質。在較佳實施例中，抗體將經純化(1)至如藉由勞立法(Lowry method)測定之大於95重量%之抗體、且最佳大於99重量%，2)至藉由使用旋杯式測序儀測定之足以獲得N末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基的程度，或(3)至藉由SDS-PAGE在還原或非還原條件下使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色測定之均質性。經分離抗體包括重組細胞內之原位抗體，此乃因不存在抗體自然環境之至少一種組分。然而，通常，經分離抗體將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0084】本發明之抗體包括多特異性抗體。多特異性抗體具有一種以上之結合特異性。術語「多特異性」特定包括「雙特異性」及「三特異性」以及更高階之獨立特異性結合親和力(例如更高階之多抗原決定基特異性)以及四價抗體及抗體片段。術語「多特異性抗體」、「多特異性僅重鏈抗體」、「多特異性重鏈抗體」及「多特異性UniAb™」在本文中係以最廣泛含義使用且涵蓋具有一種以上之結合特異性之所有抗體。

【0085】本發明之多特異性抗體特定包括免疫特異性結合至BCMA蛋白、PSMA蛋白或CD19蛋白(例如人類BCMA蛋白、人類PSMA蛋白或人類CD19蛋白)上之兩個或更多個非重疊抗原決定基之抗體(即二價及雙互補位)。本發明之多特異性重鏈抗體亦特定包括免疫特異性結合至BCMA蛋白、PSMA蛋白或CD19蛋白(例如人類BCMA蛋白、人類PSMA蛋白或人類CD19蛋白)上之抗原決定基及不同蛋白質(例如CD3蛋白，例如人類CD3)上之抗原決定基之抗體(即二價及雙互補位)。本發明之多特異性重鏈抗體亦特定包括免疫特異性結合至BCMA蛋白、PSMA蛋白或CD19蛋白(例如人類BCMA蛋白、人類PSMA蛋白或人類CD19蛋白)上之兩個或更多個非重疊或部分重疊之抗原決定基及不同蛋白質(例如CD3蛋白，例如人類CD3蛋白)上之抗原決定基之抗體(即三價及雙互補位)。

【0086】「抗原決定基」係單一抗體分子結合之抗原分子表面上之位點。通常，抗原具有若干或許多不同的抗

原決定基且與許多不同的抗體反應。該術語特定包括線性抗原決定基及構形抗原決定基。

【0087】「抗原決定基映射」係鑑別抗體在其靶抗原上之結合位點或抗原決定基之過程。抗體抗原決定基可為線性抗原決定基或構形抗原決定基。線性抗原決定基係由蛋白質中之連續胺基酸序列形成。構形抗原決定基係由在蛋白質序列中不連續但在蛋白質折疊成其三維結構時聚集在一起之胺基酸形成。

【0088】「多抗原決定基特異性」係指特異性結合至相同或不同靶上之兩個或更多個不同抗原決定基之能力。如上文所註明，本發明特定包括具有多抗原決定基特異性之重鏈抗體，即結合至BCMA蛋白、PSMA蛋白或CD19蛋白(例如人類BCMA蛋白、人類PSMA蛋白或人類CD19蛋白)上之一或多個非重疊抗原決定基之重鏈抗體；及結合至BCMA蛋白、PSMA蛋白或CD19蛋白上之一或多個抗原決定基及不同蛋白質(例如CD3蛋白)上之抗原決定基之重鏈抗體。術語抗原之「非重疊抗原決定基」或「非競爭性抗原決定基」定義於本文中且意指由一對抗原特異性抗體之一個成員而非另一成員識別之抗原決定基。識別非重疊抗原決定基之抗體對或多特異性抗體上靶向相同抗原之抗原結合區域並不競爭性結合至該抗原且能夠同時結合該抗原。

【0089】當兩種抗體識別相同或在空間上重疊之抗原決定基時，抗體結合與參考抗體「基本上相同之抗原決定

基」。用於確定兩個抗原決定基是否結合至相同或在空間上重疊之抗原決定基之最廣泛使用且快速之方法係競爭分析，其可使用經標記抗原或經標記抗體以所有多種不同之格式來構形。通常，將抗原固定在96孔板上，且使用放射性或酶標記量測未標記抗體阻斷經標記抗體結合之能力。

【0090】如本文所用之術語「價」係指抗體分子中結合位點之特定數量。

【0091】「單價」抗體具有一個結合位點。因此，單價抗體亦為單特異性的。

【0092】「多價」抗體具有兩個或更多個結合位點。因此，術語「二價」、「三價」及「四價」分別係指存在兩個結合位點、三個結合位點及四個結合位點。因此，本發明之雙特異性抗體至少為二價且可為三價、四價或其他多價。本發明實施例之二價抗體可具有兩個結合至相同抗原決定基(即二價單互補位)或兩個不同抗原決定基(即二價雙互補位)之位點。

【0093】眾多種方法及蛋白質構形已知且用於製備雙特異性單株抗體(BsMAB)、三特異性抗體及諸如此類。

【0094】術語「三鏈抗體樣分子」或「TCA」用於本文中且係指包含三個多肽次單元、基本上由其組成或由其組成之抗體樣分子，該三個多肽次單元中之兩者包含單株抗體之一條重鏈及一條輕鏈或此等抗體鏈之包含抗原結合區域及至少一個CH結構域之功能性抗原結合片段、基本上由其組成或由其組成。此重鏈/輕鏈對對第一抗原具有

結合特異性。第三多肽次單元包含僅重鏈抗體、基本上由其組成或由其組成，該僅重鏈抗體包含在CH1結構域不存在下含有CH2及/或CH3及/或CH4結構域及抗原結合結構域之Fc部分，該抗原結合結構域結合第二抗原之抗原決定基或第一抗原之不同抗原決定基，其中該結合結構域衍生自抗體重鏈或輕鏈之可變區或與其具有序列一致性。該可變區之部分可由V_H及/或V_L基因區段、D及J_H基因區段或J_L基因區段編碼。可變區可由重排V_HDJ_H、V_LDJ_H、V_HJ_L或V_LJ_L基因區段編碼。TCA蛋白利用如上文所定義之僅重鏈抗體。

【0095】術語「嵌合抗原受體」或「CAR」在本文中係以最廣泛含義使用且係指經改造受體，其將期望結合特異性(例如單株抗體之抗原結合區域或其他配位體)移植至跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域。通常，使用受體將單株抗體之特異性移植至T細胞上以產生嵌合抗原受體(CAR)。(*J Natl Cancer Inst,* 2015; 108(7):dvj439；及Jackson等人，*Nature Reviews Clinical Oncology*, 2016; 13:370-383)。CAR-T細胞係已經遺傳改造以產生人工T細胞受體用於免疫療法中之T細胞。在一個實施例中，「CAR-T細胞」意指表現編碼一或多種嵌合抗原受體之轉殖基因之治療性T細胞，該一或多種嵌合抗原受體包含至少細胞外結構域、跨膜結構域及至少一個胞質結構域。

【0096】術語「人類抗體」用於本文中且包括具有衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區之抗

體。人類抗體在本文中可包括並非由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基，例如藉由活體外隨機或位點特異性誘變或藉由活體內體細胞突變引入之突變。術語「人類抗體」特定包括具有由基因轉殖動物(例如基因轉殖大鼠或小鼠)產生之人類重鏈可變區序列之僅重鏈抗體，具體而言由如上文所定義之UniRats™產生之UniAbs™。

【0097】「嵌合抗體」或「嵌合免疫球蛋白」意指包含來自至少兩個不同的Ig基因座之胺基酸序列之免疫球蛋白分子，例如包含由人類Ig基因座編碼之部分及由大鼠Ig基因座編碼之部分的基因轉殖抗體。嵌合抗體包括具有非人類Fc區或人工Fc區及人類個體基因型之基因轉殖抗體。此等免疫球蛋白可自已經改造以產生此等嵌合抗體之本發明動物分離。

【0098】如本文所用之術語「效應細胞」係指參與與免疫反應之認知期及活化期不同之免疫反應效應期之免疫細胞。一些效應細胞表現特定Fc受體且實施特定免疫功能。在一些實施例中，效應細胞(例如天然殺傷細胞)能夠誘導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。舉例而言，表現FcR之單核球及巨噬細胞參與靶細胞之特異性殺傷且將抗原呈遞至免疫系統之其他組分，或結合至呈遞抗原之細胞。在一些實施例中，效應細胞可吞噬靶抗原或靶細胞。

【0099】「人類效應細胞」係表現受體(例如T細胞受體或FcR)且發揮效應功能之白血球。較佳地，細胞表現至少FcγRIII且發揮ADCC效應功能。調介ADCC之人類白血

球之實例包括天然殺傷(NK)細胞、單核球、細胞毒性T細胞及嗜中性球；其中NK細胞較佳。效應細胞可自其天然來源、例如自血液或如本文所述之PBMC分離。

【0100】術語「免疫細胞」在本文中係以最廣泛含義使用，包括(但不限於)骨髓或淋巴起源之細胞，例如淋巴球(例如B細胞及T細胞，包括細胞溶解性T細胞(CTL))、殺傷細胞、天然殺傷(NK)細胞、巨噬細胞、單核球、嗜酸性球、多型核細胞，例如嗜中性球、顆粒球、肥大細胞及嗜鹼性球。

【0101】抗體「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區(天然序列Fc區或胺基酸序列變異體Fc區)之彼等生物活性。抗體效應功能之實例包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調等。

【0102】「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」及「ADCC」係指其中表現Fc受體(FcR)之非特異性細胞毒性細胞(例如天然殺傷(NK)細胞、嗜中性球及巨噬細胞)識別靶細胞上之所結合抗體且隨後使靶細胞溶解之細胞介導之反應。調介ADCC之主要細胞(即NK細胞)僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之FcR表現彙總於Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92(1991)之第464頁之表3中。為評價所關注分子之ADCC活性，可實施例如美國專利第5,500,362號或美國專利第

5,821,337號中所述之活體外ADCC分析。可用於此等分析之效應細胞包括外周血單核細胞(PBMC)及天然殺傷(NK)細胞。替代地或另外，可例如在例如Clynes等人，*PNAS(USA)*95:652-656(1998)中所揭示之動物模型中活體內評價所關注分子之ADCC活性。

【0103】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指分子在補體存在下溶解靶之能力。補體活化路徑係藉由使補體系統之第一組分(C1q)結合至與同族抗原複合之分子(例如抗體)來起始。為評價補體活化，可實施例如如Gazzano-Santoro等人，*J. Immunol. Methods* 202:163(1996)中所述之CDC分析。

【0104】「結合親和力」係指分子(例如抗體)之單一結合位點與其結合伴侶(例如抗原)之間的非共價相互作用之總和之強度。除非另有指示，否則如本文所用之「結合親和力」係指反映結合對之成員(例如抗體及抗原)之間之1:1相互作用之固有結合親和力。分子X對其伴侶Y之親和力通常可藉由解離常數(Kd)來表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法來量測。低親和力抗體通常緩慢地結合抗原且往往容易解離，而高親和力抗體通常快速地結合抗原且往往保持結合。

【0105】如本文所用之「Kd」或「Kd值」係指藉由生物層干涉術(BioLayer Interferometry)、使用Octet QK384儀器(Fortebio Inc., Menlo Park, CA)以動力學模式測定之解離常數。舉例而言，向抗小鼠Fc感測器加載小鼠

Fc融合抗原且然後將其浸至含有抗體之孔中以量測濃度依賴性締合速率(k締合)。在最後一步量測抗體解離速率(k解離)，其中將感測器浸至僅含緩衝液之孔中。Kd係k解離/k締合之比率。(關於其他細節參見Concepcion, J等人，*Comb Chem High Throughput Screen*, 12(8), 791-800, 2009)。

【0106】術語「治療(treatment)」、「治療(treating)」及諸如此類用於本文中且通常意指獲得期望藥理學及/或生理學效應。就完全或部分地預防疾病或其症狀而言，該效應可為預防性的，及/或就部分或完全治癒疾病及/或可歸因於該疾病之不良效應而言，該效應可為治療性的。如本文所用之「治療」涵蓋哺乳動物之疾病之任何治療，且包括：(a)防止可能易患疾病但尚未診斷為患有疾病之個體中發生疾病；(b)抑制疾病，即阻止其發展；或(c)緩解疾病，即，使疾病消退。可在疾病或損傷發作之前、期間或之後投與治療劑。尤其關注正在進行之疾病之治療，其中治療穩定或減輕患者之不期望臨床症狀。該治療合意地在受侵襲組織之功能完全喪失之前實施。可在疾病症狀期期間、且在一些情形下在疾病之症狀期後投與標的療法。

【0107】「治療有效量」意欲係賦予個體治療益處所需之活性劑之量。舉例而言，「治療有效量」係誘導、改善或以其他方式改良與疾病相關之病理症狀、疾病進展或生理狀況或改良病症之抗性之量。

【0108】如本文所用之術語「前列腺癌」係指前列腺

中腺體起源之惡性腫瘤。

【0109】術語「特徵在於PSMA表現」廣泛地指其中PSMA表現與疾病或病症所特有之一或多個病理過程相關或有所涉及之任一疾病或病症。此等病症包括(但不限於)前列腺癌。

【0110】本發明上下文中之術語「B細胞贅瘤」或「成熟B細胞贅瘤」包括(但不限於)所有淋巴性白血病及淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、幼淋巴球性白血病、前體B淋巴母細胞性白血病、毛細胞白血病、小淋巴球性淋巴瘤、B細胞幼淋巴球性淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病、外套細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、多發性骨髓瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤、脾邊緣帶淋巴瘤、漿細胞贅瘤(例如漿細胞骨髓瘤)、漿細胞瘤、單株免疫球蛋白沈積病、重鏈病、MALT淋巴瘤、結節性邊緣B細胞淋巴瘤、血管內大B細胞淋巴瘤、原發性積液淋巴瘤、淋巴瘤樣肉芽腫、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性積液淋巴瘤及AIDS相關之非霍奇金氏淋巴瘤。

【0111】術語「特徵在於CD19表現」廣泛地指其中CD19表現與疾病或病症所特有之一或多個病理過程相關或有所涉及之任一疾病或病症。此等病症包括(但不限於)B細胞贅瘤。

【0112】術語「特徵在於BCMA表現」廣泛地指其中BCMA表現與疾病或病症所特有之一或多個病理過程相關或有所涉及之任一疾病或病症。此等病症包括(但不限於)B細胞贅瘤。

【0113】術語「個體(subject)」、「個體(individual)」及「患者」在本文中可互換使用且係指正在進行治療評價及/或正在治療之哺乳動物。在實施例中，哺乳動物係人類。術語「個體(subject)」、「個體(individual)」及「患者」涵蓋(但不限於)患有癌症之個體、患有自體免疫疾病之個體、患有病原體感染之個體及諸如此類。個體可為人類，但亦包括其他哺乳動物，尤其可用作人類疾病之實驗室模型之彼等哺乳動物(例如小鼠、大鼠等)。

【0114】術語「醫藥調配物」係指呈允許活性成分之生物活性有效且不含對將投與調配物之個體具有不可接受毒性之額外組分的形式之製劑。此等調配物係無菌的。「醫藥學上可接受之」賦形劑(媒劑、添加劑)係可合理地投與個體哺乳動物以提供有效劑量之所用活性成分之彼等賦形劑。

【0115】「無菌」調配物係無菌的或不含或基本上不含所有活的微生物及其孢子。「冷凍」調配物係溫度低於0℃之調配物。

【0116】「穩定」調配物係其中之蛋白質在儲存時基本上保持其物理穩定性及/或化學穩定性及/或生物活性之調配物。較佳地，調配物在儲存時基本上保持其物理及化

學穩定性以及其生物活性。通常基於調配物之預期儲放壽命來選擇儲存期。多種用於量測蛋白質穩定性之分析技術可在此項技術中獲得且綜述於例如Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301. Vincent Lee編輯，Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Pubs.(1991)及Jones. A. Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90)(1993)中。穩定性可在所選溫度下保持所選時間段來量測。穩定性可以多種不同方式定性及/或定量地評估，包括評估聚集體形成(例如使用粒徑排阻層析，藉由量測濁度，及/或藉由視覺檢查)；藉由使用陽離子交換層析、影像毛細管等電聚焦(icIEF)或毛細管區帶電泳評價電荷異質性；胺基末端或羧基末端序列分析；質譜分析；SDS-PAGE分析以比較還原抗體與完整抗體；肽圖譜(例如胰蛋白酶或LYS-C)分析；評估抗體之生物活性或抗原結合功能等。不穩定性可涉及以下中之一或多者：聚集、去醯胺化(例如Asn去醯胺化)、氧化(例如Met氧化)、異構化(例如Asp異構化)、剪切/水解/片段化(例如鉸鏈區片段化)、琥珀醯亞胺形成、未配對半胱胺酸、N末端延伸、C末端加工、糖基化差異等。

II.詳細描述

抗BCMA抗體

【0117】本發明係關於結合至人類BCMA之緊密相關之抗體之若干家族。該等家族之抗體之可變區闡述於美國專利公開案第US20190352412號、第US20200157232號及

第US20200048348號以及PCT公開案第WO2018237037號及第WO2019006072號中，該等申請案之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。代表性抗BCMA重鏈抗體可變結構域序列之非限制性選擇提供於下表1中。

表1：抗BCMA重鏈抗體可變結構域胺基酸序列。

純系 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO.
308635	EVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYHCAKQGENDGPFDYRGQGTLVTVSS	92
308636	EVQVLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQPP GKGMEWVSGIRGSDGSTFYADSVKG RFTISRDNATNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDYRGQGTLVTVSS	87
308806	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISSYGMSWVRQAP GKGVEWVSG IRGSDGTTYYADSVKGRFTISRDSSRNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDHRGQGT LVTVSS	88
308837	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQAP GKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNATNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDYRGQGT LVTVSS	89
308902	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVSS	90
308912	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQPP GKGMEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAKQGGNDGPFDYRGQGTLVTVSS	91

【0118】抗BCMA抗體序列可選自本文所提供用於開發及治療或其他用途(包括但不限於作為多特異性、例如雙特異性抗體之用途)之彼等序列。在一些實施例中，提供雙特異性或多特異性抗體，其可具有本文所論述之任一構形，包括(但不限於)TCA。雙特異性抗體包含至少特異性針對除BCMA以外之蛋白質之抗體之重鏈可變區。

【0119】當本發明之蛋白質係雙特異性抗體時，一個結合部分特異性針對人類BCMA，而另一臂可特異性針對

靶細胞、腫瘤相關抗原、靶向抗原(例如整合素等)、病原體抗原、檢查點蛋白及諸如此類。靶細胞特定包括癌細胞，例如血液腫瘤，例如B細胞腫瘤，如下文所論述。

【0120】多種格式之雙特異性抗體在本發明之範圍內，包括(但不限於)單鏈多肽、雙鏈多肽、三鏈多肽、四鏈多肽及其倍數多肽。本文之雙特異性抗體特定包括結合至BCMA(其在漿細胞(PC)及多發性骨髓瘤(MM)上選擇性表現)及CD3之T細胞雙特異性抗體(抗BCMA×抗CD3抗體)。此等抗體誘導強效T細胞介導之攜帶BCMA之細胞之殺傷，且可用於治療腫瘤，具體而言血液腫瘤，例如B細胞腫瘤，如本文進一步論述。

【0121】在較佳實施例中，雙特異性抗體係包含以下之TCA：與輕鏈可變結構域(VL)配對之抗CD3 VH結構域，其中VH結構域及VL結構域一起對CD3具有結合親和力；僅重鏈抗體之重鏈可變結構域，其對BCMA具有結合親和力且呈單價或二價構形；及變異體人類IgG4 Fc結構域，其包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(旋鈕)之第一重鏈恆定區序列，及含有S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(孔)之第二重鏈恆定區序列。此變異體或經修飾之IgG4 Fc結構域防止不期望之Fab交換，降低抗體之效應功能，且亦促進重鏈多肽次單元之異二聚化以形成雙特異性抗體。

【0122】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗

體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈。

【0123】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈。

【0124】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0125】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0126】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈、含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈及含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈。

【0127】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈。

【0128】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4

雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0129】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0130】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。

【0131】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列。

【0132】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4

雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0133】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0134】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈。

【0135】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈。

【0136】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈

抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0137】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0138】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈、含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈及含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈。

【0139】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈。

【0140】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 58之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0141】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID

NO: 56之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 59之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0142】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。

【0143】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列。

【0144】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56

之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0145】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0146】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈。

【0147】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈。

【0148】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0149】在一些實施例中，本發明包含雙特異性抗

體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0150】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈、含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈及含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈。

【0151】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈。

【0152】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0153】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0154】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含

第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列。

【0155】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列。

【0156】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0157】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈

包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0158】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈。

【0159】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈。

【0160】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0161】在一些實施例中，本發明包含雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0162】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈、含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈及含有

SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈。

【0163】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈。

【0164】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 76之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0165】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含i)含有SEQ ID NO: 75之抗CD3重鏈，ii)含有SEQ ID NO: 49之抗CD3輕鏈，及iii)含有SEQ ID NO: 77之抗BCMA重鏈，其中雙特異性抗體不包含抗BCMA輕鏈。

【0166】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列。

【0167】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4

雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列。

【0168】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【0169】在一些實施例中，本發明包含人類單株IgG4雙特異性三鏈抗體樣分子(TCA)，其包含(i)結合至人類CD3之第一結合臂，及(ii)結合至人類BCMA之第二結合臂，該第一結合臂包含第一重鏈及輕鏈，且該第二結合臂包含二價第二重鏈，其中該第一重鏈包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，該輕鏈包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列，且該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 77之胺基酸序列，且其中該第二結合臂不包含輕鏈。

抗CD19抗體

【0170】本發明提供結合至人類CD19之緊密相關之抗體之家族。此家族之抗體之可變區闡述於PCT公開案第WO2020018922號中，該PCT公開案之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。抗CD19抗體序列可選自本文所提供用於開發及治療或其他用途(包括但不限於作為多特異性、例如雙特異性抗體之用途)之彼等序列。在一些實施例中，提供雙特異性或多特異性抗體，其可具有本文所論述之任一構形，包括(但不限於)TCA。雙特異性抗體包含至少特異性針對除CD19以外之蛋白質之抗體之重鏈可變區。

【0171】當本發明之蛋白質係雙特異性抗體時，一個結合部分特異性針對人類CD19，而另一臂可特異性針對靶細胞、腫瘤相關抗原、靶向抗原(例如整合素等)、病原體抗原、檢查點蛋白及諸如此類。靶細胞特定包括癌細胞，例如血液腫瘤，例如B細胞腫瘤，如下文所論述。

【0172】多種格式之雙特異性抗體在本發明之範圍內，包括(但不限於)單鏈多肽、雙鏈多肽、三鏈多肽、四鏈多肽及其倍數多肽。本文之雙特異性抗體特定包括結合至CD19(其在成熟B細胞上選擇性表現)及CD3之T細胞雙特異性抗體(抗CD19×抗CD3抗體)。此等抗體誘導強效T細胞介導之表現CD19之細胞之殺傷，且可用於治療腫瘤，具體而言血液腫瘤，例如B細胞腫瘤，如本文進一步論述。

【0173】在較佳實施例中，雙特異性抗體係包含以下

之TCA：與輕鏈可變結構域(VL)配對之抗CD3 VH結構域，其中VH結構域及VL結構域一起對CD3具有結合親和力；僅重鏈抗體之重鏈可變結構域，其對CD19具有結合親和力且呈單價或二價構形；及變異體人類IgG4 Fc結構域，其包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(旋鈕)之第一重鏈恆定區序列，及含有S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(孔)之第二重鏈恆定區序列。此變異體或經修飾之IgG4 Fc結構域防止不期望之Fab交換，降低抗體之效應功能，且亦促進重鏈多肽次單元之異二聚化以形成雙特異性抗體。

抗PSMA抗體

【0174】本發明提供結合至人類PSMA之緊密相關之抗體之家族。此家族之抗體由表2中所示之SEQ ID NO: 24至54之所提供重鏈可變區(VH)序列例示。抗體家族提供有助於用作臨床治療劑之多種益處。抗體包括具有一定結合親和力範圍之成員，從而允許選擇具有期望結合親和力之特定序列。

表2. 抗PSMA重鏈抗體可變結構域胺基酸序列。

純系 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO.
325920	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGTLVTVSS	1
346181	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGTLVTVSS	2
346165	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSVDYS GYTYYNPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGTLVTVSS	3
346172	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIDYS GYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYR GQGTLVTVSS	4
326109	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIRQSPGKGLEWLGSIYDS GSTHYNPSLKSRVIISGDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHKAATADFDYRG QGTLVTVSS	5
325867	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	6
325742	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	7
325748	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	8
325940	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	9
325836	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYD SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	10
326027	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYD SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	11
326087	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYD SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	12
326084	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYD SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	13
326028	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYD SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	14
345497	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	15
326029	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRVGYYY ETSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	16
345461	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	17
345493	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	18

純系 ID #	SEQ_aa_FR1_FR4	SEQ ID NO.
345436	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	19
345443	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	20
345490	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	21
345482	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDSSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	22
345485	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	23
345463	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFRSYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	24
325932	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	25
345505	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFISYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	26
345508	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	27
345480	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	28
326116	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVISY DGSNKYYADSVKGRFTISRDYSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYD SSGYDSLDYRGQGTLVTVSS	29
345509	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	30
345444	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	31
345421	QVQLVESVGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	32
345447	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEGVAVISY DGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	33
345510	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	34
345438	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYGMHWVRQAPGKGPEWVAVIWY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYE SSGYYSLDYRGQGTLVTVSS	35

【0175】在較佳實施例中，雙特異性抗體係包含以下

之TCA：與輕鏈可變結構域(VL)配對之抗CD3 VH結構域，其中VH結構域及VL結構域一起對CD3具有結合親和力；僅重鏈抗體之重鏈可變結構域，其對PSMA具有結合親和力且呈單價或二價構形；及變異體人類IgG4 Fc結構域，其包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(旋鈕)之第一重鏈恆定區序列，及含有S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(孔)之第二重鏈恆定區序列。此變異體或經修飾之IgG4 Fc結構域防止不期望之Fab交換，降低抗體之效應功能，且亦促進重鏈多肽次單元之異二聚化以形成雙特異性抗體。

CD3×靶蛋白三鏈抗體樣分子(TCA)

【0176】在一些實施例中，提供雙特異性或多特異性抗體，其可具有本文所論述之任一構形，包括(但不限於)雙特異性三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，多特異性抗體可包含對第一抗原(例如CD3)具有結合特異性之重鏈/輕鏈對，及僅重鏈抗體之重鏈。在某些實施例中，僅重鏈抗體之重鏈包含在CH1結構域不存在下含有CH2及/或CH3及/或CH4結構域之Fc部分。在一個特定實施例中，雙特異性抗體包含對效應細胞上之抗原(例如T細胞上之CD3蛋白)具有結合特異性之重鏈/輕鏈對，及僅重鏈抗體之包含對BCMA、PSMA或CD19具有結合特異性之抗原結合結構域之重鏈。

【0177】在較佳實施例中，雙特異性抗體係包含以下之TCA：與輕鏈可變結構域(VL)配對之抗CD3 VH結構域，其中VH結構域及VL結構域一起對CD3具有結合親和力；僅重鏈抗體之重鏈可變結構域，其對BCMA、PSMA或CD19具有結合親和力；及變異體人類IgG4 Fc結構域，其包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(旋鈕)之第一重鏈恆定區序列，及含有S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(孔)之第二重鏈恆定區序列。此變異體或經修飾之IgG4 Fc結構域防止不期望之Fab交換，降低抗體之效應功能，且亦促進重鏈多肽次單元之異二聚化以形成雙特異性抗體。

【0178】在一些實施例中，多特異性抗體包含與輕鏈可變結構域配對之CD3結合VH結構域。在某些實施例中，輕鏈係固定輕鏈。在一些實施例中，在人類VH框架中，CD3結合VH結構域包含SEQ ID NO: 36之CDR1序列、SEQ ID NO: 37之CDR2序列及SEQ ID NO: 38之CDR3序列。在一些實施例中，在人類VL框架中，固定輕鏈包含SEQ ID NO: 39之CDR1序列、SEQ ID NO: 40之CDR2序列及SEQ ID NO: 41之CDR3序列。CD3結合VH結構域及輕鏈可變結構域一起對CD3具有結合親和力。在一些實施例中，CD3結合VH結構域包含SEQ ID NO: 42之重鏈可變區序列。在一些實施例中，CD3結合VH結構域包含與SEQ ID NO: 42之重鏈可變區序列具有至少約80%、至少約85%、至少約

90%、至少約95%或至少約99%一致性%之序列。在一些實施例中，固定輕鏈包含SEQ ID NO: 43之輕鏈可變區序列。在一些實施例中，固定輕鏈包含與SEQ ID NO: 43之重鏈可變區序列具有至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或至少約99%一致性%之序列。

【0179】包含上述CD3結合VH結構域及輕鏈可變結構域之多特異性抗體具有例如如PCT公開案第WO2018/052503號中所述之有利性質，該PCT公開案之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。對BCMA、PSMA或CD19具有結合親和力之本文所述之任一多特異性抗體及抗原結合結構域可與本文所述之CD3結合結構域及固定輕鏈結構域組合以產生對一或多個BCMA抗原決定基、PSMA抗原決定基或CD19抗原決定基以及CD3具有結合親和力之多特異性抗體。

表3. 抗CD3重鏈及輕鏈CDR1、CDR2、CDR3胺基酸序列。

	SEQ_aa_CDR1	**SEQ_aa_CDR2**	**SEQ_aa_CDR3**
重鏈	GFTFDDYA (SEQ ID NO: 36)	ISWNSGSI (SEQ ID NO: 37)	AKDSRGYGDYRLGGAY (SEQ ID NO: 38)
輕鏈	QSVSSN (SEQ ID NO: 39)	GAS (SEQ ID NO: 40)	QQYNNWPWT (SEQ ID NO: 41)

表4. 抗CD3重鏈及輕鏈可變區胺基酸序列。

VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 42)
VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 43)

表5：人類IgG1及IgG4 Fc區序列。

人類 IgG1 (UniProt 編號 P01857)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44)
人類 IgG4 (UniProt 編號 P01861)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 45)
具有沈默突變之人類 IgG1 (Fc 區)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 46)
具有沈默突變之人類 IgG4 (Fc 區)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 47)

表6：抗CD3抗體序列。

抗 CD3 輕鏈 恆定區序列 (κ 輕鏈)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 48)
抗 CD3 全長輕鏈 (VL + κ CL)	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSED FAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 49)
抗 CD3 重鏈序列 (VH (F2B) + wt IgG1 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK (SEQ ID NO: 50)
抗 CD3 重鏈序列 (VH F2B+ 沈默的 IgG1 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 51)

抗 CD3 重鏈 VH F2B (+ wt IgG4 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 52)
抗 CD3 重鏈 VH F2B (+ 沈默的 IgG4 Fc)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 53)
沈默的 IgG4 (CH1 - 鉸鏈 - CH2 - CH3； 孔(S228P、 F234A、L235A； T366S、L368A、 Y407V))	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK (SEQ ID NO: 72)
沈默的 IgG4 (CH1 - 鉸鏈 - CH2 - CH3； 旋鈕(S228P、 F234A、L235A； T366W))	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK (SEQ ID NO: 73)

沈默的 IgG4 (鉸鏈 - CH2 - CH3；孔 (S228P、F234A、L235A；T366S、L368A、Y407V))	ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 54)
沈默的 IgG4 (鉸鏈 - CH2 - CH3；旋鈕 (S228P、F234A、L235A；T366W))	ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**W**CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 55)
抗 CD3 全長重鏈 (VH F2B + 沈默的 IgG4 Fc + 旋鈕(S228P、F234A、L235A；T366W))，含有 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 56)
抗 CD3 全長重鏈 (VH F2B + 沈默的 IgG4 Fc + 旋鈕(S228P、F234A、L235A；T366W))，不含 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSL**W**CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 75)

抗 CD3 全長重鏈 (VH F2B + 沈默的 IgG4 Fc + 孔(S228P、F234A、L235A；T366S、L368A、Y407V))	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAKDSRGYGDYRLGGAYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 57)

表7：抗TAA抗體序列。

沈默的 IgG4 (鉸鏈 - CH2 - CH3；孔 (S228P、F234A、L235A；T366S、L368A、Y407V))	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 54)
沈默的 IgG4 (鉸鏈 - CH2 - CH3；旋鈕 (S228P、F234A、L235A；T366W))	ESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 55)
BCMA 二價重鏈 (TNB-383B w GS1) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3 ，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V ，含有 C 末端離胺酸(K)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVSSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWV RQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVS SESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 58)

BCMA 二價重鏈 (TNB-383B w GS1) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVSSGG GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWV RQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVS SESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 76)
BCMA 二價重鏈 (TNB-383B w GS2) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSY GMSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQG TLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 59)
BCMA 二價重鏈 (TNB-383B w GS2) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSY GMSWVRQAPGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQG TLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 77)
BCMA 單價重鏈 (TNB-383B) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSYGMSWVRQA PGKGPEWVSGIRGSDGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQGENDGPFDHRGQGTLVTVSSES KYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 60)

PSMA 單價重鏈(純系 ID 346181) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQ SPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGTLVTVSSESKYG PPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 61)
PSMA 單價重鏈(純系 ID 346181) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQ SPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGTLVTVSSESKYG PPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 81)
PSMA 二價重鏈(純系 ID 346181) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQ SPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYF WGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGTLVTV SSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 62)
PSMA 二價重鏈(純系 ID 346181) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQ SPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYF WGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSK NQFSLKLSSVTAADTAVYNCARHKAATADFDYRGQGTLVTV SSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 82)

PSMA 單價重鏈(純系 ID 345497) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 63)
PSMA 單價重鏈(純系 ID 345497) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH2 CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 83)
PSMA 二價重鏈(純系 ID 345497) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 64)
PSMA 二價重鏈(純系 ID 345497) + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 84)

PSMA 二價重鏈(純系 ID 346181 × 純系 ID 345497) + 沈默的 IgG4 Fc，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQ SPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARHKAATADFDYRGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYG MHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSL DYRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 65)
PSMA 二價重鏈(純系 ID 346181 × 純系 ID 345497) + 沈默的 IgG4 Fc，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSNYFWGWIRQ SPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCARHKAATADFDYRGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYG MHWVRQAPGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSL DYRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 85)
PSMA 二價重鏈(純系 ID 345497 × 純系 ID 346181) + 沈默的 IgG4 Fc，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQ APGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHKAATADFD YRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 66)

PSMA 二價重鏈(純系 ID 345497 × 純系 ID 346181) + 沈默的 IgG4 Fc，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSRYGMHWVRQ APGKGLEGVAVIWYDGSNRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAREPRIGYYYESSGYYSLDYRGQGT LVTVSSGGGGSGGGGSQLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GGSISSSNYFWGWIRQSPGKGLEWIGSIDYSGYTYYNPSLK SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHKAATADFD YRGQGTLVTVSSESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 86)
CD19 單價重鏈+沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSESKYG PPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 67)
CD19 單價重鏈+沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔(S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSESKYG PPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 78)
CD19 二價 GS1 重鏈 + 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSESKYG PPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 68)

CD19 二價 GS1 重鏈+ 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSESKYG PPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 79)
CD19 二價 GS2 重鏈+ 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，含有 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWM SWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNA KKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSS ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 69)
CD19 二價 GS2 重鏈+ 沈默的 IgG4 Fc 鉸鏈 CH CH3，孔 (S228P、F234A、L235A、T366S、L368A、Y407V，不含 C 末端離胺酸(K)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWMSWVRQ APGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNAKKSLYL QMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSSGGGGS GGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSDFWM SWVRQAPGKGLEWVATISQAGSEKDYVDSVKGRFTISRDNA KKSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGVYSFDYRGQGTLVTVSS ESKYGPPCP**P**CPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL**S**C**A**VKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL**V**SRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID NO: 80)

【0180】在一些實施例中，提供雙特異性或多特異性抗體，其可具有本文所論述之任一構形，包括(但不限於)雙特異性三鏈抗體樣分子。在一些實施例中，雙特異性抗體可包含至少一個對BCMA、PSMA或CD19具有結合特異

性之重鏈可變區，及至少一個對不同蛋白質(例如CD3)具有結合特異性之重鏈可變區。在一些實施例中，雙特異性抗體可包含對第一抗原具有結合特異性之重鏈/輕鏈對及僅重鏈抗體之呈單價或二價構形之重鏈，該重鏈包含在CH1結構域不存在下含有CH2及/或CH3及/或CH4結構域、及抗原結合結構域之Fc部分，該抗原結合結構域結合第二抗原之抗原決定基或第一抗原之不同抗原決定基。在一個特定實施例中，雙特異性抗體包含對效應細胞上之抗原(例如T細胞上之CD3蛋白)具有結合特異性之重鏈/輕鏈對，及僅重鏈抗體之包含對BCMA、PSMA或CD19具有結合特異性之抗原結合結構域且呈單價或二價構形之重鏈。

【0181】在一些實施例中，當本發明之抗體係雙特異性抗體時，抗體之一個臂(一個結合部分或一個結合單元)特異性針對人類BCMA、人類PSMA或人類CD19，而另一臂可特異性針對靶細胞、腫瘤相關抗原、靶向抗原(例如整合素等)、病原體抗原、檢查點蛋白及諸如此類。靶細胞特定包括癌細胞，包括(但不限於)實體腫瘤(例如前列腺腫瘤)之細胞，如下文所論述。在一些實施例中，抗體之一個臂(一個結合部分或一個結合單元)特異性針對人類BCMA、人類PSMA或人類CD19，而另一臂特異性針對CD3。

【0182】在一些實施例中，抗體包含含有連接至SEQ ID NO: 48之序列之SEQ ID NO: 43之序列的抗CD3輕鏈多肽、含有SEQ ID NO: 44、45、46、47、50、51、52、

53、56或57中任一者之序列的抗CD3重鏈多肽、及含有SEQ ID NO: 58、59或60中任一者之序列的抗BCMA重鏈多肽。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 58、59或60之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 58之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 58組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 59之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 59組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 60之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 60組成之第三多肽組成的TCA。

【0183】在一些實施例中，抗體包含含有連接至SEQ ID NO: 48之序列之SEQ ID NO: 43之序列的抗CD3輕鏈多肽、含有SEQ ID NO: 44、45、46、47、50、51、52、

53、56或57中任一者之序列的抗CD3重鏈多肽、及含有SEQ ID NO: 61、62、63、64、65或66中任一者之序列的抗PSMA重鏈多肽。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 61之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 61組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 62之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 62組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 63之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 63組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 64之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 64組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多

肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 65之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 65組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 66之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 66組成之第三多肽組成的TCA。

【0184】在一些實施例中，抗體包含含有連接至SEQ ID NO: 48之序列之SEQ ID NO: 43之序列的抗CD3輕鏈多肽、含有SEQ ID NO: 44、45、46、47、50、51、52、53、56或57中任一者之序列的抗CD3重鏈多肽、及含有SEQ ID NO: 67、68或69中任一者之序列的抗CD19重鏈多肽。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 67之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 67組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 68之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由

SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 68組成之第三多肽組成的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係包含含有SEQ ID NO: 49之第一多肽、含有SEQ ID NO: 56之第二多肽及含有SEQ ID NO: 69之第三多肽的TCA。在一個較佳實施例中，抗體係由SEQ ID NO: 49組成之第一多肽、由SEQ ID NO: 56組成之第二多肽及由SEQ ID NO: 69組成之第三多肽組成的TCA。

【0185】多種格式之多特異性抗體在本發明之範圍內，包括(但不限於)單鏈多肽、雙鏈多肽、三鏈多肽、四鏈多肽及其倍數多肽。本文之多特異性抗體特定包括結合至BCMA、PSMA或CD19及CD3(抗BCMA×抗CD3抗體、抗PSMA×抗CD3抗體、抗CD19×抗CD3抗體)且含有變異體人類IgG4 Fc結構域之T細胞多特異性(例如雙特異性)抗體，該變異體人類IgG4 Fc結構域包含含有S228P突變、F234A突變、L235A突變及T366W突變(旋鈕)之第一重鏈恆定區序列，及含有S228P突變、F234A突變、L235A突變、T366S突變、L368A突變及Y407V突變(孔)之第二重鏈恆定區序列。此變異體或經修飾之IgG4 Fc結構域防止不期望之Fab交換，降低抗體之效應功能，且亦促進重鏈多肽次單元之異二聚化以形成雙特異性抗體。此等抗體誘導強效T細胞介導之分別表現BCMA、PSMA或CD19之細胞之殺傷。

抗體之製備

【0186】本發明之多特異性抗體可藉由此項技術中已知之方法製備。在較佳實施例中，本文之重鏈抗體係由基因轉殖動物(包括基因轉殖小鼠及大鼠，較佳大鼠)產生，其中內源免疫球蛋白基因經剔除或失效。在較佳實施例中，本文之重鏈抗體係在UniRat™中產生。UniRat™使其內源免疫球蛋白基因沈默且使用人類免疫球蛋白重鏈轉座來表現完整人類HCAb之不同的天然最佳化譜。儘管大鼠中之內源免疫球蛋白基因座可使用多種技術剔除或沈默，但在UniRat™中，使用鋅指(內源)核酸酶(ZNF)技術使內源大鼠重鏈J-基因座、輕鏈Cκ基因座及輕鏈Cλ基因座不活化。用於顯微注射至卵母細胞中之ZNF構築物可產生IgH及IgL基因剔除(KO)株。關於細節參見例如Geurts等人，2009, Science 325:433。Menoret等人，2010, Eur. J. Immunol. 40:2932-2941已報導Ig重鏈基因剔除大鼠之表徵。ZNF技術之優點在於，非同源末端聯結以經由缺失高達若干kb使基因或基因座沈默亦可提供同源整合之靶位點(Cui等人，2011, Nat Biotechnol 29:64-67)。在UniRat™中產生之人類重鏈抗體稱為UniAbs™且可結合無法用習用抗體攻擊之抗原決定基。其高特異性、親和力及小尺寸使其理想地用於單特異性及多特異性應用。

【0187】除UniAbs™外，本文特定包括缺少駱駝科VHH框架及突變之僅重鏈抗體及其功能性VH區。此等僅重鏈抗體可在例如包含如例如WO2006/008548中所述之完整人類僅重鏈基因座之基因轉殖大鼠或小鼠中產生，但亦

可使用其他基因轉殖哺乳動物，例如兔、豚鼠、大鼠，大鼠及小鼠較佳。僅重鏈抗體(包括其VHH或VH功能片段)亦可藉由重組DNA技術、藉由在適宜真核或原核宿主(包括例如哺乳動物細胞(例如CHO細胞)、大腸桿菌(E. coli)或酵母)中表現編碼核酸來產生。

【0188】僅重鏈抗體之結構域組合抗體及小分子藥物之優點：可為單價或多價；具有低毒性；且製造係成本有效的。由於其小尺寸，該等結構域易於投與，包括口服或局部投與，其特徵在於高穩定性，包括胃腸穩定性；且可針對期望用途或適應症調整其半衰期。另外，HCAb之VH及VHH結構域可以成本有效之方式製造。

【0189】在特定實施例中，本發明之重鏈抗體(包括UniAbs™)在FR4區之第一位置(根據Kabat編號系統之胺基酸位置101)具有之天然胺基酸殘基經另一胺基酸殘基取代，該另一胺基酸殘基能夠破壞包含該位置之天然胺基酸殘基或與其締合之表面暴露之疏水貼片。此等疏水貼片通常埋藏在與抗體輕鏈恆定區之界面中，但在HCAb中變得表面暴露，且至少部分地由於HCAb之不期望聚集及輕鏈締合。經取代之胺基酸殘基較佳帶電荷，且更佳帶正電荷，例如離胺酸(Lys，K)、精胺酸(Arg，R)或組胺酸(His，H)，較佳精胺酸(R)。在較佳實施例中，衍生自基因轉殖動物之僅重鏈抗體在位置101含有Trp至Arg突變。所得HCAb較佳在生理條件下在聚集不存在下具有高抗原結合親和力及溶解度。

【0190】作為本發明之一部分，在ELISA蛋白及細胞結合分析中鑑別出結合人類CD3、BCMA、PSMA或CD19之具有UniRat™動物之獨特序列之人類重鏈抗體(UniAb™)。所鑑別重鏈可變區(VH)序列(參見例如表1及表2)對蛋白質結合及/或對表現靶蛋白(例如CD3、BCMA、PSMA或CD19)之細胞結合呈陽性，且對不表現靶蛋白之細胞結合皆呈陰性。

【0191】結合至靶蛋白上之非重疊抗原決定基之重鏈抗體(例如UniAbs™)可藉由競爭結合分析(例如酶聯免疫分析(ELISA分析)或流式細胞術競爭性結合分析)來鑑別。舉例而言，可利用結合至靶抗原之已知抗體與所關注抗體之間之競爭。藉由使用此方法，可將一組抗體分成與參考抗體競爭之抗體及不與參考抗體競爭之抗體。非競爭性抗體鑑別為結合至不與參考抗體結合之抗原決定基重疊之不同抗原決定基。通常，將一種抗體固定，使抗原結合，且在ELISA分析中測試第二種經標記(例如生物素化)抗體結合所捕獲抗原之能力。此亦可藉由使用表面電漿子共振(SPR)平台(包括ProteOn XPR36(BioRad, Inc)、Biacore 2000及Biacore T200(GE Healthcare Life Sciences))及MX96 SPR成像儀(Ibis technologies B.V.)以及在生物層干涉術平台(例如Octet Red384及Octet HTX(ForteBio, Pall Inc))上實施。關於其他細節參見本文之實例。

【0192】通常，如藉由標準技術、例如藉由上文所述之競爭結合分析所測定，若抗體使參考抗體與靶抗原之結

合減少約15%-100%，則該抗體與參考抗體「競爭」。在各個實施例中，相對抑制為至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%或更高。

醫藥組合物、用途及治療方法

【0193】本發明之另一態樣提供醫藥組合物，其包含一或多種本發明之多特異性結合化合物與適宜醫藥學上可接受之載劑之混合物。如本文所用之醫藥學上可接受之載劑例示為(但不限於)佐劑、固體載劑、水、緩衝劑或此項技術中用於容納治療組分之其他載劑或其組合。

【0194】在一個實施例中，醫藥組合物包含結合至靶蛋白(例如CD3、BCMA、PSMA或CD19)之重鏈抗體(例如UniAb™)。在另一實施例中，醫藥組合物包含對靶蛋白(例如CD3、BCMA、PSMA或CD19)上之兩個或更多個非重疊抗原決定基具有結合特異性之多特異性(包括雙特異性)重鏈抗體(例如UniAb™)。在較佳實施例中，醫藥組合物包含對靶蛋白(例如BCMA、PSMA或CD19)具有結合特異性且對效應細胞上之結合靶(例如T細胞上之結合靶，例如T細胞上之CD3蛋白)具有結合特異性之多特異性(包括雙特異性)重鏈抗體(例如UniAb™)。

【0195】根據本發明使用之抗體之醫藥組合物係藉由

混合具有期望純度之蛋白質與視情況存在之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑製備以供儲存(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版，Osol, A.編輯(1980))，例如以凍乾調配物或水溶液之形式。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苄索氯銨(benzethonium chloride)；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間-甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，例如聚乙烯基吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩胺醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型表面活性劑，例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0196】用於非經腸投與之醫藥組合物較佳係無菌且實質上等滲的並且係在良好製造實踐(Good Manufacturing Practice，GMP)條件下製造。醫藥組合物可以單位劑量形式(即用於單次投與之劑量)提供。調配物端視所選投與途

徑而定。本文之抗體可藉由靜脈內注射或輸注或皮下投與。對於注射投與，本文之抗體可調配於水溶液中、較佳調配於生理相容緩衝液中以減少注射位點之不適。溶液可含有如上文所論述之載劑、賦形劑或穩定劑。替代地，抗體可呈凍乾形式以在使用前用適宜媒劑(例如無菌無熱原水)構成。

【0197】抗體調配物揭示於例如美國專利第9,034,324號中。類似調配物可用於本發明之重鏈抗體，包括UniAbs™。皮下抗體調配物闡述於例如US20160355591及US20160166689中。

使用方法

【0198】本文所述之僅重鏈抗體、多特異性抗體及醫藥組合物可用於治療特徵在於靶蛋白(例如CD3、BCMA、PSMA或CD19)表現之疾病及疾患，包括(但不限於)本文進一步闡述之疾患及疾病。

【0199】包含抗BCMA抗體之本文醫藥組合物可用於治療B細胞相關之病症，包括特徵在於BCMA表現或過表現之B細胞及漿細胞惡性病以及自體免疫病症。

【0200】此等B細胞相關之病症包括B細胞及漿細胞惡性病以及自體免疫病症，包括(但不限於)漿細胞瘤、霍奇金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、小型非裂解細胞淋巴瘤、地方性伯基特氏淋巴瘤、散發性伯基特氏淋巴瘤、邊緣帶淋巴瘤、結外黏膜相關之淋巴組織淋巴瘤、結節性單核細

胞樣B細胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤、瀰漫性混合細胞淋巴瘤、免疫母細胞性淋巴瘤、原發性縱膈B細胞淋巴瘤、肺B細胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、不確定惡性潛能之B細胞增殖、淋巴瘤樣肉芽腫、移植後淋巴增生性病症、免疫調控病症、類風濕性關節炎、重症肌無力、特發性血小板減少性紫斑症、抗磷脂症候群、蔡格司病(Chagas' disease)、格雷氏病(Grave's disease)、華格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、結節性多動脈炎、休格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、尋常天疱瘡、硬皮症、多發性硬化、抗磷脂症候群、ANCA相關之血管炎、古巴士德氏病(Goodpasture's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、自體免疫溶血性貧血及快速進行性腎小球腎炎、重鏈病、原發性或免疫細胞相關之類澱粉變性或單株丙種球蛋白病變。

【0201】特徵在於BCMA表現之漿細胞病症包括多發性骨髓瘤(MM)。MM係特徵在於單株擴增及異常漿細胞在骨髓隔室中累積之B細胞惡性病。MM之當前療法通常引起緩解，但幾乎所有患者最終復發並死亡。同種異體造血幹細胞移植環境中免疫介導之骨髓瘤細胞消除存在實質性證據；然而，此方法之毒性較高，且極少患者被治愈。儘管一些單株抗體已在臨床前研究及早期臨床試驗中顯示治療MM之前景，但最終尚未證實MM之任一單株抗體療法之一致臨床功效。因此，極大地需要新療法，包括MM之免疫療法(參見例如Carpenter等人，Clin Cancer Res 2013,

19(8):2048-2060)。

【0202】已知BCMA藉由其誘導增殖之配位體APRIL之過表現或活化促進活體內人類多發性骨髓瘤(MM)進展。亦已顯示BCMA促進小鼠中異種移植之帶有p53突變之MM細胞之活體內生長。由於APRIL/BCMA路徑之活性經由腫瘤細胞與其支持骨髓微環境之間之雙向相互作用在MM發病機制及藥物抗性中起關鍵作用，BCMA已鑑別為治療MM之靶。關於其他細節參見例如Yu-Tsu Tai等人，Blood 2016; 127(25):3225-3236。

【0203】涉及漿細胞(即表現BCMA)之另一B細胞病症係全身性紅斑狼瘡(SLE)，亦稱為狼瘡。SLE係全身性自體免疫疾病，其可侵襲身體之任一部分且表現為免疫系統攻擊身體自身細胞及組織，導致慢性發炎及組織損害。其係III型超敏反應，其中抗體-免疫複合物沈澱且引起另一免疫反應(Inaki及Lee, Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 326-337)。

【0204】本發明之抗BCMA僅重鏈抗體(UniAb)可用於開發治療MM、SLE及特徵在於BCMA表現之其他B細胞病症或漿細胞病症(例如上文所列出之彼等病症)之治療劑。具體而言，本發明之抗BCMA僅重鏈抗體(UniAb)可單獨或與其他MM治療組合用於治療MM。

【0205】PSMA係在前列腺上皮組織上表現且在前列腺癌及實體腫瘤新血管系統中上調之II型跨膜蛋白。其亦以低水準在健康組織(例如腦、腎臟及唾液腺)中表現，但

其在惡性前列腺組織中之過表現使其成為前列腺癌之治療性治療之有吸引力的靶。鑑於其在惡性新血管系統中之高表現，其亦可與實體腫瘤之療法或成像相關。已闡述單株抗體、抗體藥物結合物及嵌合抗原受體T細胞靶向PSMA用於治療轉移性前列腺癌(Hernandez-Hoyos等人，2016, PMID: 27406985；DiPippo等人，2014, PMID: 25327986；Serganova等人，2016, PMID: 28345023)。另外，正在研究特異性針對PSMA之放射性核種結合物用於前列腺癌之成像及治療(例如Hofman等人，2018 PMID: 29752180)。

【0206】在一個態樣中，本文之PSMA重鏈抗體(例如UniAbs™)及醫藥組合物可用於治療特徵在於PSMA表現之病症，包括(但不限於)前列腺癌及實體腫瘤。

【0207】CD19係在所有人類B細胞上表現、但未在漿細胞上發現之細胞表面受體。其具有相對較大之240胺基酸細胞質尾。細胞外Ig樣結構域由潛在二硫鍵連接之非Ig樣結構域及N連接之碳水化合物添加位點分開。細胞質尾在C末端附近含有至少九個酪胺酸殘基，已顯示其中之一些經磷酸化。與CD20及CD22一樣，CD19在B細胞譜系中之限制性表現使其成為B細胞惡性病之治療性治療之有吸引力的靶。由於觀察到其在多種血液惡性病中表現，CD19係基於抗體之治療劑之有前景的靶。

【0208】在一個態樣中，本文之CD19重鏈抗體(例如UniAbs™)及醫藥組合物可用於治療特徵在於CD19表現之血液惡性病，包括(但不限於)瀰漫性大B細胞淋巴瘤

(DLBCL)、非霍奇金氏淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病(CLL)及B細胞急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。

【0209】瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL或DLBL)係成人非霍奇金氏淋巴瘤之最常見形式(Blood 1997 89(11):3909-18)，其中在US及UK估計每年發病率為每100,000人每年7至8個病例。其特徵在於幾乎可在身體任一部分發生之侵襲性癌症。DLBCL之病因尚不清楚，且其可源自正常B細胞以及其他類型之淋巴瘤或白血病細胞之惡性轉型。治療方法通常涉及化學療法及輻射，且已使成人之總體五年存活率平均值為約58%。儘管一些單株抗體已顯示治療DLBCL之前景，但最終尚未證實一致的臨床功效。因此，極大地需要新DLBCL療法，包括免疫療法。

【0210】在另一態樣中，本文之CD19重鏈抗體(例如UniAbs™)及醫藥組合物可用於治療特徵在於表現CD19之病原性B細胞之自體免疫病症，包括(但不限於)全身性紅斑狼瘡(SLE)、類風濕性關節炎(RA)及多發性硬化(MS)。

【0211】用於治療疾病之本發明組合物之有效劑量端視許多不同之因素而變化，該等因素包括投與方式、靶位點、患者之生理狀態、患者係人類抑或動物、投與之其他藥物及治療為預防性抑或治療性。通常，患者係人類，但亦可治療非人類哺乳動物，例如伴侶動物(例如狗、貓、馬等)、實驗室哺乳動物(例如兔、小鼠、大鼠等)及諸如此類。治療劑量可經滴定以最佳化安全性及功效。

【0212】劑量水準可容易地由普通熟練的臨床醫師來

確定，且可視需要進行修改，例如視個體對療法之反應之需要來修改。可與載劑材料組合產生單一劑量形式之活性成分之量端視所治療宿主及具體投與模式而變化。劑量單位形式通常含有約1 mg至約500 mg之間之活性成分。

【0213】在一些實施例中，劑之治療劑量可介於約0.0001至100 mg/kg宿主體重、且更通常0.01至5 mg/kg宿主體重之範圍內。舉例而言，劑量可為1 mg/kg體重或10 mg/kg體重或在1-10 mg/kg之範圍內。例示性治療方案需要每兩週一次或每月一次或每3至6個月一次投與。本發明之治療實體通常係在多個情況下來投與。單一劑量之間之間隔可為每週、每月或每年。間隔亦可如藉由量測患者中治療實體之血液水準所指示而不規則。替代地，本發明之治療實體可以持續釋放調配物投與，在該情形下需要不太頻繁之投與。劑量及頻率端視患者中多肽之半衰期而變化。

【0214】通常，組合物製備為可注射劑，呈液體溶液或懸浮液形式；亦可製備在注射之前適用於液體媒劑中之溶液或懸浮液之固體形式。本文之醫藥組合物適於直接或復原固體(例如凍乾)組合物後之靜脈內或皮下投與。製劑亦可乳化或囊封於脂質體或微粒(例如聚乳酸交酯、聚乙醇酸交酯或共聚物)中以增強佐劑效應，如上文所論述。Langer, Science 249: 1527, 1990及Hanes, Advanced Drug Delivery Reviews 28: 97-119, 1997。本發明之劑可以積存注射或植入製劑之形式投與，該製劑可以允許活性成分持

續或脈衝釋放之方式調配。醫藥組合物通常調配為無菌、實質上等滲的且完全符合美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)之所有良好製造實踐(GMP)規定。

【0215】本文所述抗體及抗體結構之毒性可藉由細胞培養物或實驗動物中之標準醫藥程序來測定，例如藉由測定LD50(對50%群體致死之劑量)或LD100(對100%群體致死之劑量)。毒性與治療效應之間之劑量比係治療指數。可使用自該等細胞培養物分析及動物研究獲得之資料來調配對用於人類中無毒之劑量範圍。本文所述抗體之劑量較佳在包括具有極小毒性或無毒性之有效劑量之循環濃度之範圍內。劑量可端視所採用之劑量形式及所用投與途徑在此範圍內變化。個別主治醫師可根據患者之狀況來選擇精確調配物、投與途徑及劑量。

【0216】用於投與之組合物通常將包含溶解於醫藥學上可接受之載劑、較佳水性載劑中之抗體或其他劑(例如另一燒蝕劑)。可使用多種水性載劑，例如緩衝鹽水及諸如此類。該等溶液係無菌的且通常不含不期望物質。該等組合物可藉由熟知之習用滅菌技術來滅菌。組合物可含有如接近生理條件所需之醫藥學上可接受之輔助物質，例如pH調節及緩衝劑、毒性調節劑及諸如此類，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉及諸如此類。該等調配物中活性劑之濃度可廣泛地變化，且將主要基於流體體積、黏性、體重及諸如此類根據所選具體投與模式及患者

之需求來選擇(例如Remington's Pharmaceutical Science(第15版，1980)以及Goodman及Gillman, The Pharmacological Basis of Therapeutics(Hardman等人編輯，1996))。

【0217】包含本發明之活性劑及其調配物及使用說明書之套組亦在本發明之範圍內。套組可進一步含有至少一種其他試劑，例如化學治療藥物等。套組通常包括指示套組之內容物之預期用途之標記。如本文所用之術語「標記」包括在套組上或隨套組提供或以其他方式伴隨套組之任何書寫或記錄材料。

【0218】現在全面闡述本發明，熟習此項技術者應明了，可在不脫離本發明之精神或範圍之情況下作出各種改變及修改。

實例

實例1：異二聚體形成

【0219】藉由非還原及還原SDS-PAGE分析來分析異二聚體形成，以確定包含其鉸鏈區及Fc區之多個突變以及旋鈕入孔突變之本發明實施例之抗體是否可成功地表現且組裝成期望異二聚體組合。為測試此目的，使抗體構築物在重組CHO細胞培養物中表現。然後經由蛋白質A親和層析純化收穫之細胞培養液以分析所產生之不同抗體片段。然後在還原及非還原凝膠上分析蛋白質A溶析彙集物以使不同種類可視化。

【0220】該等分析之結果顯示於圖2之圖A及圖B、圖

3之圖A及圖B以及圖24中，且展示包括旋鈕入孔突變之抗體種類之異二聚體形成百分比係優異的，甚至在效應功能沈默突變(F234A、L235A)及防止Fab臂交換之突變(S228P)亦存在於重鏈序列中時。如圖25中所提供，評估經純化之CD19構築物以分析高分子量(HMW)及低分子量(LMW)種類之百分比以及單體之百分比。

實例2：藉由生物層干涉術(BLI)之Fcγ受體結合

【0221】在Octet平台上使用Ni-NTA生物感測器(ForteBio)分析Fcγ受體-IgG相互作用。Ni-NTA生物感測器具有預固定至尖端上之裝填有鎳(Ni2+)之QIAGEN Tris-NTA。Ni-NTA將結合至連接至重組蛋白之HIS標籤。以此格式，將Fcγ受體蛋白加載至生物感測器上作為配位體，然後與IgG締合。研究本發明實施例之抗體以分析其Fc區與固定在生物感測器上之Fcγ受體蛋白之間之相互作用程度。

【0222】在此處，Fcγ受體係人類Fcγ受體I/CD64(Acro Biosystems)。所測試之抗體濃度包括100 nM至1.6 nM之2×連續稀釋物。該等研究之結果顯示於圖4之圖A-圖D、圖5之圖A-圖E、圖6之圖A-圖D、圖7之圖A-圖E及圖26之圖A-圖D中，且展示沈默的Fc受體抗體與人類FcγR1之結合被顯著抑制，甚至在旋鈕入孔突變及Fab臂交換突變亦存在於Fc區中時。

【0223】特定而言，圖4之圖A顯示不包含KiH突變或

沈默突變之雙特異性CD3×BCMA(單價)IgG1抗體之結果。資料證實，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體相互作用。圖4之圖B顯示與圖A中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低。圖4之圖C顯示包括KiH突變、但不包括沈默突變之雙特異性CD3×BCMA(單價)IgG1抗體之結果。該等資料展示，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體以極類似於使用圖A中之抗體所觀察到之方式相互作用。圖4之圖D顯示與圖C中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在包括KiH突變時。

【0224】圖5之圖A顯示不包含KiH突變或沈默突變、但包括防止Fab臂交換之S228P突變之雙特異性CD3×BCMA(單價)IgG4抗體之結果。資料證實，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體相互作用。圖5之圖B顯示與圖A中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變(F234A、L235A)之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在存在S228P突變時。圖5之圖C顯示包括KiH突變及S228P突變、但不包括沈默突變之雙特異性CD3×BCMA(單價)IgG4抗體之結果。該等資料展示，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體以極類似於使用圖A中之

抗體所觀察到之方式相互作用。圖5之圖D顯示與圖C中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變(F234A、L235A)以及S228P及KiH突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在包括S228P及KiH突變時。圖E顯示包括S228P突變、沈默突變F234A及L235A以及CH3結構域中之KiH突變之雙特異性CD3×BCMA(二價)IgG4抗體之結果。該等資料展示，此抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用顯著降低，甚至在存在S228P及KiH突變時。

【0225】圖6之圖A顯示不包含KiH突變或沈默突變之雙特異性CD3×PSMA(單價)IgG1抗體之結果。資料證實，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體相互作用。圖6之圖B顯示與圖A中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低。圖6之圖C顯示包括KiH突變、但不包括沈默突變之雙特異性CD3×PSMA(單價)IgG1抗體之結果。該等資料展示，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體以極類似於使用圖A中之抗體所觀察到之方式相互作用。圖6之圖D顯示與圖C中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在包括KiH突變時。

【0226】圖7之圖A顯示不包含KiH突變或沈默突變、但包括防止Fab臂交換之S228P突變之雙特異性CD3×PSMA(單價)IgG4抗體之結果。資料證實，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體相互作用。圖7之圖B顯示與圖A中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變(F234A、L235A)之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在存在S228P突變時。圖7之圖C顯示包括KiH突變及S228P突變、但不包括沈默突變之雙特異性CD3×PSMA(單價)IgG4抗體之結果。該等資料展示，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體以極類似於使用圖A中之抗體所觀察到之方式相互作用。圖7之圖D顯示與圖C中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變(F234A、L235A)以及S228P及KiH突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在包括S228P及KiH突變時。圖E顯示包括S228P突變、沈默突變F234A及L235A以及CH3結構域中之KiH突變之雙特異性CD3×PSMA(二價)IgG4抗體之結果。該等資料展示，此抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用顯著降低，甚至在存在S228P及KiH突變時。

【0227】圖26之圖A顯示不包含KiH突變或沈默突變、但包括防止Fab臂交換之S228P突變之雙特異性CD3×CD19(單價)IgG4抗體之結果。資料證實，抗體與固定在生

物感測器上之Fcγ受體相互作用。圖26之圖B顯示與圖A中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變(F234A、L235A)之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在存在S228P突變時。圖26之圖C顯示包括KiH突變及S228P突變、但不包括沈默突變之雙特異性CD3×CD19(單價)IgG4抗體之結果。該等資料展示，抗體與固定在生物感測器上之Fcγ受體以極類似於使用圖A中之抗體所觀察到之方式相互作用。圖26之圖D顯示與圖C中所用相同、但現包括CH2結構域中之沈默突變(F234A、L235A)以及S228P及KiH突變之雙特異性抗體之結果。該等結果展示，抗體與生物感測器上之Fcγ受體之間之相互作用因存在沈默突變而顯著降低，甚至在包括S228P及KiH突變時。

【0228】總之，圖4、圖5、圖6、圖7及圖26中所提供之資料證實，雙特異性抗體之VH區序列對本文所述IgG4 Fc突變之功能性質無影響。因此，本文所述之IgG4 Fc修飾(S228P；F234A、L235A；T366W、T366S、L368A及Y407V)可在具有不同VH序列(即不同結合靶)之抗體中實施以達成減少的Fab臂交換(S228P)、降低的效應功能活性(F234A、L235A)及正確的異二聚化(T366W；T366S、L368A及Y407V)。

實例3：抗PSMA UniAbs™與PSMA陽性及陰性細胞之結

合之流式細胞術分析

【0229】藉由流式細胞術(Guava easyCyte 8HT, EMD Millipore)使用LNCaP細胞株(ATCC：CRL-1740)、22Rv1細胞株(ATCC CRL-2505)、PC3細胞株(ATCC CRL-1435)，其經穩定轉染以表現人類PSMA或DU-145細胞株(ATCC HTB-81)評價與PSMA陽性細胞之結合。簡言之，用一系列經純化之UniAbs™稀釋物將50,000個靶細胞在4℃下染色30分鐘。培育後，用流式細胞術緩衝液(1×PBS、1% BSA、0.1% NaN_3)將細胞洗滌兩次且用結合至R-藻紅素(PE)之山羊$F(ab')_2$抗人類IgG(Southern Biotech，目錄號2042-09)染色以偵測細胞結合之抗體。在4℃下培育20分鐘後，用流式細胞術緩衝液將細胞洗滌兩次且藉由流式細胞術量測平均螢光強度(MFI)。使用僅用二級抗體染色之細胞之MFI測定背景信號且將每一抗體之結合轉化成背景之倍數。使用相同方案及以下修改測定與食蟹猴PSMA陽性細胞之結合：靶細胞係來自經瞬時轉染以表現食蟹猴PSMA之細胞外結構域之Freestyle 293-F細胞(ThermoFisher R79007)。在一些實驗中，使用GraphPad Prism 7計算EC50值。

【0230】表8彙總本文所述之抗PSMA重鏈抗體(HCAb)之靶結合活性。第1行指示HCAb之純系ID。第2行指示量測為背景MFI信號之倍數之與LNCaP細胞之結合。

表8：與表現PSMA之細胞株之結合

第1行： 純系_ID	第2行： LNCaP
325920	282
346181	264
346165	243
346172	216
326109	25
325867	210
325742	200
325748	193
325940	169
325836	163
326027	138
326087	129
326084	125
326028	117
345497	112
326029	109
345461	102
345493	101
345436	87
345443	84
345490	80
345482	80
345485	71
345463	68
325932	64
345505	59
345508	55
345480	47
326116	38
345509	37
345444	23
345421	22
345447	14
345510	13
345438	13

【0231】如圖8之圖A及圖B中所顯示與食蟹猴PSMA

之結合之差異支持由HCAb 346181及HCAb 345497識別之人類PSMA抗原決定基之差異。

實例4：雙互補位及二價抗PSMA抗體之組成

【0232】如表9中所顯示，抗PSMA純系ID 350123係由以橋接序列GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 71)連接至純系ID 345497序列之純系ID 346181序列構成。純系ID 350122係由藉由同一連接體序列聯結之純系ID 346181之兩個重複構成。純系ID 350123係雙互補位，此乃因其係由識別PSMA上之不同抗原決定基之兩個抗PSMA結構域構成。純系ID 350122為二價但非雙互補位，此乃因其係由串聯之相同抗PSMA結構域構成。各個三鏈抗體樣分子(TCA)之示意性圖解說明繪示於圖1之圖A-圖C中。

表9：雙互補位及二價抗PSMA抗體之胺基酸序列之描述

純系ID	序列1	連接體序列	序列2
350123	346181	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 71)	345497
350122	346181	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 71)	346181

實例5：經由T細胞重定向，多特異性抗體介導之PSMA陽性前列腺腫瘤細胞之殺傷

使用靜止T細胞之分析

【0233】將靶細胞以15,000個細胞/孔接種於96孔板中且使其在37℃下生長過夜。培育後，將遞增量之多特異性

抗體與靜止的人類T細胞以10:1效應物對靶細胞比率一起添加並在37℃下再培育48或72小時(48小時用於使用LNCaP、MDA-PCa-2b及PC3-PSMA細胞之分析，且72小時用於使用22Rv1細胞之分析)。使用細胞增殖試劑WST-1(Sigma目錄號：11644807001)或流式細胞術量測細胞死亡。在一些實驗中，在培育後但在分析靶細胞活力之前收集每種上清液之小樣品且保存用於分析細胞介素產生。當使用WST-1試劑分析細胞活力時，將試劑原液以1:10稀釋添加至每孔中並在37℃下培育90分鐘。然後在450 nm(參考690 nm)下量測吸光度，且計算特異性溶解%。

【0234】若藉由流式細胞術分析靶細胞活力，則在開始分析之前用膜染料DiR(ThermoFisher D12731)標記靶細胞。與T細胞及抗體一起培育後，保存上清液用於細胞介素分析或丟棄。然後將孔洗滌一次以收集死腫瘤細胞及T細胞，將其轉移至流式細胞術板。將剩餘附接之腫瘤細胞胰蛋白酶化且然後添加至流式細胞術板中之相應孔中。使用膜連蛋白-V試劑對死細胞染色且進行流式細胞術(BD FACSCelesta)以對每一樣品中之死腫瘤細胞%定量，藉由DiR染色設門。使用含有未經處理之靶細胞之孔對自發細胞死亡進行正規化。在一些實驗中，使用陰性對照抗體，其係由與PSMA×CD3多特異性分子中相同之CD3靶向臂組成，但用特異性針對HIV蛋白gp120之VH替代腫瘤靶向臂。

【0235】圖9顯示使用未經刺激之T細胞之T細胞介導

之PSMA陽性細胞溶解。將未經刺激之人類T細胞與PSMA表現細胞(LNCaP)及不同濃度之多特異性抗體一起培育。雙互補位抗PSMA×CD3抗體(350123×CD3)優於單互補位PSMA×CD3抗體(346181×CD3)。

使用預活化之T細胞之分析

【0236】使用板結合之OKT3及IL-2將人類泛T細胞預活化三天，然後在新鮮IL-2中再培育一天。將靶細胞胰蛋白酶化，向其中加載鈣黃綠素-AM(ThermoFisher C3100MP)，與活化T細胞混合至20:1之E:T比，且添加至96孔板之孔中。添加一系列不同多特異性抗體稀釋物，然後在37℃下培育4小時。然後將上清液轉移至黑色96孔板且在480 nm/520 nm ex/em下量測吸光度以量化鈣黃綠素之釋放。使用未與T細胞一起培育之靶細胞使完整腫瘤細胞之自發鈣黃綠素釋放正規化。將2% Triton-X添加至含有靶細胞之對照孔允許計算對應於最大細胞溶解之鈣黃綠素信號。使用此值，每一實驗孔報告為最大細胞溶解%。使用GraphPad prism 7進行資料分析。

【0237】圖10顯示使用預活化之T細胞之T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解。將預活化之人類T細胞與人類PSMA表現細胞(LNCaP)及不同濃度之多特異性抗體一起培育。藉由鈣黃綠素釋放量測腫瘤細胞死亡且將其正規化至不存在T細胞時腫瘤細胞之自發釋放。雙互補位抗PSMA×CD3抗體(350123×CD3)優於兩種單互補位PSMA×CD3抗體。

【0238】圖11顯示多特異性抗體不會溶解PSMA陰性細胞。將預活化之人類T細胞與PSMA陰性前列腺癌細胞(DU145)及不同濃度之多特異性抗體一起培育。測試之任一抗體皆未溶解該等細胞。

【0239】圖12顯示PSMA×CD3多特異性抗體與PSMA陽性及陰性細胞之結合。多特異性抗PSMA×抗CD3抗體顯示與PSMA陽性前列腺腫瘤細胞(22Rv1)結合，但不與PSMA陰性前列腺腫瘤細胞(DU145)結合。雙互補位分子(350123)顯示最強的靶細胞結合。

【0240】圖13繪示T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解。圖13中之資料展示，經由兩個不同之抗原決定基結合至PSMA與抗體之二價但單特異性形式相比可增加細胞殺傷。

實例6：單互補位PSMA×CD3雙特異性抗體誘導少於雙互補位PSMA×CD3多特異性抗體之細胞介素產生

【0241】在腫瘤細胞毒性分析中使用靜止T細胞分析細胞介素產生。該等分析之設計詳述於別處。完成分析後(對於使用22Rv1細胞之分析培育72小時後，對於使用所有其他細胞株之分析培育48小時後)，收集上清液。使用ELISA套組根據製造商之方案偵測IL-2(Biolegend 431804)及IFNγ(Biolegend 430104)。在ELISA中分析之前稀釋實驗上清液，使得細胞介素之水準將落在隨每一套組提供之標準曲線之線性部分內。在一些情形下，在實驗孔中無法偵

測到細胞介素，且將值報告為小於或等於分析之定量下限。

【0242】圖14(圖A、圖B及圖C)顯示T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解及與細胞介素產生之比較。多特異性PSMA×CD3抗體誘導T細胞介導之PSMA陽性前列腺癌細胞株LNCaP溶解。與單互補位分子(346181)相比，雙互補位分子(350123)刺激更強效之腫瘤細胞殺傷，但亦引起更高水準之細胞介素(即干擾素γ(IFNγ)及介白素2(IL-2))產生，如藉由圖14之圖B及圖C所例示。

【0243】表10顯示針對四種PSMA陽性前列腺腫瘤細胞株之T細胞介導之溶解及細胞介素產生。在活體外腫瘤細胞細胞毒性分析中，使用未經刺激之T細胞及針對一組四種PSMA陽性腫瘤細胞株之一系列劑量之抗體測試PSMA×CD3多特異性抗體。72小時(22Rv1)或48小時(MDA-PCa-2b、LNCAP、PC3-PSMA)後，藉由EC50計算且報告腫瘤細胞死亡%以及達成之最高殺傷%。收集該等實驗孔之上清液且藉由ELISA分析細胞介素，即干擾素-γ(IFNγ)或介白素-2(IL-2)。與雙互補位分子相比，單互補位分子(3461881)針對測試之所有四種細胞株誘導大致等效水準之腫瘤細胞毒性，但具有較高的細胞介素產生EC50，且在大多數情形下刺激較低水準之最大細胞介素產生。

表10：針對四種PSMA陽性前列腺腫瘤細胞株之T細胞介導之溶解及細胞介素產生。

細胞株	抗體	細胞結合EC50 (nM)	最大細胞毒性(溶解%)	殺傷EC50 (nM)	最大IFNγ (pg/mL)	IFNγ EC50 (nM)	最大IL-2 (pg/ml)	IL-2 EC50 (nM)
22Rv1	346181×CD3	58	45	52.8	21,150	173.8	≤LLOQ	NA
	350123×CD3	3	53	0.42	73,031	380.2	≤LLOQ	NA
MDA-PCa-2b	346181×CD3	28	26	23.6	14,309	116.5	524	38.5
	350123×CD3	2	29	0.41	12,026	0.90	1111	1.11
LNCAP	346181×CD3	17	79	14.6	32,237	63.0	183	575
	350123×CD3	2	75	0.84	60,397	3.29	1057	3.73
PC3-PSMA	346181×CD3	30	42	3.7	7,340	10.1	1569	4.1
	350123×CD3	6	51	0.40	10,136	1.01	3480	1.1

實例7：PSMA×CD3多特異性抗體誘導T細胞增殖

【0244】將PSMA陽性腫瘤細胞以25,000個細胞/孔接種於96孔板中且使其在37℃下生長過夜。根據製造商之說明書用譜系示蹤染料CFSE(ThermoFisher C34554)標記自靜止的PBMC(Miltenyi 130-096-535)分離之人類泛T細胞。然後將100,000個經標記之泛T細胞添加至含有腫瘤細胞之孔中，然後添加一系列抗體稀釋物，並在37℃、8% CO_2下培育。培育5天後，將細胞輕輕混合且轉移至流式細胞術板。使細胞沈澱，且去除上清液，然後用結合至APC之抗CD8(Biolegend 301049)及結合至PE之抗CD4(Biolegend 317410)在冰上染色20分鐘。然後將細胞洗滌且重懸浮於流式細胞術緩衝液中用於分析(BD FACSCelesta)。針對前散及側散以及CD4或CD8表現對細胞設門。如藉由CD4或CD8陽性染色及低或陰性CFSE信號所指示，計算整個T細胞群體以及CD4及CD8亞組之增殖T細胞%。使用FlowJo分

析流式細胞術資料且於GraphPad Prism 7中繪圖。

【0245】圖15(圖A、圖B、圖C及圖D)顯示，PSMA×CD3多特異性抗體在PSMA陽性腫瘤細胞存在下刺激T細胞增殖，且單互補位PSMA雙特異性抗體優先活化CD3 T細胞。將多特異性抗體與表現PSMA之腫瘤細胞及經譜系示蹤染料CFSE標記之T細胞一起培育。培育5天後，藉由流式細胞術分析T細胞增殖及增殖T細胞之組成(CD8+對CD4+)。圖A及圖B顯示總T細胞增殖，而圖C及圖D指示增殖孔中CD8+對CD4+T細胞之比率。水平虛線指示未經刺激之T細胞之CD8:CD4比率且為約1:2(實際值=0.64)。單互補位PSMA×CD3雙特異性抗體(346181)優先活化CD8 T細胞(擴增後CD8:CD4比率為約2:1)，而雙互補位PSMA×CD3多特異性抗體(350123)較不優先活化CD8+T細胞(CD8:CD4比率為約1:1)。

實例8：多特異性抗體引起異種移植物模型中前列腺腫瘤生長之抑制

【0246】向5-6週齡之雄性免疫缺陷CIEA-NOG小鼠(Taconic)之右下側腹中皮下植入1000萬個22Rv1細胞，然後在腫瘤植入後一天經由尾靜脈注射添加1000萬個人類PBMC。自腫瘤植入後一天開始在第1天、第5天、第9天及第13天，動物藉由尾靜脈注射接受100 μg多特異性抗體或媒劑之治療。使用卡尺量化腫瘤體積且記錄達25天。

【0247】圖16顯示22Rv1腫瘤異種移植物模型之結

果。雙互補位PSMA×CD3分子(350123)顯示腫瘤異種移植物模型中22Rv1腫瘤生長之抑制。對每一治療組測試三隻小鼠，且以立方毫米對每一動物之腫瘤體積變化繪圖。動物在腫瘤植入後第1天接受PBMC且在第1天、第5天、第9天及第13天用抗體治療。用多特異性抗體治療之三隻動物中之兩隻顯示腫瘤進展之延遲。

實例9：T細胞活化之分析

【0248】CD69係T細胞上之細胞表面標記物，其在刺激時上調，由此用作T細胞活化之指示劑。在此實驗中，在3種不同條件下評估CD69活化：1)無BCMA包被之總外周血單核細胞(PBMC)；2)有BCMA包被之泛T細胞；及3)無BCMA包被之泛T細胞。使用Ficoll(1.077 g/ml密度)自血沉棕黃層分離PBMC，且將冷藏保存之PBMC解凍，並以2×10^6個細胞/mL在補充有10% FBS之RPMI1640中在37℃下靜置24小時。在第2天，使用Miltenyi陰性選擇套組自靜置的PBMC分離泛T細胞，且將經分離細胞用於第2及第3種分析條件中。對於第一分析條件，對PBMC計數且將其平鋪於分析板中。

【0249】對於在抗原包被條件下評估之細胞，用濃度為1 μg/mL之重組BCMA蛋白(人類BCMA蛋白，Fc標籤，Acro Biosystems，目錄號BC7-H5254)、濃度為1 μg/mL之重組PSMA蛋白(重組人類PSMA/FOLH1蛋白，來自RND systems，目錄號4234-ZN-0101)或濃度為10 μg/mL之重組

CD19蛋白(人類CD19蛋白，His標籤，Acro Biosystems，目錄號CD9-H52H2)包被96孔板。使用12點劑量曲線及3倍稀釋分析雙特異性抗體，最高劑量為300 nM。將雙特異性抗體及T細胞重懸浮於補充有10% FBS之RPMI1640中並培育18小時。泛T細胞係效應細胞且以100K個細胞/孔平鋪。

【0250】對於不在抗原包被條件下評估之細胞，使用12點劑量曲線及3倍稀釋將雙特異性抗體與細胞一起培育。300 nM之雙特異性抗體係此分析中測試之最高濃度。將樣品在補充有10% FBS之RPMI1640中在37℃下培育18小時。自PBMC分離之泛T細胞係效應細胞，其係以100K個細胞/孔平鋪。

【0251】對於所有實驗條件，將細胞洗滌且用細胞表面T細胞抗體標記。使用以下抗體標記(1)CD4陽性T細胞(FITC抗人類CD4抗體)，(2)CD8陽性T細胞(PE抗人類CD8a抗體)，(3)CD69活化(Alexa Fluor 647抗人類CD69抗體)(Biolegend)。然後在BD Celesta上使用適當模板分析細胞以量測CD69活化。

【0252】T細胞活化研究之結果顯示於下圖中：圖17-圖18、圖27之圖A-圖B(無BCMA抗原包被，使用PBMC)；圖30之圖A-圖B(無PSMA包被)；及圖33之圖A-圖B(無CD19包被)。

【0253】圖17係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。一般而言，含有IgG1 Fc序列之雙特異性抗體在較低雙特

異性抗體濃度下展現CD4+T細胞活化。含有IgG4 Fc序列之雙特異性抗體在較高雙特異性抗體濃度下展現CD4+T細胞活化。應注意，藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD4+T細胞活化較低，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非BCMA依賴性活化。

【0254】圖18係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與CD4+T細胞之情形相同，含有IgG1 Fc序列之雙特異性抗體在較低雙特異性抗體濃度下展現CD8+T細胞活化。含有IgG4 Fc序列之雙特異性抗體在較高雙特異性抗體濃度下展現CD8+T細胞活化。應注意，藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD8+T細胞活化較低，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非BCMA依賴性活化。

【0255】圖27之圖A係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD4+T細胞活化與陰性對照(gp120、CD3(F2B))相似，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非BCMA依賴性活化。圖27之圖B係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與CD4+T細胞之情形相同，藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD8+T

細胞活化與陰性對照相似，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非BCMA依賴性活化。

【0256】圖30之圖A係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD4+T細胞活化與陰性對照(gp120、CD3(F2B))相似，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非PSMA依賴性活化。圖30之圖B係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與CD4+T細胞之情形相同，藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD8+T細胞活化與陰性對照相似，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非PSMA依賴性活化。

【0257】圖33之圖A係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD4+T細胞活化遠低於自不含PAA及KiH突變之其他抗體構築物觀察到之CD4+T細胞活化，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非CD19依賴性活化。圖33之圖B係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與CD4+T細胞之情形相同，藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成之CD8+T細胞活化遠低於自不含PAA及KiH突變之其他抗體構築物觀察到之CD8+T細

胞活化，此證實引入PAA及KiH突變會降低該等雙特異性抗體對T細胞之非CD19依賴性活化。

【0258】使用自靜止PBMC分離之泛T細胞在抗原包被下CD8+T細胞活化之結果提供於圖19、圖28之圖B、圖31之圖B及圖34之圖B中。使用自靜止PBMC分離之泛T細胞在抗原包被下CD4+T細胞活化之結果提供於圖28之圖A、圖31之圖A及圖34之圖A中。BCMA及PSMA之抗原包被濃度為1 μg/mL，而CD19之抗原包被濃度為10 μg/mL。

【0259】圖19係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無BCMA包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD8+T細胞活化。應注意，CD8+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD8+T細胞活化活性。

【0260】圖28之圖B係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無BCMA包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD8+T細胞活化。應注意，CD8+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD8+T細胞活化活性。

【0261】圖31之圖B係顯示圖例中所顯示雙特異性抗

體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無PSMA包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD8+T細胞活化。應注意，CD8+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD8+T細胞活化活性。

【0262】圖34之圖B係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無CD19包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD8+T細胞活化。應注意，CD8+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD8+T細胞活化活性。

【0263】圖28之圖A係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無BCMA包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD4+T細胞活化。應注意，CD4+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD4+T細胞活化活性。

【0264】圖31之圖A係顯示圖例中所顯示雙特異性抗

體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無PSMA包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD4+T細胞活化。應注意，CD4+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD4+T細胞活化活性。

【0265】圖34之圖A係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。與無CD19包被之實驗之情形不同，對於抗原包被細胞，所有雙特異性抗體在相似雙特異性抗體濃度下展現CD4+T細胞活化。應注意，CD4+T細胞活化係藉由含有PAA及KiH突變之IgG4 Fc雙特異性抗體達成，此證實引入PAA及KiH突變不會消除該等分子之CD4+T細胞活化活性。

【0266】使用自靜止PBMC分離之泛T細胞在無抗原包被下CD8+T細胞活化之結果提供於圖20、圖29之圖B、圖32之圖B及圖35之圖B中。使用自靜止PBMC分離之泛T細胞在無抗原包被下CD4+T細胞活化之結果提供於圖29之圖A、圖32之圖A及圖35之圖A中。

【0267】圖20係顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。該等結果證實，對於測試之所有雙特異性抗體分子，CD8+T細胞中之CD69活化依賴於BCMA。

【0268】圖29之圖A及圖B係分別顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%及CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。該等結果證實，對於測試之所有雙特異性抗體分子，CD4+T細胞及CD8+T細胞中之CD69活化依賴於BCMA。在較高濃度之不包括沈默突變之雙特異性抗體構築物下，CD4+T細胞及CD8+T細胞中之CD69活化均稍有增加。

【0269】圖32之圖A及圖B係分別顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%及CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。該等結果證實，對於測試之所有雙特異性抗體分子，CD4+T細胞及CD8+T細胞中之CD69活化依賴於PSMA。

【0270】圖35之圖A及圖B係分別顯示圖例中所顯示雙特異性抗體構築物之CD4+CD69+T細胞%及CD8+CD69+T細胞%隨雙特異性抗體濃度變化之圖。該等結果證實，對於測試之所有雙特異性抗體分子，CD4+T細胞及CD8+T細胞中之CD69活化依賴於CD19。在較高濃度之不包括沈默突變之雙特異性抗體構築物下，CD4+T細胞及CD8+T細胞中之CD69活化均稍有增加。

實例10：腫瘤細胞之溶解

【0271】分析抗CD3×抗BCMA雙特異性抗體經由活化原代T細胞之重定向殺傷三種不同的BCMA+腫瘤細胞及一種BCMA陰性細胞株之能力。在此實驗中，將腫瘤細胞與

活化泛T細胞以10:1 E:T比混合同時添加雙特異性抗體。結果顯示於圖21之圖A-圖D中。圖A顯示RPMI-8226細胞之殺傷，圖B顯示NCI-H929細胞之殺傷，圖C顯示U-266細胞之殺傷，且圖D顯示K562細胞(即陰性對照)之殺傷。x軸顯示所用抗體之濃度且y軸顯示添加抗體後6小時腫瘤細胞之溶解%。

【0272】在將靜止的人類T細胞與多種腫瘤細胞株及遞增劑量之抗CD3×抗BCMA雙特異性抗體一起培養後量測IL-2細胞介素釋放之水準。圖22之圖A顯示經RPMI-8226細胞刺激之IL-2釋放，圖22之圖B顯示經NCI-H929細胞刺激之IL-2釋放。圖22之圖C顯示經U-266細胞刺激之IL-2釋放，且圖22之圖D顯示經K562細胞(即陰性對照)刺激之IL-2釋放。

【0273】在將靜止的人類T細胞與多種腫瘤細胞株及遞增劑量之抗CD3×抗BCMA雙特異性抗體一起培養後量測IFN-γ細胞介素釋放之水準。圖23之圖A顯示經RPMI-8226細胞刺激之IFN-γ釋放，圖23之圖B顯示經NCI-H929細胞刺激之IFN-γ釋放，圖23之圖C顯示經U-266細胞刺激之IFN-γ釋放，且圖23之圖D顯示經K562細胞(即陰性對照)刺激之IFN-γ釋放。

【0274】儘管本文已顯示且闡述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者應明了，此等實施例僅以實例方式提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到許多變化、改變及取代。應理解，在實踐本發明時可採

用本文所述之本發明實施例之各種替代方案。所附申請專利範圍意欲限定本發明之範圍，且由此涵蓋該等申請專利範圍及其等效物之範圍內之及結構。

第 110115584 號

【序列表】

<110> 美商泰尼歐萬公司(TeneoOne, INC.)

<120> 具有經修飾重鏈恆定區之多特異性重鏈抗體

<140> TW 110115584
<141> 2021-04-29

<150> US 63/108,796
<151> 2020-11-02

<150> US 63/017,589
<151> 2020-04-29

<160> 92

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Gln Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
                85                  90                  95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
```

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Val Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Gln Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30

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

Trp Leu Gly Ser Ile Tyr Asp Ser Gly Ser Thr His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Ile Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 7
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 9
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

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

115 120 125

<210> 10
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 11
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 12
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 13
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 14
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Arg	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Tyr	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Asp
			100					105					110		
Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 15
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 16
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Val Gly Tyr Tyr Tyr Glu Thr Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 17
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 18

第 110115584 號

<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 19
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 20
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 21
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 22
<211> 127
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Gly	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Arg	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Ser	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Pro	Arg	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Ser	Leu	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 23
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Arg	Ser	Tyr
			20					25					30		

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 24
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 25
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 25
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 26
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 27
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 28
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 29
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Asp
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 30
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源

第 110115584 號

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 31
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 32
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Val Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 33
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 34
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 35
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 36
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 37
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 37
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 38
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 38
Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 39
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 39
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 40
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40
Gly Ala Ser
1

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 41
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Trp Thr
1 5

<210> 42
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 329
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 44
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Asp Glu Leu
225                 230                 235                 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                245                 250                 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            260                 265                 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        275                 280                 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    290                 295                 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305                 310                 315                 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 45
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 45

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15
```

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 46
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 47
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 49
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 50
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

```
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305                 310                 315                 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
                325                 330                 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
            340                 345                 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
        355                 360                 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
    370                 375                 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385                 390                 395                 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
                405                 410                 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
            420                 425                 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Pro Gly Lys
    450
```

<210> 51
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
```

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
225 230 235 240

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 52
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源

第 110115584 號

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
```

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 53
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10						15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
		20					25					30			
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40					45				
Ser	Gly	Ile	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50					55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65				70					75						80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Asp	Ser	Arg	Gly	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Arg	Leu	Gly	Gly	Ala	Tyr
		100					105					110			
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
	115					120					125				
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
130					135					140					
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145				150					155						160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
			165					170					175		

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 54
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 55
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
1 5 10 15

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 56
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly Lys
    450
```

<210> 57
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

第 110115584 號

<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
    130                 135                 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
```

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 58
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Gly Ile Arg
165 170 175

Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Gly
210 215 220

Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
420 425 430

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470

<210> 59
<211> 477
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp
165 170 175

Val Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

340 345 350

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470 475

<210> 60
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
245 250 255

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300

Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 61
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

第 110115584 號

<210> 62
<211> 479
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
                85                  90                  95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
    130                 135                 140

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
145                 150                 155                 160

Ser Ser Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
                165                 170                 175

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn
            180                 185                 190
```

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Asn Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470 475

<210> 63
<211> 356
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu
115 120 125

第 110115584 號

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
165 170 175

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
260 265 270

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr
305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
325 330 335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
340 345 350

Ser Leu Gly Lys

355

<210> 64
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
            100                 105                 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145                 150                 155                 160

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln
                165                 170                 175
```

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly
180 185 190

Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
210 215 220

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly
225 230 235 240

Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
485 490

<210> 65
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
145 150 155 160

Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp
180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
195 200 205

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly
225 230 235 240

Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
275 280 285

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
290 295 300

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
305 310 315 320

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
325 330 335

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
340 345 350

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
355 360 365

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
370 375 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
485

<210> 66
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser
130 135 140

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
145 150 155 160

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr
180 185 190

Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
195 200 205

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys Ala Arg His Lys Ala Ala
225 230 235 240

Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
275 280 285

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
290 295 300

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
305 310 315 320

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
325 330 335

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
340 345 350

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
355 360 365

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
370 375 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly Lys
485

<210> 67
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
            20                  25                  30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
        115                 120                 125

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
    130                 135                 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145                 150                 155                 160

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
                165                 170                 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
```

180 185 190

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
340 345

<210> 68
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

第 110115584 號

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met Ser Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly
165 170 175

Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
180 185 190

Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
195 200 205

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe
210 215 220

Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys
465

第 110115584 號

<210> 69
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
            20                  25                  30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        115                 120                 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
    130                 135                 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met
145                 150                 155                 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr
                165                 170                 175

Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
            180                 185                 190
```

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
340 345 350

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

420 425 430

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
465 470

<210> 70
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 70
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 71
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 72
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

第 110115584 號

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 73
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

<210> 74
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> 位點
<222> (1)..(50)
<223> 此序列可涵蓋 1-10 個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<220>
<221> 來源
<223> 取代及較佳實施例之詳細描述參見如提出申請之說明書

<400> 74
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 75
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Ser Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Arg Leu Gly Gly Ala Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
        435                 440                 445

Gly
```

<210> 76
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

第 110115584 號

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76

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

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val Ser Gly Ile Arg
165 170 175

Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Gly
210 215 220

Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
225 230 235 240

Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
340 345 350

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
420 425 430

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470

<210> 77
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp
165 170 175

Val Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470 475

<210> 78
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
115 120 125

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
340

<210> 79
<211> 465
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
130 135 140

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met Ser Trp Val Arg Gln
145 150 155 160

```
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly
                165                 170                 175

Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
            180                 185                 190

Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
        195                 200                 205

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Val Tyr Ser Phe
    210                 215                 220

Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
                245                 250                 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
        275                 280                 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
305                 310                 315                 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
            340                 345                 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    370                 375                 380

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly
465

<210> 80
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
115 120 125

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Phe Trp Met
145 150 155 160

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Thr
165 170 175

Ile Ser Gln Ala Gly Ser Glu Lys Asp Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser
210 215 220

Gly Val Tyr Ser Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
225 230 235 240

Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
340 345 350

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
420 425 430

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470

<210> 81
<211> 348
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
130 135 140

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
145 150 155 160

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
165 170 175

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
180 185 190

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
195 200 205

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
210 215 220

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
225 230 235 240

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
245 250 255

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
260 265 270

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
275 280 285

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
305 310 315 320

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
325 330 335

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
340 345

<210> 82
<211> 478
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
130 135 140

Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser
145 150 155 160

Ser Ser Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn
195 200 205

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Asn Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg
225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
260 265 270

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
275 280 285

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
290 295 300

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
305 310 315 320

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
325 330 335

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
340 345 350

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
355 360 365

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
370 375 380

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
385 390 395 400

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
405 410 415

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
420 425 430

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
435 440 445

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
450 455 460

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
465 470 475

<210> 83
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu
115 120 125

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
130 135 140

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
145 150 155 160

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
165 170 175

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
180 185 190

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
195 200 205

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
210 215 220

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
225 230 235 240

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
245 250 255

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
260 265 270

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

275 280 285

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
290 295 300

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr
305 310 315 320

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
325 330 335

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
340 345 350

Ser Leu Gly
355

<210> 84
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

第 110115584 號

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
100 105 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
145 150 155 160

Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln
165 170 175

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly
180 185 190

Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
195 200 205

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
210 215 220

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly
225 230 235 240

Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln
245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
260 265 270

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
275 280 285

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
290 295 300

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
305 310 315 320

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
325 330 335

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
340 345 350

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
355 360 365

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
370 375 380

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
385 390 395 400

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
405 410 415

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
420 425 430

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
435 440 445

Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
450 455 460

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
465 470 475 480

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
485 490

<210> 85
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 85
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

20 25 30

Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn
85 90 95

Cys Ala Arg His Lys Ala Ala Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro
130 135 140

Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
145 150 155 160

Arg Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Gly Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp
180 185 190

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr
195 200 205

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly
225 230 235 240

Tyr Tyr Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
260 265 270

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
275 280 285

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
290 295 300

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
305 310 315 320

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
325 330 335

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
340 345 350

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
355 360 365

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
370 375 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
385 390 395 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
405 410 415

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
420 425 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
435 440 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
450 455 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Gly

<210> 86
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 86

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Arg Tyr
            20                  25                  30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Glu Pro Arg Ile Gly Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser Gly Tyr Tyr
            100                 105                 110

Ser Leu Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
        115                 120                 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
145                 150                 155                 160

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Tyr Phe Trp Gly Trp Ile
                165                 170                 175
```

```
Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile Asp Tyr
            180                 185                 190

Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile
        195                 200                 205

Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
    210                 215                 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys Ala Arg His Lys Ala Ala
225                 230                 235                 240

Thr Ala Asp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
                245                 250                 255

Ser Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
            260                 265                 270

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        275                 280                 285

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    290                 295                 300

Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
305                 310                 315                 320

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                325                 330                 335

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
            340                 345                 350

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        355                 360                 365

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    370                 375                 380

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
385                 390                 395                 400

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                405                 410                 415
```

```
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            420                 425                 430

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg
        435                 440                 445

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
    450                 455                 460

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
465                 470                 475                 480

Ser Leu Ser Leu Gly
                485
```

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 87

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
```

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 88
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 89
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 90
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp His Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Gly Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 來源
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 92
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Arg Gly Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Gln Gly Glu Asn Asp Gly Pro Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種結合人類CD3和人類BCMA之雙特異性單株抗體，其包含：

(i) 第一多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列；

(ii) 第二多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列，

其中該第一多肽次單元與該第二多肽次單元一起形成結合人類CD3之第一結合部分；及

(iii) 結合人類BCMA之第三多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。

【請求項2】如請求項1之雙特異性單株抗體，其中該第一多肽次單元包含輕鏈。

【請求項3】如請求項1之雙特異性單株抗體，其中該第二多肽次單元包含重鏈。

【請求項4】如請求項1之雙特異性單株抗體，其中該第三多肽次單元包含二價重鏈。

【請求項5】如請求項4之雙特異性單株抗體，其中該二價重鏈包含呈二價構形之重鏈可變區。

【請求項6】如請求項4之雙特異性單株抗體，其中該二價重鏈缺少CH1結構域。

【請求項7】一種結合人類CD3和人類BCMA之雙特異性單株抗體，其包含：

(i) 第一多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列；

(ii) 第二多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列，

其中該第一多肽次單元與該第二多肽次單元一起形成結合人類CD3之第一結合部分；及

(iii) 結合人類BCMA之第三多肽次單元，其包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列。

【請求項8】如請求項7之雙特異性單株抗體，其中該第一多肽次單元包含輕鏈。

【請求項9】如請求項7之雙特異性單株抗體，其中該第二多肽次單元包含重鏈。

【請求項10】如請求項7之雙特異性單株抗體，其中該第三多肽次單元包含二價重鏈。

【請求項11】如請求項10之雙特異性單株抗體，其中該二價重鏈包含呈二價構形之重鏈可變區。

【請求項12】如請求項10之雙特異性單株抗體，其中該二價重鏈缺少CH1結構域。

【請求項13】一種人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含：

(i) 結合人類CD3之第一結合臂；和

(ii) 結合人類BCMA之第二結合臂，

其中該第一結合臂包含：

第一重鏈，其包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列；和

輕鏈，其包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列；且

其中該第二結合臂包含二價第二重鏈，該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。

【請求項14】如請求項13之人類單株IgG4雙特異性抗體，其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【請求項15】如請求項13之人類單株IgG4雙特異性抗體，其中該二價第二重鏈包含呈二價構形之重鏈可變區。

【請求項16】如請求項13之人類單株IgG4雙特異性抗體，其中該二價第二重鏈缺少CH1結構域。

【請求項17】一種人類單株IgG4雙特異性抗體，其包含：

(i) 結合人類CD3之第一結合臂；和

(ii) 結合人類BCMA之第二結合臂，

其中該第一結合臂包含：

第一重鏈，其包含SEQ ID NO: 75之胺基酸序列；和

輕鏈，其包含SEQ ID NO: 49之胺基酸序列；且

其中該第二結合臂包含二價第二重鏈，該二價第二重鏈包含SEQ ID NO: 76之胺基酸序列。

【請求項18】如請求項17之人類單株IgG4雙特異性抗體，其中該第二結合臂不包含輕鏈。

【請求項19】如請求項17之人類單株IgG4雙特異性抗體，其中該二價第二重鏈包含呈二價構形之重鏈可變區。

【請求項20】如請求項17之人類單株IgG4雙特異性抗體，其中該二價第二重鏈缺少CH1結構域。

【請求項21】一種醫藥組合物，其包含如請求項1至20中任一項之雙特異性抗體和醫藥學上可接受之載劑。

【請求項22】一種多核苷酸，其編碼如請求項1至20中任一項之雙特異性抗體。

【請求項23】一種載體，其包含如請求項22之多核苷酸。

【請求項24】一種細胞，其包含如請求項23之載體。

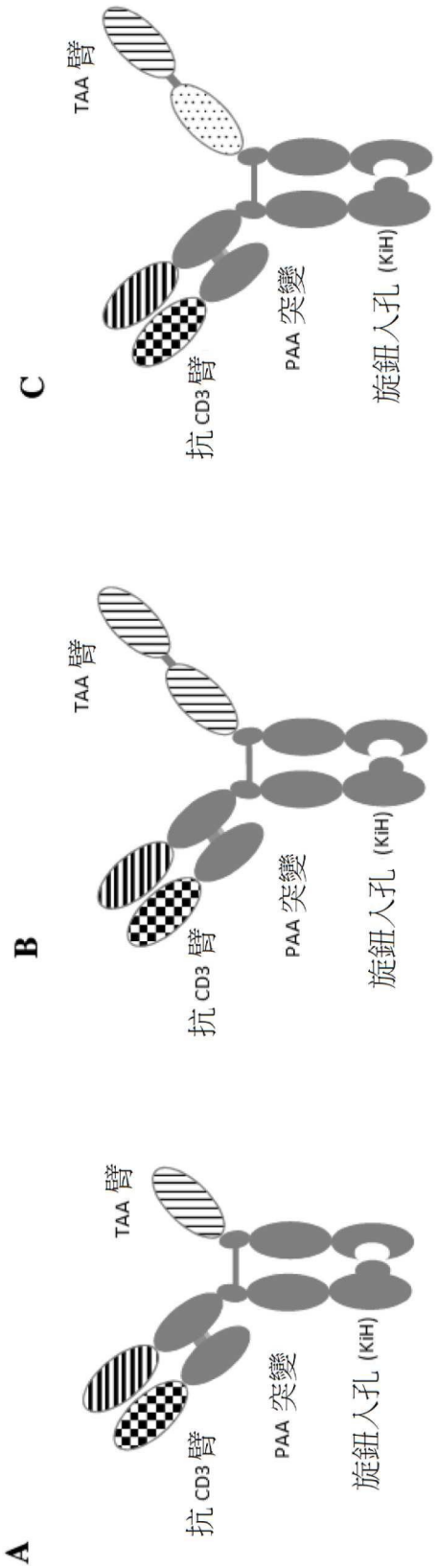
【請求項25】一種產生雙特異性抗體之方法，其包含使如請求項24之細胞在允許該雙特異性抗體表現之條件下生長並自該細胞分離該雙特異性抗體。

【請求項26】一種套組，其包含如請求項1至20中任一項之雙特異性抗體和使用說明書。

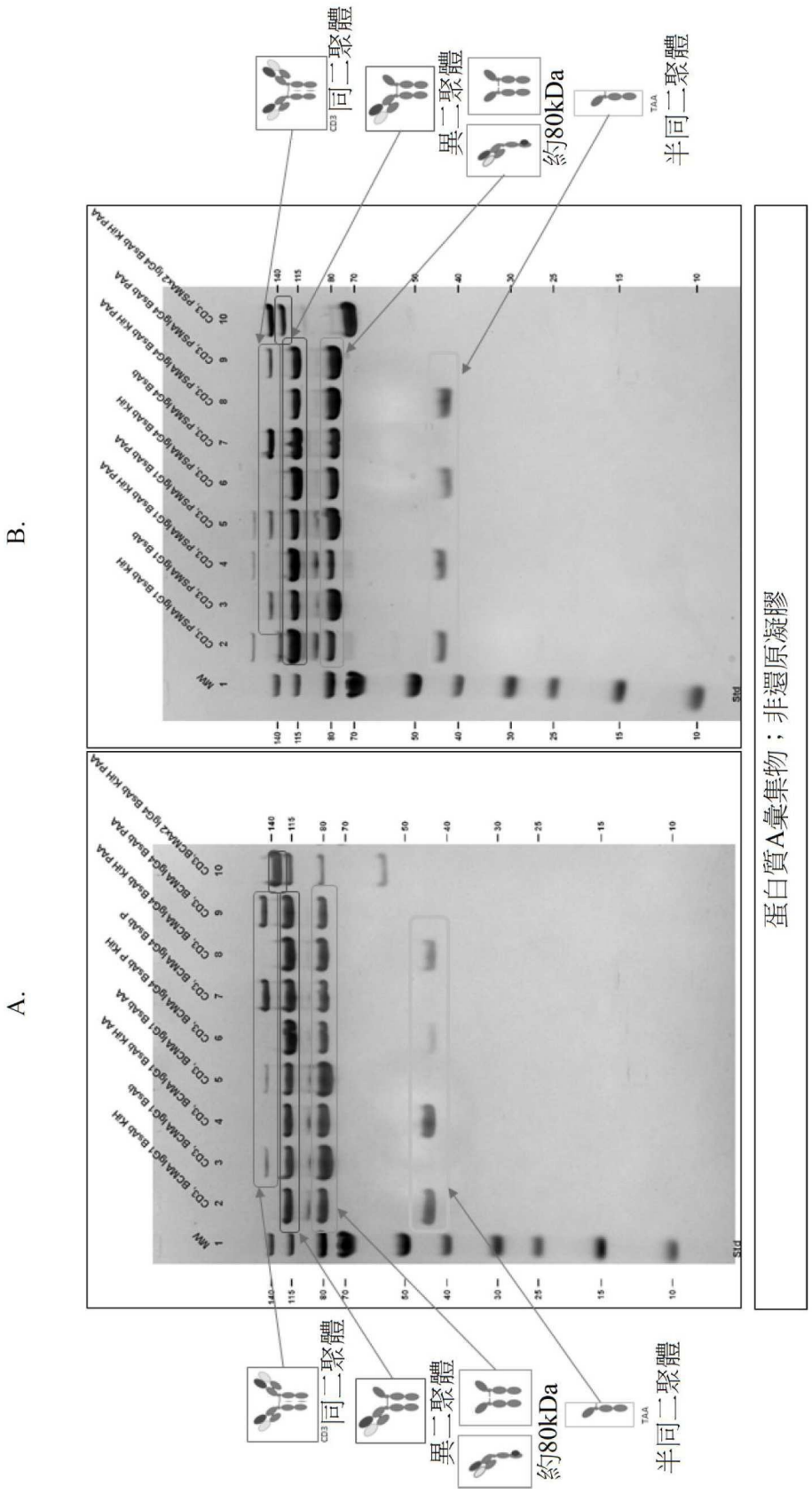
【請求項27】如請求項1至20中任一項之雙特異性抗體，其用於治療人類個體的表現BCMA之癌症。

【請求項28】一種如請求項1至20中任一項之雙特異性抗體於製造藥物之用途，該藥物用於治療人類個體的表現BCMA之癌症。

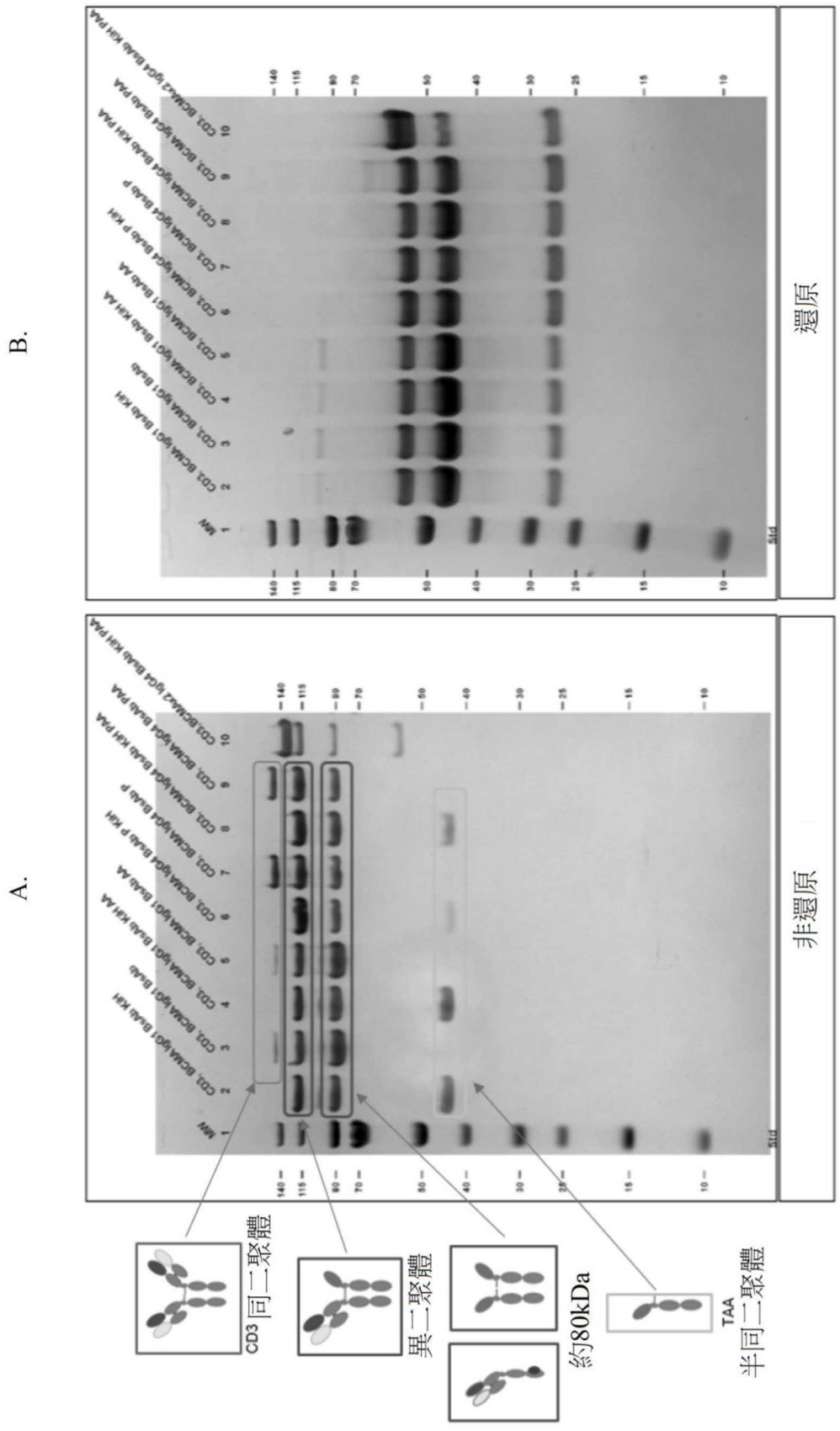
【發明圖式】


A
TAA 臂
抗 CD3 臂
PAA 突變
旋鈕入孔 (KiH)
B
TAA 臂
抗 CD3 臂
PAA 突變
旋鈕入孔 (KiH)
C
TAA 臂
抗 CD3 臂
PAA 突變
旋鈕入孔 (KiH)

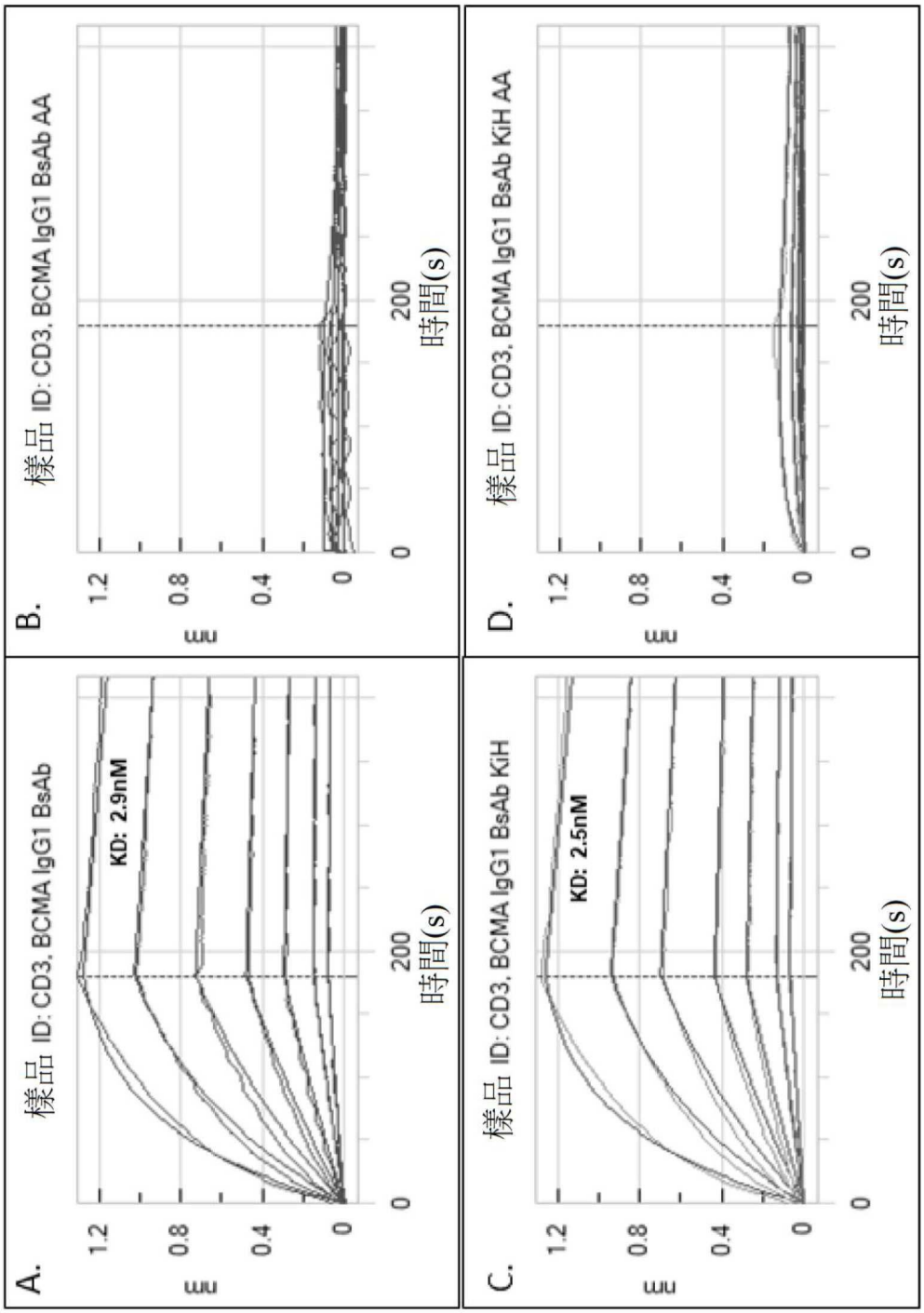
【圖 1】



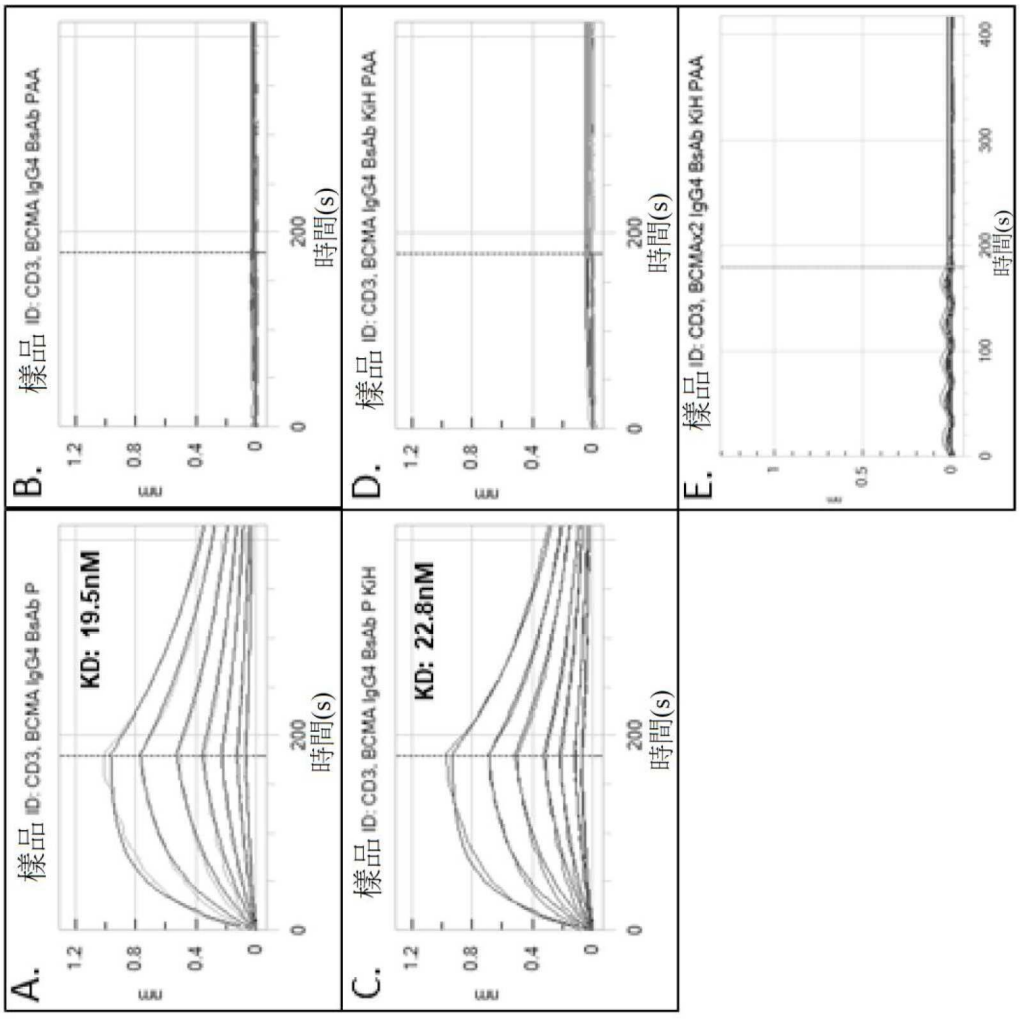
【圖 2】



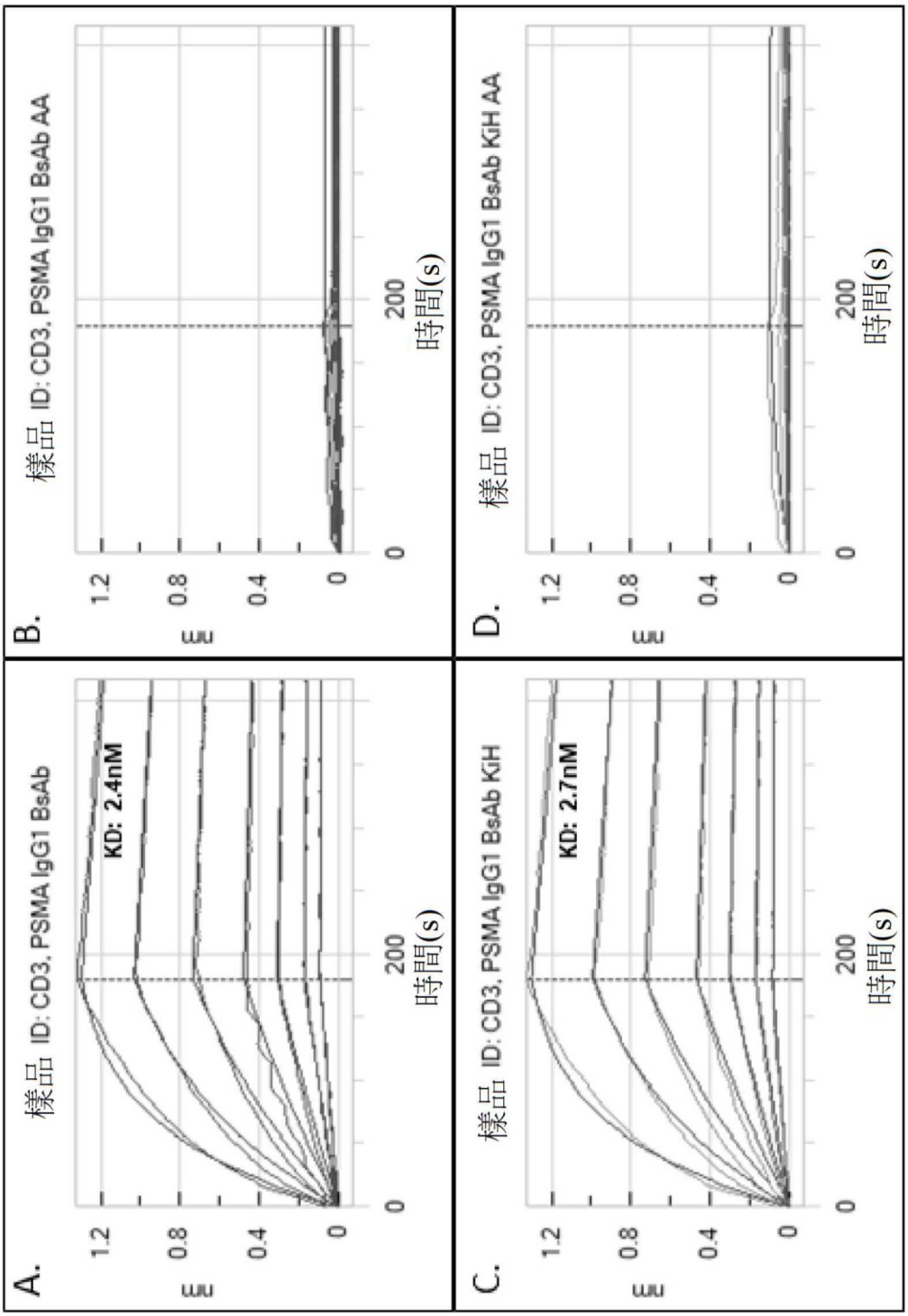
【圖 3】


A.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG1 BsAb
KD: 2.9nM
B.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG1 BsAb AA
C.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH
KD: 2.5nM
D.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH AA
RU
時間(s)
0
200
0.4
0.8
1.2

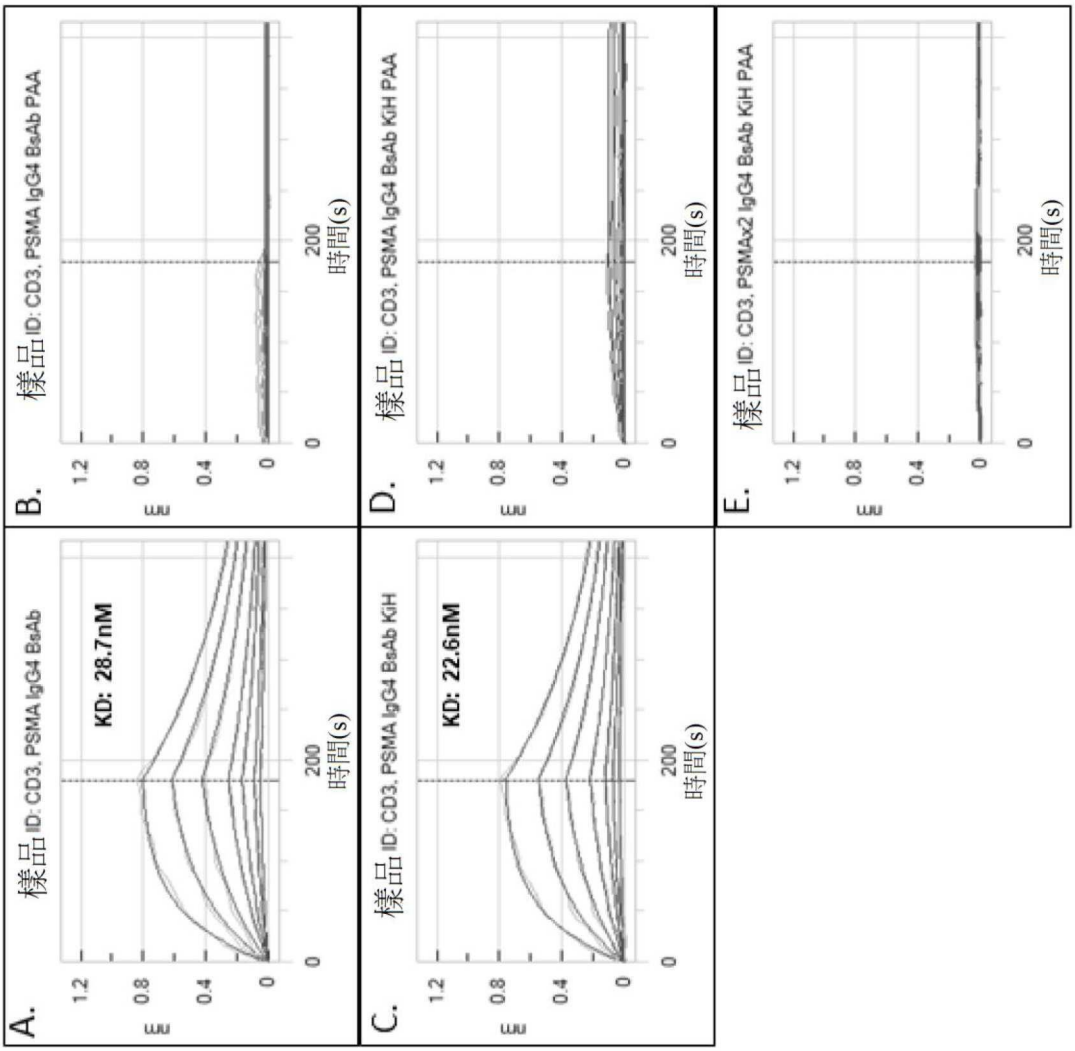
【圖 4】


A.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG4 BsAb P
KD: 19.5nM
RU
時間(s)
B.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
C.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
KD: 22.8nM
D.
樣品 ID: CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
E.
樣品 ID: CD3, BCMAx2 IgG4 BsAb KiH PAA

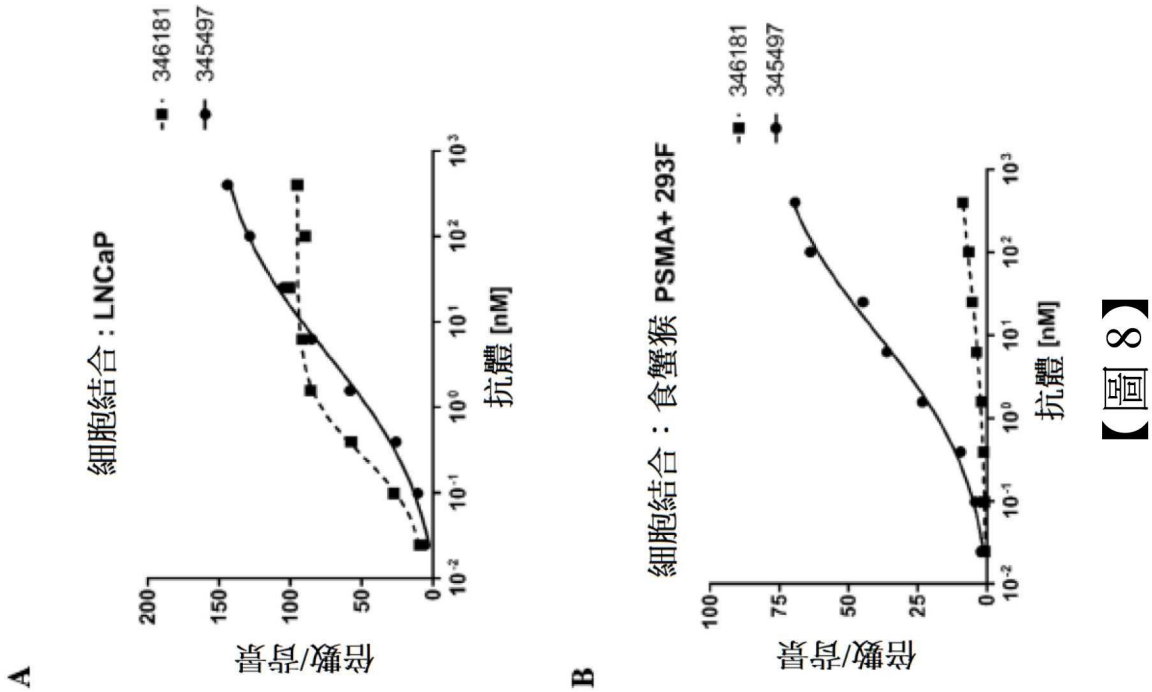
【圖 5】


A.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG1 BsAb
KD: 2.4nM
nm
1.2
0.8
0.4
0
0
200
時間(s)
B.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG1 BsAb AA
nm
1.2
0.8
0.4
0
0
200
時間(s)
C.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG1 BsAb KiH
KD: 2.7nM
nm
1.2
0.8
0.4
0
0
200
時間(s)
D.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG1 BsAb KiH AA
nm
1.2
0.8
0.4
0
0
200
時間(s)

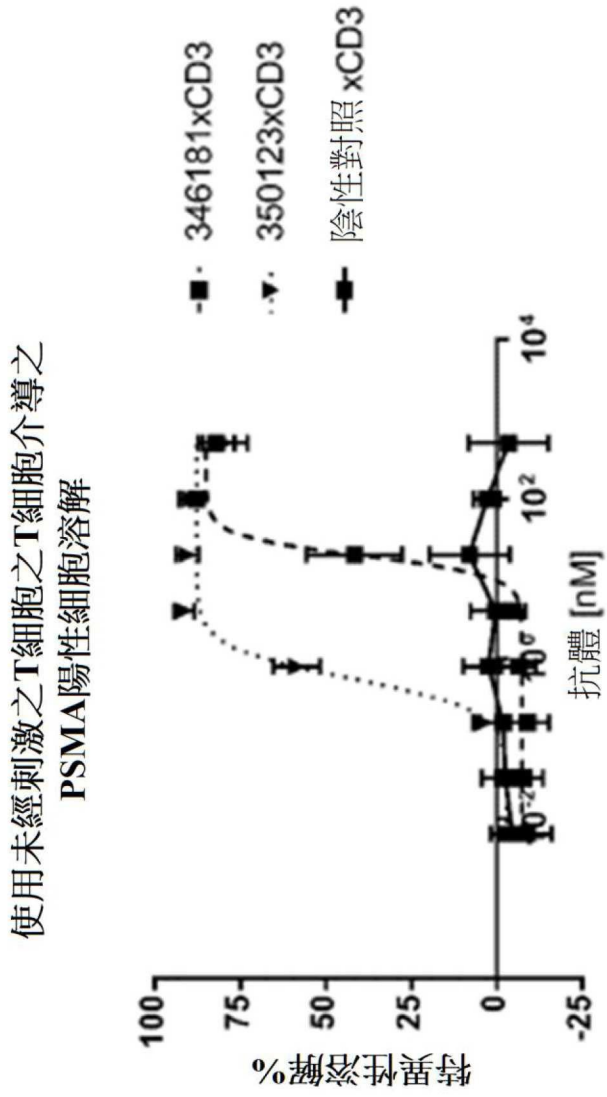
【圖 6】


A.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG4 BsAb
KD: 28.7nM
B.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
C.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG4 BsAb KiH
KD: 22.6nM
D.
樣品 ID: CD3, PSMA IgG4 BsAb KiH PAA
E.
樣品 ID: CD3, PSMAx2 IgG4 BsAb KiH PAA
nm
1.2
0.8
0.4
0
200
時間(s)

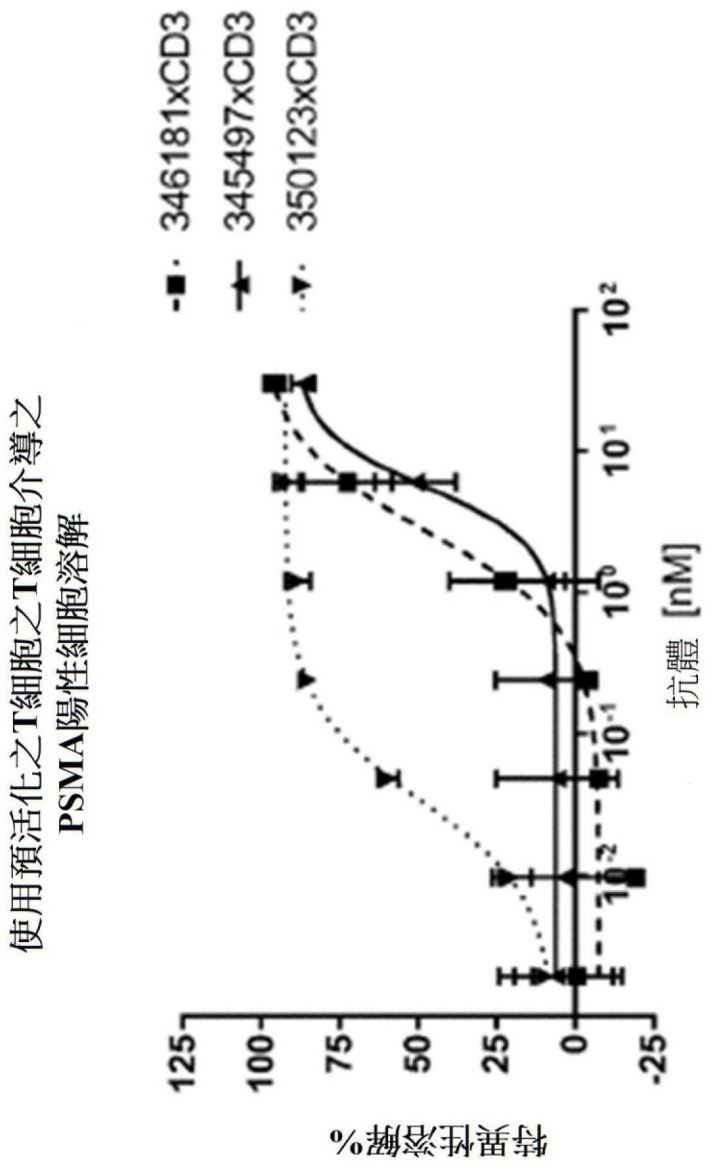
【圖 7】


A
細胞結合：LNCaP
346181
345497
倍數/背景
抗體 [nM]
B
細胞結合：食蟹猴 PSMA+ 293F
346181
345497
倍數/背景
抗體 [nM]

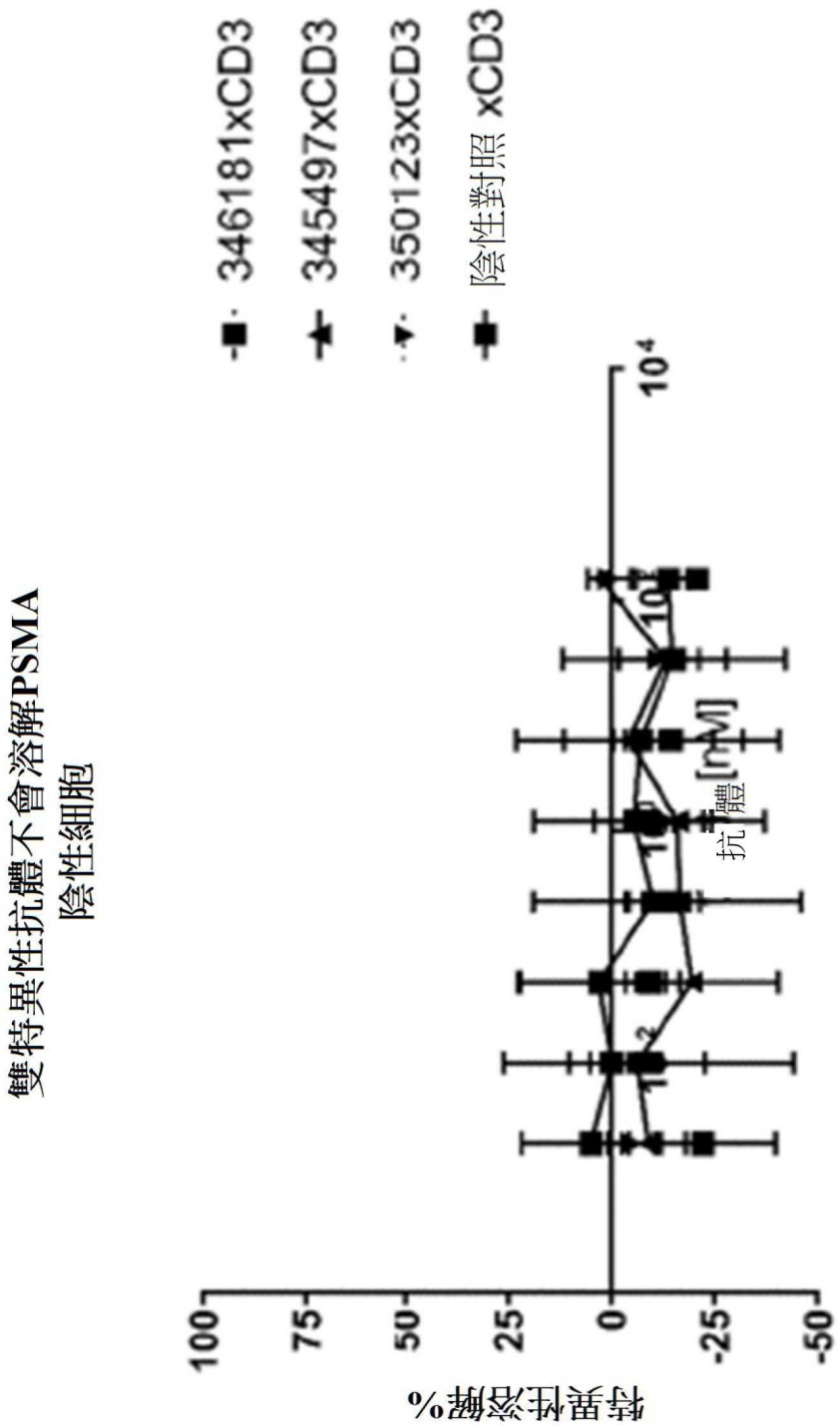
【圖 8】


使用未經刺激之T細胞之T細胞介導之
PSMA陽性細胞溶解
346181xCD3
350123xCD3
陰性對照 xCD3
特異性溶解%
100
75
50
25
0
-25
抗體 [nM]

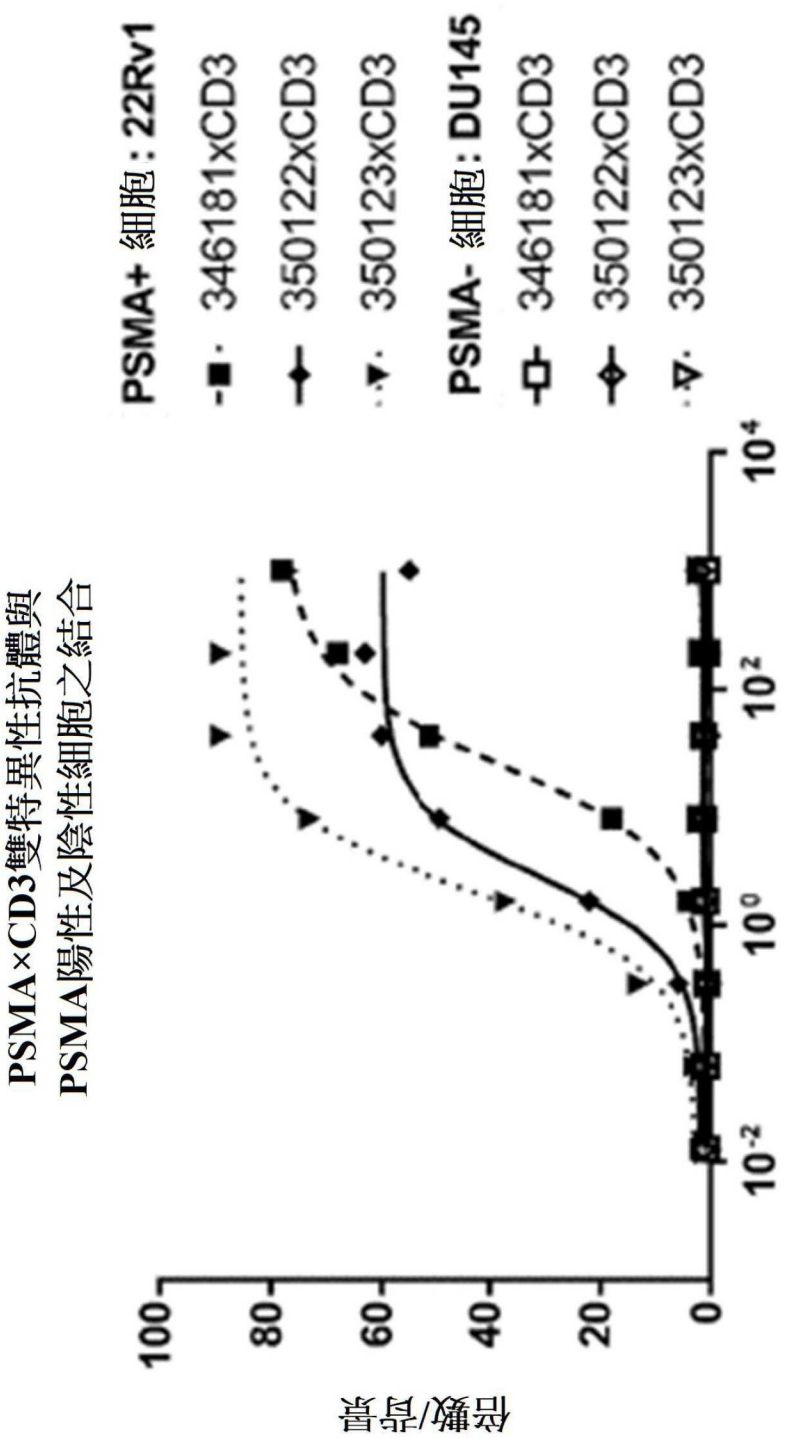
【圖 9】


使用預活化之T細胞之T細胞介導之
PSMA陽性細胞溶解
346181xCD3
345497xCD3
350123xCD3
特異性溶解%
125
100
75
50
25
0
-25
抗體 [nM]
10⁻²
10⁻¹
10⁰
10¹
10²

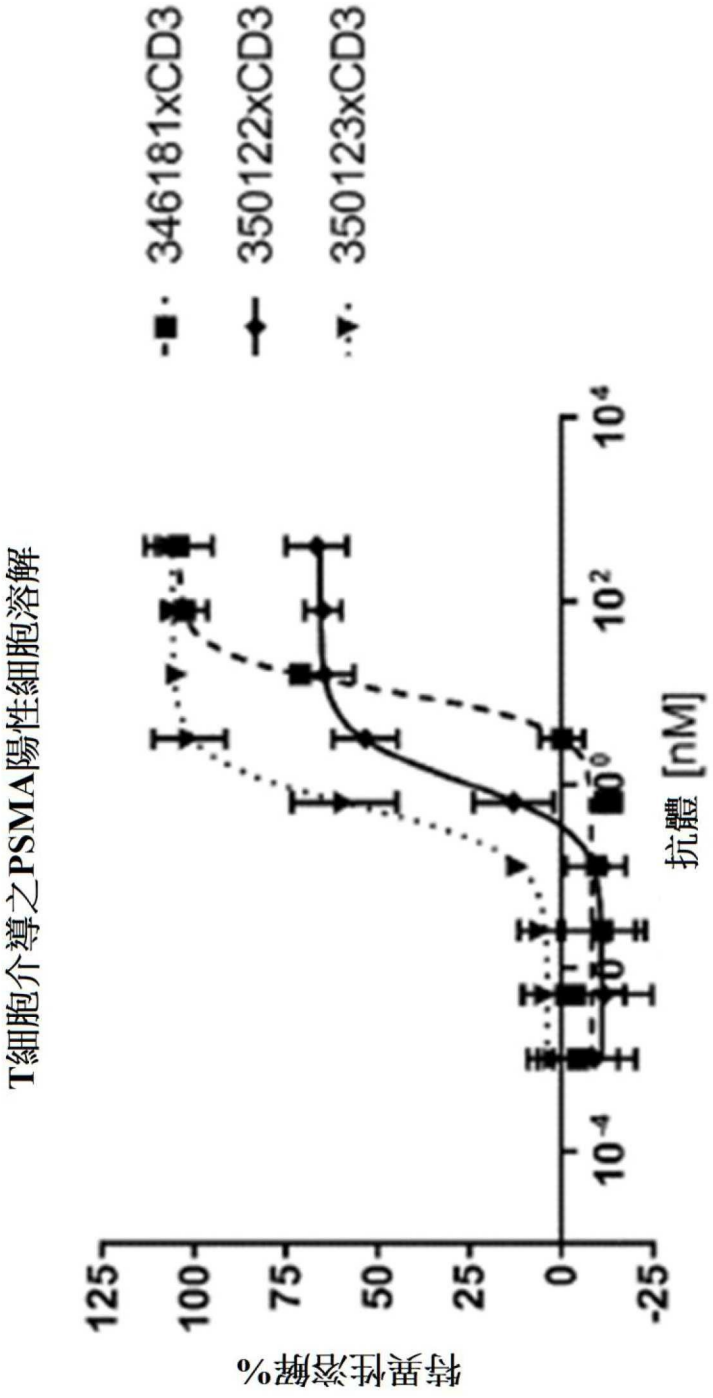
【圖 10】


雙特異性抗體不會溶解PSMA
陰性細胞
346181xCD3
345497xCD3
350123xCD3
陰性對照 xCD3
特異性溶解%
100
75
50
25
0
-25
-50
抗體 [nM]
10⁴

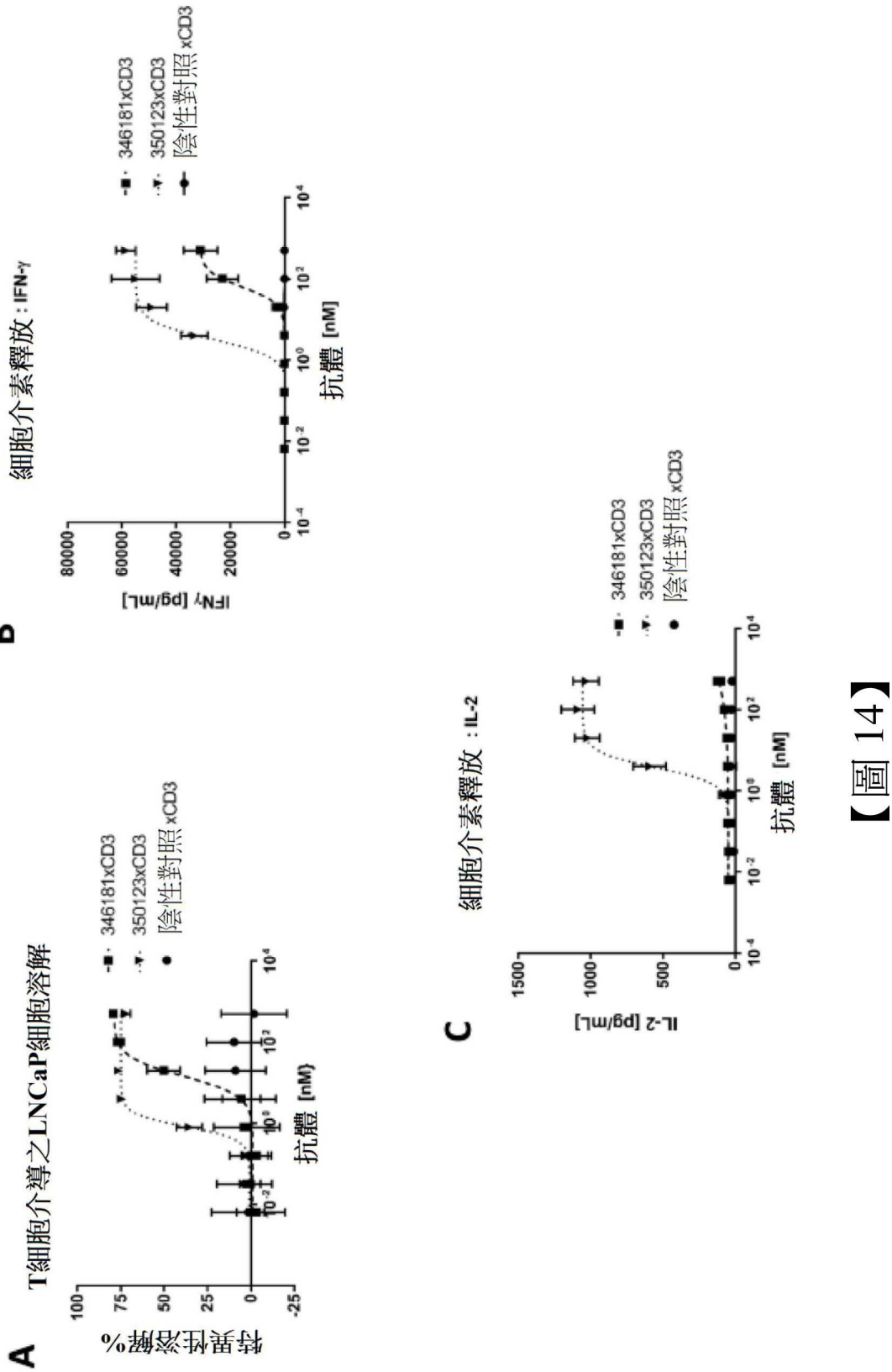
【圖 11】


PSMA×CD3雙特異性抗體與
PSMA陽性及陰性細胞之結合
PSMA+ 細胞：22Rv1
346181xCD3
350122xCD3
350123xCD3
PSMA- 細胞：DU145
346181xCD3
350122xCD3
350123xCD3
倍數/背景
100
80
60
40
20
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
抗體 [nM]

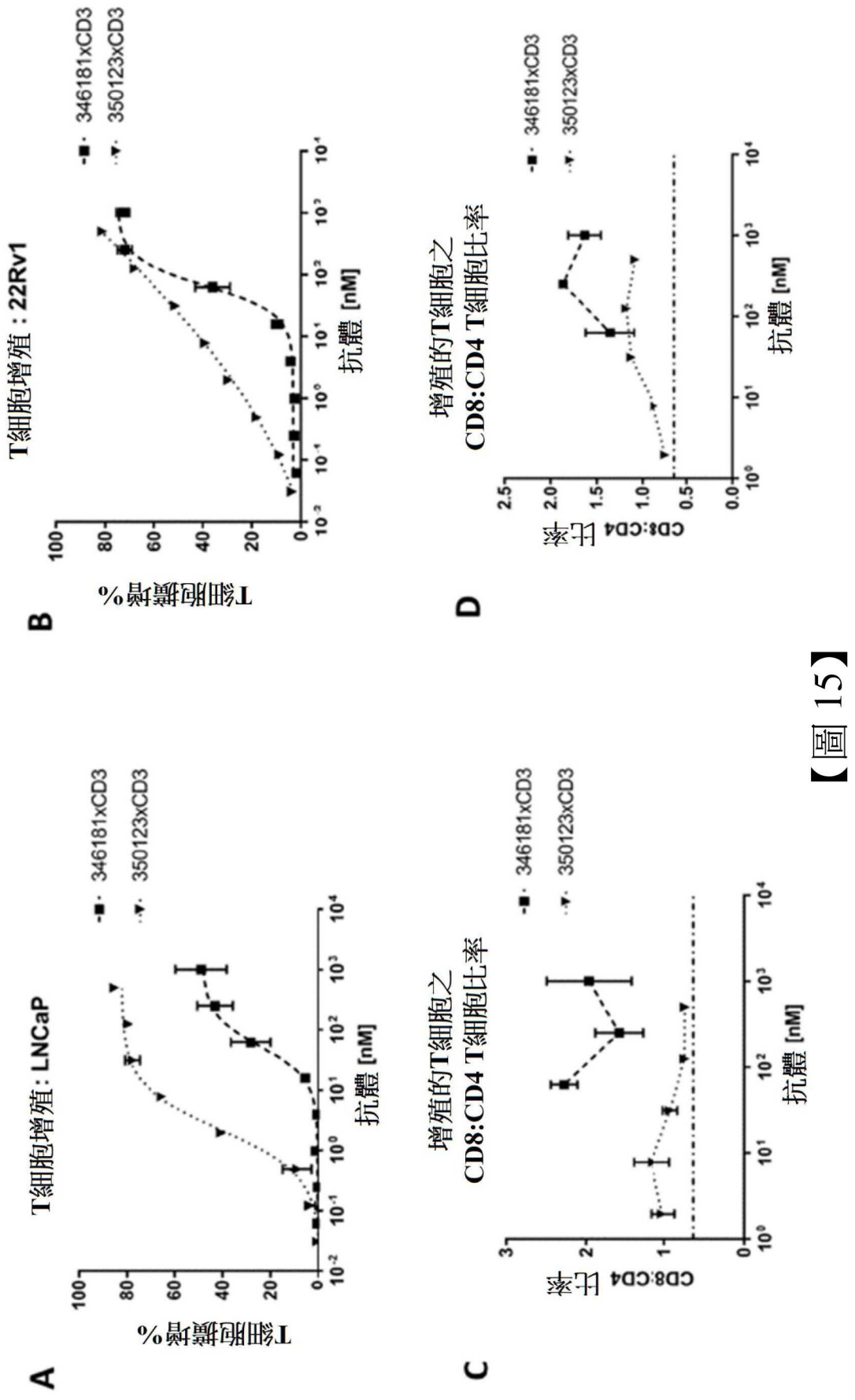
【圖 12】


T細胞介導之PSMA陽性細胞溶解
特異性溶解%
125
100
75
50
25
0
-25
10^{-4}
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
10^{4}
抗體 [nM]
346181xCD3
350122xCD3
350123xCD3

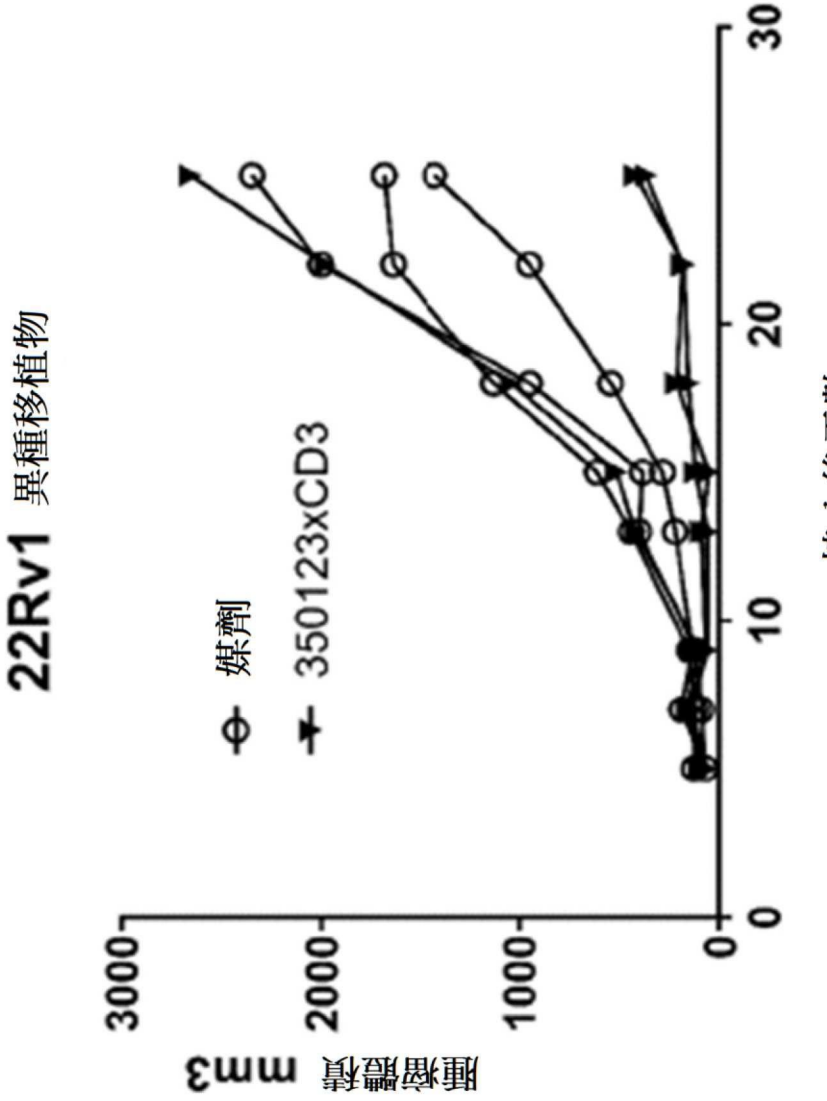
【圖 13】


A
T細胞介導之LNCaP細胞溶解
特異性溶解%
抗體 [nM]
346181xCD3
350123xCD3
陰性對照 xCD3
B
細胞介素釋放：IFN-γ
IFNγ [pg/mL]
抗體 [nM]
346181xCD3
350123xCD3
陰性對照 xCD3
C
細胞介素釋放：IL-2
IL-2 [pg/mL]
抗體 [nM]
346181xCD3
350123xCD3
陰性對照 xCD3

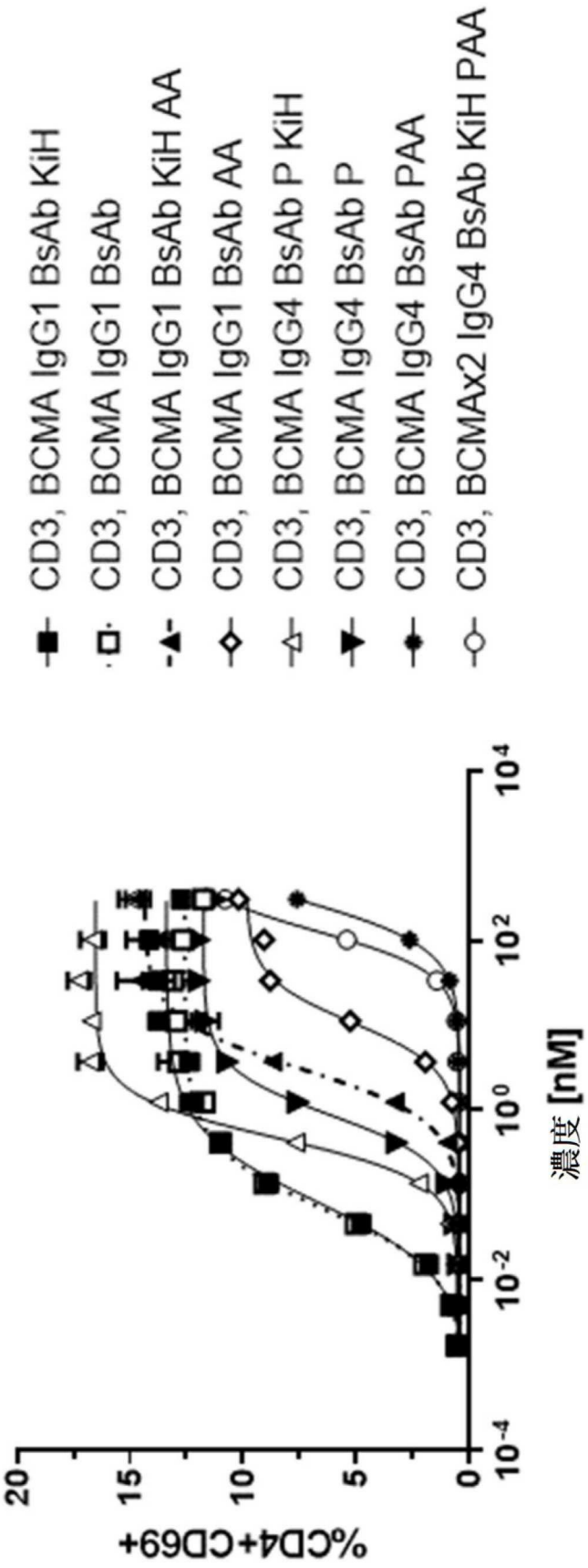
【圖 14】


A
T細胞增殖: LNCaP
346181xCD3
350123xCD3
T細胞擴增%
抗體 [nM]
B
T細胞增殖：22Rv1
346181xCD3
350123xCD3
T細胞擴增%
抗體 [nM]
C
增殖的T細胞之
CD8:CD4 T細胞比率
346181xCD3
350123xCD3
CD8:CD4 比率
抗體 [nM]
D
增殖的T細胞之
CD8:CD4 T細胞比率
346181xCD3
350123xCD3
CD8:CD4 比率
抗體 [nM]

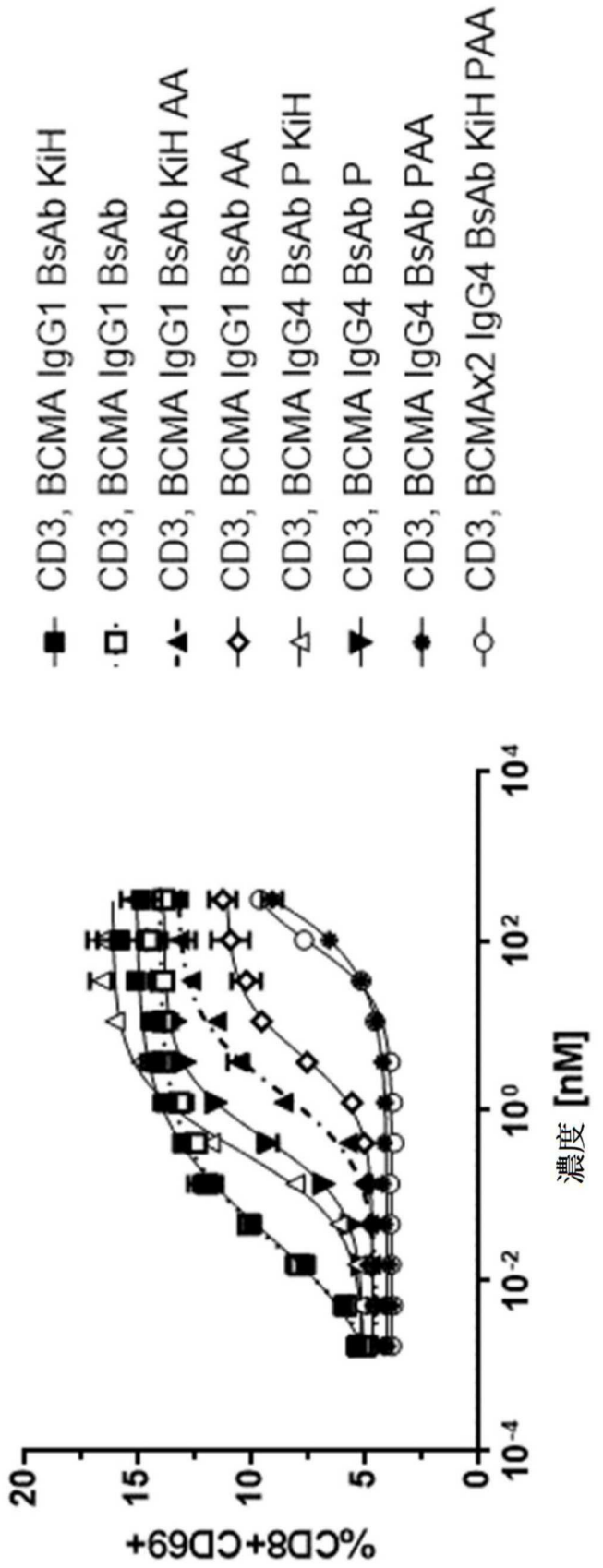
【圖 15】


22Rv1 異種移植物
媒劑
350123xCD3
腫瘤體積 mm3
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
植入後天數

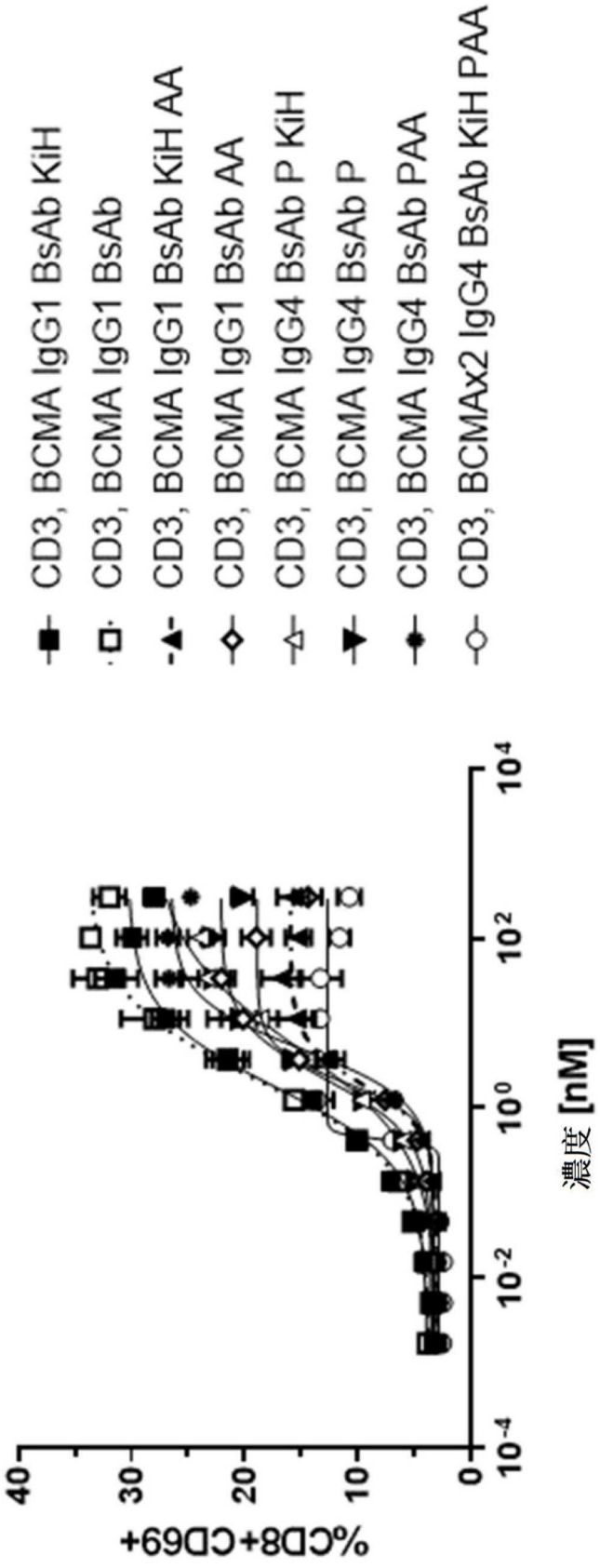
【圖 16】


CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH
CD3, BCMA IgG1 BsAb
CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH AA
CD3, BCMA IgG1 BsAb AA
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
CD3, BCMAx2 IgG4 BsAb KiH PAA
%CD4+CD69+
20
15
10
5
0
10-4
10-2
100
102
104
濃度 [nM]

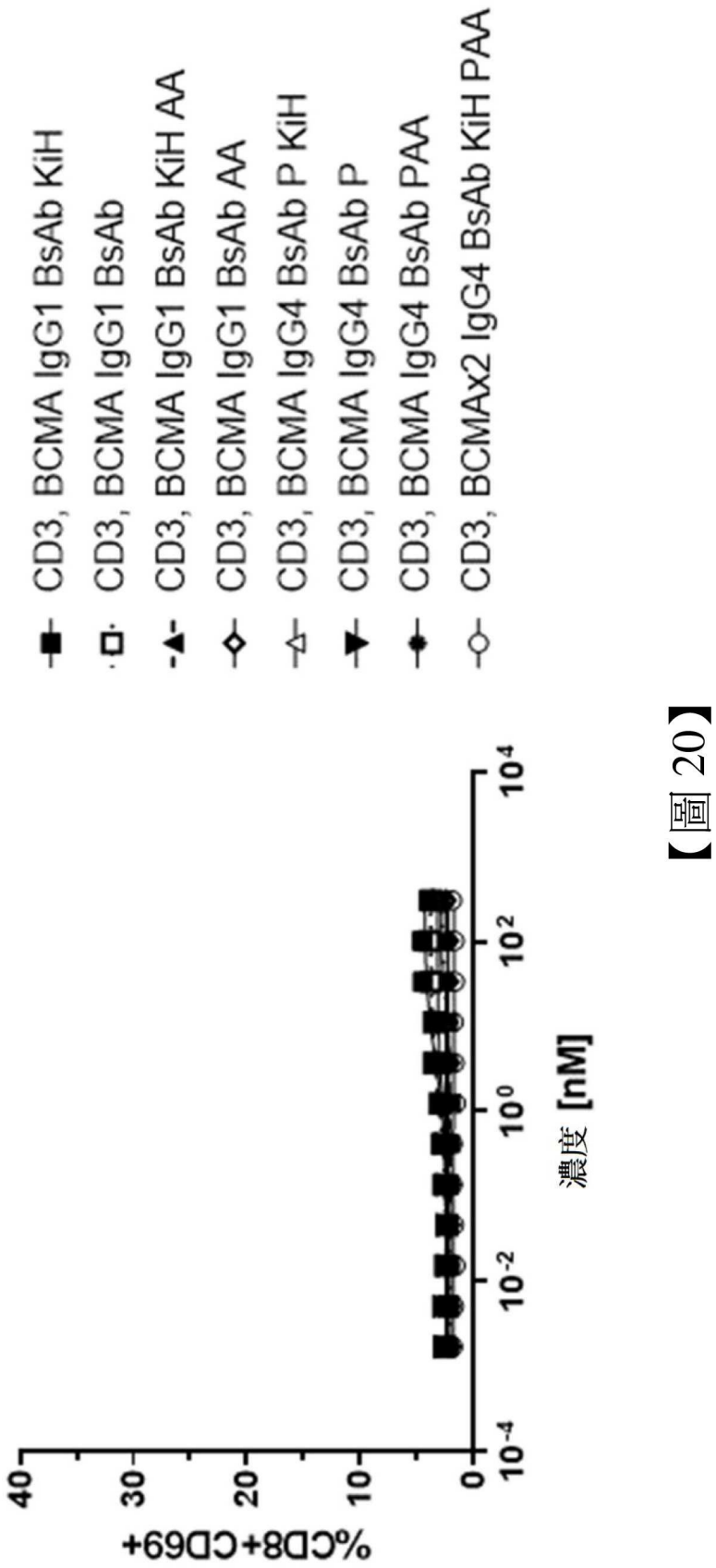
【圖 17】


CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH
CD3, BCMA IgG1 BsAb
CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH AA
CD3, BCMA IgG1 BsAb AA
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
CD3, BCMAx2 IgG4 BsAb KiH PAA
%CD8+CD69+
20
15
10
5
0
10-4
10-2
100
102
104
濃度 [nM]

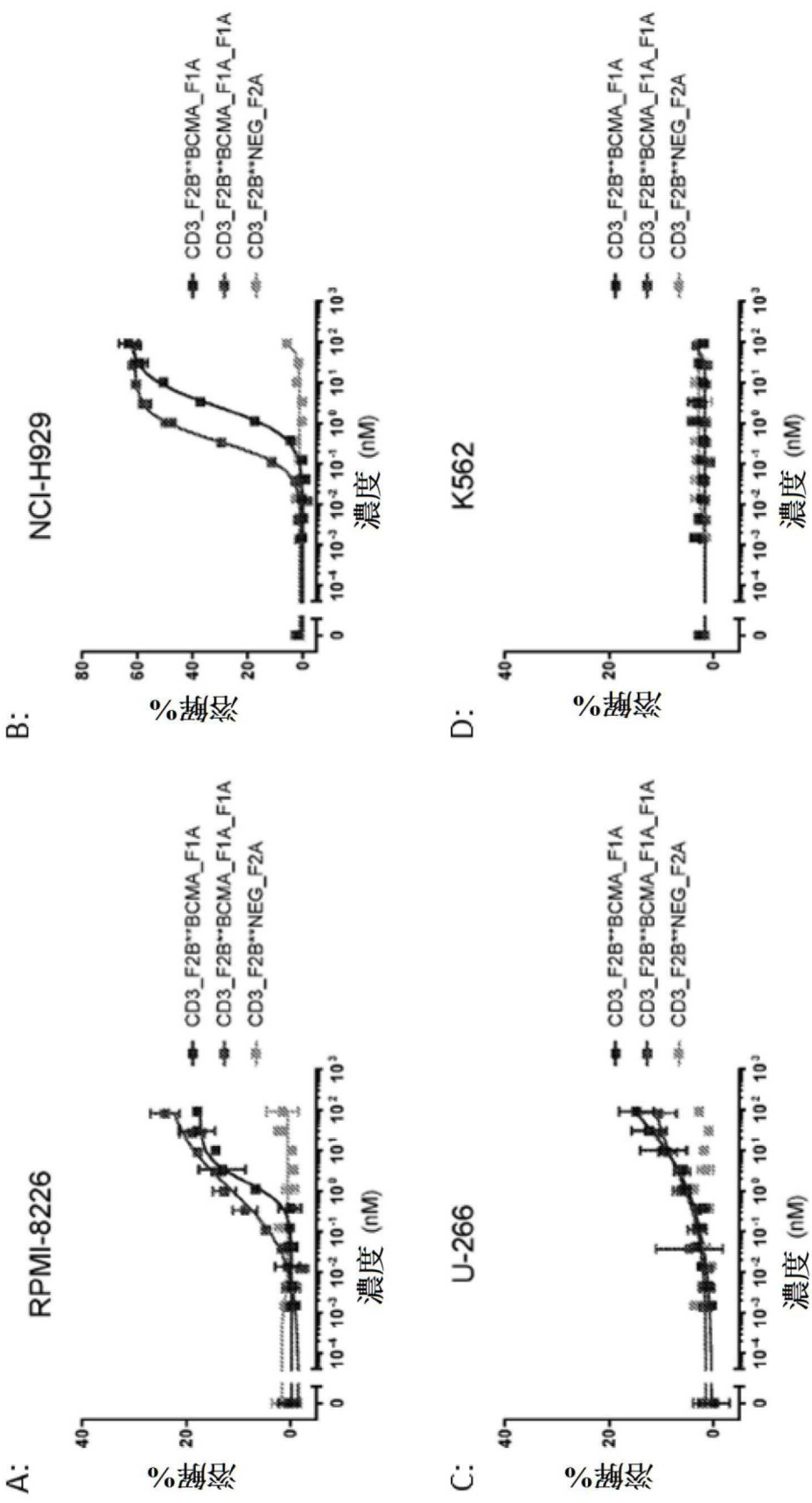
【圖 18】


CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH
CD3, BCMA IgG1 BsAb
CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH AA
CD3, BCMA IgG1 BsAb AA
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
CD3, BCMAx2 IgG4 BsAb KiH PAA
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
40
30
20
10
0
10-4
10-2
100
102
104

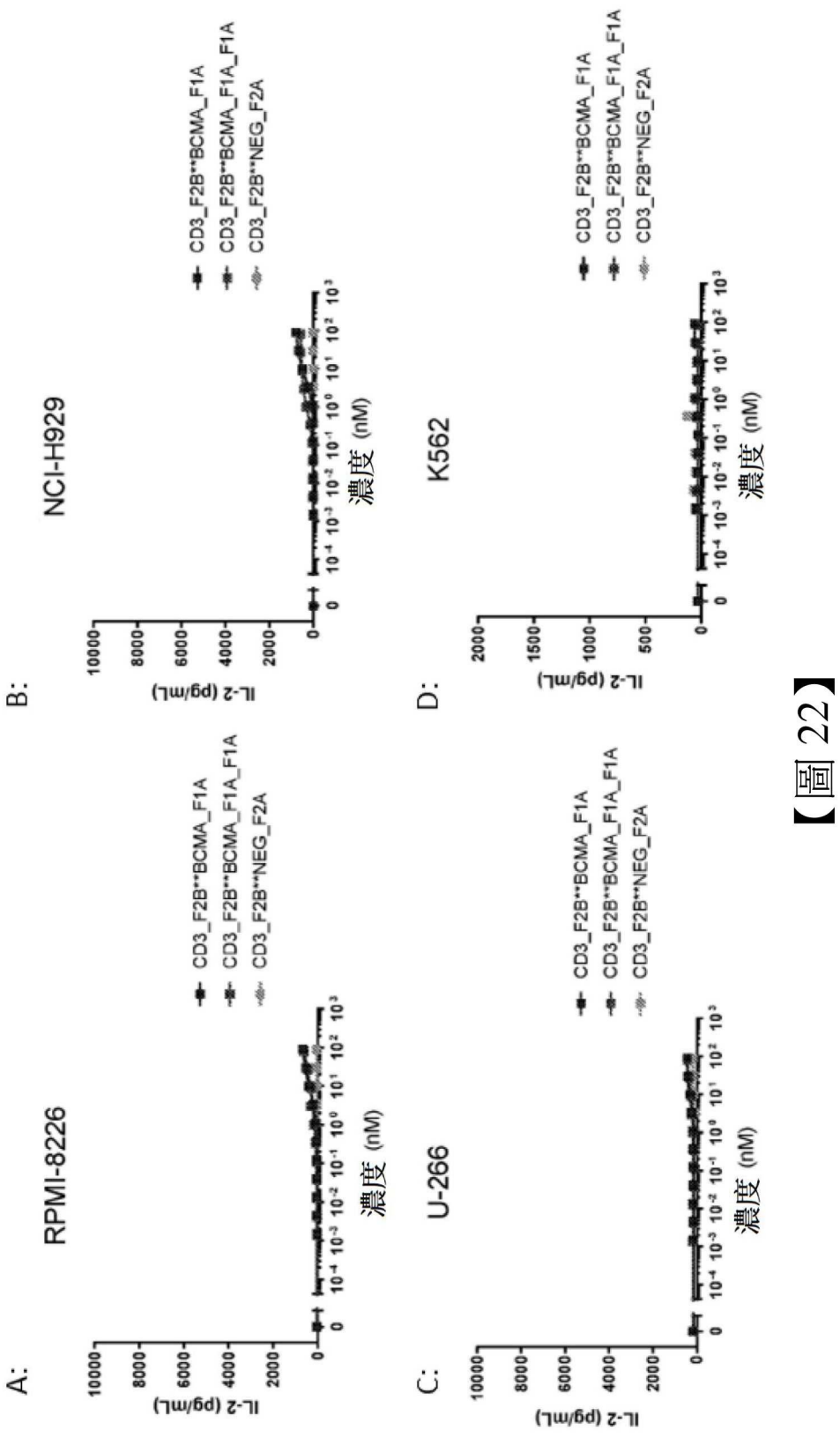
【圖 19】


CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH
CD3, BCMA IgG1 BsAb
CD3, BCMA IgG1 BsAb KiH AA
CD3, BCMA IgG1 BsAb AA
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
CD3, BCMAx2 IgG4 BsAb KiH PAA
%CD8+CD69+
0
10
20
30
40
10-4
10-2
100
102
104
濃度 [nM]

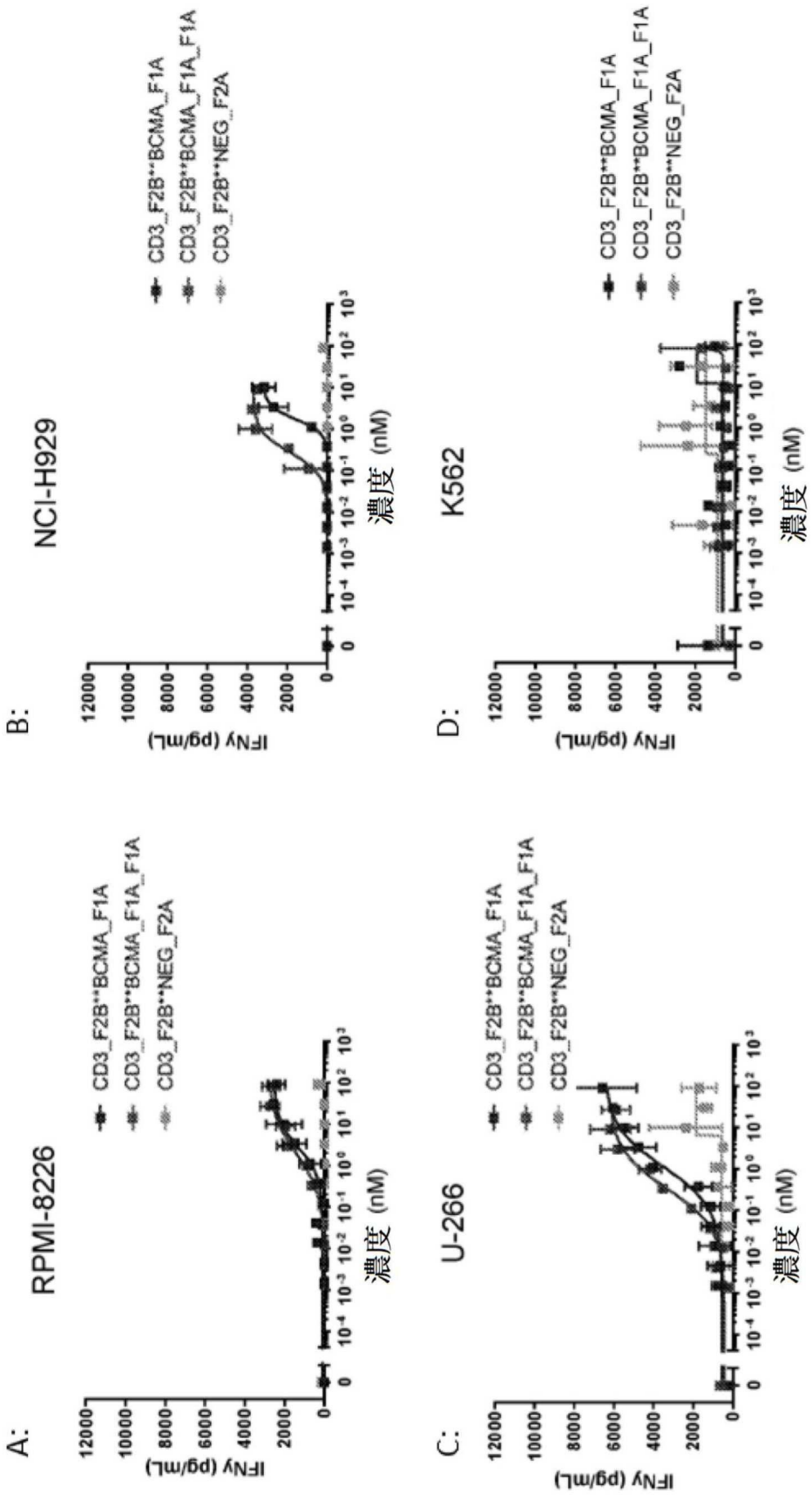
【圖 20】


A:
RPMI-8226
B:
NCI-H929
C:
U-266
D:
K562
溶解%
濃度 (nM)
CD3_F2B**BCMA_F1A
CD3_F2B**BCMA_F1A_F1A
CD3_F2B**NEG_F2A

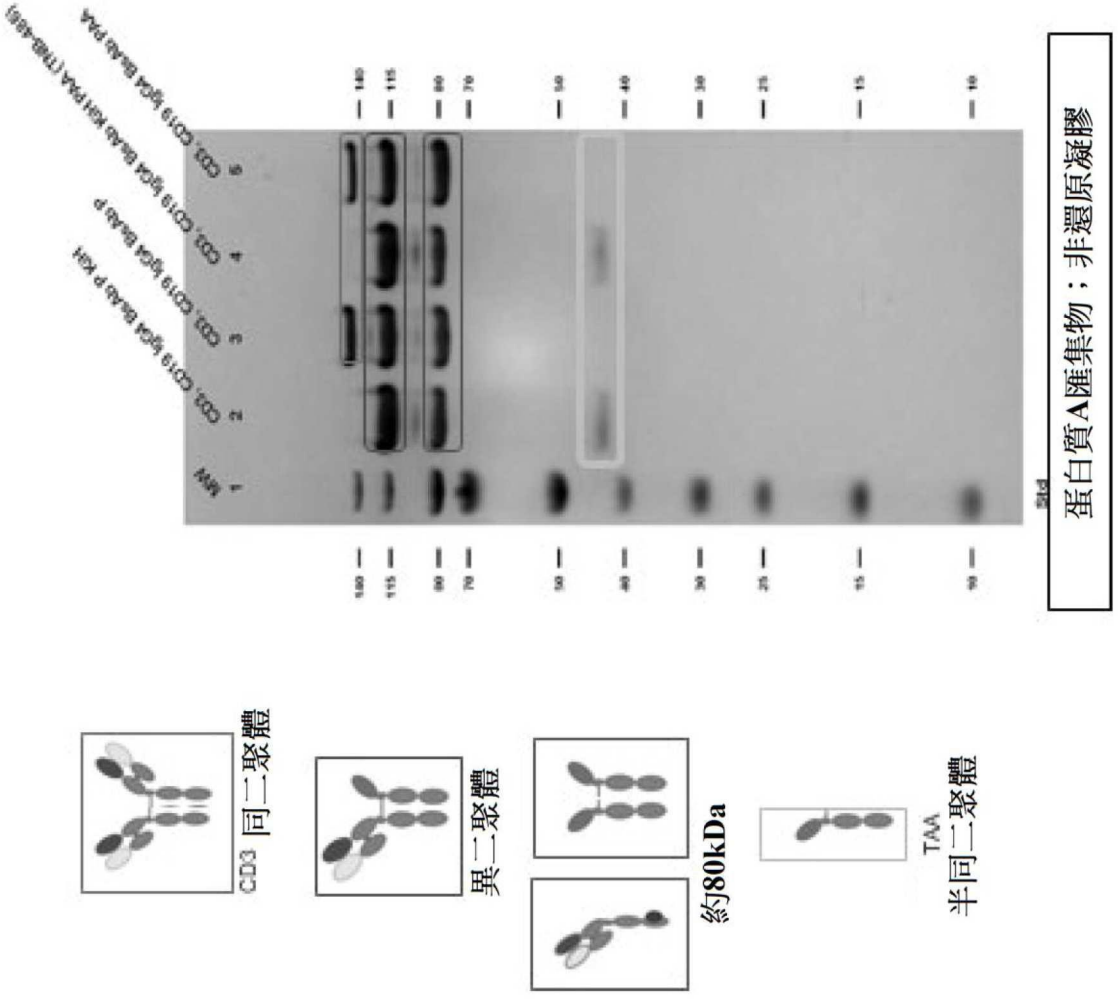
【圖 21】


A:
RPMI-8226
B:
NCI-H929
C:
U-266
D:
K562
CD3_F2B**BCMA_F1A
CD3_F2B**BCMA_F1A_F1A
CD3_F2B**NEG_F2A
IL-2 (pg/mL)
濃度 (nM)

【圖 22】


A:
RPMI-8226
B:
NCI-H929
C:
U-266
D:
K562
CD3_F2B**BCMA_F1A
CD3_F2B**BCMA_F1A_F1A
CD3_F2B**NEG_F2A
IFNγ (pg/mL)
濃度 (nM)

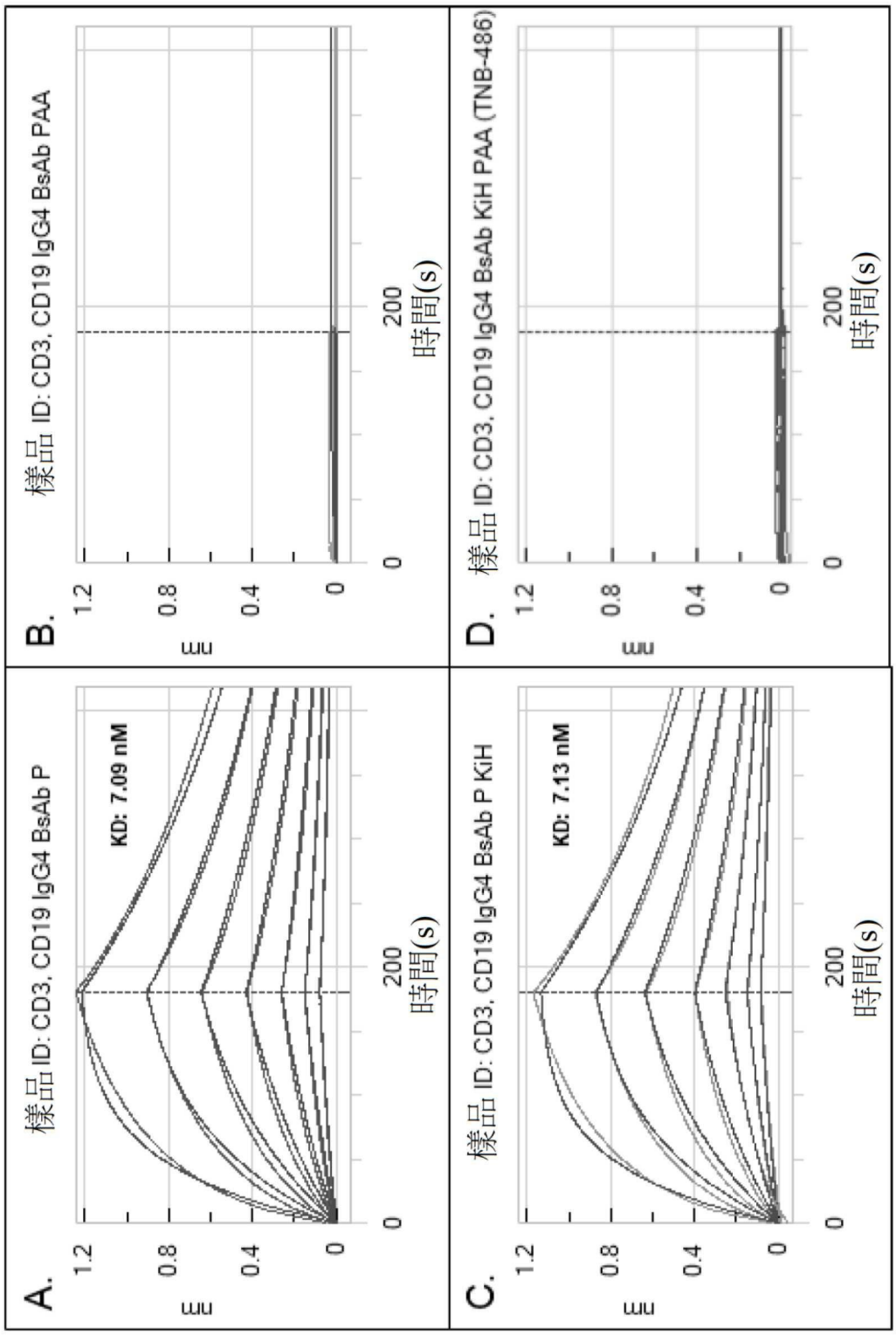
【圖 23】


MW
1
2
3
4
5
CD3, CD19 IgGκ BsAb P κλ
CD3, CD19 IgGκ BsAb P
CD3, CD19 IgGκ BsAb κλ PAA (TAA-BB)
CD3, CD19 IgGκ BsAb PAA
180
115
80
70
50
40
30
25
15
10
kDa
蛋白質A滙集物；非還原凝膠
CD3 同二聚體
異二聚體
約80kDa
TAA
半同二聚體

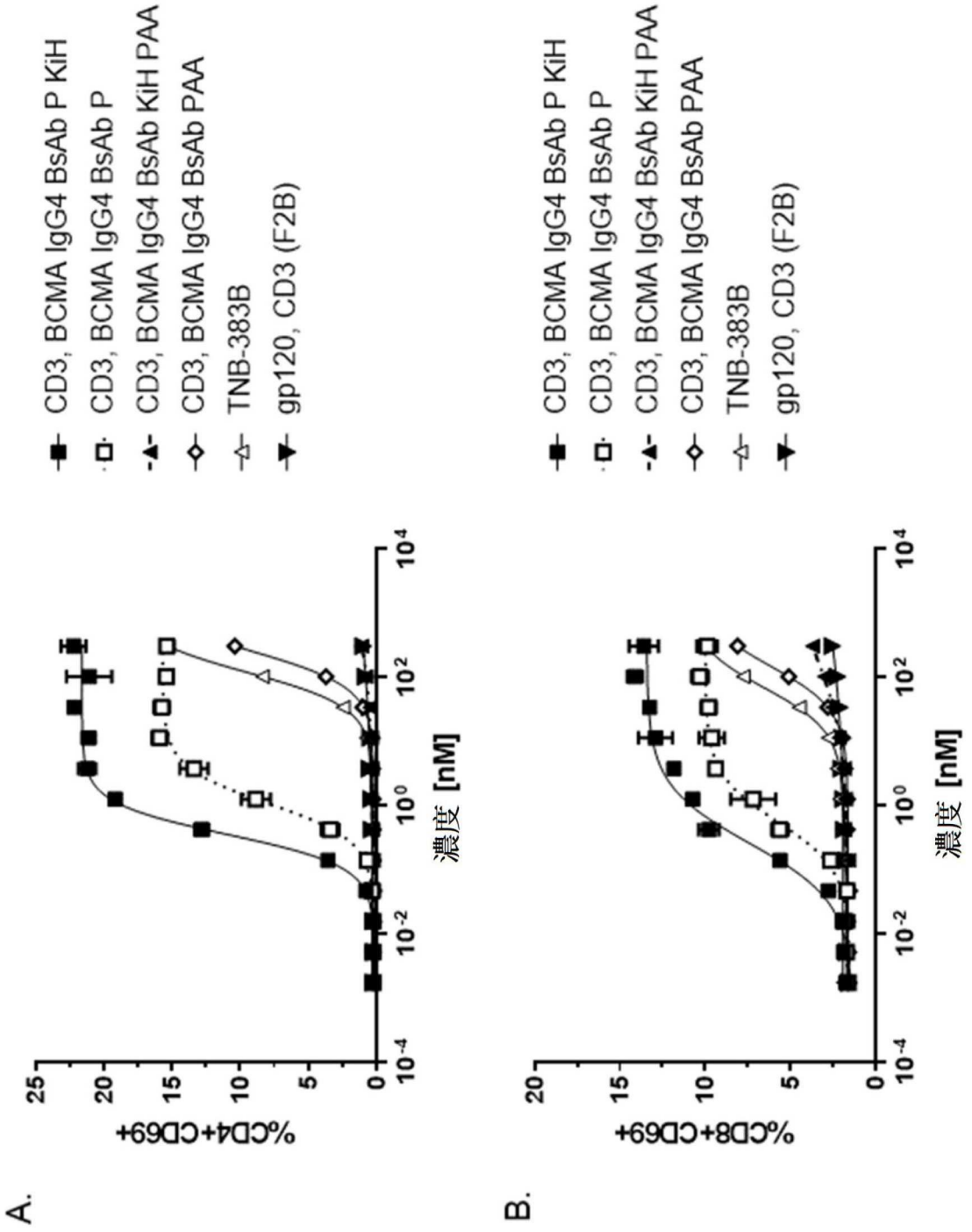
【圖 24】

表現 ID	格式	HMW%	單體%	LMW%
385171_394399_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH	0.10	99.9	0.0
385173_394256_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb P	2.33	97.7	0.0
318390_338683_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb KiH PAA (TNB-486)	0.05	99.9	0.07
316220_394259_312325	CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA	2.09	97.9	0.0

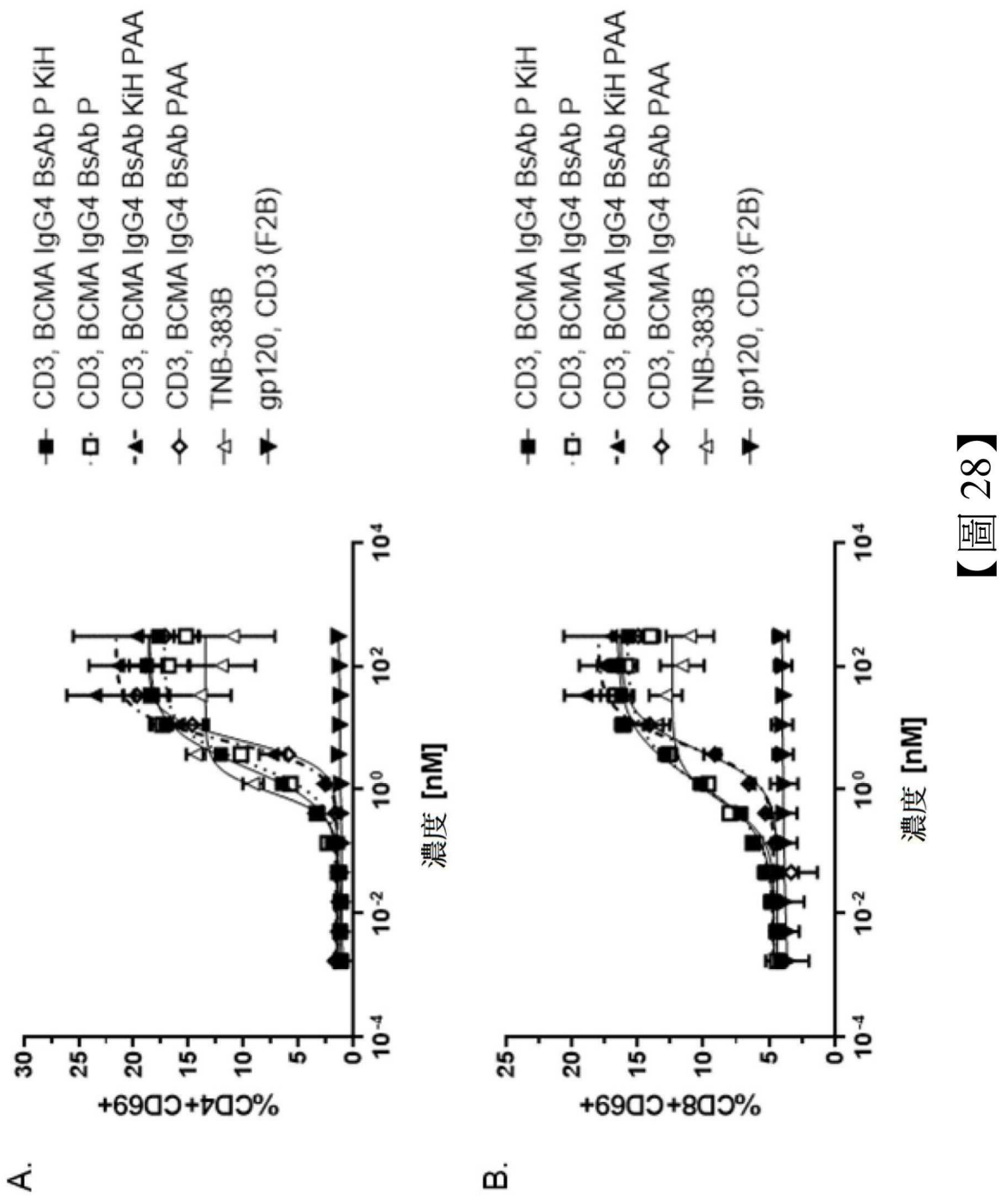
【圖 25】


A.
樣品 ID: CD3, CD19 IgG4 BsAb P
KD: 7.09 nM
B.
樣品 ID: CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
C.
樣品 ID: CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
KD: 7.13 nM
D.
樣品 ID: CD3, CD19 IgG4 BsAb KiH PAA (TNB-486)
nm
1.2
0.8
0.4
0
200
時間(s)

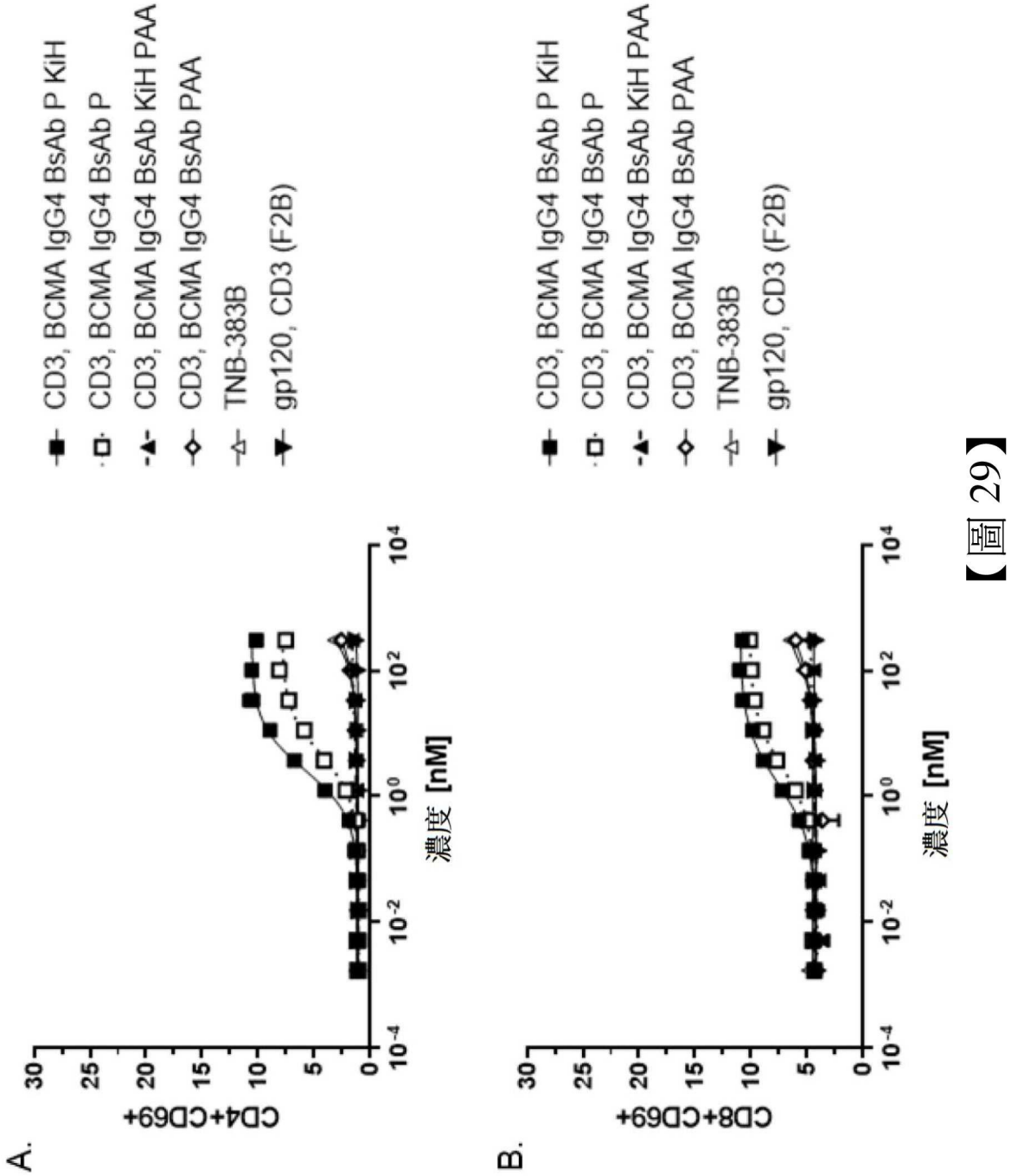
【圖 26】


A.
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
TNB-383B
gp120, CD3 (F2B)
B.
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
TNB-383B
gp120, CD3 (F2B)

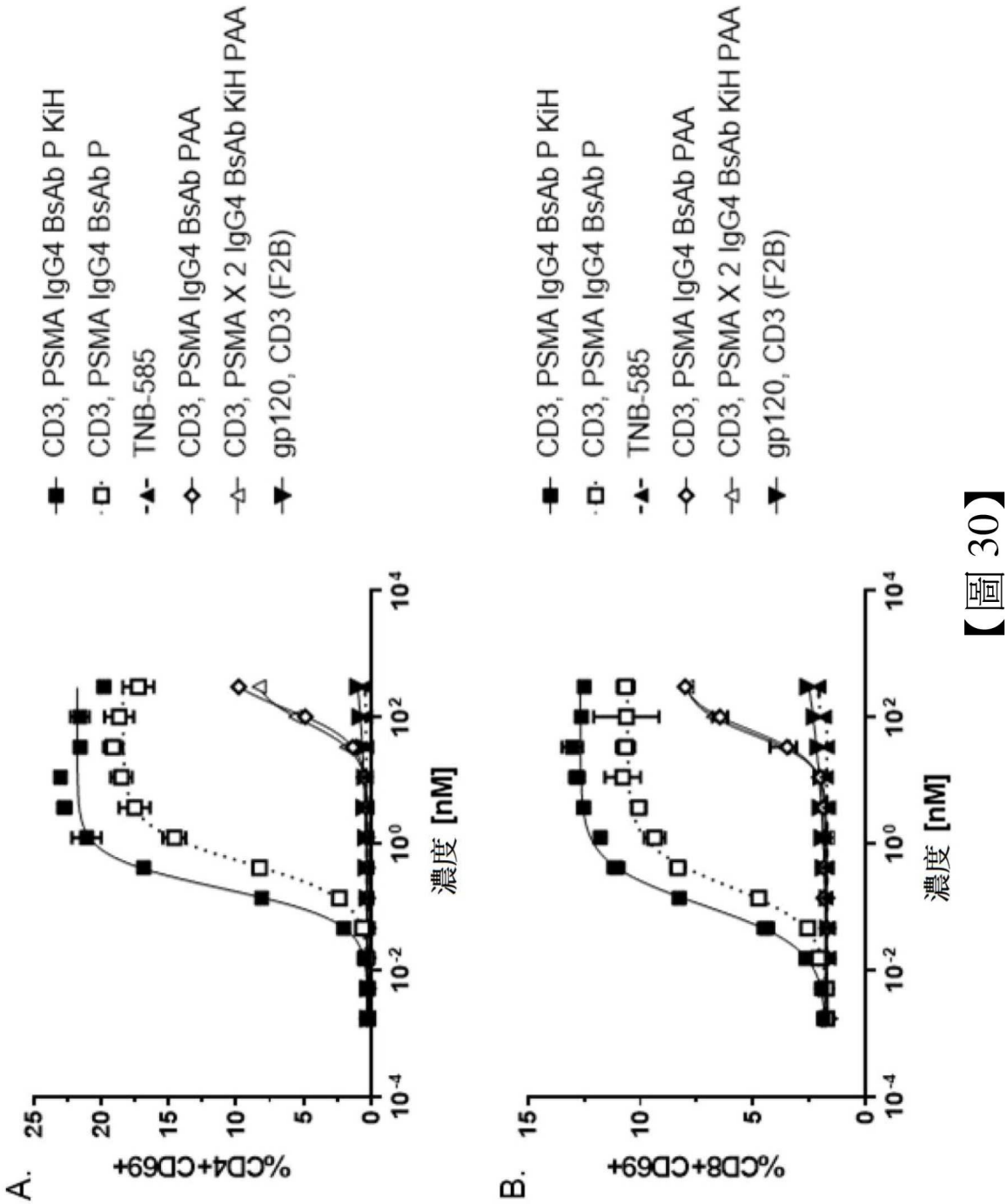
【圖 27】


A.
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
TNB-383B
gp120, CD3 (F2B)
B.
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
TNB-383B
gp120, CD3 (F2B)

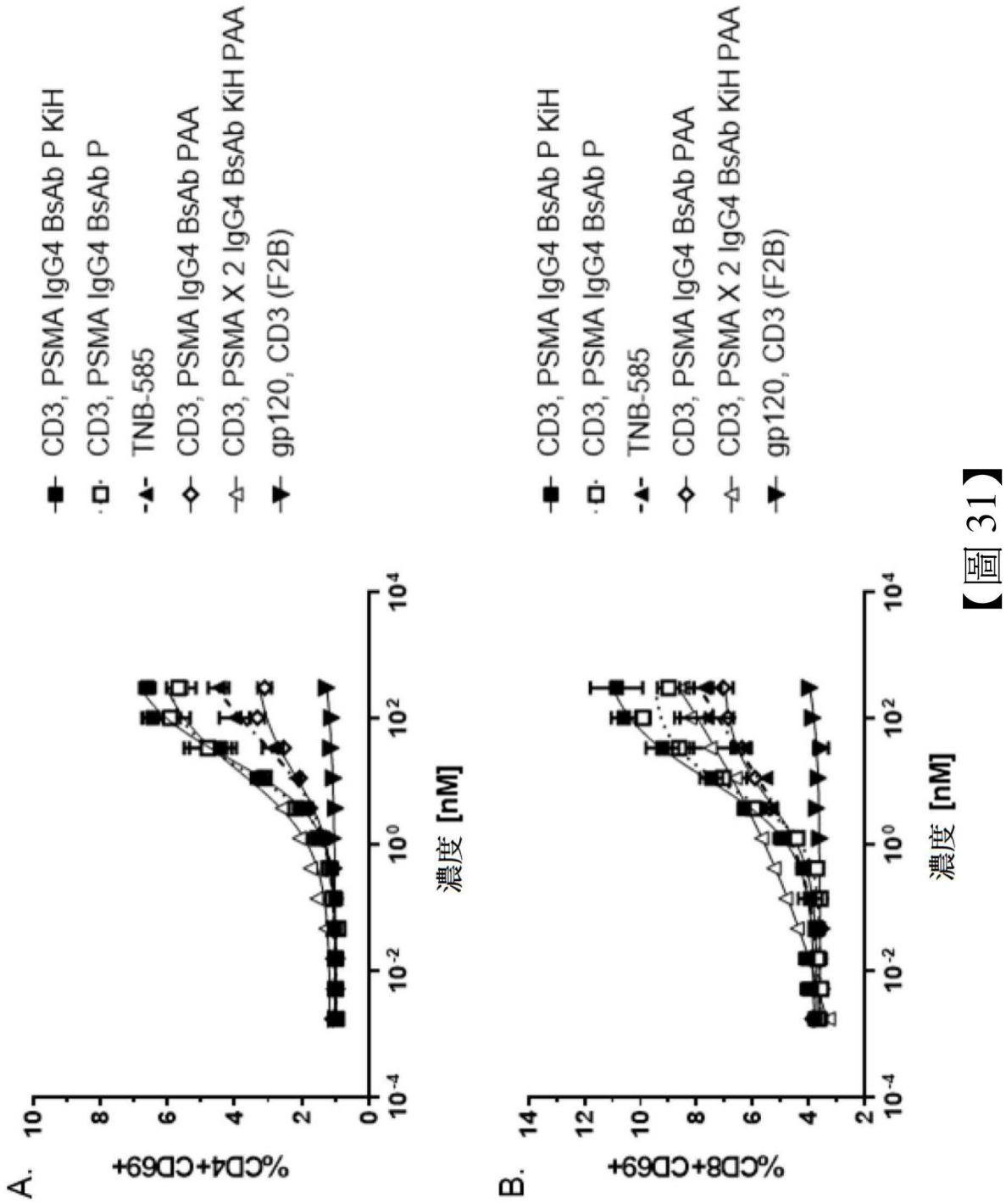
【圖 28】


A.
CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
TNB-383B
gp120, CD3 (F2B)
B.
CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, BCMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, BCMA IgG4 BsAb P
CD3, BCMA IgG4 BsAb KiH PAA
CD3, BCMA IgG4 BsAb PAA
TNB-383B
gp120, CD3 (F2B)

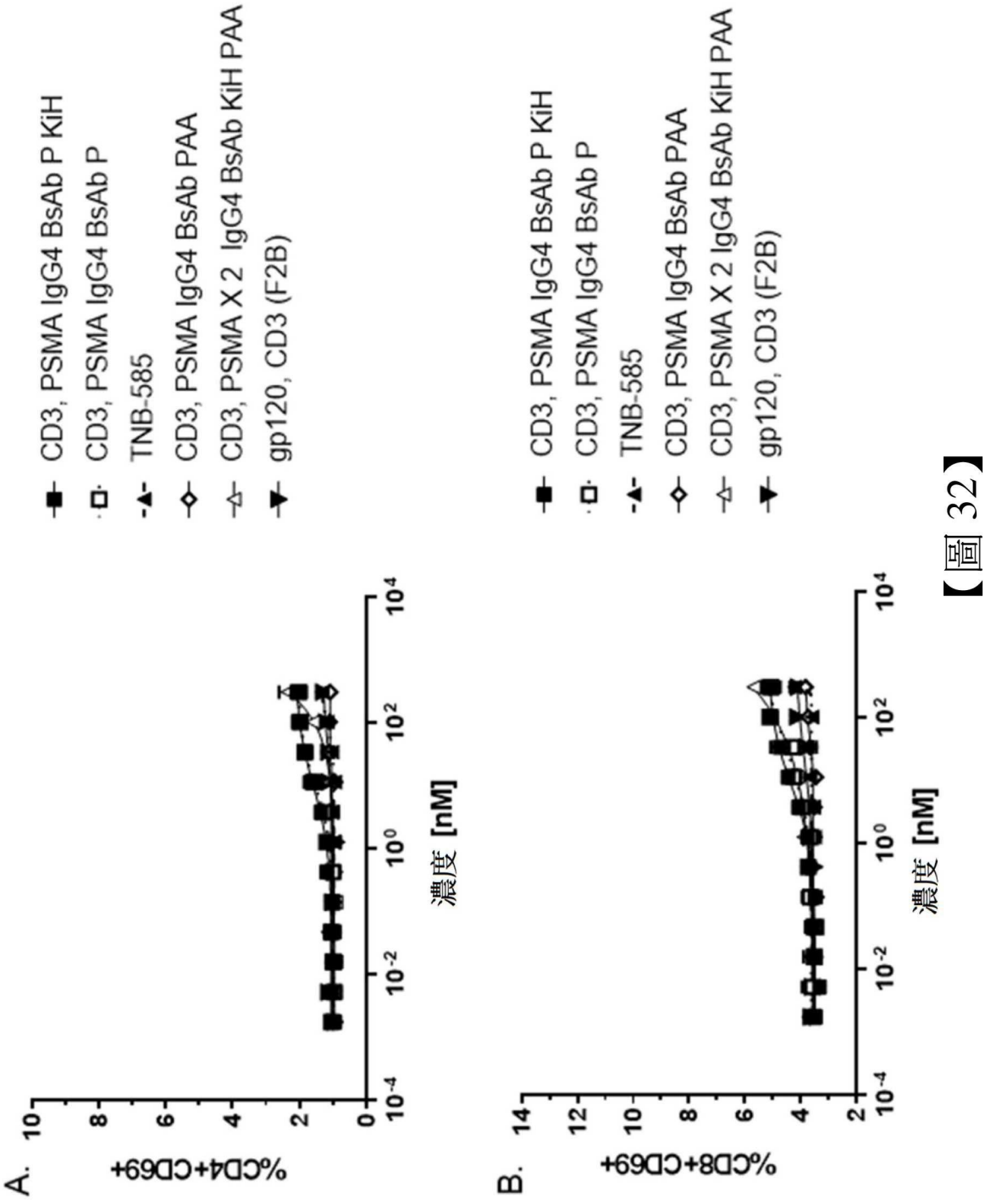
【圖 29】


A.
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, PSMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, PSMA IgG4 BsAb P
TNB-585
CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
CD3, PSMA X 2 IgG4 BsAb KiH PAA
gp120, CD3 (F2B)
B.
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, PSMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, PSMA IgG4 BsAb P
TNB-585
CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
CD3, PSMA X 2 IgG4 BsAb KiH PAA
gp120, CD3 (F2B)

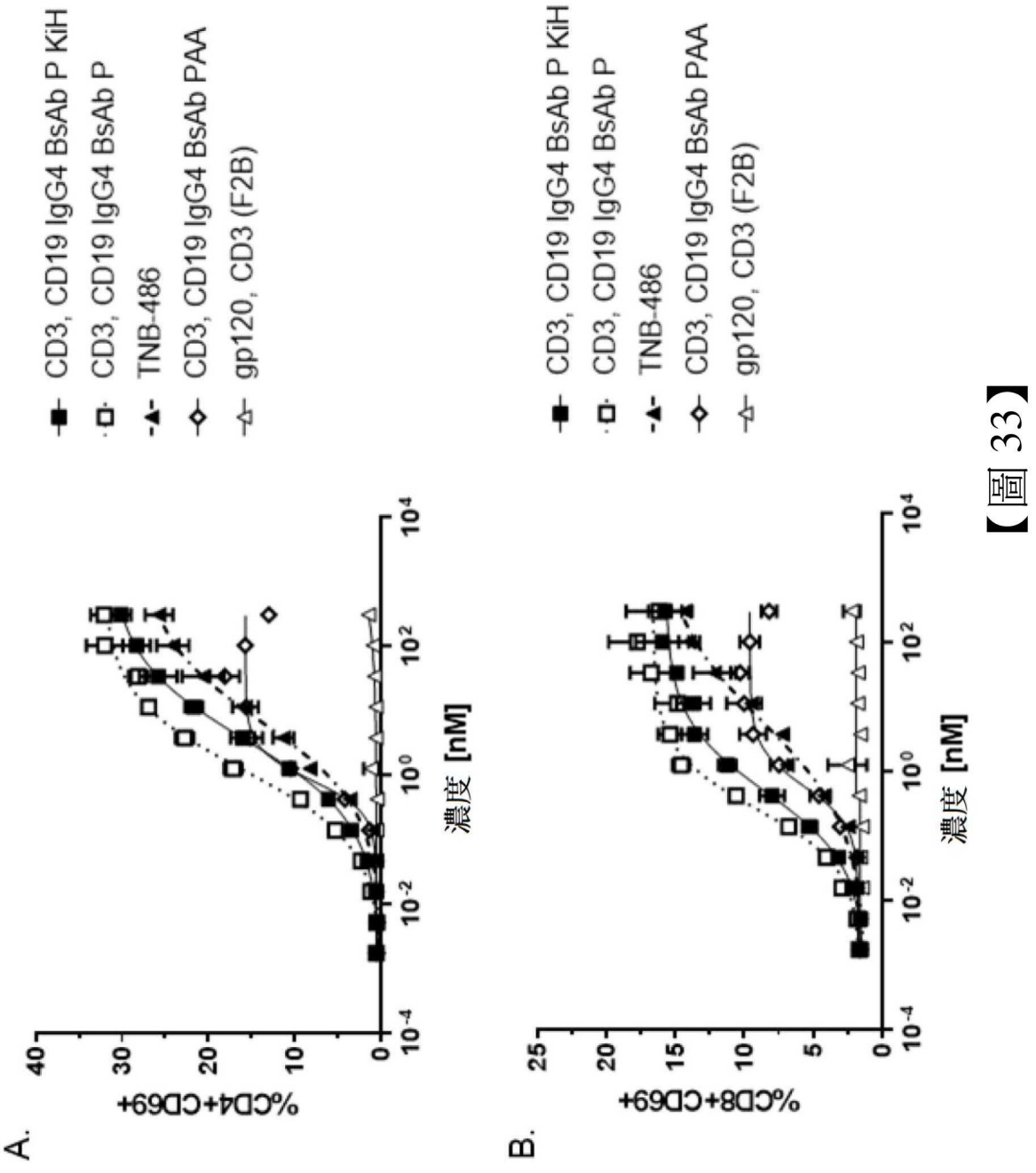
【圖 30】


A.
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, PSMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, PSMA IgG4 BsAb P
TNB-585
CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
CD3, PSMA X 2 IgG4 BsAb KiH PAA
gp120, CD3 (F2B)
B.
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, PSMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, PSMA IgG4 BsAb P
TNB-585
CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
CD3, PSMA X 2 IgG4 BsAb KiH PAA
gp120, CD3 (F2B)

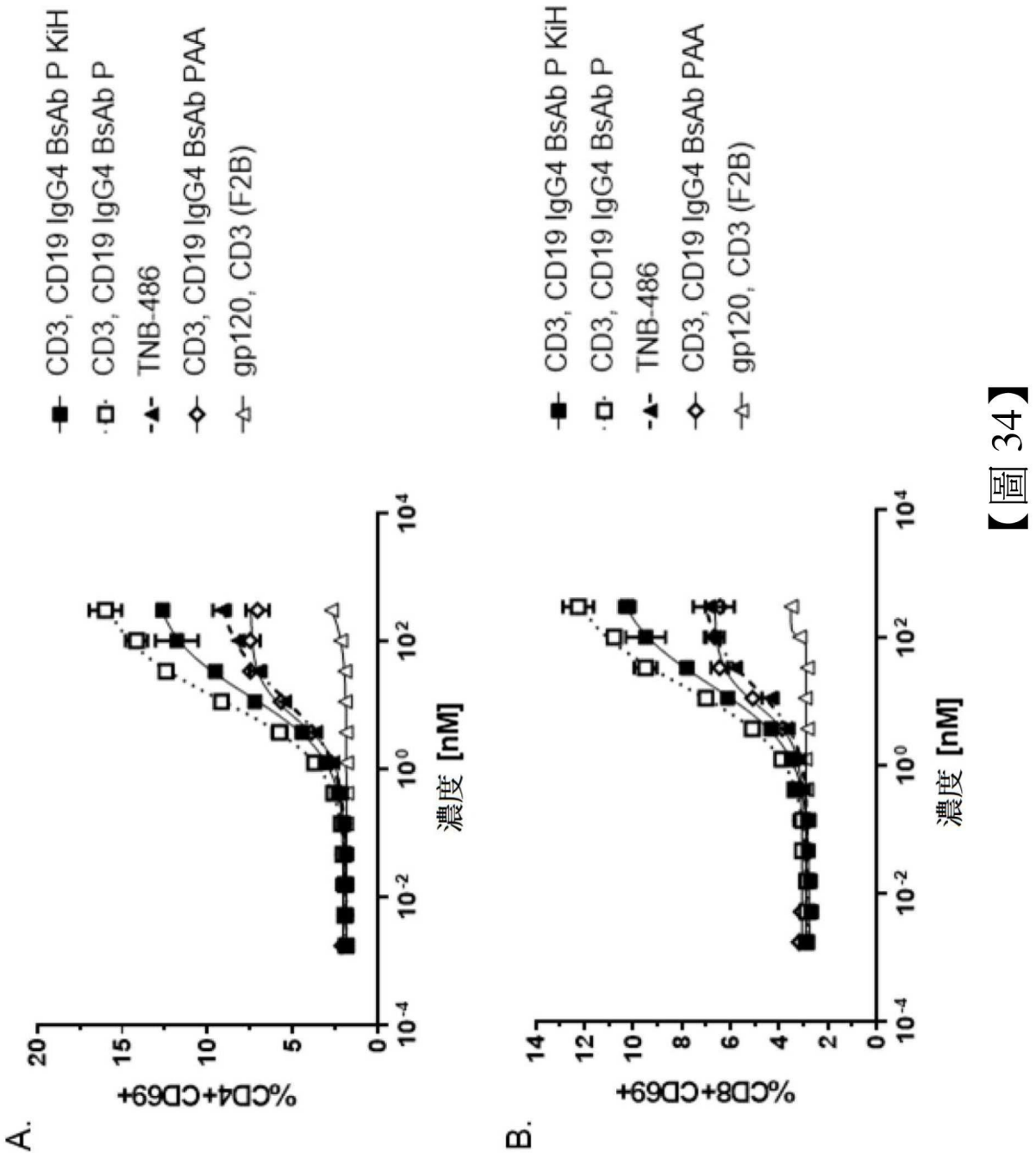
【圖 31】


A.
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, PSMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, PSMA IgG4 BsAb P
TNB-585
CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
CD3, PSMA X 2 IgG4 BsAb KiH PAA
gp120, CD3 (F2B)
B.
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, PSMA IgG4 BsAb P KiH
CD3, PSMA IgG4 BsAb P
TNB-585
CD3, PSMA IgG4 BsAb PAA
CD3, PSMA X 2 IgG4 BsAb KiH PAA
gp120, CD3 (F2B)

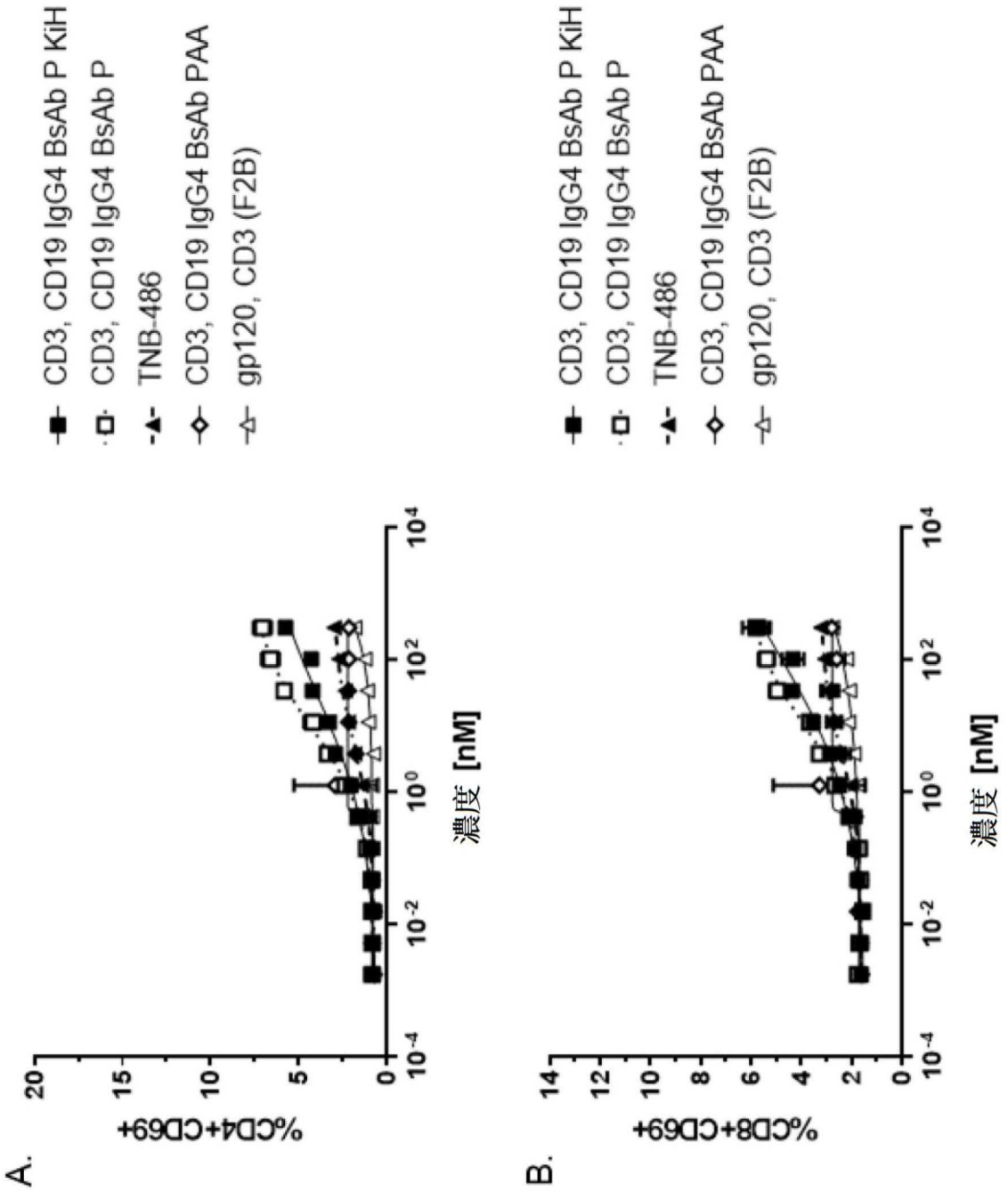
【圖 32】


A.
CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
CD3, CD19 IgG4 BsAb P
TNB-486
CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
gp120, CD3 (F2B)
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
B.
CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
CD3, CD19 IgG4 BsAb P
TNB-486
CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
gp120, CD3 (F2B)
%CD8+CD69+
濃度 [nM]

【圖 33】


A.
CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
CD3, CD19 IgG4 BsAb P
TNB-486
CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
gp120, CD3 (F2B)
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
B.
CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
CD3, CD19 IgG4 BsAb P
TNB-486
CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
gp120, CD3 (F2B)
%CD8+CD69+
濃度 [nM]

【圖 34】


A.
%CD4+CD69+
濃度 [nM]
CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
CD3, CD19 IgG4 BsAb P
TNB-486
CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
gp120, CD3 (F2B)
B.
%CD8+CD69+
濃度 [nM]
CD3, CD19 IgG4 BsAb P KiH
CD3, CD19 IgG4 BsAb P
TNB-486
CD3, CD19 IgG4 BsAb PAA
gp120, CD3 (F2B)

【圖 35】