



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102807617 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201210133918. 4

(22) 申请日 2004. 09. 09

(30) 优先权数据

60/502, 163 2003. 09. 10 US

(62) 分案原申请数据

200480028051. X 2004. 09. 09

(83) 生物保藏信息

PTA-5398 2003. 08. 08

PTA-5399 2003. 08. 08

PTA-5400 2003. 08. 08

PTA-5401 2003. 08. 08

PTA-5390 2003. 08. 08

PTA-5391 2003. 08. 08

PTA-5392 2003. 08. 08

PTA-5393 2003. 08. 08

PTA-5394 2003. 08. 08

PTA-5395 2003. 08. 08

PTA-5396 2003. 08. 08

PTA-5397 2003. 08. 08

(73) 专利权人 沃尼尔·朗伯有限责任公司

地址 美国新泽西州

专利权人 安进弗里蒙特公司

(72) 发明人 瓦埃·拜帝恩

梅德亥·那拉辛亥·黛维拉雷杰

约瑟·艾德文·罗

詹姆斯·雷司里·摩伯雷

西瑞德-艾咪·凯勒曼

岸恩·福尔茨

玛丽·哈克-福伦德丘

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 罗菊华

(51) Int. Cl.

C07K 16/24(2006. 01)

C12N 15/13(2006. 01)

C12N 5/20(2006. 01)

C12N 15/63(2006. 01)

C12N 1/15(2006. 01)

C12N 1/19(2006. 01)

C12N 1/21(2006. 01)

C12N 5/10(2006. 01)

C12P 21/08(2006. 01)

A61K 39/395(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

A61P 1/04(2006. 01)

(续)

(56) 对比文件

WO 9009400 A1, 1990. 08. 23, 全文.

JP 特开平 5-95794 A, 1993. 04. 20, 摘要、全  
文.

审查员 陈彦闯

权利要求书4页 说明书75页

序列表77页 附图24页

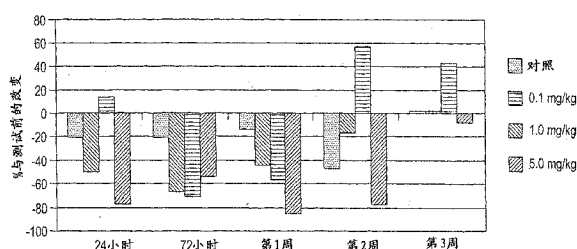
(54) 发明名称

M-CSF 的抗体

(57) 摘要

本发明涉及可与 M-CSF( 优选为人类 M-CSF) 特异性结合并发挥抑制 M-CSF 的作用的抗体及其抗原结合部分。本发明还涉及人类抗 M-CSF 的抗体及其抗原结合部分。本发明还涉及抗体, 其可为嵌合的、双特异性 (bispecific) 的、衍生的、单链抗体或融合蛋白的部分。本发明还涉及来自人类抗 M-CSF 抗体的分离的重链及轻链免疫球蛋白及编码此种免疫球蛋白的核酸分子。本发明还涉及制备人类抗 M-CSF 抗体的方法、包含这些抗体

的组合物及使用该抗体与组合物用于诊断及治疗的方法。本发明还提供使用编码重链及 / 或轻链免疫球蛋白分子的核酸分子的基因疗法, 其中该免疫球蛋白包括人类抗 M-CSF 抗体。本发明还涉及包含本发明核酸分子的转基因动物及转基因植物。



[ 转续页 ]

[ 接上页 ]

(51) Int. Cl.

*A61P 3/10*(2006. 01)

*A61P 7/02*(2006. 01)

*A61P 9/10*(2006. 01)

*A61P 11/00*(2006. 01)

*A61P 11/06*(2006. 01)

*A61P 13/12*(2006. 01)

*A61P 17/00*(2006. 01)

*A61P 17/06*(2006. 01)

*A61P 19/02*(2006. 01)

*A61P 19/06*(2006. 01)

*A61P 19/10*(2006. 01)

*A61P 21/00*(2006. 01)

*A61P 25/00*(2006. 01)

*A61P 25/28*(2006. 01)

*A61P 27/02*(2006. 01)

*A61P 29/00*(2006. 01)

*A61P 31/04*(2006. 01)

*A61P 37/06*(2006. 01)

*A61P 35/00*(2006. 01)

1. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途, 其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4;
- b) SEQ ID NO:6 和 SEQ ID NO:8;
- c) SEQ ID NO:10 和 SEQ ID NO:12;
- d) SEQ ID NO:14 和 SEQ ID NO:16;
- e) SEQ ID NO:18 和 SEQ ID NO:20;
- f) SEQ ID NO:22 和 SEQ ID NO:24;
- g) SEQ ID NO:38 和 SEQ ID NO:28;
- h) SEQ ID NO:30 和 SEQ ID NO:32; 或
- i) SEQ ID NO:34 和 SEQ ID NO:36。

2. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途, 所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗选自下述的病况: 关节炎、脓毒症、中毒性休克综合征、阿尔茨海默氏病、中风、神经创伤、哮喘、成人呼吸道窘迫综合征、脑型疟、慢性肺炎性疾病、硅肺、肺部类肉瘤病、骨质再吸收疾病、骨质疏松症、再狭窄、心脏及肾脏再灌注伤害、血栓形成、肾小球肾炎、糖尿病、移植物与宿主的反应、同种异体移植物排斥、炎性肠病、多发性硬化症、肌肉变性、湿疹、接触性皮炎、牛皮癣、晒伤、结膜炎性休克及动脉硬化; 其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4;
- b) SEQ ID NO:6 和 SEQ ID NO:8;
- c) SEQ ID NO:10 和 SEQ ID NO:12;
- d) SEQ ID NO:14 和 SEQ ID NO:16;
- e) SEQ ID NO:18 和 SEQ ID NO:20;
- f) SEQ ID NO:22 和 SEQ ID NO:24;
- g) SEQ ID NO:38 和 SEQ ID NO:28;
- h) SEQ ID NO:30 和 SEQ ID NO:32; 或
- i) SEQ ID NO:34 和 SEQ ID NO:36。

3. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途, 所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗选自下述的病况: 牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、莱特氏综合征、类风湿性关节炎、痛风、创伤性关节炎、风疹关节炎和急性滑膜炎; 其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO:2 和 SEQ ID NO:4;
- b) SEQ ID NO:6 和 SEQ ID NO:8;
- c) SEQ ID NO:10 和 SEQ ID NO:12;
- d) SEQ ID NO:14 和 SEQ ID NO:16;
- e) SEQ ID NO:18 和 SEQ ID NO:20;

- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;
- g) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;或
- i) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36。

4. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗选自下述的病况:脓毒性休克、内毒素休克和革兰氏阴性脓毒症;其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 ;
- b) SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8 ;
- c) SEQ ID NO :10 和 SEQ ID NO :12 ;
- d) SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :16 ;
- e) SEQ ID NO :18 和 SEQ ID NO :20 ;
- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;
- g) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;或
- i) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36。

5. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗选自下述的病况:局限性回肠炎和溃疡性结肠炎;其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 ;
- b) SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8 ;
- c) SEQ ID NO :10 和 SEQ ID NO :12 ;
- d) SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :16 ;
- e) SEQ ID NO :18 和 SEQ ID NO :20 ;
- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;
- g) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;或
- i) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36。

6. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗实体肿瘤,其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 ;
- b) SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8 ;
- c) SEQ ID NO :10 和 SEQ ID NO :12 ;
- d) SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :16 ;
- e) SEQ ID NO :18 和 SEQ ID NO :20 ;
- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;

- g) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;或
- i) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36。

7. 抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合部分在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗选自下述的病况:乳腺癌、肝癌和结肠癌;其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的 CDR1、CDR2 和 CDR3 氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 ;
- b) SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8 ;
- c) SEQ ID NO :10 和 SEQ ID NO :12 ;
- d) SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :16 ;
- e) SEQ ID NO :18 和 SEQ ID NO :20 ;
- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;
- g) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;或
- i) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的用途,其中所述单克隆抗体或其抗原结合部分包含处于下述各组的重链和轻链氨基酸序列之中的可变区氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 ;
- b) SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8 ;
- c) SEQ ID NO :10 和 SEQ ID NO :12 ;
- d) SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :16 ;
- e) SEQ ID NO :18 和 SEQ ID NO :20 ;
- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;
- g) SEQ ID NO :26 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- i) SEQ ID NO :54 和 SEQ ID NO :56 ;
- j) SEQ ID NO :74 和 SEQ ID NO :56 ;
- k) SEQ ID NO :78 和 SEQ ID NO :56 ;
- l) SEQ ID NO :82 和 SEQ ID NO :28 ;
- m) SEQ ID NO :102 和 SEQ ID NO :28 ;
- n) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;
- o) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :44 ;
- p) SEQ ID NO :58 和 SEQ ID NO :60 ;
- q) SEQ ID NO :62 和 SEQ ID NO :60 ;
- r) SEQ ID NO :90 和 SEQ ID NO :44 ;
- s) SEQ ID NO :94 和 SEQ ID NO :60 ;
- t) SEQ ID NO :98 和 SEQ ID NO :32 ;
- u) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36 ;

- v) SEQ ID NO :46 和 SEQ ID NO :48 ;
- w) SEQ ID NO :50 和 SEQ ID NO :52 ;
- x) SEQ ID NO :66 和 SEQ ID NO :52 ;
- y) SEQ ID NO :70 和 SEQ ID NO :52 ;或
- z) SEQ ID NO :86 和 SEQ ID NO :48。

9. 根据权利要求 1-7 中任一项的用途,其中所述单克隆抗体包含下述各组的重链和轻链氨基酸序列:

- a) SEQ ID NO :2 和 SEQ ID NO :4 ;
- b) SEQ ID NO :6 和 SEQ ID NO :8 ;
- c) SEQ ID NO :10 和 SEQ ID NO :12 ;
- d) SEQ ID NO :14 和 SEQ ID NO :16 ;
- e) SEQ ID NO :18 和 SEQ ID NO :20 ;
- f) SEQ ID NO :22 和 SEQ ID NO :24 ;
- g) SEQ ID NO :26 和 SEQ ID NO :28 ;
- h) SEQ ID NO :38 和 SEQ ID NO :28 ;
- i) SEQ ID NO :54 和 SEQ ID NO :56 ;
- j) SEQ ID NO :74 和 SEQ ID NO :56 ;
- k) SEQ ID NO :78 和 SEQ ID NO :56 ;
- l) SEQ ID NO :82 和 SEQ ID NO :28 ;
- m) SEQ ID NO :102 和 SEQ ID NO :28 ;
- n) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :32 ;
- o) SEQ ID NO :30 和 SEQ ID NO :44 ;
- p) SEQ ID NO :58 和 SEQ ID NO :60 ;
- q) SEQ ID NO :62 和 SEQ ID NO :60 ;
- r) SEQ ID NO :90 和 SEQ ID NO :44 ;
- s) SEQ ID NO :94 和 SEQ ID NO :60 ;
- t) SEQ ID NO :98 和 SEQ ID NO :32 ;
- u) SEQ ID NO :34 和 SEQ ID NO :36 ;
- v) SEQ ID NO :46 和 SEQ ID NO :48 ;
- w) SEQ ID NO :50 和 SEQ ID NO :52 ;
- x) SEQ ID NO :66 和 SEQ ID NO :52 ;
- y) SEQ ID NO :70 和 SEQ ID NO :52 ;或
- z) SEQ ID NO :86 和 SEQ ID NO :48,

无信号序列。

10. 根据权利要求 1-7 中任一项的用途,其中所述单克隆抗体包含:无信号序列的 SEQ ID NO :30 的重链氨基酸序列,和无信号序列的 SEQ ID NO :32 的轻链氨基酸序列。

11. 根据权利要求 2-7 中任一项的用途,其中所述受试者为人类。

## M-CSF 的抗体

[0001] 本申请是申请日为 2004 年 9 月 9 日、申请号为 200480028051.X、发明名称为“M-CSF 的抗体”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求 2003 年 9 月 10 日提交的美国临时申请 60/502,163 的权益。

[0003] 发明背景

[0004] 巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 是称为集落刺激因子 (CSFs) 的蛋白质家族的一员。M-CSF 为一种分泌性或细胞表面糖蛋白,此种糖蛋白包括二个以二硫键连结的亚基,且其总分子量在 40 至 90kD 间变化 (Stanley E. R. 等人, Mol. Reprod. Dev., 46 :4-10(1997))。如同其它 CSF s, M-CSF 是由巨噬细胞、单核细胞及人类关节组织细胞 (如软骨细胞及滑膜成纤维细胞) 对蛋白质 (如白细胞介素 -1 或肿瘤坏死因子 - $\alpha$ ) 反应而产生的。M-CSF 刺激多潜能造血祖干细胞形成巨噬细胞集落 (Stanley E. R. 等人, Mol. Reprod. Dev., 46 :4-10(1997))。

[0005] M-CSF 通常与其受体 c-fms 结合以发挥生物作用。c-fms 包含五种细胞外 Ig 结构域、一跨透膜结构域及具有二个激酶结构域的细胞内结构域。当 M-CSF 与 c-fms 结合时,受体会同 - 二聚体化并起始包含 JAK/STAT、PI3K 及 ERK 途径的信号转导途径级联。

[0006] M-CSF 为单核细胞 / 巨噬细胞的功能、活化及存活的重要调节物。许多动物模型已证实 M-CSF 于多种疾病 (包含类风湿性关节炎 (RA) 及癌症) 中的作用。巨噬细胞包括 RA 中的关键效应细胞。在 RA 中滑膜巨噬细胞的浸润程度显示出与潜在关节破坏程度有密切关系。于类风湿病关节中,由单核细胞 / 巨噬细胞、成纤维细胞及内皮细胞所内源性产生的 M-CSF 可作用于单核细胞 / 巨噬细胞系的细胞以促进其存活并分化为可破坏骨质的破骨细胞并增加前 - 炎性细胞功能,如细胞毒性、超氧化物产生、吞噬作用、驱化性及次级细胞因子产生。例如在大鼠无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 超声处理 - 诱导的实验性关节炎模型中用 M-CSF 的处理导致病变增强 (Abd, A. H. 等人, Lymphokine Cytokine Res. 10 :43-50(1991))。同样地,于胶原蛋白诱导的关节炎鼠模型 (CIA) (其为一种 RA 模型) 中以皮下注射 M-CSF 导致 RA 疾病的症状明显恶化 (Campbell I. K. 等人, J. Leuk. Biol. 68 :144-150(2000))。此外,对 RA 及其它自身免疫疾病有高易感性的 MRL/lpr 鼠具有高的基础 M-CSF 血清浓度 (Yui M. A. 等人, Am. j. Pathol. 139 :255-261(1991))。维持 CIA 需要内源性 M-CSF,此可由 M-CSF 中和鼠单克隆抗体能显著减少已发生疾病的严重程度来证实 (Campbell I. K. 等人, J. Leuk. Biol. 68 :144-150(2000))。

[0007] 有关癌症方面,以反义寡核苷酸抑制集落刺激因子可通过减缓巨噬细胞 - 介导的 ECM 破坏而抑制肿瘤小鼠中胚胎和结肠肿瘤异种移植物中的肿瘤生长 (Seyedhossein, A. 等人, Cancer Research, 62 :5317-5324(2002))。

[0008] M-CSF 与 c-fms 结合及其后续对单核细胞 / 巨噬细胞的活化作用对许多疾病状态十分重要。除 RA 与癌症外,其余 M-CSF 相关疾病状态实例包含骨质疏松症、破坏性关节炎、动脉粥样硬化生成、肾小球肾炎、川崎病 (Kawasaki disease) 及 HIV-1 感染,其中单核细胞 / 巨噬细胞与相关细胞类型发挥了重要作用。如破骨细胞类似巨噬细胞并部分由 M-CSF 调节。破骨细胞成熟初期由 M-CSF 所诱导的生长及分化信号对破骨细胞后续于骨中的活性为

必要的。

[0009] 病灶骨质侵蚀及更具扩散性的近-关节(juxta-articular)骨质疏松症二种形式的破骨细胞介导的骨丢失为 RA 主要未解决的问题。此种骨丢失后果包括关节畸形、功能残废、骨折风险增加及死亡率增高。对破骨细胞生成而言, M-CSF 为非常必需的, 且于关节炎的动物模型中实验性地阻断此种细胞因子可成功地阻止关节破坏。已知其它形式的破坏性关节炎(如牛皮癣性关节炎)中也有类似的破坏性途径运作, 并可呈现类似的干预作用。

[0010] 绝经后的骨丢失起因于缺陷性骨骼重塑, 其继发于失衡的(uncoupling)骨质形成与因雌激素缺乏所导致的高度增生的破骨细胞介导的骨质再吸收。于小鼠活体内使用阻断性抗体来中和 M-CSF 显示完全预防破骨细胞数量增加、骨质重吸收增加及由卵巢切除术诱发所产生的骨质流失。

[0011] 有多重证据显示 M-CSF 于动脉粥样硬化生成及机械性伤害动脉壁后的增殖性内膜增生中的重要作用。动脉粥样硬化病变中所有主要的细胞类型皆显示表达 M-CSF, 且其可通过暴露于氧化脂蛋白而进一步被上调。以中和 c-fms 抗体阻断 M-CSF 信号发生可减少以高脂肪食物喂食的载脂蛋白 E 缺陷性小鼠主动脉根部的巨噬细胞-衍生泡沫细胞的堆积。

[0012] 于实验性及人类肾小球肾炎中, 肾小球 M-CSF 的表达发现会与局部巨噬细胞堆积、活化及增殖共同存在(co-localize) 且与肾小球损伤及蛋白尿程度有关。通过针对其受体 c-fms 的抗体阻断 M-CSF 信号发生可显著地下调于实验性单侧输尿管阻塞所诱导的肾炎反应期间小鼠的局部巨噬细胞堆积。

[0013] 川崎病(KD) 为一种未知原因的急性、热性的儿科血管炎。其最常见及严重的并发症包含动脉瘤性扩张形式的冠状动脉血管系统。血清 M-CSF 水平在急性期川崎病中呈显著升高, 而以静脉内免疫球蛋白治疗后呈正常化。巨细胞关节炎(GCA) 为一种炎症性血管病变, 主要发生于年长者, 其中 T 细胞及巨噬细胞浸润中大型动脉壁所导致的临床后果包含失明及继发于动脉阻塞的中风。巨噬细胞于 GCA 中的活性作用可由血管损害中源自炎性介体的巨噬细胞浓度升高而证实。

[0014] 已报告 M-CSF 可使人类单核细胞衍生的巨噬细胞体外更易受 HIV-1 感染。在近期的研究中, M-CSF 增加单核细胞-衍生的巨噬细胞受感染的频率、每个受感染细胞中所表达的 HIV mRNA 的量及每个受感染的培养物中所表达的前病毒 DNA 的浓度。

[0015] 由于 M-CSF 在多种疾病中的重要作用, 故需要可抑制 M-CSF 活性的方法。

[0016] 目前强烈需求治疗性抗 M-CSF 抗体。

[0017] 发明简述

[0018] 本发明提供特异性结合人 M-CSF 并作为 M-CSF 拮抗剂的分离的人抗体或其抗原结合部分, 以及包含所述抗体或部分的组合物。

[0019] 本发明也提供组合物, 其包含该治疗中有效的本发明的抗 M-CSF 抗体的重链及/或轻链、其可变区或其抗原结合部分, 或编码该抗体、抗体链或其可变区的核酸分子, 及药物可接受载体。于某些实施方案中, 该组合物可进一步包含另一组分, 如治疗剂或诊断剂。本发明亦提供诊断及治疗方法。于某些实施方案中, 该组合物以治疗或预防特定疾病或病况所需的治疗有效量使用。

[0020] 本发明亦提供以有效量的本发明抗 M-CSF 抗体或其抗原结合部分、编码该抗体或其重链及/或轻链、可变区或其抗原结合部分的核酸来治疗或预防各种疾病及病况的方

法,如(但不限于)炎症、癌症、动脉粥样硬化生成、神经障碍及心脏疾患。

[0021] 本发明提供分离的细胞系,如产生抗 M-CSF 抗体或其抗原结合部分的杂交瘤。

[0022] 本发明还提供编码抗 M-CSF 抗体的重链及 / 或轻链、其可变区或其抗原结合部分的核酸分子。

[0023] 本发明提供包含核酸分子的载体及宿主细胞以及重组产生由该核酸分子所编码的多肽的方法。

[0024] 本发明还提供表达抗 M-CSF 抗体的重链及 / 或轻链或其抗原结合部分的非 - 人类转基因动物或植物。

[0025] 附图简述

[0026] 图 1A 及 1B 说明随时间变化的抗 M-CSF 抗体导致的雄猴及雌猴体内总单核细胞计数的剂量相关的下降情况。单核细胞计数通过使用 Abbott Diagnostics Inc. Cell Dyn 系统的光散射确定。单核细胞计数监测时间自给药后 24 小时直到 3 周,给药内容有载体或抗体 8. 10. 3, 0. 0. 1、1 或 5mg/kg, 剂量体积为 3. 79mL/kg, 给药时间约 5 分钟。

[0027] 图 1A 为雄猴。

[0028] 图 1B 为雌猴。

[0029] 图 2A 及 2B 说明抗 M-CSF 治疗在雄猴及雌猴中导致 CD14+CD16+ 单核细胞百分比下降。监测时间为给药后 0-21 日,给药内容有载体或抗体 8. 10. 3, 0. 0. 1、1 或 5mg/kg, 剂量体积为 3. 79mL/kg, 给药时间约 5 分钟。于 8. 10. 3 注射后第 1、3、7、14 及 21 日,于每次抽血后测定每只受测猴子 CD14+CD16+ 亚型中的单核细胞比例。

[0030] 图 2A 为雄猴。

[0031] 图 2B 为雌猴。

[0032] 图 3A 及 3B 说明与受测前的单核细胞水平相比,所有剂量的抗体 8. 10. 3F 及抗体 9. 14. 4I 的抗 M-CSF 治疗导致总单核细胞百分比变化减少。

[0033] 图 3A 显示由使用抗体 8. 10. 3F 的实验所收集的数据。

[0034] 图 3B 显示由使用抗体 9. 14. 4I 的实验所收集的数据。

[0035] 图 4 为来自 26 种抗 M-CSF 抗体的轻链及重链可变区的预期氨基酸序列的序列与相应的可变区基因的种系氨基酸序列比较的序列比对。抗体序列与种系基因序列间的差异以粗体表示。虚线代表与种系无异。各比对中下划线的序列由左至右表示为 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR 3、CDR3 及 FR4 序列。

[0036] 图 4A 显示抗体 252 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO :4 的残基 21-127) 与种系 V<sub>k</sub>012, J<sub>k</sub>3 序列 (SEQ ID NO :103) 的比对。

[0037] 图 4B 显示抗体 88 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO :8 的残基 21-127) 与种系 V<sub>k</sub>012, J<sub>k</sub>3 序列 (SEQ ID NO :103) 的比对。

[0038] 图 4C 显示抗体 100 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO :12 的残基 21-127) 与种系 V<sub>k</sub>L2, J<sub>k</sub>3 序列 (SEQ ID NO :107) 的比对。

[0039] 图 4D 显示抗体 3. 8. 3 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO :16 的残基 23-130) 与种系 V<sub>k</sub>L5, J<sub>k</sub>3 序列 (SEQ ID NO :109) 的比对。

[0040] 图 4E 显示抗体 2. 7. 3 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO :20 的残基 23-130) 与种系 V<sub>k</sub>L5, J<sub>k</sub>4 序列 (SEQ ID NO :117) 的比对。

[0041] 图 4F 显示抗体 1.120.1 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:24 的残基 21-134) 与种系  $V_kB3$ ,  $J_k1$  序列 (SEQ ID NO:112) 的比对。

[0042] 图 4G 显示抗体 252 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:2 的残基 20-136) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$   $J_H6$  序列 (SEQ ID NO:106) 的比对。

[0043] 图 4H 显示抗体 88 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:6 的残基 20-138) 与种系  $V_H3-7$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H4$  序列 (SEQ ID NO:105) 的比对。

[0044] 图 4I 显示抗体 100 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:10 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-23$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4$  序列 (SEQ ID NO:104) 的比对。

[0045] 图 4J 显示抗体 3.8.3 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:14 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4$  序列 (SEQ ID NO:108) 的比对。

[0046] 图 4K 显示抗体 2.7.3 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:18 的残基 20-137) 与种系  $V_H3-33$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4$  序列 (SEQ ID NO:110) 的比对。

[0047] 图 4L 显示抗体 1.120.1 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:22 的残基 20-139) 与种系  $V_H1-18$ ,  $D_H4-23$ ,  $J_H4$  序列 (SEQ ID NO:111) 的比对。

[0048] 图 4M 显示抗体 8.10.3 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:44 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0049] 图 4N 显示抗体 8.10.3 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:30 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0050] 图 4O 显示抗体 9.14.4 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:28 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0051] 图 4P 显示抗体 9.14.4 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:38 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0052] 图 4Q 显示抗体 9.7.2 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO: 48 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0053] 图 4R 显示抗体 9.7.2 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:46 的残基 20-136) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H6b$  序列 (SEQ ID NO:115) 的比对。

[0054] 图 4S 显示抗体 9.14.4I 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:28 的残基 23-130) 与种系  $V_k012J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0055] 图 4T 显示抗体 9.14.4I 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:26 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0056] 图 4U 显示抗体 8.10.3F 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:32 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0057] 图 4V 显示抗体 8.10.3F 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:30 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0058] 图 4W 显示抗体 9.7.2IF 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:36 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0059] 图 4X 显示抗体 9.7.2IF 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:34 的残基 20-136) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H6b$  序列 (SEQ ID NO:115) 的比对。

[0060] 图 4Y 显示抗体 9.7.2C-Ser 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:52 的残

基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0061] 图 4Z 显示抗体 9.7.2C-Ser 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:50 的残基 20-136) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H6b$  序列 (SEQ ID NO:115) 的比对。

[0062] 图 4AA 显示抗体 9.14.4C-Ser 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:56 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0063] 图 4BB 显示抗体 9.14.4C-Ser 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:54 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0064] 图 4CC 显示抗体 8.10.3C-Ser 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:60 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0065] 图 4DD 显示抗体 8.10.3C-Ser 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:58 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0066] 图 4EE 显示抗体 8.10.3-CG2 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:60 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0067] 图 4FF 显示抗体 8.10.3-CG2 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:62 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0068] 图 4GG 显示抗体 9.7.2-CG2 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:52 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0069] 图 4HH 显示抗体 9.7.2-CG2 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:66 的残基 20-136) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H6b$  序列 (SEQ ID NO:115) 的比对。

[0070] 图 4II 显示抗体 9.7.2-CG4 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:52 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0071] 图 4JJ 显示抗体 9.7.2-CG4 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:70 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H6b$  序列 (SEQ ID NO:115) 的比对。

[0072] 图 4KK 显示抗体 9.14.4-CG 2 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:56 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0073] 图 4LL 显示抗体 9.14.4-CG2 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:74 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0074] 图 4MM 显示抗体 9.14.4-CG4 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:56 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0075] 图 4NN 显示抗体 9.14.4-CG4 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:78 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0076] 图 400 显示抗体 9.14.4-Ser 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:28 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0077] 图 4PP 显示抗体 9.14.4-Ser 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:82 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0078] 图 4QQ 显示抗体 9.7.2-Ser 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:48 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0079] 图 4RR 显示抗体 9.7.2-Ser 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:86 的残基 20-136) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H6-13$ ,  $J_H6b$  序列 (SEQ ID NO:115) 的比对。

[0080] 图 4SS 显示抗体 8.10.3-Ser 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:44 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0081] 图 4TT 显示抗体 8.10.3-Ser 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:90 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0082] 图 4UU 显示抗体 8.10.3-CG4 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:60 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0083] 图 4VV 显示抗体 8.10.3-CG4 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:94 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0084] 图 4WW 显示抗体 9.14.4G1 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:28 的残基 23-130) 与种系  $V_k012$ ,  $J_k3$  序列 (SEQ ID NO:103) 的比对。

[0085] 图 4XX 显示抗体 9.14.4G1 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:102 的残基 20-135) 与种系  $V_H3-11$ ,  $D_H7-27$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:116) 的比对。

[0086] 图 4YY 显示抗体 8.10.3FG1 的轻链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:32 的残基 21-129) 与种系  $V_kA27$ ,  $J_k4$  序列 (SEQ ID NO:114) 的比对。

[0087] 图 4ZZ 显示抗体 8.10.3FG1 的重链可变区的预期氨基酸序列 (SEQ ID NO:98 的残基 20-141) 与种系  $V_H3-48$ ,  $D_H1-26$ ,  $J_H4b$  序列 (SEQ ID NO:113) 的比对。

[0088] 发明详述

[0089] 定义及一般技术

[0090] 除非在此另有定义,本发明所使用的科学及技术术语具有本领域普通技术人员所共同理解的含义。此外,除非是上下文所需,否则单数术语可包含复数型且复数术语可包含单数型。一般来说,在此所使用与细胞及组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学及蛋白质与核酸化学及杂交相关的命名和技术皆为本领域所熟知且常用于本领域中。

[0091] 除非另有指定,否则本发明的方法及技术一般按照本领域中所熟知的常规方法进行,并如本专利说明书中所引用的和讨论的各种一般及比较特定的文献中所述。请见如 Sambrook 等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989) 与 Ausubel 等人, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992) 及 Harlow 与 Lane *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990), 其是以引用的方式并入本文中。酶反应与纯化技术是依厂商说明书进行,以如本领域中通用方法或在此所述方法完成。在此所述的与分析化学、合成有机化学及医药与药物化学相关的命名法和实验方法及技术是所熟知且常用于本领域的。化学合成、化学分析、药物制备、调配及递送与患者治疗采用标准技术。

[0092] 除非另外指定,下列名词具有下列意义:

[0093] 术语“多肽”包括天然或人工蛋白质、蛋白质片段及蛋白质序列的多肽类似物。多肽可为单体或聚合物。

[0094] 术语“分离的蛋白质”、“分离的多肽”或“分离的抗体”是指这样的蛋白质、多肽或抗体,其依其起源或衍生来源具有下列一至四种状况:(1) 不伴有在自然状态中会伴随其的天然相关组分,(2) 不含其它源自相同物种的蛋白质,(3) 是由源自不同物种的细胞所表达,或(4) 不会天然产生。因此,化学合成或于与其自然产生的细胞不同的细胞系统

中所合成的多肽为自其天然相关组分中“分离”的。蛋白质也可通过分离（使用本领域中所熟知的蛋白质纯化技术）使其实质上不含天然相伴随的组分。

[0095] 分离的抗体实例包括已经使用 M-CSF 进行亲和纯化的抗 M-CSF 抗体、于由杂交瘤或其它细胞系体外合成的抗 M-CSF 抗体及源自转基因小鼠的人类抗 M-CSF 抗体。

[0096] 当至少约 60-75% 的样本显示为单一类型多肽时，蛋白质或多肽为“实质上纯的”、“实质上同质的”或“实质上纯化的”。该多肽或蛋白质可为单体或多聚体。实质上纯的多肽或蛋白质典型地包含约 50%、60%、70%、80% 或 90% W/W 的蛋白质样品，更常为约 95% 且优选为 99% 以上纯的。蛋白质纯度或同质性可通过许多本领域中所熟知的方法显示，如蛋白质样品的聚丙烯酰胺凝胶电泳，再以本领域中所熟知的染色剂将凝胶染色以便显现单一多肽带。为某些目的，使用 HPLC 或其它本领域普通技术人员所熟知的纯化方法可得较高的分辨率。

[0097] 在此所用的术语“多肽片段”意指具有氨基末端及 / 或羧基末端缺失的多肽，但其保留的氨基酸序列与自然产生序列中相应位置相同。在某些实施方案中，片段长度至少为 5、6、8 或 10 个氨基酸。于其它实施方案中，片段长度至少为 14、至少 20、至少 50 或至少为 70、80、90、100、150 或 200 个氨基酸。

[0098] 在此所用的术语“多肽类似物”意指包括含有实质上与部分氨基酸序列相同的片段的多肽且其至少具有一种下列特性：(1) 于适当结合条件下与 M-CSF 特异性结合，(2) 抑制 M-CSF 能力。

[0099] 典型地，多肽类似物相对于自然产生的序列包含保守性氨基酸替代（或插入或缺失）。类似物长度典型为至少 20 或 25 个氨基酸，优选为至少 50、60、70、80、90、100、150 或 200 个氨基酸或者更长，且经常可以与全长多肽一样长。

[0100] 于某些实施方案中，抗体或其抗原结合部分的氨基酸替代为：(1) 降低对蛋白水解的敏感性，(2) 降低对氧化作用的敏感性，(3) 改变形成蛋白复合物的结合亲和力，或 (4) 可赋予或修饰此种类似物其它理化或机能特性。类似物可以包括正常产生的肽序列以外的各种突变蛋白序列。如可于正常产生的序列中产生单个或多个氨基酸替代（优选为保守性氨基酸替代），优选于形成分子间接触的结构域以外的多肽部分。

[0101] 保守性氨基酸替代应不实质上改变亲本序列的结构特征，如取代氨基酸不应改变组成免疫球蛋白结合结构域的反平行  $\beta$ -折叠（于亲本序列中所产生）或中断构成亲本序列特征的其它二级结构形式。通常，甘氨酸及脯氨酸类似物不会用于反平行  $\beta$ -折叠中。本领域认可的多肽二级与三级结构的实例描述于 *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton 编辑, W.H. Freeman and Company, New York (1984)) ; *Introduction to Protein Structure* (C. Branden 及 J. Tooze 编辑, Garland Publishing, New York, N. Y. (1991)) ; 及 Thornton 等人, *Nature* 354 :105 (1991), 各文以引用的方式并入本文中。

[0102] 非肽类似物常用于医药工业作为与模板肽具有类似特性的药物。这些非肽化合物类型称为“肽模拟物 (peptide mimetics)”或“peptidomimetics” Fauchere, J. *Adv. Drug Res.* 15 :29 (1986) ; Veber 及 Freidinger, *TINS* 392 页 (1985) ; 及 Evans 等人, *J. Med. Chem.* 30 :1229 (1987), 其是以引用的方式并入本文中。此种化合物通常是借助计算机化分子模建而开发。结构上类似治疗可用的肽的肽模拟物可用于产生等同疗效或预防作用。通

常 peptidomimetic 结构上类似于范例多肽（即具有所需的生化特性或医药活性的多肽），如人类抗体，但具有一个或多个任选通过本领域所熟知的方法由选自下列的键取代的肽键： $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ （顺式及反式）、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$  及  $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 。以相同类型的 D-氨基酸（如以 D-赖氨酸代替 L-赖氨酸）系统地替代共有序列中一个或多个氨基酸也可用于产生更稳定的肽。此外，包含共有序列或实质上与共有序列变异相同的限制性肽可通过本领域中已知的方法产生（Rizo 及 Gierasch, *Ann. Rev. Biochem.* 61 :387 (1992)，以引用的方式并入本文中）；如通过添加内半胱氨酸残基能形成环化肽的分子内二硫桥。

[0103] “抗体”意指完整抗体或可与完整抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。一般请见 *Fundamental Immunology*, 第 7 章 (Paul, W. 编辑, 第 2 版, Raven Press, N. Y. (1989))（以引用的方式将其针对所有目的的全部内容并入本文中）。抗原结合部分可通过 DNA 重组技术或通过酶促或化学裂解完整的抗体来制备。在某些实施方案中，抗原结合部分包括 Fab、Fab'、 $\text{F}(\text{ab}')_2$ 、Fd、Fv、dAb 及互补决定区 (CDR) 片段、单链抗体 (scFv)、嵌合抗体、二体 (diabody) 与至少包含足以赋予该多肽特异性抗原结合的抗体部分的多肽。

[0104] 由 N-末端至 C-末端，成熟的轻链及重链可变区都包含 FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3 及 FR4 区。将氨基酸分配至各区是依照 Kabat 的定义，*Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 及 1991))，Chothia 及 Lesk, *J. Mol. Biol.* 196 :901-917 (1987) 或 Chothia 等人, *Nature* 342 :878-883 (1989)。

[0105] 在此所用的以数字提及的抗体是与由相同数字的杂交瘤所获得的单克隆抗体相同。如单克隆抗体 3.8.3 与由杂交瘤 3.8.3 所获得的抗体相同。

[0106] 在此所用的 Fd 片段意指由  $V_H$  及  $C_H1$  结构域所组成的抗体片段；Fv 片段是由抗体的单臂的  $V_L$  与  $V_H$  结构域组成；而 dAb 片段 (Ward 等人, *Nature* 341 :544-546 (1989)) 是由  $V_H$  结构域组成。

[0107] 于某些实施方案中，抗体为单链抗体 (scFv)，其中的  $V_L$  及  $V_H$  结构域通过能使其形成单一蛋白链的合成接头配对而形成单价分子 (Bird 等人, *Science* 242 :423-426 (1988) 及 Huston 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 :5879-5883 (1988))。于某些实施方案中，抗体为二体（即二价抗体），其中的  $V_H$  及  $V_L$  结构域于单一多肽链上表达，但其所使用的接头过短无法供相同链上该两个结构域间的配对，从而迫使所述结构域与另一链的互补结构域配对并产生二个抗原结合部位（请见如 Holliger P. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 :6444-6448 (1993) 及 Poljak R. J. 等人, *Structure* 2 :1121-1123 (1994)）。在某些实施方案中，一个或多个源自本发明抗体的 CDR 可共价或非共价并入一分子中形成可与 M-CSF 特异性结合的免疫粘附素 (immunoadhesin)。在此类实施方案中，CDR(s) 可合并为较大多肽链的一部分，其可共价连接至另一多肽链或其可为非共价性并入。

[0108] 在具有一个或多个结合位点的实施方案中，结合位点可彼此相同或不同。

[0109] 在此所用的术语“人类抗体”意指任何抗体，其中的可变区及恒定区序列为人类序列。该术语包含具有源自人类基因的序列的抗体，但其已经被改变，如以减少可能的免疫原性、增加亲和力、排除可能引起不希望的折叠的半胱氨酸等。该术语包含在非人类细胞中重组产生的抗体，其可能带来非典型人类细胞的蛋白质糖基化作用。这些抗体可通过下述

各种方法制备。

[0110] 在此所用的术语“嵌合抗体”意指抗体包括源自两个或多个不同抗体的区域。在一个实施方案中,一个或多个 CDR 是源自人类抗 M-CSF 抗体。于另一实施方案中,所有 CDR 皆源自人类抗 M-CSF 抗体。于另一实施方案中,源自一个以上人类抗 M-CSF 抗体的 CDR 组合于嵌合抗体中。例如,嵌合抗体可包括源自第一人类抗 M-CSF 抗体轻链的 CDR1、源自第二人类抗 M-CSF 抗体轻链的 CDR2 及源自第三人类抗 M-CSF 抗体轻链的 CDR3 与源自一个或多个其它抗 M-CSF 抗体重链的 CDR。此外,构架区可源自一种如下的抗 M-CSF 抗体,一个或多个 CDR 取自该抗体或取自一种或多种不同人类抗体。

[0111] 抗体或免疫球蛋白分子的片段或类似物可容易地由本领域普通技术人员依照本专利说明书的指导来制备。优选片段或类似物的氨基末端与羧基末端存在于接近功能性结构域的边缘。结构性与功能性结构域可通过比较核苷酸及/或氨基酸序列数据与公共或专利序列数据库来鉴别。优选采用计算机化比较方法来鉴别出现于其它已知结构及/或功能的蛋白质中的序列基序或预期的蛋白质构象结构域。已知鉴别可折叠成为已知三维结构的蛋白质序列的方法。请见 Bowie 等人, *Science* 253:164(1991)。

[0112] 在此所用的术语“表面胞质共振 (surface plasmon resonance)”意指一种光学现象,其可以通过检测生物感应基质内蛋白质浓度变化分析实时生物特异性交互作用,如使用 BIACORE™系统 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, N. J.)。进一步描述请见 Jonsson U. 等人, *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26(1993); Jonsson U. 等人, *Biotechniques* 11:620-627(1991); Jonsson B. 等人, *J. Mol. Recognit.* 8:125-131(1995); 及 Johnsson B. 等人, *Anal. Biochem.* 198:268-277(1991)。

[0113] “ $K_D$ ”一词意指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0114] “表位”一词包含任何可与免疫球蛋白或 T-细胞受体特异性结合或与分子互相作用的蛋白质决定簇。表位决定簇通常由化学活性的表面分子组(如氨基酸或糖类侧链等分子)构成且通常具有特异的三维结构特征以及特异的电荷特征。表位可为“线性”或“构象的 (conformational)”。于线性表位中,所有蛋白质与相互作用分子(如抗体)间的相互作用的位点是沿着该蛋白质一级氨基酸序列线性地发生。于构象表位中,相互作用的位点是穿过蛋白质上互相分离的氨基酸残基。当解离常数  $\leq 1\text{mM}$ , 优选为  $\leq 100\text{nM}$  且最优选为  $\leq 10\text{nM}$  时,可称抗体能与抗原特异性结合。于某些实施方案中,  $K_D$  为  $1\text{pM}$  至  $500\text{pM}$ 。于其它实施方案中,  $K_D$  是介于  $500\text{pM}$  至  $1\text{ }\mu\text{M}$  间。于其它实施方案中,  $K_D$  是介于  $1\text{ }\mu\text{M}$  至  $100\text{nM}$  间。于其它实施方案中,  $K_D$  是介于  $100\text{mM}$  至  $10\text{nM}$ 。一旦测定出抗原上所需的表位,即可使用如本发明中所述的技术产生该表位的抗体。或者,于发现表位期间,抗体产生及表征可说明所需的表位的信息。接着由该信息可竞争性筛选与相同表位结合的抗体。一种可达到此目的的方法为进行交叉竞争性研究以寻找互相竞争性结合的抗体,如竞争与抗原结合的抗体。一种根据交叉竞争性进行“binning”抗体的高通量方法描述于国际专利申请号 WO 03/48731。

[0115] 在此所用的 20 种常见氨基酸及其缩写遵循惯例使用。请见 *Immunology-A Synthesis* (第 2 版, E. S. Golub 及 D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991)), 其以引用的方式并入本文中。

[0116] “多核苷酸”一词在此是指长度至少为 10 个碱基的核苷酸聚合物形式,无论是

核糖核苷酸或脱氧核苷酸或任一类型核苷酸的经修饰形式。该术语包含单链及双链形式。

[0117] 在此所用的“分离的多核苷酸”一词意指基因组、cDNA 或合成来源或其某些组合的多核苷酸,根据起源或衍生来源,该“分离的多核苷酸”包含有下列一至三项特征:(1) 与该“分离的多核苷酸”天然一起发现的全部或部分多核苷酸无关,(2) 可操作地连接至在天然不会连接在一起的多核苷酸,或(3) 天然情况下不会成为较大序列的一部分。

[0118] 在此所用的“寡核苷酸”一词包含自然产生,及经修饰的核苷酸,其通过自然产生及非自然产生的寡核苷酸键连接在一起。寡核苷酸为多核苷酸的子集,其通常包括 200 个碱基或更少的长度。优选寡核苷酸长度为 10 至 60 个碱基且最优选长度为 12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 至 40 个碱基。寡核苷酸通常为单链,如引物及探针;但寡核苷酸也可作为双链(如用于构建基因突变子)。本发明的寡核苷酸可为有义或反义寡核苷酸。

[0119] 在此所用的“自然产生的核苷酸”一词包含脱氧核糖核苷酸及核糖核苷酸。在此所用的“经修饰核苷酸”包含具有经修饰或取代糖基等的核苷酸。在此所用的“寡核苷酸键”意指包含寡核苷酸键,如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、phosphoroanilothioate、phosphoraniladate、phosphoroamidate 等。请见如 LaPlanche 等人, Nucl. Acids Res. 14 :9081(1986); Stec 等人, J. Am. Chem. Soc. 106 :6077(1984); Stein 等人, Nucl. Acids Res. 16 :3209(1988); Zon 等人, Anti-Cancer Drug Design 6 :539(1991); Zon 等人, Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, 87-108 页 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England(1991)); 美国专利第 5,151,510 号; Uhlmann 及 Peyman, Chemical Reviews 90 :543(1990), 其公开内容以引用的方式并入本文中。若需要时寡核苷酸可包含标记以供检测。

[0120] “可操作地连接”的序列既包含邻近目的基因的表达控制序列还包含以反式或远距离来控制目的基因的表达控制序列。在此所用的“表达控制序列”一词意指实现其所连接的编码序列表达和加工所必需的多核苷酸序列。表达控制序列包含适当的转录起始、终止、启动子及增强子序列;有效的 RNA 加工信号(如剪接及多腺核苷酸化信号);可稳定细胞质 mRNA 的序列、可提高翻译效率的序列(即 Kozak 共有序列)、可增加蛋白质稳定性的序列,且当需要时可包含能增加蛋白质分泌的序列。此种控制序列的性质依宿主生物而不同;于原核生物中,此种控制序列通常包含启动子、核糖体结合位点及转录终止序列;于真核生物中,此种控制序列通常包含启动子及转录终止序列。“控制序列”一词意欲包含至少所有表达及加工所必须的组分,且亦可包含其它的有益组分,如前导序列及融合配偶体序列。

[0121] 在此所用的“载体”一词意指可运送与其连接的另一核酸的核酸分子。于某些实施方案中,载体为质粒,即另外 DNA 片段可连接至其中的环状双链 DNA 环。于某些实施方案中,载体为病毒性载体,其中另外的 DNA 片段可连接至病毒基因组中。于某些实施方案中,载体可在其所导入的宿主细胞中进行自我复制(如具有细菌性复制起点的细菌载体及游离型哺乳动物载体)。于其它实施方案中,载体(如非游离型哺乳动物载体)于导入宿主细胞后可整合入宿主细胞基因组,并因此可与宿主基因组一起复制。此外,某些载体可指导其操作性所连结的基因的表达。此种载体在此称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。

[0122] 在此所用的“重组宿主细胞”(或简称“宿主细胞”)一词意指一已导入重组表

达载体的细胞。应了解“重组宿主细胞”及“宿主细胞”不仅指特定的受试细胞，且亦指该细胞的子代。由于突变或环境影响，因此某些修饰可能发生在子代，事实上此种子代可能不会与亲代细胞完全相同，但仍包含于在此所用的“宿主细胞”一词范围内。

[0123] 在此所用的“选择性杂交”一词意指进行可检测地且特异性结合。本发明的多核苷酸、寡核苷酸及片段可于杂交并洗涤条件下与核酸链进行选择性的杂交，所述条件尽量减少大量的与非特异核酸的可检测结合。“高严格性”或“高度严格的”条件可用于达成本领域中已知且在此讨论的选择性杂交条件。一“高严格性”或“高严格的”条件实例为将多核苷酸与另一种多核苷酸温育（其中的一种多核苷酸可附着于固体表面（如膜））于杂交缓冲液 6X SSPE 或 SSC、50% 甲酰胺（formamide）、5X Denhardt's 试剂、0.5% SDS、100  $\mu$ g/ml 变性片段化的鲑精 DNA 中，杂交温度为 42°C，12-16 小时，随后再于 55°C、使用 1X SSC、0.5% SDS 的洗涤缓冲液两次洗涤。亦见于 Sambrook 等人，前述，9.50-9.55 页。

[0124] “序列相同性百分比”在描述核酸序列时，意指比较及比对第一连续序列与第二连续序列时其最大相同残基百分比。序列相同性比较的长度可大于至少约 9 个核苷酸，通常至少约 18 个核苷酸，更通常为至少约 24 个核苷酸，典型地至少约 28 个核苷酸，更典型地为至少约 32 个核苷酸，且优选为至少约 36、48 或更多个核苷酸。有一些本领域中已知的不同算法可用于测量核苷酸序列相同性。如多核苷酸序列的比对可使用 FASTA、Gap 或 Bestfit，其为 Wisconsin Package version 10.0 的程序，Genetics Computer Group (GCG)，Madison, Wisconsin。

[0125] 包含如 FASTA2 及 FASTA 3 的 FASTA 程序可提供查询及检索序列间最佳重叠区的比对及序列相同性 (Pearson, Methods Enzymol. 183:63-98 (1990); Pearson, Methods Mol. Biol. 132:185-219 (2000); Pearson, Methods Enzymol. 266:227-258 (1996); Pearson, J. Mol. Biol. 276:71-84 (1998); 以引用的方式并入本文中)。除非另外指定，否则使用特定程序或算法的缺省参数。例如，测定核酸序列间的序列相同性可使用 FASTA 及其缺省参数（字大小为 6 及供作评比基础的 NOPAM 系数）或使用 Gap 及其缺省参数（如 GCG 第 6.1 版所提供的），其以引用的方式并入本文中。

[0126] 除非另外指定，当提及一核苷酸序列时包含其补序列。因此，当提及具有特定序列核酸时应了解其是包含其互补链，及其互补性序列。“序列相同性百分比”一词意指一种比例，其表示为相同残基数与所比较的残基数的百分比。

[0127] 当提及核酸或其片段时，“实质上类似”或“实质上序列类似”等词意指当将具有适当核苷酸插入或缺失的核酸或片段与另一核酸（或其互补链）进行最佳化比对时，其核苷酸序列相同性为至少约 85%，优选为至少约 90%，且更优选为至少约 95%、96%、97%、98% 或 99% 核苷酸碱基，以上可以任何所熟知的上述序列相同性算法（如 FASTA、BLAST 或 Gap）来测量。

[0128] 当形容多肽时，“实质上相同”一词意指二个肽序列，当进行最佳化比对时（如以 GAP 或 BESTFIT 程序、依程序所提供使用的缺省 gap weights），共同拥有至少 70%、75% 或 80% 序列相同性，优选为至少 90% 或 95% 序列相同性，且更优选为至少 97%、98% 或 99% 的序列相同性。于某些实施方案中，不同的残基位置因保守性氨基酸替换而不同。“保守性氨基酸替换”意指其中的氨基酸残基以另一具有类似化学特性（如电荷或疏水性）的侧链 R 基的氨基酸残基所替换。保守性氨基酸替换通常并不会实质上改变蛋白质的功能

特性。在二个或多个氨基酸序列因保守性替换而互异的情况下,其序列相同性可向上调整以修正替换的保守性本质。可进行该调整的方法为本领域普通技术人员所熟知。请见如 Pearson, *Methods Mol. Biol.* 243:307-31(1994)。具有类似化学特性的侧链的氨基酸组的实例包含:1) 脂族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸;2) 脂族-羟基侧链:丝氨酸及苏氨酸;3) 含酰胺的侧链:天冬酰胺及谷氨酰胺;4) 芳族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸;5) 碱性侧链:赖氨酸、精氨酸及组氨酸;6) 酸性侧链:天冬氨酸及谷氨酸;及 7) 含硫的侧链:半胱氨酸及甲硫氨酸。保守性氨基酸替换组为:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸及天冬酰胺-谷氨酰胺。或者,保守性置换为 PAM250 对数相似矩阵(log-likelihood matrix)中任何具有正值的改变,其描述于 Gonnet 等人, *Science* 256:1443-45(1992),其以引用的方式并入本文中。”适度保守性”置换为 PAM250 对数相似矩阵中任何具有非负值的改变。

[0129] 多肽的序列相同性典型是使用序列分析软件来测量。蛋白质分析软件使用测量不同替换、缺失及其它修饰(包含保守性氨基酸替换)的相同性来匹配序列。例如包含如”Gap”及”Bestfit”等程序的 GCG 可采用程序特定的缺省参数来测定紧密相关的多肽间的序列同源性或序列相同性,如测定源自不同种生物的同源多肽或野生型蛋白质及其突变蛋白间的相同性。请见如 GCG 6.1 版。比较多肽序列亦可使用 FASTA 并采用缺省的或建议的参数,请见 GCG 6.1 版(University of Wisconsin WI)。FASTA(如 FASTA2 及 FASTA3)提供查询及检索序列间的最佳重叠区的比对及序列相同性百分比(Pearson, *Methods Enzymol.* 183:63-98(1990);Pearson, *Methods Mol. Biol.* 132:185-219(2000))。当比较本发明序列与包含大量源自各种生物的序列的数据库时,另一优选算法为计算机程序 BLAST,特别是 blastp 或 tblastn,其使用该程序所提供的缺省参数。请见如 Altschul 等人, *J. Mol. Biol.* 215:403-410(1990);Altschul 等人, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402(1997)。

[0130] 比较多肽序列同源性所需的长度通常至少约 16 个氨基酸残基,通常为至少约 20 个残基,更常为至少约 24 个残基,典型为至少约 28 个残基,且优选为多于约 35 个残基。当检索包含大量源自各种生物的序列的数据库时,最好比较氨基酸序列。

[0131] 在此所用的”标记”或”标记的”是指将另一分子掺入抗体中。于一实施方案中,标记为一种可检测的标记,如掺入放射标记的氨基酸或附着至生物素化部分的多肽,其可通过标记的抗生物素蛋白(如包含荧光标记或酶促活性的链霉抗生物素蛋白,其可由光学或比色法检测)进行检测。于另一实施方案中,标记或标记可具治疗性,如药物缀合物(drug conjugate)或毒素。标记多肽及糖蛋白的各种方法在本领域中已知且可运用。多肽的标记实例包含(但不限于)下列:放射性同位素或放射性核素(如  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、荧光标记(如 FITC、罗丹明(rhodamine)、镧系元素磷光体(lanthanide phosphors))、酶促标记(如辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase)、 $\beta$ -半乳糖苷酶、萤光素酶、碱性磷酸酶)、化学发光标记、生物素化基团、可由二级报告子(如亮氨酸拉链成对序列,二抗的结合位点、金属结合结构域、表位标签)识别的预先测定的多肽表位、磁性剂(如钆螯合物)、毒素,如百日咳毒素、紫杉醇、细胞松弛素 B(cytochalasin B)、短杆菌肽 D(gramicidin D)、溴化乙锭(ethidium bromide)、吐根碱(emetine)、丝裂霉素(mitomycin)、鬼臼亚乙苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、长春花新碱、长春花碱、秋水仙素、阿霉素、道诺红霉素(daunorubicin)、dihydroxy anthracindione、米托蒽醌

(mitoxantrone)、光神霉素 (mithramycin)、放线菌素 D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普罗卡因 (procaine)、丁卡因 (tetracaine)、利多卡因 (lidocaine)、普萘洛尔 (propranolol) 及嘌呤霉素 (puromycin) 与其类似物或同源物。于某些实施方案中,标记通过不同长度的间隔臂附着以降低可能的空间障碍。

[0132] 纵观本说明书及权利要求,应了解“包含 (comprise)”等词或如“包含 (comprises)”或“包含 (comprising)”等变形意味着包含指定的整体或整体群但不排除任何其它整体或整体群。

[0133] 人类抗 M-CSF 抗体及其特性

[0134] 于一实施方案中,本发明提供人源化抗 M-CSF 抗体。于另一实施方案中,本发明提供人类抗 M-CSF 抗体。于某些实施方案中,人类抗 M-CSF 抗体的制备是通过免疫非人类转基因动物 (如啮齿类动物),其基因组包括人类免疫球蛋白基因以便啮齿类动物可产生人类抗体。

[0135] 本发明抗 M-CSF 抗体可包括人类  $\kappa$  或人类  $\lambda$  轻链或由此衍生的氨基酸序列。于某些包括  $\kappa$  轻链的实施方案中,轻链可变区 ( $V_L$ ) 是部分由人类  $V_{\kappa}012$ 、 $V_{\kappa}L2$ 、 $V_{\kappa}L5$ 、 $V_{\kappa}A27$  或  $V_{\kappa}B3$  基因及  $J_{\kappa}1$ 、 $J_{\kappa}2$ 、 $J_{\kappa}3$  或  $J_{\kappa}4$  基因所编码。于本发明特定实施方案中,轻链可变区是由  $V_{\kappa}012/J_{\kappa}3$ 、 $V_{\kappa}L2/J_{\kappa}3$ 、 $V_{\kappa}L5/J_{\kappa}3$ 、 $V_{\kappa}L5/J_{\kappa}4$ 、 $V_{\kappa}A27/J_{\kappa}4$  或  $V_{\kappa}B3/J_{\kappa}1$  基因编码。

[0136] 于某些实施方案中,M-CSF 抗体的  $V_L$  相对于种系氨基酸序列包括一个或多个氨基酸替换。于某些实施方案中,抗 M-CSF 抗体的  $V_L$  包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个氨基酸替换 (相对于种系氨基酸序列)。于某些具体实施方案中,一个或多个源自种系的替换位于轻链的 CDR 区。于某些具体实施方案中,相对于种系的氨基酸替换位于一个或多个与位于下列抗体中任一个或多个  $V_L$  中的相对于种系的替换相同的位置上:252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1。如抗 M-CSF 抗体的  $V_L$  可包含一个或多个相对于种系的发现于抗体 88 的  $V_L$  中的氨基酸替换,和相对于种系的见于抗体 252 的  $V_L$  中的一个或多个其它氨基酸替换,其中抗体 252 使用与抗体 88 相同的  $V_{\kappa}$  基因。于某些具体实施方案中,其氨基酸改变位于参考抗体的一个或多个相同位置,但涉及不同于参考抗体的突变。

[0137] 于某些具体实施方案中,相对于种系的氨基酸改变于一个或多个与抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 的任一  $V_L$  上的相同位置产生,但所述改变可能反映了在相对于参考抗体中的氨基酸位置上的保守性氨基酸替换基。如,若于这些抗体之一中的特定位置已相对种系发生改变且为谷氨酸,则可于该位置替代天冬氨酸。同样地,若相对于种系的氨基酸替换为丝氨酸,可于该位置以苏氨酸取代丝氨酸。保守性氨基酸替换先前已有叙述。

[0138] 于某些具体实施方案中,人类抗 M-CSF 抗体的轻链包括与抗体 252 (SEQ ID NO: 4)、88 (SEQ ID NO: 8)、100 (SEQ ID NO: 12)、3.8.3 (SEQ ID NO: 16)、2.7.3 (SEQ ID NO: 20)、1.120.1 (SEQ ID NO: 24)、9.14.4I (SEQ ID NO: 28)、8.10.3F (SEQ ID NO: 32)、

9. 7. 2IF (SEQ ID NO :36)、9. 14. 4 (SEQ ID NO :28)、8. 10. 3 (SEQ ID NO :44)、9. 7. 2 (SEQ ID NO :48)、9. 7. 2C-Ser (SEQ ID NO :52)、9. 14. 4C-Ser (SEQ ID NO :56)、8. 10. 3C-Ser (SEQ ID NO :60)、8. 10. 3-CG2 (SEQ ID NO :60)、9. 7. 2-CG2 (SEQ ID NO :52)、9. 7. 2-CG4 (SEQ ID NO :52)、9. 14. 4-CG2 (SEQ ID NO :56)、9. 14. 4-CG4 (SEQ ID NO :56)、9. 14. 4-Ser (SEQ ID NO :28)、9. 7. 2-Ser (SEQ ID NO :48)、8. 10. 3-Ser (SEQ ID NO :44)、8. 10. 3-CG4 (SEQ ID NO :60) 8. 10. 3FG1 (SEQ ID NO :32) 或 9. 14. 4G1 (SEQ ID NO :28) 的  $V_L$  的氨基酸序列相同的氨基酸序列, 或者具有多达 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个保守性氨基酸替换及 / 或总数多达 3 个的非 - 保守性氨基酸替换的该氨基酸序列。于某些具体实施方案中, 轻链包括任何一种上述抗体的 CDR1 起点至 CDR3 末端的氨基酸序列。

[0139] 于某些具体实施方案中, 抗 M-CSF 抗体的轻链至少包括种系或在此所述的抗体序列的轻链 CDR1、CDR2 或 CDR3。于另一具体实施方案中, 该轻链可包括独立地选自抗体 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 的 CDR1、CDR2 或 CDR3 区, 或者各具有少于 4 个或少于 3 个保守性氨基酸替换及 / 或总计 3 个或更少非 - 保守性氨基酸替换的 CDR 区。于其它具体实施方案中, 抗 M-CSF 抗体的轻链包括轻链 CDR1、CDR2 或 CDR3, 其各独立地选自具有包括选自 SEQ ID NOS :4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的  $V_L$  区氨基酸序列, 或者由选自 SEQ ID NOS :3、7、11、27、31、35、43 或 47 的编码  $V_L$  区的核酸分子编码的轻链可变区的抗体的 CDR1、CDR2 及 CDR3 区。抗 M-CSF 抗体的轻链可包括抗体的 CDR1、CDR2 及 CDR3 区, 该抗体包括选自 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 的  $V_L$  区或 SEQ ID NOS :4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的氨基酸序列。

[0140] 于某些具体实施方案中, 轻链包括抗体 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 的 CDR1、CDR2 及 CDR3 区, 或者各自具有少于 4 个或少于 3 个保守性氨基酸替换及 / 或总数为 3 个或更少的非 - 保守性氨基酸替换的该 CDR 区。

[0141] 关于重链, 于某些具体实施方案中, 重链可变区氨基酸序列是由人类  $V_H$ 3-11、 $V_H$ 3-23、 $V_H$ 3-7、 $V_H$ 1-18、 $V_H$ 3-33、 $V_H$ 3-48 基因及  $J_H$ 4、 $J_H$ 6、 $J_H$ 4b 或  $J_H$ 6b 基因部分编码。于本发明特定具体实施方案中, 重链可变区是由  $V_H$ 3-11/ $D_H$ 7-27/ $J_H$ 6、 $V_H$ 3-7/ $D_H$ 6-13/ $J_H$ 4、 $V_H$ 3-23/ $D_H$ 1-26/ $J_H$ 4、 $V_H$ 3-11/ $D_H$ 7-27/ $J_H$ 4、 $V_H$ 3-33/ $D_H$ 1-26/ $J_H$ 4、 $V_H$ 1-18/ $D_H$ 4-23/ $J_H$ 4、 $V_H$ 3-11/ $D_H$ 7-27/ $J_H$ 4b、 $V_H$ 3-48/ $D_H$ 1-26/ $J_H$ 4b、 $V_H$ 3-11/ $D_H$ 6-13/ $J_H$ 6b、 $V_H$ 3-11/ $D_H$ 7-27/ $J_H$ 4b、 $V_H$ 3-48/ $D_H$ 1-6/ $J_H$ 4b 或  $V_H$ 3-11/ $D_H$ 6-13/ $J_H$ 6b 基因编码。于某些具体实施方案中, 抗 M-CSF 抗体的  $V_H$  包含一个或多个相对于种系氨基酸序列的氨基酸替换、缺失或插入 (添加)。于某些具体实施方案中, 重链的可变区包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 个相对于种系氨基酸

序列的突变。于某些具体实施方案中,该突变为相对于种系氨基酸序列的非-保守性替换。于某些具体实施方案中,突变位于重链的 CDR 区。于某些具体实施方案中,氨基酸改变于一个或多个与源自任一个或多个抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2I F、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 的  $V_H$  的种系的突变相同的位置上产生。于其它具体实施方案中,氨基酸改变是位于一个或多个参考抗体的相同位置,但包含不同的突变。

[0142] 于某些具体实施方案中,重链包括抗体 252(SEQ ID NO :2)、88(SEQ ID NO :6)、100(SEQ ID NO :10)、3.8.3(SEQ ID NO :14)、2.7.3(SEQ ID NO :18)、1.120.1(SEQ ID NO :22)、9.14.4I(SEQ ID NO :26)、8.10.3F(SEQ ID NO :30)、9.7.2IF(SEQ ID NO :34)、9.14.4(SEQ ID NO :38)、8.10.3(SEQ ID NO :30)、9.7.2(SEQ ID NO :46)、9.7.2C-Ser(SEQ ID NO :50)、9.14.4C-Ser(SEQ ID NO :54)、8.10.3C-Ser(SEQ ID NO :58)、8.10.3-CG2(SEQ ID NO :62)、9.7.2-CG2(SEQ ID NO :66)、9.7.2-CG4(SEQ ID NO :70)、9.14.4-CG2(SEQ ID NO :74)、9.14.4-CG4(SEQ ID NO :78)、9.14.4-Ser(SEQ ID NO :82)、9.7.2-Ser(SEQ ID NO :86)、8.10.3-Ser(SEQ ID NO :90)、8.10.3-CG4(SEQ ID NO :94)、8.10.3FG1(SEQ ID NO :98) 或 9.14.4G1(SEQ ID NO :102) 的可变区 ( $V_H$ ) 的氨基酸序列,或者具有多达 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个保守性氨基酸替换及 / 或总共 3 个的非-保守性氨基酸替换的该氨基酸序列。于某些具体实施方案中,该重链包括任一前述抗体中自 CDR1 起点至 CDR 3 末端的氨基酸序列。

[0143] 于某些具体实施方案中,该重链包括抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 的重链 CDR1、CDR2 及 CDR 3 区,或者各具有少于 8 个,少于 6 个,少于 4 个或少于 3 个保守性氨基酸替换及 / 或总共 3 个或更少的非-保守性氨基酸替换的该 CDR 区。

[0144] 于某些具体实施方案中,重链如前所述包括了在此所述的抗体序列的种系或抗体 CDR 3,且亦可包括种系序列的 CDR1 及 CDR2 区,或者可包括抗体序列的 CDR1 及 CDR2 区,其各自独立地选自包括选自 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 抗体的重链的抗体。于另一具体实施方案中,重链包括在此所述的抗体序列的 CDR 3,且亦可包括 CDR1 及 CDR2 区,其各自独立地选自重链可变区的 CDR1 及 CDR2 区,该重链可变区包括选自 SEQ ID NOS :2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的  $V_H$  区氨基酸序列,或者其可由选自 SEQ ID NOS :1、5、9、25、29、33、37、45、97 或 101 的编码  $V_H$  区的核酸序列编码。于另一具体实施方案中,该抗体包括如上所述的轻链及如上所述的重链。

[0145] 一种可产生的氨基酸替换类型为将一个或多个抗体中的半胱氨酸(其可能为化学活性的)改变为另一种残基,如(不限于)丙氨酸或丝氨酸。于一具体实施方案中,存在非典型半胱氨酸的替换。该替换可位于可变区的构架区或抗体恒定区中。于另一具体实施

方案中,该半胱氨酸是位于抗体的非典型(non-canonical)区。

[0146] 另一种可产生的氨基酸替换类型为移除抗体中任何可能的蛋白质水解位点,特别是位于抗体中可变区的 CDR 或构架区或恒定区中的。替换半胱氨酸残基及移除蛋白质水解位点可减少抗体产物中任何异质性的风险并从而增强其同质性。另一类的氨基酸替换是移除可能形成脱胺作用位点的天冬酰胺-甘氨酸对,其是通过改变该残基的一或二个残基同时改变来完成。

[0147] 于某些具体实施方案中,本发明抗 M-CSF 抗体重链的 C-末端赖氨酸并不存在(Lewis D.A. 等人, Anal. Chem, 66 (5) :585-95(1994))。于本发明多个具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体的重链及轻链任选包含信号序列。

[0148] 一方面,本发明涉及抑制人类抗 -M-CSF 单克隆抗体及制备该抗体的改造的细胞系。表 1 列举编码下列单克隆抗体的重链及轻链的可变区的核酸及相对应的预期的氨基酸序列的序列识别码 (SEQ ID NOS) :252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3 及 9. 7. 2。另外的变异抗体 9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG48. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 可通过本领域普通技术人员所知方法来制备。

[0149] 表 1

[0150]

| 人类抗M-CSF抗体  |                      |     |     |     |
|-------------|----------------------|-----|-----|-----|
| MAb         | 序列识别码 (SEQ ID NOS: ) |     |     |     |
|             | 全长                   |     |     |     |
|             | 重链                   |     | 轻链  |     |
|             | DNA                  | 蛋白质 | DNA | 蛋白质 |
| 252         | 1                    | 2   | 3   | 4   |
| 88          | 5                    | 6   | 7   | 8   |
| 100         | 9                    | 10  | 11  | 12  |
| 3.8.3       |                      | 14  |     | 16  |
| 2.7.3       |                      | 18  |     | 20  |
| 1.120.1     |                      | 22  |     | 24  |
| 9.14.4I     | 25                   | 26  | 27  | 28  |
| 9.14.4      | 37                   | 38  | 27  | 28  |
| 9.14.4C-Ser |                      | 54  |     | 56  |
| 9.14.4-CG2  |                      | 74  |     | 56  |
| 9.14.4-CG4  |                      | 78  |     | 56  |
| 9.14.4-Ser  |                      | 82  | 27  | 28  |
| 9.14.4-G1   | 101                  | 102 | 27  | 28  |
| 8.10.3F     | 29                   | 30  | 31  | 32  |
| 8.10.3      | 29                   | 30  | 43  | 44  |
| 8.10.3C-Ser |                      | 58  |     | 60  |
| 8.10.3-CG2  |                      | 62  |     | 60  |
| 8.10.3-Ser  |                      | 90  | 43  | 44  |
| 8.10.3-CG4  |                      | 94  |     | 60  |
| 8.10.3FG1   | 97                   | 98  | 31  | 32  |
| 9.7.2IF     | 33                   | 34  | 35  | 36  |
| 9.7.2       | 45                   | 46  | 47  | 48  |
| 9.7.2C-Ser  |                      | 50  |     | 52  |
| 9.7.2-CG2   |                      | 66  |     | 52  |
| 9.7.2-CG4   |                      | 70  |     | 52  |
| 9.7.2-Ser   |                      | 86  | 47  | 48  |

[0151] 抗 M-CSF 抗体的种类及亚类

[0152] 抗 M-CSF 抗体的种类及亚类可通过任何本领域中已知的方法测定。通常, 抗体的种类及亚类可使用对特定抗体的种类及亚类具特异性的抗体进行测定。此种抗体已商品化。种类及亚类可通过 ELISA 或 Western 印迹法 (Western Blot) 以及其它技术来测定。或者, 种类及亚类可如下进行测定: 对所有或部分的抗体重链及 / 或轻链的恒定区进行测序, 比较其氨基酸序列与已知的各种免疫球蛋白的种类及亚类的氨基酸序列, 并确定抗体的种类及亚类。

[0153] 于某些具体实施方案中,抗M-CSF抗体为单克隆抗体。抗M-CSF抗体可为IgG、IgM、IgE、IgA或IgD分子。于优选具体实施方案中,抗M-CSF抗体为IgG且为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚类。于另一优选具体实施方案中,该抗体为亚类IgG2或IgG4。于另一优选具体实施方案中,该抗体为亚类IgG1。

[0154] 物种及分子选择性

[0155] 于本发明另一方面中,抗M-CSF抗体同时显示出物种及分子选择性。于某些具体实施方案中,抗M-CSF抗体可与人类、cynomologus猴及小鼠M-CSF结合。遵照说明书的教导,可使用本领域中所熟知的方法测定抗M-CSF抗体的物种选择性。例如可使用Western印迹法、FACS、ELISA、RIA、细胞增殖试验或M-CSF受体结合分析测定物种选择性。于一优选具体实施方案中,可使用细胞增殖试验或ELISA测定物种选择性。

[0156] 于另一具体实施方案中,抗M-CSF抗体对M-CSF具有比其对GM-/G-CSF选择性至少大100倍的选择性。于某些具体实施方案中,抗M-CSF抗体并不会与除M-CSF外的任何其它蛋白质显示任何适宜的特异性结合。可依照说明书指示使用本领域中所熟知方法测定抗M-CSF抗体对M-CSF的选择性。例如可使用Western印迹法、FACS、ELISA或RIA测定选择性。

[0157] 确认由抗M-CSF抗体识别的M-CSF表位

[0158] 本发明提供一种人类抗M-CSF单克隆抗体,其可与M-CSF结合并与同一表位竞争、交叉竞争及/或结合,及/或以与下列抗体相同的 $K_D$ 与M-CSF结合,(a)选自252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1或9.14.4G1的抗体;(b)抗体,其包括具有SEQ ID NO:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98或102的氨基酸序列的重链可变区,(c)抗体,其包括具有SEQ ID NO:4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56或60的氨基酸序列的轻链可变区;(d)抗体,其包括(b)中定义的重链可变区及(c)中定义的轻链可变区。

[0159] 可通过使用本领域中已知的方法测定抗体是否可与相同表位进行结合、竞争结合、交叉竞争结合,或具有与一抗M-CSF抗体相同的 $K_D$ 。于一具体实施方案中,可使本发明的抗M-CSF抗体于饱和条件下与M-CSF结合,然后测量受试抗体与M-CSF结合的能力。若受试抗体与抗M-CSF抗体可于同一时间与M-CSF结合,则受试抗体与所述的抗M-CSF抗体结合不同表位。然而,若受试抗体不能同时与M-CSF结合,则受试抗体结合相同表位、重叠表位或位于人类抗M-CSF抗体所结合的表位邻近的表位。此实验可使用ELISA、RIA或FACS来进行。于一优选具体实施方案中,实验是使用BIACORE™进行。

[0160] 抗M-CSF抗体对M-CSF的结合亲和力

[0161] 于本发明某些具体实施方案中,抗M-CSF抗体以高亲和力与M-CSF结合。于某些具体实施方案中,抗M-CSF抗体与M-CSF结合的 $K_D$ 为 $1 \times 10^{-7}M$ 或以下。于其它优选具体实施方案中,抗体与M-CSF结合的 $K_D$ 为 $1 \times 10^{-8}M$ 、 $1 \times 10^{-9}M$ 、 $1 \times 10^{-10}M$ 、 $1 \times 10^{-11}M$ 、 $1 \times 10^{-12}M$ 或以下。于某些具体实施方案中, $K_D$ 为1pM至500pM。于其它具体实施方案中, $K_D$ 为500pM至 $1 \mu M$ 。于其它具体实施方案中, $K_D$ 为 $1 \mu M$ 至100nM。于其它具体实施方案中, $K_D$ 为100mM至10nM。于一优选具体实施方案中,抗体以与选自下列的抗体实质相同的 $K_D$ 与M-CSF结合:252、88、100、

3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2I F、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1。于另一优选具体实施方案中, 抗体以与包括选自下列抗体的轻链 CDR2 和 / 或重链 CDR3 的抗体实质上相同的  $K_D$  与 M-CSF 结合: 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1。于另一优选具体实施方案中, 抗体以与一种抗体实质上相同的  $K_D$  与 M-CSF 结合, 后者抗体包括具有 SEQ ID NO : 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的氨基酸序列的重链可变区, 或者该抗体包括具有 SEQ ID NO : 4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的氨基酸序列的轻链可变区。于另一优选具体实施方案中, 抗体以与一种抗体实质上相同的  $K_D$  与 M-CSF 结合, 后者抗体包括具有 SEQ ID NO : 4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的  $V_L$  区氨基酸序列的轻链可变区的 CDR2, 且任选包括其 CDR1 及 / 或 CDR3, 或者该抗体包括具有 SEQ ID NO : 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的  $V_H$  区氨基酸序列的重链可变区的 CDR 3, 且任选包括其 CDR1 及 / 或 CDR2。

[0162] 于某些具体实施方案中, 抗 M-CSF 抗体具有低解离速率。于某些具体实施方案中, 抗 M-CSF 抗体的  $k_{off}$  为  $2.0 \times 10^{-4} s^{-1}$  或更低。于其它优选具体实施方案中, 抗体以  $2.0 \times 10^{-5}$  或者  $2.0 \times 10^{-6} s^{-1}$  或更低的  $K_{off}$  与 M-CSF 结合。于某些具体实施方案中,  $k_{off}$  实质上与在此所述的抗体相同, 如选自 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 的抗体。于某些具体实施方案中, 抗体以与一种抗体实质上相同的  $k_{off}$  与 M-CSF 结合, 后一抗体包括 (a) 选自 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 的抗体的重链的 CDR 3, 及任选包括其 CDR1 及 / 或 CDR2; 或 (b) 选自 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3、1. 120. 1、9. 14. 4I、8. 10. 3F、9. 7. 2IF、9. 14. 4、8. 10. 3、9. 7. 2、9. 7. 2C-Ser、9. 14. 4C-Ser、8. 10. 3C-Ser、8. 10. 3-CG2、9. 7. 2-CG2、9. 7. 2-CG4、9. 14. 4-CG2、9. 14. 4-CG4、9. 14. 4-Ser、9. 7. 2-Ser、8. 10. 3-Ser、8. 10. 3-CG4、8. 10. 3FG1 或 9. 14. 4G1 的抗体轻链的 CDR2, 及任选包括其 CDR1 及 / 或 CDR3。于某些具体实施方案中, 抗体以与一种抗体实质上相同的  $k_{off}$  与 M-CSF 结合, 后一抗体包括具有 SEQ ID NO : 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的氨基酸序列的重链可变区; 或者该抗体包括具有 SEQ ID NO : 4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的氨基酸序列的轻链可变区。于另一优选具体实施方案中, 抗体以实质上与一种抗体相同的  $k_{off}$  与 M-CSF 结合, 后一抗体包括具有 SEQ ID NO : 4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的氨基酸序列的轻链可变区的 CDR2, 并任选包括其 CDR1 及 / 或 CDR3; 或者该抗体包括具有 SEQ ID NO : 2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的氨基酸序列的重链可变区的

CDR3, 并任选包括其 CDR1 及 / 或 CDR2。

[0163] 抗 M-CSF 抗体对 M-CSF 的结合亲和力及解离速率可由本领域中已知的方法来测定。结合亲和力可由竞争性 ELISAs、RLAs、表面胞质共振 (如使用 BIACORE™ 技术) 来测量。解离速率可由表面胞质共振来测量。优选地, 结合亲和力及解离速率可由表面胞质共振测量。更优选地, 结合亲和力及解离速率可使用 BIACORE™ 技术来测量。实施例 VI 中举例说明了通过 BIACORE™ 技术测定抗 M-CSF 单克隆抗体的亲和力常数的方法。抗 M-CSF 抗体抑制 M-CSF 活性

[0164] M-CSF 与 c-fms 结合的抑制

[0165] 于另一具体实施方案中, 本发明提供一种抗 M-CSF 抗体, 其可抑制 M-CSF 与 c-fms 受体结合并阻断或防止 c-fms 的活化作用。于另一优选具体实施方案中, M-CSF 属于人类。于另一优选具体实施方案中, 抗 M-CSF 抗体为人类抗体。IC<sub>50</sub> 可经由 ELISA、RIA 及基于细胞的分析如细胞增殖试验、全血单核细胞形状变化分析或受体结合抑制分析进行测量。于一具体实施方案中, 抗体或其部分抑制细胞增殖, 通过细胞增殖试验测量的 IC<sub>50</sub> 为不超过  $8.0 \times 10^{-7} \text{M}$ , 优选为不超过  $3 \times 10^{-7} \text{M}$ , 或者优选为不超过  $8 \times 10^{-8} \text{M}$ 。于另一具体实施方案中, 由单核细胞形状变化分析测量的 IC<sub>50</sub> 不超过  $2 \times 10^{-6} \text{M}$ , 优选为不超过  $9.0 \times 10^{-7} \text{M}$ , 或者更优选为不超过  $9 \times 10^{-8} \text{M}$ 。于另一优选具体实施方案中, 由受体结合分析测量的 IC<sub>50</sub> 不超过  $2 \times 10^{-6} \text{M}$ , 优选为不超过  $8.0 \times 10^{-7} \text{M}$ , 或者更优选为不超过  $7.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 。实施例 III、IV 及 V 举例了不同类型的分析。

[0166] 另一方面, 与无抗体的细胞增殖相比, 本发明的抗 M-CSF 抗体抑制单核细胞 / 巨噬细胞响应 M-CSF 的增殖达至少 20%, 优选为 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95% 或 100%。制备抗体及可产生抗体的细胞系的方法

[0167] 免疫

[0168] 于某些具体实施方案中, 人类抗体如下制备: 用 M-CSF 抗原对非人类动物进行免疫, 其基因组中包括某些或完整的人类免疫球蛋白重链及轻链基因座。于一优选具体实施方案中, 非人类动物为 XENOMOUSE™ 动物 (Abgenix Inc., Fremont, CA)。另一种可利用的非 - 人类动物为 Medarex 制备的转基因小鼠 (Medarex 公司, Princeton, NJ)。

[0169] XENOMOUSE™ 为改造的小鼠品系, 其包括大片段的人类免疫球蛋白重链及轻链基因座且小鼠抗体产生缺陷。请见如 Green 等人, Nature Genetics 7:13-21 (1994) 及美国专利号 5,916,771、5,939,598、5,985,615、5,998,209、6,075,181、6,091,001、6,114,598、6,130,364、6,162,963 及 6,150,584。亦见于 WO 91/10741、WO94/02602、WO 96/34096、WO 96/33735、WO 98/16654、WO 98/24893、WO 98/50433、WO 99/45031、WO 99/53049、WO 00/09560 及 WO 00/037504 中。

[0170] 另一方面, 本发明提供一种由非 - 人类、非 - 小鼠动物制备抗 M-CSF 抗体的方法, 其是以 M-CSF 抗原对包括人类免疫球蛋白基因座的非 - 人类转基因动物进行免疫。可使用上述引用的文件中的方法制造此种动物。叙述于这些文件中的方法可如美国专利 5,994,619 所述的方法加以修改。美国专利 5,994,619 描述了新颖的源自猪及牛的培养内细胞团 (CICM) 细胞及细胞系, 及已插入异源 DNA 的转基因 CICM 细胞的制备方法。CICM 转基因细胞可用于制造克隆的转基因胚胎、胎儿及后代。' 619 专利中亦描述制造转基因动物的方法, 其可传递异源 DNA 至其子代。于优选具体实施方案中, 非 - 人类动物为大鼠、绵

羊、猪、山羊、牛或马。

[0171] XENOMOUSE™小鼠可产生完整人类抗体的类成人所有组成成分 (adult-like human repertoire) 并可产生抗原特异性人类抗体。于某些具体实施方案中, XENOMOUSE™小鼠通过导入兆碱基大小的人类重链基因座及  $\kappa$  轻链基因座的种系表形酵母人工染色体 (YAC) 片段后可包含近 80% 的人类抗体 V 基因所有组成成分。于其它具体实施方案中, XENOMOUSE™小鼠进一步包含近乎所有  $\lambda$  轻链基因座。请见 Mendez 等人, Nature Genetics 15:146-156(1997), Green 和 Jakobovits, J. Exp. Med. 188:483-495(1998) 及 WO 98/24893, 其公开内容以引用的方式并入本文中。

[0172] 于某些具体实施方案中, 包括人类免疫球蛋白基因的非-人类动物为具有人类免疫球蛋白“微小基因座 (minilocus)”的动物。于微小基因座研究中, 藉由内含源自 Ig 基因座的单独基因来模拟外源性 Ig 基因座。依此, 可将一种或多种  $V_H$  基因、一种或多种  $D_H$  基因、一种或多种  $J_H$  基因、 $\mu$  恒定区及第二恒定区 (优选为  $\gamma$  恒定区) 形成用以插入动物体中的构建体。该研究特别描述于美国专利号 5, 545, 807、5, 545, 806、5, 569, 825、5, 625, 126、5, 633, 425、5, 661, 016、5, 770, 429、5, 789, 650、5, 814, 318、5, 591, 669、5, 612, 205、5, 721, 367、5, 789, 215 及 5, 643, 763, 其以引用的方式并入本文中。

[0173] 另一方面, 本发明提供一种制备人源化抗 M-CSF 抗体的方法。于某些具体实施方案中, 非-人类动物于可允许抗体产生的条件下, 如下所述用 M-CSF 抗原免疫。从动物分离产生抗体的细胞, 与骨髓瘤融合以产生杂交瘤, 并分离出可编码目的抗 M-CSF 抗体的重链及轻链的核酸。随后使用本领域普通技术人员已知及如下进一步所述的技术改造这些核酸以降低非-人类序列含量, 即, 将抗体人源化以减少人体中的免疫反应。

[0174] 于某些具体实施方案中, M-CSF 抗原为分离及 / 或纯化的 M-CSF。于优选具体实施方案中, M-CSF 抗原为人类 M-CSF。于某些具体实施方案中, M-CSF 抗原为 M-CSF 的片段。于某些具体实施方案中, M-CSF 片段为 M-CSF 的细胞外结构域。于某些具体实施方案中, M-CSF 片段包括至少一种 M-CSF 的表位。于其它具体实施方案中, M-CSF 抗原为一种细胞, 其可于表面表达或过表达 M-CSF 或其免疫原性片段。于某些具体实施方案中, M-CSF 抗原为一种 M-CSF 融合蛋白。M-CSF 可使用已知技术由天然来源纯化。重组 M-CSF 是商业可获得的。

[0175] 动物的免疫可由本领域中已知的任何方法进行。请见如 Harlow 和 Lane, Antibody: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1990。免疫非-人类动物 (如小鼠、大鼠、绵羊、山羊、猪、牛及马) 的方法于本领域中所熟知。请见如前述的 Harlow 和 Lane, 及美国专利 5, 994, 619 号。于一优选具体实施方案中, M-CSF 抗原是与佐剂一同给药以促进免疫应答。示范性佐剂包含弗氏 (Freund's) 完全或不完全佐剂、RIBI (胞壁酰二肽) 或 ISCOM (免疫刺激复合物)。此种佐剂可通过将多肽隔离于局部沉积中以保护多肽免于快速消失, 或者其可包含能刺激宿主分泌对巨噬细胞有趋化性的因子及其它免疫系统组分的物质。优选地, 若给予多肽时, 免疫方案中可包含给予一或多次多肽, 延续至数周以上的时间。实施例 I 例示一种可于 XENOMOUSE™小鼠中制备抗 M-CSF 单克隆抗体的方法。

[0176] 抗体及抗体产生细胞系的制备

[0177] 以 M-CSF 抗原对动物进行免疫后, 可由动物获得抗体及 / 或抗体产生细胞。于某些具体实施方案中, 包含抗 M-CSF 抗体的血清是通过放血或处死动物由动物获得。血清可

以其取自动物时的原样直接使用,可由血清获得免疫球蛋白部分,或者可由血清纯化出抗 M-CSF 抗体。

[0178] 于某些具体实施方案中,产生抗体的无限增殖化细胞系是由免疫动物所分离的细胞所制造。免疫后,处死动物并将淋巴结及 / 或脾脏 B 细胞永生化。永生化细胞的方法包含(但不限于)以致癌基因对其进行转染、以致癌基因病毒对其进行感染、于可选择永生化的条件下进行培养、以致癌性或致突变化合物处理、将其与已永生化的细胞(如骨髓瘤细胞)融合以及失活肿瘤抑制基因。请见如前述 Harlow 和 Lane。若采用与骨髓瘤细胞融合的方法,骨髓瘤细胞优选为不分泌免疫球蛋白多肽(非-分泌性细胞系)的。永生化细胞是使用 M-CSF、其部分或表达 M-CSF 的细胞来进行筛选。于一优选具体实施方案中,最初的筛选是使用酶联免疫分析法(ELISA)或放射免疫分析法进行。ELISA 筛选的实例见于 WO 00/37504,以引用的方式并入本文中。

[0179] 将可产生抗 M-CSF 抗体的细胞(如杂交瘤)加以选择、克隆并进一步筛选其所需的特性,包含强劲生长力、高抗体产量及所需的抗体特性,如下进一步讨论的。杂交瘤可于同系的(syngeneic)动物、缺乏免疫系统的动物(如裸鼠)的体内或于体外细胞培养中来进行扩展。选择、克隆及扩展杂交瘤的方法为本领域普通技术人员所熟知。

[0180] 于一优选具体实施方案中,该免疫动物为非-人类动物,其可表达人类免疫球蛋白基因且脾脏 B 细胞可与源自该非-人类动物相同物种的骨髓瘤细胞系融合。于一优选具体实施方案中,该免疫动物是 XENOMOUSE™动物且该骨髓瘤细胞系为一种非-分泌性小鼠骨髓瘤。于一优选具体实施方案中,骨髓瘤细胞株为 P3-X63-AG8-653。请见实施例 I。

[0181] 因此于一具体实施方案中,本发明提供制备能产生针对 M-CSF 的人类单克隆抗体或其片段的细胞系的方法,其包括:(a)以 M-CSF、M-CSF 部分或可表达 M-CSF 的细胞或组织对在此所述的非-人类转基因动物进行免疫;(b)使转基因动物产生对 M-CSF 的免疫应答;(c)由转基因动物分离 B 淋巴细胞;(d)永生化的 B 淋巴细胞;(e)产生永生化的 B 淋巴细胞的单独单克隆细胞群;及(f)筛选永生化的 B 淋巴细胞以确认针对 M-CSF 的抗体。

[0182] 另一方面,本发明提供可产生人类抗 M-CSF 抗体的杂交瘤。于一优选具体实施方案中,该杂交瘤为如上述的鼠杂交瘤。于其它具体实施方案中,该杂交瘤可于非-人类,非-小鼠物种中制备,如大鼠、绵羊、猪、山羊、牛或马。于另一具体实施方案中,该杂交瘤为人类杂交瘤。

[0183] 于另一优选具体实施方案中,转基因动物以 M-CSF 进行免疫,初级细胞(如脾脏或外周血细胞)由免疫转基因动物分离出并确认能产生特异于目的抗原的单独细胞。将源自各独立细胞的聚腺苷酸化 mRNA 分离并进行反转录聚合酶链反应(RT-PCR),使用有义引物,其与可变区序列退火,如可识别大部分或全部人类重链与轻链可变区基因的 FR1 区的简并引物,及反义引物,其可与恒定区或接合区序列退火。随后将重链与轻链可变区的 cDNA 克隆并表达于任何适当宿主细胞中(如骨髓瘤细胞),所表达的嵌合抗体拥有分别的免疫球蛋白恒定区,如重链及  $\kappa$  或  $\lambda$  恒定区。请见 Babcook, J. S. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA93:7843-48, 1996, 其以引用的方式并入本文中。然后以在此所述方法确任并分离抗 M-CSF 抗体。

[0184] 于另一具体实施方案中,噬菌体展示技术可用于提供包含具有对 M-CSF 不同亲和力的抗体的所有组成成分的文库。为制备该所有组成成分,不需将源自免疫动物的 B 细胞

永生。反之,初级 B 细胞可直接做为 DNA 来源。得自 B 细胞(如源自脾脏)的 cDNA 混合物可用于制备表达文库,如转染至大肠杆菌(E. coli)的噬菌体展示文库。测试所产生细胞对 M-CSF 的免疫活性。可自该文库鉴别出高亲和力人类抗体的技术描述于 Griffiths 等人,EMBO J,13:3245-3260(1994);Nissim 等人,出处同上,692-698 页及 Griffiths 等人,出处同上,12:725-734。最后,自该文库中确认出可产生对抗原产生所需的结合亲和力的克隆,并将可编码负责该结合的产物的 DNA 回收及用于标准重组表达操作。噬菌体展示文库亦可使用先前操作的核苷酸序列来构建并以类似方式进行筛选。可编码重链及轻链的 cDNA 通常是独立提供或连接形成 Fv 类似物以产生噬菌体文库。

[0185] 随后于噬菌体文库中筛选对 M-CSF 具有最高亲和力的抗体并由适当克隆收集遗传物质。更多轮的筛选可增加所分离原始抗体的亲和力。

[0186] 另一方面,本发明提供可产生人类抗 M-CSF 抗体的杂交瘤。于一优选具体实施方案中,该杂交瘤为如上所述的小鼠杂交瘤。于其它具体实施方案中,该杂交瘤可于非-人类、非-小鼠物种(如大鼠、绵羊、猪、山羊、牛或马)中产生。于另一具体实施方案中,该杂交瘤为人类杂交瘤。

[0187] 制作抗体的核酸、载体、宿主细胞及重组方法

[0188] 核酸

[0189] 本发明亦包含编码抗 M-CSF 抗体的核酸分子。于某些具体实施方案中,由不同核酸分子编码抗 M-CSF 免疫球蛋白的重链及轻链。于其它具体实施方案中,同一核酸分子编码抗 M-CSF 免疫球蛋白的重链及轻链。于一具体实施方案中,核酸编码本发明的 M-CSF 抗体。

[0190] 于某些具体实施方案中,编码轻链的可变区的核酸分子包括人类 V<sub>K</sub>L 5、0 12、L2、B 3、A27 基因及 J<sub>K</sub>1、J<sub>K</sub>2、J<sub>K</sub>3 或 J<sub>K</sub>4 基因。

[0191] 于某些具体实施方案中,编码轻链的核酸分子编码在种系氨基酸序列包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个突变的氨基酸序列。于某些具体实施方案中,核酸分子所包括的核苷酸序列编码与种系序列相比包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个非-保守性氨基酸替换及/或 1、2 或 3 非-保守性替换的 V<sub>L</sub>氨基酸序列。替换可位于 CDR 区、构架区,或于恒定区中。

[0192] 于某些具体实施方案中,核酸分子编码与种系序列相比包括一个或多个变异的 V<sub>L</sub>氨基酸序列,其与见于抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 之一的 V<sub>L</sub>中的变异相同。

[0193] 于某些具体实施方案中,与种系序列相比,核酸分子编码至少三种见于抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4、8.10.3 或 9.7.2 之一的 V<sub>L</sub>中的氨基酸突变。

[0194] 于某些具体实施方案中,该核酸分子包括一种核苷酸序列,其可编码单克隆抗体 252(SEQ ID NO:4)、88(SEQ ID NO:8)、100(SEQ ID NO:12)、3.8.3(SEQ ID NO:16)、2.7.3(SEQ ID NO:20)、1.120.1(SEQ ID NO:24)、9.14.4I(SEQ ID NO:28)、8.10.3F(SEQ ID NO:32)、9.7.2IF(SEQ ID NO:36)、9.14.4(SEQ ID NO:28)、8.10.3(SEQ ID NO:44)、9.7.2(SEQ ID NO:48)、9.7.2C-Ser(SEQ ID NO:52)、9.14.4C-Ser(SEQ ID NO:56)、8.10.3C-Ser(SEQ ID NO:60)、8.10.3-CG2(SEQ ID NO:60)、9.7.2-CG2(SEQ ID NO:52)、

9.7.2-CG4(SEQ ID NO:52)、9.14.4-CG2(SEQ ID NO:56)、9.14.4-CG4(SEQ ID NO:56)、9.14.4-Ser(SEQ ID NO:28)、9.7.2-Ser(SEQ ID NO:48)、8.10.3-Ser(SEQ ID NO:44)、8.10.3-CG4(SEQ ID NO:60)、8.10.3FG1(SEQ ID NO:32)或9.14.4G1(SEQ ID NO:28)的V<sub>L</sub>氨基酸序列或其部分。于某些具体实施方案中,该部分至少包括CDR2区。于某些具体实施方案中,核酸可编码该抗体的轻链CDR的氨基酸序列。于某些具体实施方案中,该部分为包括CDR1-CDR3的连续部分。

[0195] 于某些具体实施方案中的核酸分子包括一种核苷酸序列,其可编码 SEQ ID NOS:4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56或60之一的轻链氨基酸序列。于某些优选具体实施方案中,核酸分子包括SEQ ID NOS:3、7、11、27、31、35、43或47的轻链核苷酸序列或其部分。

[0196] 某些具体实施方案中,核酸分子所编码的VL氨基酸序列与下列序列至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%相同:显示于图4的VL氨基酸序列或抗体252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1或9.14.4G1中任一种抗体的V<sub>L</sub>氨基酸序列,或任一SEQ ID NOS:4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56或60的氨基酸序列。本发明核酸分子包含核酸,其可于高度严格条件(如上所述)与下列核酸序列杂交:编码SEQ ID NOS:4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56或60的轻链氨基酸序列的核酸序列或具有SEQ ID NOS:3、7、11、27、31、35、43或47的轻链核酸序列的核酸序列。

[0197] 于另一具体实施方案中,该核酸编码选自下列抗体的全长轻链:252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1或9.14.4G1或编码包括SEQ ID NOS:4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56或60的氨基酸序列的轻链及轻链恒定区,或者包括突变的轻链。此外,该核酸可包括SEQ ID NOS:3、7、11、27、31、35、43或47的轻链核苷酸序列及编码轻链恒定区的核苷酸序列,或编码包括突变的轻链的核酸分子。

[0198] 于另一优选具体实施方案中,该核酸分子编码重链的可变区(V<sub>H</sub>),其包括人类V<sub>H</sub>1-18、3-33、3-11、3-23、3-48或3-7基因序列或由其所衍生的序列。于不同具体实施方案中,核酸分子包括人类V<sub>H</sub>1-18基因、D<sub>H</sub>4-23基因及人类J<sub>H</sub>4基因;人类V<sub>H</sub>3-33基因、人类D<sub>H</sub>1-26基因及人类J<sub>H</sub>4基因;人类V<sub>H</sub>3-11基因、人类D<sub>H</sub>7-27基因及人类J<sub>H</sub>4基因;人类V<sub>H</sub>3-11基因、人类D<sub>H</sub>7-27基因及人类J<sub>H</sub>6基因;人类V<sub>H</sub>3-23基因、人类D<sub>H</sub>1-26基因及人类J<sub>H</sub>4基因;人类V<sub>H</sub>3-7基因、人类D<sub>H</sub>6-13基因及人类J<sub>H</sub>4基因;人类V<sub>H</sub>3-11基因、人类D<sub>H</sub>7-27基因及人类J<sub>H</sub>4b基因;人类V<sub>H</sub>3-48基因、人类D<sub>H</sub>1-26基因5及人类J<sub>H</sub>4b基因;人类V<sub>H</sub>3-11基因、人类D<sub>H</sub>6-13基因及人类J<sub>H</sub>6b基因或源自该人类基因的序列。

[0199] 于某些具体实施方案中,与人类V、D或J基因的种系氨基酸序列比较,该核酸分子所编码的氨基酸序列包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18个突变。于某些具体实施方案中,该突变位于V<sub>H</sub>区。于某些具体实施方案中,该突变位于CDR区。

[0200] 于某些具体实施方案中,相较于种系序列,该核酸分子编码一个或多个氨基

酸突变,其与见于单克隆抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 的 VH 的氨基酸突变相同。于某些具体实施方案中,相较于种系序列,该核酸编码至少三个氨基酸突变,其与见于上列单克隆抗体中的至少三个氨基酸突变相同。

[0201] 于某些具体实施方案中,核酸分子包括核苷酸序列,其可编码下列抗体中至少部分的  $V_H$  氨基酸序列:252(SEQ ID NO:2)、88(SEQ ID NO:6)、100(SEQ ID NO:10)、3.8.3(SEQ ID NO:14)、2.7.3(SEQ ID NO:18)、1.120.1(SEQ ID NO:22)、9.14.4I(SEQ ID NO:26)、8.10.3F(SEQ ID NO:30)、9.7.2IF(SEQ ID NO:34)、9.14.4(SEQ ID NO:38)、8.10.3(SEQ ID NO:30)、9.7.2(SEQ ID NO:46)、9.7.2C-Ser(SEQ ID NO:50)、9.14.4C-Ser(SEQ ID NO:54)、8.10.3C-Ser(SEQ ID NO:58)、8.10.3-CG2(SEQ ID NO:62)、9.7.2-CG2(SEQ ID NO:66)、9.7.2-CG4(SEQ ID NO:70)、9.14.4-CG2(SEQ ID NO:74)、9.14.4-CG4(SEQ ID NO:78)、9.14.4-Ser(SEQ ID NO:82)、9.7.2-Ser(SEQ ID NO:86)、8.10.3-Ser(SEQ ID NO:90)、8.10.3-CG4(SEQ ID NO:94)、8.10.3FG1(SEQ ID NO:98) 或 9.14.4G1(SEQ ID NO:102),或者该序列具有保守性氨基酸突变及/或总计 3 个或更少的非保守性氨基酸替换。于不同具体实施方案中,该序列编码一个或多个 CDR 区,优选为 CDR3 区、全部 3 个 CDR 区、包含 CDR1-CDR3 的连续部分或整个  $V_H$  区。

[0202] 于某些具体实施方案中,核酸分子包括重链核苷酸序列,其编码 SEQ ID NOS:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 之一的氨基酸序列。于某些优选具体实施方案中,核酸分子至少包括 SEQ ID NO:1、5、9、25、29、33、37、45、97 或 101 的重链核苷酸序列的一部分。于某些具体实施方案中,该部分编码  $V_H$  区、CDR3 区、全部 3 个 CDR 区或包含 CDR1-CDR3 的连续区。

[0203] 于某些具体实施方案中,核酸分子编码  $V_H$  氨基酸序列,其与显示于图 4 中的  $V_H$  氨基酸序列或与 SEQ ID NOS:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 中任何一种  $V_H$  氨基酸序列至少有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98% 或 99% 相同。本发明核酸分子包含在高度严格条件下(如前所述)可与下列核苷酸序列进行杂交的核酸:编码 SEQ ID NOS:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的重链氨基酸序列的核苷酸序列,或为具有 SEQ ID NOS:1、5、9、25、29、33、37、45、97 或 101 的核苷酸序列。

[0204] 于另一具体实施方案中,该核酸编码选自 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 的抗体的完整重链,或具有 SEQ ID NOS:2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的氨基酸序列的重链及重链的恒定区,或包括突变的重链。此外,该核酸可包括 SEQ ID NOS:1、5、9、25、29、33、37、45、97 或 101 的重链核苷酸序列及编码轻链恒定区的核苷酸序列或编码包括突变的重链的核酸分子。

[0205] 编码抗 M-CSF 抗体的重链或完整轻链的核酸分子或其部分可由任何能产生此种

抗体的来源分离。于各种具体实施方案中,核酸分子是由以 M-CSF 免疫的动物所分离的 B 细胞分离或由源自此种表达抗 M-CSF 抗体的 B 细胞的无限增殖化细胞所分离。分离编码抗体的 mRNA 的方法于本领域中所熟知。请见如 Sambrook 等人。mRNA 可用于产生 cDNA 以用于聚合酶链反应 (PCR) 或抗体基因的 cDNA 克隆。于一优选具体实施方案中,该核酸分子分离自杂交瘤,该杂交瘤具有来自非 - 人类转基因动物的产生人类免疫球蛋白的细胞作为其融合配偶体之一。于一优选具体实施方案中,可产生人类免疫球蛋白的细胞由 XENOMOUSE™ 动物分离。于另一具体实施方案中,可产生人类免疫球蛋白的细胞是源自如上述的非 - 人类、非 - 小鼠转基因动物。于另一具体实施方案中,核酸是分离自非 - 人类、非 - 转基因动物。也可采用分离自非 - 人类、非 - 转基因动物的核酸分子,用于例如人源化抗体。

[0206] 于某些具体实施方案中,编码本发明抗 M-CSF 抗体重链的核酸可以包括编码本发明  $V_H$  区的核苷酸序列,其符合读框的与得自任何来源的编码重链恒定区的核苷酸序列相连接。同样地,编码本发明抗 M-CSF 抗体轻链的核酸分子可以包括编码本发明  $V_L$  区的核苷酸序列,其符合读框的与得自任何来源的编码轻链恒定区的核苷酸序列连接。

[0207] 于本发明更进一步的方面,编码重链 ( $V_H$ ) 及轻链 ( $V_L$ ) 可变区的核酸分子转化为全长的抗体基因。于一具体实施方案中,编码  $V_H$  或  $V_L$  区的核酸分子通过插入表达载体转化为全长抗体基因,其中该表达载体已可分别编码重链 ( $C_H$ ) 或轻链 ( $C_L$ ) 的恒定区,以便  $V_H$  部分可操作连接至载体中的  $C_H$  部分,而  $V_L$  部分可操作连接至载体中的  $C_L$  部分。于另一具体实施方案中,可编码  $V_H$  及 / 或  $V_L$  区的核酸分子能通过连接转化为全长抗体基因,如使用标准分子生物技术连接编码  $V_H$  及 / 或  $V_L$  区的核酸分子及编码  $C_H$  及 / 或  $C_L$  区的核酸分子。人类重链及轻链免疫球蛋白恒定区基因的核酸序列已为本领域中所知。请见如 Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, NIH Publ. No. 91-3242, 1991。编码全长重链及 / 或轻链的核酸分子接着可导入细胞中进行表达并分离抗 M-CSF 抗体。

[0208] 该核酸分子可用于重组表达大量的抗 M-CSF 抗体。该核酸分子亦可用于制备嵌合抗体、双特异性抗体、单链抗体、免疫粘附素、二体、突变的抗体及抗体衍生物,请见以下进一步叙述。若核酸分子是源自非人类、非转基因动物,该核酸分子可用于进行抗体人源化,其亦如下所述。

[0209] 于另一具体实施方案中,本发明核酸分子可做为特异抗体序列的探针或 PCR 引物。例如,该核酸可于诊断方法中做为探针或做为 PCR 引物以扩增可使用的 DNA 区,特别是,用以分离编码抗 M-CSF 抗体的可变区的另外核酸分子。于某些具体实施方案中,该核酸分子为寡核苷酸。于某些具体实施方案中,寡核苷酸来自目的抗体的重链与轻链的高度可变区。于某些具体实施方案中,寡核苷酸编码下列抗体的一个或多个 CDR 的全部或部分: 抗体 252、88、100、3. 8. 3、2. 7. 3 或 1. 120. 1 或其在此所述的变体。

[0210] 载体

[0211] 本发明提供包括核酸分子的载体,该核酸分子可编码本发明的抗 M-CSF 抗体的重链或其抗原结合部分。本发明亦提供包括核酸分子的载体,该核酸分子可编码该抗体的轻链或其抗原结合部分。本发明还提供包括核酸分子的载体,该核酸分子可编码融合蛋白、经修饰抗体、抗体片段及其探针。

[0212] 于某些具体实施方案中,本发明抗 M-CSF 抗体或其抗原结合部分通过将编码部分

或全长轻链及重链的 DNA (如前述方法取得) 插入至表达载体中以便该基因可操作地连接至必需的表达控制序列 (如转录及翻译控制序列) 而表达。表达载体包含质体、反转录病毒、腺病毒、腺相关病毒 (AAV)、植物病毒如花椰菜花叶病毒、烟草花叶病毒、粘粒、YACs、EBV 衍生的游离基因等。该抗体基因可连接至载体以便载体内的转录及翻译控制序列提供其所需的调节抗体基因转录及翻译的功能。所选择的表达载体及表达控制序列应能与所采用的表达宿主细胞相容。该抗体轻链基因及抗体重链基因可插入不同的载体中。于一优选具体实施方案中, 两种基因可以插入同一表达载体中。该抗体基因可通过标准方法 (如连接抗体基因片段及载体上的互补限制性部位, 或者若无限制性部位则采平端连接反应) 插入表达载体中。

[0213] 一种便利的载体为编码功能性的完整人类 C<sub>H</sub> 或 C<sub>L</sub> 免疫球蛋白序列的载体, 并具有适当改造的限制位点以便任何 V<sub>H</sub> 或 V<sub>L</sub> 序列可容易地插入及表达, 如前所述。于此种载体中, 剪接通常发生于插入的 J 区中剪接供体部位以及为于人类 C 区前的剪接受体部位之间, 且亦发生在人类 C<sub>H</sub> 外显子中所产生的剪接区。聚腺苷酸化作用及转录终止发生于编码区下游的天然染色体部位。重组表达载体亦可编码一种信号肽, 其可促进抗体链由宿主细胞分泌。该抗体链基因可克隆入载体中以便信号肽可符合读框地连接至该免疫球蛋白链的氨基端。信号肽可为免疫球蛋白信号肽或异源的信号肽 (即源自非-免疫球蛋白蛋白质的信号肽)。

[0214] 除抗体链基因外, 本发明的重组表达载体携带可控制宿主细胞中抗体链基因表达的调节序列。本领域普通技术人员应了解表达载体的设计 (包含选择调节序列) 应依据如下因素: 选择用以转化的宿主细胞、所需的蛋白质表达水平等。对哺乳动物宿主细胞表达而言, 优选的调节序列包含可指挥哺乳动物细胞中高水平蛋白质表达的病毒性元件, 如来自反转录病毒 LTRs、巨细胞病毒 (CMV) (如 CMV 启动子 / 增强子)、猿病毒 40 (SV40) (如 SV40 启动子 / 增强子)、腺病毒 (如腺病毒主要晚期启动子 (AdMLP))、多形瘤及强哺乳动物启动子 (如天然免疫球蛋白及肌动蛋白启动子) 的启动子及 / 或增强子。有关病毒调节元件及其序列的进一步描述, 请见如美国专利号 5, 168, 062、美国专利号 4, 510, 245 及美国专利号 4, 968, 615。可于植物中表达抗体的方法, 包含启动子及载体的描述, 以及植物的转化已为本领域所知。请见如美国专利第 6, 517, 529 号, 其以引用的方式并入本文中。可于细菌细胞或真菌细胞 (如酵母细胞) 中表达多肽的方法亦于本领域中所熟知。

[0215] 除抗体链基因及调节序列外, 本发明的重组表达载体可带有另外的序列, 如能调节宿主细胞中载体复制的序列 (如复制起点) 及可选择的标记基因。可选择的标记基因可帮助选择已导入载体的宿主细胞 (请见如美国专利号 4, 399, 216、4, 634, 665 及 5, 179, 017)。如典型的选择性标记基因会对导入载体的宿主细胞赋予对药物 (如 G418、潮霉素或氨甲蝶呤) 的抗性。优选的选择性标记基因包含二氢叶酸还原酶 (DHFR) 基因 (用于具有氨甲蝶呤选择性 / 放大作用的 dhfr- 宿主细胞)、新霉素抗性基因 (用于 G418 选择) 及谷氨酸合成酶基因。

[0216] 重组生产蛋白质的非-杂交瘤宿主细胞及方法

[0217] 编码抗 M-CSF 抗体的核酸分子及包括这些核酸分子的载体可用来转移感染适当的哺乳动物、植物、细菌或酵母宿主细胞。转化可藉任何已知方法将多核苷酸导入至宿主细胞中。将异源多核苷酸导入哺乳动物细胞中的方法于本领域中所熟知, 且其包含葡聚

糖-介导的转染、磷酸钙沉淀、polybrene-介导的转染、原生质体融合、电穿孔法、将多核苷酸封装于脂质体中及直接显微注射 DNA 至核中。此外,核酸分子可通过病毒载体导入至哺乳动物细胞种。转化细胞的方法于本领域中所熟知。请见如美国专利号 4,399,216、4,912,040、4,740,461 及 4,959,455(这些专利是以引用的方式并入本文中)。转化植物细胞的方法于本领域中所熟知,包含如土壤杆菌属 (*Agrobacterium*)-介导的转化、biolistic 转化、直接注射、电穿孔法及病毒转化。转化细菌及酵母细胞的方法也是本领域中所熟知。

[0218] 可用于表达宿主的哺乳动物细胞系于本领域中所熟知,且包含许多来自美国典型培养物保藏中心 ((American Type Culture Collection) ATCC) 的无限增殖细胞系。这些包含,特别是,中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 细胞、NS0、SP2 细胞、HeLa 细胞、幼仓鼠肾 (BHK) 细胞、猴肾细胞 (COS)、人类肝细胞癌细胞 (如 Hep G2)、A549 细胞及许多其它的细胞系。特别优选细胞系的选择是根据测定那一种细胞系具有高表达水平。其它可使用的细胞系为昆虫细胞系,如 Sf9 细胞。如下产生抗体,将编码抗体基因的重组表达载体导入哺乳动物宿主细胞后,培养宿主细胞一段时间使其足以在宿主细胞中表达抗体,或者优选地,抗体可分泌至宿主细胞所生长的培养基中。抗体可使用标准蛋白质纯化方法由培养基中回收。植物宿主细胞包含如烟草属 (*Nicotiana*)、鼠耳芥属 (*Arabidopsis*)、浮萍、玉米、小麦、马铃薯等。细菌性宿主细胞包含大肠杆菌 (*E. coli*) 及链霉菌属种 (*streptomyces species*)。酵母宿主细胞包含粟酒裂殖糖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、啤酒糖酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 及巴斯德毕赤氏酵母 (*Pichia pastoris*)。

[0219] 此外,源自制备细胞系的本发明抗体 (或其它所属部分) 的表达可使用许多已知技术来提高。如谷氨酰胺合成酶基因表达系统 (GS 系统) 为一种于某些条件下常见的加强表达的方法。有关 GS 系统全部或部分讨论于欧洲专利号 0 216 846、0 256 055 及 0 323 997 与欧洲专利申请 89303964.4。

[0220] 由不同细胞系或转基因动物表达的抗体可能会具有彼此不同的糖基化。然而,所有由在此所提供的核酸分子所编码的抗体或包括在此所提供的氨基酸序列皆为本发明的部分,无论抗体的糖基化状态或模式或修饰。

[0221] 转基因动物及植物

[0222] 本发明的抗 M-CSF 抗体也可以通过如下方式转基因产生:产生目的免疫球蛋白重链及轻链序列的转基因哺乳动物或植物并由此制备可恢复的抗体。涉及哺乳动物的转基因产生,抗 M-CSF 抗体可在山羊奶、牛奶或其它哺乳动物的乳汁中产生及回收。请见如美国专利号 5,827,690、5,756,687、5,750,172 及 5,741,957。于某些具体实施方案中,如上所述,用 M-CSF 或其免疫原性部分对包括人类免疫球蛋白基因座的非人类转基因动物进行免疫。于植物、酵母或真菌/藻类中制备抗体的方法描述于如美国专利号 6,046,037 及 5,959,177 中。

[0223] 于某些具体实施方案中,非-人类转基因动物或植物的制备是通过标准转基因技术导入一种或多种编码本发明抗 M-CSF 抗体的核酸分子至动物或植物中。请见 Hogan 及美国专利号 6,417,429,如前所述。用于制造转基因动物的转基因细胞可为胚胎干细胞或体细胞细胞。转基因的非-人类生物可为嵌合、非嵌合杂合子及非嵌合型纯合子。请见如 Hogan 等人, *Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual* 2ed., Cold Spring Harbor

Press(1999); Jackson 等人, Mouse Genetics and Transgenics :A Practical Approach, Oxford University Press(2000); 及 Pinkert, Transgenic Animal Technology :A Laboratory Handbook, Academic Press(1999)。于某些具体实施方案中,转基因的非-人类动物含有被靶向的分裂处(targeted disruption)并由编码目的重链及/或轻链的靶向构建体来置换。于一优选具体实施方案中,转基因动物包括并表达编码可与 M-CSF 优选为人类 M-CSF 特异性结合的重链及轻链的核酸分子。于某些具体实施方案中,转基因动物包括编码经修饰的抗体(如单链抗体、嵌合抗体或人源化抗体)的核酸分子。抗 M-CSF 抗体可于任何转基因动物中制造。于一优选具体实施方案中,非-人类动物为小鼠、大鼠、绵羊、猪、山羊、牛或马。非-人类转基因动物于血液、乳汁、尿液、唾液、泪液、粘液及其它体液中表达该编码的多肽。

#### [0224] 噬菌体展示文库

[0225] 本发明提供一种制备抗 M-CSF 抗体或其抗原结合部分的方法,其包括如下步骤:在噬菌体上合成人类抗体文库,筛选含有 M-CSF 或其部分的文库,分离可与 M-CSF 结合的噬菌体,并由该噬菌体取得抗体。例如,一种制备抗体文库用于噬菌体展示技术的方法包括如下步骤:以 M-CSF 或其抗原部分免疫包括人类免疫球蛋白基因座的非-人类动物以便引起免疫应答,由经免疫的动物提取可产生抗体的细胞;由该提取的细胞分离 RNA,将 RNA 反转录以产生 cDNA,使用引物扩增 cDNA,并将 cDNA 插入噬菌体展示载体以便抗体可于噬菌体上表达。本发明的重组抗 M-CSF 抗体可以此方式获得。

[0226] 本发明的重组抗 M-CSF 人类抗体可通过筛选重组的组合抗体文库来分离。该抗体文库优选为 scFv 噬菌体展示文库,其是使用由 B 细胞所分离的 mRNA 所制备的人类  $V_L$  及  $V_H$  cDNA 所产生。可制备及筛选此种文库的方法为本领域中已知。已有可供产生噬菌体展示文库的商品化试剂盒(如 Pharmacia Recombinant Phage Antibody System,目录号 27-9400-01;及 Stratagene SurfZap™噬菌体展示试剂盒,目录号 240612)。亦有其它可用于产生及筛选抗体展示文库的方法及试剂(请见于如美国专利号 5,223,409、PCT 公开号 WO 92/18619、WO 91/17271、WO 92/20791、WO 92/15679、WO 93/01288、WO 92/01047、WO 92/09690、Fuchs 等人, Bio/Technology 9:1370-1372(1991); Hay 等人, Hum. Antibod. Hybridomas 3:81-85(1992); Huse 等人, science 246:1275-1281(1989); McCafferty 等人, Nature 348:552-554(1990); Griffiths 等人, EMBO J. 12:725-734(1993); Hawkins 等人, j. Mol. Biol. 226:889-896(1992); Clackson 等人, Nature 352:624-628(1991); Gram 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:3576-3580(1992); Garrad 等人, Bio/Technology 9:1373-1377(1991); Hoogenboom 等人, Nuc. Acid Res. 19:4133-4137(1991); 及 Barbas 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7978-7982(1991)。

[0227] 于一具体实施方案中,为分离具有所需特性的人类抗 M-CSF 抗体,首先采用在此所述的人类抗 M-CSF 抗体来选择对 M-CSF 具有类似结合活性的人类重链及轻链序列,其使用描述于 PCT 公开号 WO 93/06213 中的表位印记(imprinting)法。运用于此方法中的抗体文库优选为 scFv 文库,其制备及筛选描述于 PCT 公开号 WO 92/01047, McCafferty 等人, Nature 348:552-554(1990); 及 Griffiths 等人, EMBO J. 12:725-734(1993)。scFv 抗体文库优选使用人类 M-CSF 做为抗原来筛选。

[0228] 一旦选定最初的人类  $V_L$  与  $V_H$  区,即可进行“混合及匹配”试验,其中不同对的最

初选择的  $V_L$  及  $V_H$  部分经过 M-CSF 结合的筛选以选出优选的  $V_L/V_H$  配对组合。此外,为进一步改善抗体品质,优选的  $V_L/V_H$  对的  $V_L$  及  $V_H$  部分可随意突变,优选在  $V_H$  及 / 或  $V_L$  的 CDR 3 区内,其方法类似体内体细胞突变过程,其导致自然免疫反应过程中抗体的亲和力成熟。这种体外亲和力成熟可通过使用分别互补于  $V_H$  CDR3 或  $V_L$  CDR3 的 PCR 引物扩增  $V_H$  及  $V_L$  区来达成,其中该引物的某些位置已经掺入四种核苷酸碱基的随机混合物以便所产生的编码  $V_H$  及  $V_L$  部分的 PCR 产物可将随机突变导入  $V_H$  及 / 或  $V_L$  CDR3 区。这些随机突变的  $V_H$  及  $V_L$  部分可再次进行与 M-CSF 结合筛选。

[0229] 由重组免疫球蛋白展示文库筛选及分离本发明抗 M-CSF 抗体之后,由展示包装(如由噬菌体基因组)回收编码选定抗体的核酸,并通过标准重组 DNA 技术亚克隆入其它表达载体。若需要时,该核酸可进一步如下所述加以操作以产生其它本发明抗体形式。为表达由筛选组合文库所分离的重组人类抗体,如上所述将编码抗体的 DNA 克隆入重组表达载体并导入哺乳动物宿主细胞中。

#### [0230] 类别转换

[0231] 本发明另一方面提供一种方法,用于将抗 M-CSF 抗体的种类或亚类转变为另一种种类或亚类。于某些具体实施方案中,使用本领域中所熟知的方法来分离编码  $V_L$  或  $V_H$  但不包含任何编码  $C_L$  或  $C_H$  的核酸序列的核酸分子。接着将该核酸分子可操作地连接至编码所需的免疫球蛋白种类或亚类的  $C_L$  或  $C_H$  的核酸序列。其可由使用包括  $C_L$  或  $C_H$  链的载体或核酸分子来达成,如前所述。如原本为 IgM 的抗 M-CSF 抗体可转换种类成为 IgG。此外,类别转换可用于将 IgG 亚类转变为另一种,如由 IgG1 转变为 IgG2。另一制备包括所需同种型的本发明抗体的方法包括以下步骤:分离编码抗 M-CSF 抗体的重链的核酸及编码抗 M-CSF 抗体的轻链的核酸,分离编码  $V_H$  区的序列,连接  $V_H$  序列至编码所需的同种型的重链恒定区的序列,于细胞中表达轻链基因及重链构建体,并收集所需同种型的抗 M-CSF 抗体。

[0232] 于某些具体实施方案中,位于本发明抗 M-CSF 抗体重链位置 228(根据欧洲编号惯例(EU-numbering convention))的丝氨酸被换成脯氨酸。因此,IgG4 的 Fc 区中的 CPSC 亚序列变为 CPPC,其是 IgG1 中的亚序列(Aalberse, R. C. 及 Schuurman, J., Immunology, 105 : 9-19(2002))。如位于 SEQ ID NO :46 的残基 243(其相当于欧洲编号惯例中的残基 228)的丝氨酸可变为脯氨酸。同样地,位于 SEQ ID NO :38 的残基 242(其相当于欧洲编号惯例中的残基 228)的丝氨酸可变为脯氨酸。于某些具体实施方案中,IgG4 抗体的框架区可回复突变成为种系构架序列。某些具体实施方案同时包括构架区的回复-突变及 Fc 区的丝氨酸变为脯氨酸。请见如表 1 中的 SEQ ID NO :54(抗体 9.14.4C-Ser)及 SEQ ID NO :58(抗体 8.10.3C-Ser)。

#### [0233] 去免疫化抗体(Deimmunized Antibody)

[0234] 另一制备具有减低免疫原性抗体的方法为抗体去免疫化。于本发明另一方面中,抗体可使用描述于如 PCT 公开 WO 98/52976 及 WO 00/34317 号中(其全文是以引用的方式并入本文中)的技术来进行去免疫化。突变的抗体

[0235] 于另一具体实施方案中,核酸分子、载体及宿主细胞可用于制备突变的抗 M-CSF 抗体。该抗体可于重链及 / 或轻链的可变区产生突变,如改变抗体的结合特性。如突变可于一个或多个 CDR 区中产生以增加或减少抗体对 M-CSF 的  $K_D$ ,以增加或减少  $k_{off}$ ,或者改变抗体的结合特异性。定点突变技术于本领域中所熟知。请见如 Sambrook 等人及

Ausubel 等人,如上述。于一优选具体实施方案中,突变是发生在位于抗 M-CSF 抗体的可变区的氨基酸残基上,其相较于种系而言已知被改变。于另一具体实施方案中,一个或多个突变是发生在位于可变区的 CDR 区或构架区,或于单克隆抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1 的恒定区中的氨基酸残基,其相比于种系而言已知被改变。于另一具体实施方案中,一个或多个突变发生在与种系相比已知被改变的氨基酸残基,位于选自 SEQ ID NOS :2、6、10、14、18、22、26、30、34、38、46、50、54、58、62、66、70、74、78、82、86、90、94、98 或 102 的重链氨基酸序列的可变区的 CDR 区或构架区,或者其重链核苷酸序列出现于 SEQ ID NOS :1、5、9、25、29、33、37、45、97 或 101 中的可变区的 CDR 区或构架区。于另一具体实施方案中,一个或多个突变发生于与种系相比已知被改变的氨基酸残基,位于选自 SEQ ID NOS :4、8、12、16、20、24、28、32、36、44、48、52、56 或 60 的轻链氨基酸序列的可变区的 CDR 区或构架区或出现于 SEQ ID NOS :3、7、11、27、31、35、43 或 47 的轻链核苷酸序列的可变区的 CDR 区或构架区。

[0236] 于一具体实施方案中,构架区已经突变以便所产生的构架区具有对应的种系基因的氨基酸序列。突变可于构架区或恒定区产生以增加抗 M-CSF 抗体的半衰期。请见如 PCT 公开 WO 00/09560,其以引用的方式并入本文中。于构架区或恒定区产生的突变亦可用于改变抗体的免疫原性,以提供共价或非-共价结合另一分子的位点,或改变如补体结合的特性、FcR 结合及抗体-依赖性细胞-介导的细胞毒性 (ADCC)。根据本发明,单一抗体可于任何一个或多个 CDRs 或可变区或恒定区的构架区产生突变。

[0237] 于某些具体实施方案中,相较于突变前的抗 M-CSF 抗体,在突变的抗 M-CSF 抗体的  $V_H$  或  $V_L$  区中有由 1 至 8 个(包含其间任何数字)的氨基酸突变。上述任何突变可于一个或多个 CDR 区中产生。而且,任一突变都可为保守性氨基酸替换。于某些具体实施方案中,其恒定区含有不超过 5、4、3、2 或 1 个氨基酸变化。

#### [0238] 经修饰的抗体

[0239] 于另一具体实施方案中,可产生融合抗体或免疫粘附素,其包括连接至另一多肽的本发明抗 M-CSF 抗体的全部或部分。于一优选具体实施方案中,仅有抗 M-CSF 抗体的可变区连接多肽。于另一优选具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体的  $V_H$  区连接第一多肽,而抗 M-CSF 抗体的  $V_L$  区连接第二多肽,第二多肽与第一多肽以某种方式关联以致  $V_H$  及  $V_L$  区能彼此互相作用以形成抗体结合部位。于另一优选具体实施方案中, $V_H$  区通过接头与  $V_L$  区分离以便  $V_H$  及  $V_L$  区可彼此互相作用(请见下面有关单链抗体的部分)。 $V_H$ -接头- $V_L$  抗体再连接至目的多肽。融合抗体可用以将多肽指引向表达 M-CSF 的细胞或组织。该多肽可为一种治疗剂,如毒素、生长因子或其它调节蛋白质,或者其可为诊断剂,如易于观察的酶,如辣根过氧化物酶。此外,产生融合抗体,其中二个(或多个)单链抗体可互相连接。这对于希望于单一多肽链上创造二价或多价抗体,或者希望创造双特异性抗体非常有用。

[0240] 为产生单链抗体(scFv), $V_H$ -及  $V_L$ -编码 DNA 片段可操作地连接至另一编码弹性接头的片段(如编码氨基酸序列  $(Gly_4-Ser)_3$ ),使得  $V_H$  及  $V_L$  序列可表达成为连续的单链蛋白质,且该  $V_L$  及  $V_H$  区以弹性接头连结。请见如 Bird 等人,Science 242:423-426(1988); Huston 等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883(1988);McCafferty 等人,Nature

348:552-554(1990)。单链抗体可为单价(若仅使用单一 $V_H$ 及 $V_L$ )、二价(若使用二种 $V_H$ 及 $V_L$ )或多价(若使用多于二种 $V_H$ 及 $V_L$ )。可产生能与M-CSF及另一分子特异性结合的双特异性或多价抗体。

[0241] 于其它具体实施方案中,其它经修饰抗体可使用抗M-CSF抗体-编码核酸分子来制备。例如" $\kappa$ 抗体(Kappa bodies)"(I11等人,Protein Eng. 10:949-57(1997))、"微型抗体(Minibodies)"(Martin等人,EMBO J. 13:5303-9(1994))、"二体"(Holliger等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448(1993))或"Janusins"(Traunecker等人,EMBO J. 10:3655-3659(1991)及Traunecker等人,Int. J. Cancer(Suppl.) 7:51-52(1992))可依照说明书教导使用标准分子生物技术来制备。

[0242] 双特异性抗体或抗原结合片段可由包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接等多种方法来制备。请见如Songsivilai及Lachmann, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321(1990)、Kostelny等人, J. Immunol. 148:1547-1553(1992)。另外,双特异性抗体可形成为"二体"或"Janusins"。于某些具体实施方案中,双特异性抗体可与二种不同M-CSF表位结合。于某些具体实施方案中,双特异性抗体具有第一重链及第一轻链,其来自单克隆抗体252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3或9.7.2,以及另外的抗体重链及轻链。于某些具体实施方案中,另外的轻链及重链也来自上述单克隆抗体之一,但不同于第一重链及轻链。

[0243] 于某些具体实施方案中,上述经修饰抗体的制备可使用下列各物:来自在此所提供的人类抗-M-CSF单克隆抗体、该单克隆抗体的氨基酸序列或由编码该单克隆抗体的核酸序列所编码的重链或轻链的一个或多个可变区或CDR区。

[0244] 经衍生及标记的抗体

[0245] 本发明抗M-CSF抗体或其抗原结合部分可经衍生或连接至另一分子(如另一肽或蛋白质)。通常,抗体或其部分经衍生以使该衍生或标记不会不利影响M-CSF结合。因此,本发明的抗体与抗体部分欲包含在此所述的完整及经修饰形式的人类抗M-CSF抗体。例如本发明的抗体抗体部分可功能性地连接(通过化学结合、基因融合、非共价键结合等)至一个或多个其它分子实体,如另一抗体(如双特异性抗体或二体)、检测剂、细胞毒性剂、药剂及/或可介导结合抗体或抗体部分与另一分子(如链霉抗生物素蛋白核心区或聚组氨酸标志)的蛋白质或肽。

[0246] 一种衍生的抗体是交叉结合二个或多个抗体(各为同类或不同类,如产生双特异性抗体)而制备。适当交叉接头包含异双功能(heterobifunctional)的,具有二个以适当间隔子(如间-马来酰亚胺苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)分隔的不同反应基团,或为同种双功能(homobifunctional)(如琥珀酰亚胺基辛二酸酯)的。此种接头可得自Pierce化学公司, Rockford, Ill。

[0247] 另一种衍生抗体为标记抗体。本发明的抗体或抗原结合部分可衍生运用的检测剂包含荧光化合物,包含荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红素、镧系元素磷光体等。抗体亦能以用于检测的酶标记,如辣根过氧化物酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶、萤光素酶、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶等。当抗体以可检测的酶标记时,其通过添加额外的试剂来检测,所述的试剂被酶利用产生可识别的反应产物。例如存在辣根过氧化物酶试剂时,添加过氧化氢及二氨基联苯胺能产生可检测的有色反应产物。抗体亦可以生物素标记,

并通过间接测量抗生物素蛋白或链霉抗生物素蛋白结合进行检测。抗体亦可由能以二级报告子（如亮氨酸拉链对序列、二抗的结合部位、金属结合区、表位标志）识别的预先测定的多肽表位标记。于某些具体实施方案中，标记可通过不同长度的间隔臂附着以减少可能的空间障碍。

[0248] 抗 M-CSF 抗体亦可以放射标记氨基酸标记。放射标记的抗 M-CSF 抗体可用于诊断及治疗目的。例如放射标记的抗 M-CSF 抗体可通过 x- 射线或其它诊断技术来检测能表达 M-CSF 的肿瘤。另外，放射标记的抗 M-CSF 抗体可治疗性地作为癌性细胞或肿瘤的毒素。标记多肽实例包含（不限于）下列放射性同位素或放射核素  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{125}\text{I}$  及  $^{131}\text{I}$ 。

[0249] 抗 M-CSF 抗体亦可用化学基团例如聚乙二醇 (PEG)、甲基或乙基或碳水化合物基团来衍生。这些基团可用于改善抗体的生物特性，如增加血清半衰期或增强组织结合。

[0250] 药物组合物及试剂盒

[0251] 本发明还涉及包括人类抗 M-CSF 拮抗剂抗体的组合物，其用于有需要治疗的受试者来治疗类风湿性关节炎、骨质疏松症或动脉硬化。于某些具体实施方案中，治疗的受试者为人类。于其它具体实施方案中，受试者为兽医受试者。可以本发明拮抗剂抗 M-CSF 抗体治疗的过度增殖性病症（其中单核细胞发挥重要作用）可涉及任何组织或器官并包含（但不限于）脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰脏癌、乳腺癌、头癌、颈癌、肝癌、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠、食道癌、妇科癌症、鼻咽癌或甲状腺癌、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病或多发性骨髓瘤。特别地，本发明的人类拮抗剂抗 M-CSF 抗体可用于治疗或预防乳癌、前列腺癌、结肠癌及肺癌。

[0252] 本发明亦包含用于治疗选自下列病况的组合物：哺乳动物（包含人类）的关节炎、牛皮癣性关节炎、Reiter's 综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹关节炎与急性滑膜炎、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、痛风性关节炎及其它关节炎病况、脓毒症、脓毒性休克、内毒素休克、革兰氏阴性菌脓毒症、中毒性休克综合征、阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disease)、中风、神经创伤、哮喘、成人呼吸道窘迫综合征、脑型疟、慢性肺炎性疾病、硅肺、肺部类肉瘤病、骨质再吸收疾病、骨质疏松症、再狭窄、心脏及肾脏再灌注伤害、血栓形成、肾小球肾炎 (glomerulonephritis)、糖尿病、移植与宿主的反应、同种异体移植排斥、炎性肠病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、肌肉变性、湿疹、接触性皮炎、牛皮癣、晒伤或结膜炎性休克 (conjunctivitis shock)；该组合物包括治疗有效量的本发明人类抗 M-CSF 单克隆抗体及药物可接受载体。

[0253] 治疗可包含给予一或多种本发明的拮抗剂抗 M-CSF 单克隆抗体或其抗原结合片段，其可单独或与药物可接受载体共同给药。在此所用的“药物可接受载体”意指任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延缓剂及其生理相容类似物。某些药学可接受载体实例为水、生理盐水、磷酸缓冲盐水、葡萄糖、甘油、乙醇等以及其混合物。在许多情况下，优选为组合物中包含等渗剂，如糖类、多醇类如甘露醇、山梨糖醇或氯化钠。另外的药物可接受物质实例为湿润剂或少量助剂，如湿润剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂，其可增加抗体的保存期或效力。

[0254] 本发明抗 M-CSF 抗体及包括这些抗体的组合物可与一种或多种其它治疗剂、诊断剂或预防剂组合给药。另外的治疗剂包含其它抗癌、抗-肿瘤、抗-血管增生或化学治疗剂。

此种附加的药剂可包含于相同组合物中或分别给药。于某些具体实施方案中,一种或多种的本发明抑制性抗 M-CSF 抗体可做为疫苗或疫苗的佐剂。

[0255] 本发明组合物可为多种形式,例如液体、半固体及固体剂型,如液体溶液(如可注射及灌注溶液)、分散液或悬浮液、片剂、丸剂、粉剂、脂质体及栓剂。优选形式取决于预期的给药方式及治疗用途。典型的优选组合物为可注射或灌注溶液形式,如类似运用于人类被动免疫的组合物。优选给药方式为非经肠胃给药(如静脉、皮下、腹腔、肌肉)。于一优选具体实施方案中,抗体是以静脉灌注或注射给药。于另一优选具体实施方案中,该抗体可肌肉注射或皮下注射给药。于另一具体实施方案中,本发明包含一种以可特异性结合 M-CSF 的抗体或其抗原结合部分治疗需治疗的受试者的方法,其步骤包括:(a) 给予有效量的编码重链或其抗原结合部分的分离核酸分子、编码轻链或其抗原结合部分的分离核酸分子,或同时给予编码轻链及重链或其抗原结合部分的核酸分子;及(b) 表达该核酸分子。

[0256] 治疗性组合物典型地需为无菌且于制造及贮存条件下稳定。组合物可调配为溶液、微乳化溶液、分散液、脂质体或其它适于高药物浓度的指定结构。无菌可注射溶液的制备可通过混合含需要量抗 M-CSF 抗体的合适溶剂与视需要的一种上列成分或上列成分的组合,然后无菌过滤。一般地,分散剂的制备是通过将活性化合物并入包含基础分散介质及必需的上列其它成分的无菌载体中。至于可供制备无菌可注射溶液的无菌粉剂,优选制备方法为真空干燥及冷冻干燥处理预先无菌过滤的溶液以产生包括活性成分及任何附加所需成分的粉末。可通过如使用包衣(如卵磷脂)、于分散液中维持所需颗粒大小及使用表面活性剂维持溶液的适当流动性。延长的可注射组合物的吸收可通过于组合物中包含可延缓吸收的药剂(如单硬脂酸盐类及明胶)而达成。

[0257] 本发明抗体可通过多种本领域中已知的方法给药,虽然对许多治疗用途而言,优选给药途径/方法为皮下注射、肌肉注射或静脉灌注。本领域普通技术人员应了解给药途径及/或方式取决于所需的结果。

[0258] 于某些具体实施方案中,该抗体组合物的活性化合物可与能防止抗体快速释放的载体一起制备,如控制释放制剂,包含植入物、经皮贴片及微胶囊递送系统。可使用生物可分解、生物兼容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞类、polyglycolic acid、胶原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。许多可制备此种制剂的方法都已申请专利或普遍为本领域普通技术人员所熟知。请见如 Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems(J. R. Robinson 编辑, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978)。

[0259] 于某些具体实施方案中,本发明抗 M-CSF 抗体可口服给药,例如与惰性稀释剂或可吸收的食用载体合用。该化合物(及视需要的其它成分)亦可封入硬胶囊或软明胶胶囊中,压缩为片剂或直接掺入受试者饮食中。对治疗性的口服给药,抗 M-CSF 抗体可与赋形剂并用,并以可食片剂、口腔片、含片、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、薄片等形式运用。除了非经肠胃给予本发明化合物外,该化合物可能需要以能预防其失活的物质包衣或与可预防其失活的物质共同给予。

[0260] 另外的活性化合物亦可并入组合物中。于某些具体实施方案中,本发明抗 M-CSF 抗体可与一种或多种另外的治疗剂共同调配及/或共同给药。这些药剂包含可与其它靶结合的抗体、抗癌剂、抗肿瘤剂、化学治疗剂、抑制 M-CSF 的肽类似物、能与 M-CSF 结合的可溶性 c-fms、一种或多种抑制 M-CSF 的化学剂、抗炎剂、抗凝血剂、降血压药剂(即血管紧张

肽-转化酶 (ACE) 抑制剂)。此种组合疗法可需要较低剂量的抗 M-CSF 抗体以及共同给予的药剂,从而避免与各种单一药物治疗法相关的可能的毒性或并发症。

[0261] 本发明的抑制性抗 M-CSF 抗体及包括该抗体的组合物亦可与其它治疗方案组合施用,特别是与放射疗法并用治疗癌症。本发明化合物亦可与抗癌剂并用(如 endostatin 及制管张素(angiostatin))或细胞毒性药物(如阿霉素)、道诺霉素、顺铂、鬼臼亚乙苷、紫杉醇、taxotere 及生物碱(如长春花新碱、法呢基转移酶抑制剂、VEGF 抑制剂)及抗代谢剂(如氨甲喋呤)。

[0262] 本发明化合物亦可与抗病毒剂(如 Viracept、AZT、阿昔洛韦(aciclovir)及泛昔洛韦(famciclovir)与抗脓毒症化合物(如 Valant)并用。

[0263] 本发明组合物可包含“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明抗体或其抗原结合部分。“治疗有效量”意指,以剂量及所需时间而言,可有效达到所需的治疗效果的量。抗体或抗体部分的治疗有效量可依各种因素而不同,如个体的疾病状态、年龄、性别及体重,以及抗体或抗体部分诱发个体所需反应的能力。治疗有效量也是指该剂量时任何抗体或抗体部分的毒性或有害作用低于其有益治疗作用。“预防有效量”意指,以剂量及所需时间而言,可有效达到所需的预防作用的量。典型地,由于预防性剂量是用于染病前或患病早期的受试者,预防有效量将小于治疗有效量。

[0264] 可调整剂量方案以提供最佳所需反应(如治疗或预防反应)。例如可给予单一巨大剂量、可于一段时间内给予数次分割剂量或该剂量可视治疗状态的迫切需要而成比例地减少或增加。将非经肠胃组合物调配成为单位剂型特别有利,其可易于给药且剂量统一。在此所用的单位剂型意指物理上离散的单位,其适合用作欲治疗的哺乳动物受试者的单位剂型;各单位包含预先定量的活性化合物,其加上所需的医药载体、经计算可产生所需疗效。本发明剂量形式的规格直接取决于(a)抗 M-CSF 抗体或部分的独特特性及欲达成的特定治疗或预防作用,及(b)在组合此种抗体的技艺中对个体治疗敏感性的内在限制因素。

[0265] 本发明抗体或抗体部分的治疗或预防有效量的示范性非-限制性范围为 0.025 至 50mg/kg,优选为 0.1 至 50mg/kg,更优选为 0.1-25、0.1 至 10 或 0.1 至 3mg/kg。应注意的是剂量值可随所需减轻的病况类型及严重性而变化。应进一步了解对任何特定受试者而言,特定的剂量方案应于一段时间后依个体需要及给药者或监督给予组合物者的专业判断来加以调整,且在此所示的剂量范围仅为示范性的且并非意欲限制本申请专利组合物的范围或运用。

[0266] 本发明另一方面提供试剂盒,其包括本发明抗 M-CSF 抗体或其抗原结合部分或包括此种抗体或部分的组合物。除抗体或组合物外,试剂盒可包含诊断剂或治疗剂。试剂盒亦可包含使用于诊断或治疗法的指示。于一优选具体实施方案中,该试剂盒包含了抗体或包括该抗体的组合物及可用于下述方法中的诊断剂。于另一优选具体实施方案中,该试剂盒包含抗体或包含其的组合物及一种或多种可用于下述方法中的治疗剂。本发明一个实施方案为试剂盒,其包括容器、对患有炎症的人类给予抗 M-CSF 抗体的指示或测量生物样本中的 CD14+CD16+ 单核细胞数量的指示及抗 M-CSF 抗体。

[0267] 本发明还涉及抑制哺乳动物中异常细胞生长的组合物,其包括一定量的本发明抗体以及一定量的化学治疗剂,其中所述的化合物、盐类、溶剂化物或前药及化学治疗剂的量可一起有效抑制异常细胞的生长。许多化学治疗剂为本领域中已知。于某些具体实施方

案中,该化学治疗剂选自由下列各物组成的组:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢剂、嵌入(intercalating) 抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、如抗雄激素及抗-血管发生剂。

[0268] 抗-血管发生剂,如 MMP-2(间质金属蛋白酶 2) 抑制剂、MMP-9(间质金属蛋白酶-9) 抑制剂及 COX-II(环氧化酶 II) 抑制剂皆可与本发明抗 M-CSF 抗体结合。可用的 COX-II 抑制剂实例包含 CELEBREX™(塞来考昔(celecoxib))、伐地考昔(valdecoxib) 及罗非考昔(rofecoxib)。可用的间质金属蛋白酶抑制剂实例描述于 WO 96/33172(1996 年 10 月 24 日公开)、WO 96/27583(1996 年 3 月 7 日公开)、欧洲专利申请号 97304971.1(1997 年 7 月 8 日申请)、欧洲专利申请号 99308617.2(1999 年 10 月 29 申请)、WO 98/07697(1998 年 2 月 26 日公开)、WO 98/03516(1998 年 1 月 29 日公开)、WO 98/34918(1998 年 8 月 13 日公开)、WO98/34915(1998 年 8 月 13 日公开)、WO 98/33768(1998 年 8 月 6 日公开)、WO 98/30566(1998 年 7 月 16 日公开)、欧洲专利申请 606,046(1994 年 7 月 13 日公开)、欧洲专利公开 931,788(1999 年 7 月 28 日公开)、WO90/05719(1990 年 5 月 31 日公开)、WO 99/52910(1999 年 10 月 21 日公开)、WO 99/52889(1999 年 10 月 21 日公开)、WO 99/29667(1999 年 6 月 17 日公开)、PCT 国际专利申请(PCT International Application) 号 PCT/IB98/01113(1998 年 7 月 21 日申请)、欧洲专利申请号 99302232.1(1999 年 3 月 25 日申请)、英国专利申请号 9912961.1(1999 年 6 月 3 日申请)、美国临时申请案号 60/148,464(1999 年 8 月 12 日申请)、美国专利号 5,863,949(1999 年 1 月 26 日颁予)、美国专利号 5,861,510(1999 年 1 月 19 日颁予) 及欧洲专利公开 780,386(1997 年 6 月 25 日公开),其全部内容皆以引用的方式并入本文中。优选的 MMP 抑制剂为不会呈现关节疼痛者。优选的为可选择性抑制 MMP-2 及 / 或 MMP-9,相对于其它基质金属蛋白酶(即 MMP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12 及 MMP-13) 的。用于本发明中的某些特定 MMP 抑制剂实例为 AG-3340、RO 32-3555、RS 13-0830,化合物列举如下:3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰]-(1-羟基氨甲酰基-环戊基)-氨基]-丙酸、3-外-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰氨基]-8-氧杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺、(2R,3R)1-[4-(2-氯-4-氟-苄氧基)-苯磺酰]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-羧酸羟基酰胺、4-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰氨基]四氢-吡喃-4-羧酸羟基酰胺、3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰]-(1-羟基氨甲酰基-环丁基)-氨基]-丙酸、4-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺酰氨基]-四氢-吡喃-4-羧酸羟基酰胺、(R)3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺酰氨基]-四氢-吡喃-3-羧酸羟基酰胺、(2R,3R)1-[4-(4-氟-2-甲基-苄氧基)-苯磺酰]-3-羟基-3-甲基-哌啶-2-羧酸羟基酰胺、3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰]-(1-羟基氨甲酰基-1-甲基-乙基)-氨基]-丙酸、3-[[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰]-(4-羟基氨甲酰基-四氢-吡喃-4-基)-氨基]-丙酸、3-外-3-[4-(4-氯-苯氧基)-苯磺酰氨基]-8-氧杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺、3-内-3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰氨基]-8-氧杂-二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸羟基酰胺及(R)3-[4-(4-氟-苯氧基)-苯磺酰氨基]-四氢-呋喃-3-羧酸羟基酰胺;及该化合物药学上可接受盐类及溶剂化物。

[0269] 包括本发明人类抗-M-CSF 单克隆抗体的化合物可与信号转导抑制剂一起使用,如可抑制 EGF-R(表皮生长因子受体)反应的药剂,如 EGF-R 抗体、EGF 抗体及 EGF-R 抑制剂分子;VEGF(血管内皮生长因子)抑制剂,如可抑制 VEGF 的 VEGF 受

体及分子;及 erbB2 受体抑制剂,如有机分子或可与 erbB 2 受体结合的抗体,如 HERCEPTIN™(Genentech, Inc.)。EGF-R 抑制剂描述于如 WO 95/19970 中(1995 年 7 月 27 日公开)、WO98/14451(1998 年 4 月 9 日公开)、WO 98/02434(1998 年 1 月 22 日公开)及美国专利号 5,747,498(1998 年 5 月 5 日颁予),且此种物质可如在此所述运用于本发明。EGFR- 抑制剂包含(但不限于)单克隆抗体 C225 及抗-EGFR 22Mab(ImClone systems Incorporated)、ABX-EGF(Abgenix/Cell Genesys)、EMD-7200(Merck KgaA)、EMD-5590(Merck KgaA)、MDX-447/H-477(Medarex Inc. 和 Merck KgaA)及化合物 ZD-1834、ZD-1838 及 ZD-1839(AstraZeneca)、PKI-166(Novartis)、PKI-166/CGP-75166(Novartis)、PTK 787(Novartis)、CP 701(Cephalon、leflunomide(Pharmacia/(Sugen))、CI-1033(Warner Lambert Parke Davis)、CI-1033/PD 183,805(Warner Lambert Parke Davis)、CL-387,785(Wyeth-Ayerst)、BBR-1611(Boehringer Mannheim GmbH/Roche)、Naamidine A(Bristol Myers Squibb)、RC-3940-II(Pharmacia)、BIBX-1382(Boehringer Ingelheim)、OLX-103(Merck&Co.)、VRCTC-310(Ventech Research)、EGF 融合毒素(Seragen Inc.)、DAB-389(Seragen/Lilgand)、ZM-252808(Imperial Cancer Research Fund)、RG-50864(INSERM)、LFM-A12(Parker Hughes Cancer Center)、WHI-P97(Parker Hughes Cancer Center)、GW-282974(Glaxo)、KT-8391(Kyowa Hakko)及 EGF-R 疫苗(York Medical/Centro de Immunologia Molecular(CIM))。这些及其它 EGF-R- 抑制剂可用于本发明中。

[0270] VEGF 抑制剂,例如 SU-5416 及 SU-6668(Sugen Inc.)、AVASTINTM(Genentech)、SH-268(Schering)及 NX-1838(NeXstar)亦可与本发明化合物组合。VEGF 抑制剂描述于如 WO 99/24440(1999 年 5 月 20 日公开)、PCT 国际专利申请案号 PCT/IB99/00797(1999 年 5 月 3 日申请)、WO 95/21613(1995 年 8 月 17 日公开)、WO 99/61422(1999 年 12 月 2 日公开)、美国专利号 5,834,504(1998 年 11 月 10 日颁予)、WO 98/50356(1998 年 11 月 12 日公开)、美国专利号 5,883,113(1999 年 3 月 16 日颁予)、美国专利号 5,886,020(1999 年 3 月 23 日颁予)、美国专利号 5,792,783(1998 年 8 月 11 日颁予)、WO 99/10349(1999 年 3 月 4 日公开)、WO 97/32856(1997 年 9 月 12 日公开)、WO 97/22596(1997 年 6 月 26 日公开)、WO 98/54093(1998 年 12 月 3 日公开)、WO 98/0 2438(1998 年 1 月 22 日公开)、WO 99/16755(1999 年 4 月 8 日公开)及 WO 98/02437(1998 年 1 月 22 日公开),其全文以引用的方式并入本文中。其它某些用于本发明的特异 VEGF 抑制剂实例为 IM862(Cytran Inc.) ;Genentech, Inc. 的抗-VEGF 单克隆抗体;以及 angiozyme,一种来自 Ribozyme and Chiron 公司的合成核酶。这些及其它 VEGF 抑制剂可如在此所述运用于本发明。ErbB2 受体抑制剂,如 GW-282974(Glaxo Wellcome plc)及单克隆抗体 AR-209(Aronex 制药公司)及 2B-1(Chiron),可进一步与本发明化合物并用,如那些描述于 WO 98/02434(1998 年 1 月 22 日公开)、WO99/35146(1999 年 7 月 15 日公开)、WO 99/35132(1999 年 7 月 15 日公开)、WO 98/02437(1998 年 1 月 22 日公开)、WO 97/13760(1997 年 4 月 17 日公开)、WO 95/19970(1995 年 7 月 27 日公开)、美国专利号 5,587,458(1996 年 12 月 24 日颁予)及美国专利号 5,877,305(1999 年 3 月 2 日颁予),其全部内容以引用的方式并入本文中。用于本发明的 ErbB2 受体抑制剂也描述于美国专利号 6,465,449(2002 年 10 月 15 日颁予)及美国专利号 6,284,764(2001 年 9 月 4 日颁予)中,两者全文内容皆以引用的方式并入本文

中。ErbB2 受体抑制剂化合物及物质（描述于上述 PCT 申请案、美国专利与美国临时申请案中），以及其它可抑制 erbB2 受体的化合物与物质，可依本发明所述与本发明化合物并用。

[0271] 抗生存 (anti-survival) 剂包含抗 IGF-IR 抗体及抗整合素剂，如抗整合素抗体。

[0272] 抗炎剂可与本发明抗 M-CSF 抗体并用。对治疗类风湿性关节炎而言，本发明人类抗 M-CSF 抗体可与下列药剂并用：如 TNF- $\alpha$  抑制剂，如 TNF 药物（如 REMICADE™、CDP-870 及 HUMIRA™）及 TNF 受体免疫球蛋白分子（如 ENBREL™、IL-1 抑制剂、受体拮抗剂或可溶性 IL-1ra（如 Kineret 或 ICE 抑制剂）、COX-2 抑制剂（如塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔及依托考昔（etoricoxib））、金属蛋白酶抑制剂（优选为 MMP-13 选择性抑制剂）、p2X7 抑制剂、 $\alpha 2\delta$  配体（如 NEURONTIN™ 及 PREGABALIN™）、低剂量氨甲蝶呤、leflunomide、hydroxychloroquine、d-青霉胺（d-penicillamine）、金诺芬（auranofin）或非经肠或口服金（parenteral or oral gold）。本发明化合物亦可与现存可治疗骨关节炎的治疗剂组合使用。可组合使用的适当药剂包含标准非类固醇抗炎剂（以下称为 NSAID's）如炎痛喜康（piroxicam）、双氯酚酸钠（diclofenac）、丙酸萘普生（naproxen）、氟比洛芬（flurbiprofen）、苯氧苯丙酸（fenoprofen）、酮洛芬（ketoprofen）及布洛芬（ibuprofen）、芬那美特（fenamates）（如甲灭酸（mefenamic acid））、吲哚美辛（indomethacin）、苏林大（sulindac）、apazone、吡唑啉酮类（pyrazolones）（如苯基保泰松（phenylbutazone））、水杨酸盐（如阿司匹林（aspirin））、COX-2 抑制剂如塞来考昔、伐地考昔、罗非考昔及依托考昔，止痛剂及关节内治疗剂，如类固醇及透明质酸如 hyalgan 及欣维可（synvisc）。

[0273] 抗凝剂可与本发明抗 M-CSF 抗体并用。抗凝剂实例包含（但不限于）warfarin（COUMADIN™）、肝素及 enoxaparin（LOVENOX™）。

[0274] 本发明人类抗 M-CSF 抗体亦可与心血管药剂，如钙通道阻断剂、降血脂制剂，如抑制素（statins）、fibrates、 $\beta$ -阻断剂（ $\beta$ -blockers）、Ace 抑制剂、血管紧张肽-2 受体拮抗剂及血小板聚集抑制剂组合使用。本发明化合物亦可与 CNS 药物并用，如抗抑郁剂（如舍曲林（sertraline））、抗帕金森氏症（Parkinsonian）药（如司立吉林（deprenyl）、L-多巴（dopa）、REQUIP™、MIRAPEX™、MAOB 抑制剂，如司来吉兰（selegine）及雷沙吉兰（rasagiline）、comP 抑制剂（如答是美（Tasmar））、A-2 抑制剂、多巴胺（dopamine）再吸收抑制剂、NMDA 拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂及神经元氧化氮合酶抑制剂）及抗阿尔茨海默症药物，如 donepezil、tacrine、 $\alpha 2\delta$  配体（如 NEURONTIN™ 和 PREGABALIN™）抑制剂、COX-2 抑制剂、丙戊茶碱或 metryfonate。

[0275] 本发明人类抗 M-CSF 抗体亦可与骨质疏松症药物并用，如 roloxifene、屈洛昔芬（droloxifene）、拉索昔芬（lasofoxifene）或 fosomax 及免疫抑制剂，如 FK-506 与雷帕霉素（rapamycin）。使用诊断方法

[0276] 另一方面，本发明可提供诊断方法。抗 M-CSF 抗体可用于检测体外或体内生物样本的 M-CSF。于一具体实施方案中，本发明提供一种可诊断有需要的受试者体内表达 M-CSF 的肿瘤的存在或其位置的方法，其步骤包括将抗体注射至受试者，定位抗体结合处测定受试者中的 M-CSF 表达，比较受试者与正常参考对象或标准的表达并诊断肿瘤的存在或位置。

[0277] 抗 M-CSF 抗体可用于常见的免疫分析法，包含（但不限于）ELISA、RIA、FACS、组织免疫组化、Western 印迹法或免疫沉淀法。本发明抗 M-CSF 抗体可用于检测源自人类的

M-CSF。于另一具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可用于检测源自灵长类(如 cynomolgus 猴、恒河猴、黑猩猩或猿)的 M-CSF。本发明提供一种可检测生物样本中 M-CSF 的方法,其包括将生物样本与本发明抗 M-CSF 抗体接触并检测已结合的抗体。于一具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可直接以可检测的标记来标记。于另一具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体(第一抗体)并未标记而第二抗体或可与抗 M-CSF 抗体结合的其它分子是标记的。如为本领域普通技术人员所熟知,第二抗体是选择可与第一抗体的特定物种及种类特异性结合者。如,若抗 M-CSF 抗体为人类 IgG,那么二抗可为抗人类 IgG。其它可结合抗体的分子包含(但不限于)蛋白质 A 及蛋白质 G,二者皆已商品化,如源自 Pierce Chemical Co。

[0278] 抗体或二抗的适当标记已公开于上,并包含不同酶、辅基、荧光物质、发光物质及放射性物质。适当的酶的实例包含辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;适当辅基复合物实例包含链霉抗生物素蛋白/生物素及抗生物素蛋白/生物素;适当荧光物质实例包含伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红素;发光物实例包含鲁米诺(luminol);适当放射性物实例包含 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 或 $^3\text{H}$ 。

[0279] 于其它具体实施方案中,M-CSF 可于生物样本中通过竞争性免疫分析法、利用以可检测物质标记的 M-CSF 标准及未标记的抗 M-CSF 抗体进行分析。于此分析中,将生物样本、已标记的 M-CSF 标准与抗 M-CSF 抗体组合,并测定标记的 M-CSF 标准与未标记抗体结合的量。生物样本中的 M-CSF 的量为标记的 M-CSF 标准与抗 M-CSF 抗体结合的量成反比。

[0280] 可使用上述免疫分析法以用于多种目的。如抗 M-CSF 抗体可用于检测细胞培养物中的细胞内或细胞表面上或分泌至组织培养基的 M-CSF。抗 M-CSF 抗体可用于测定细胞表面上或分泌至组织培养基中的 M-CSF 含量,其中该培养基已使用不同化合物处理。本方法可用以鉴别可用来抑制或活化 M-CSF 表达或分泌的化合物。依照该方法,将一种细胞样本以测试化合物处理一段时间而另一样本则未经处理。若欲测定总 M-CSF 水平,将细胞裂解并使用上述一种免疫测定法来测量 M-CSF 总水平。比较经处理与未处理细胞中 M-CSF 总水平以测定受试化合物的效果。

[0281] 有一种可测量 M-CSF 总水平的免疫分析法是 ELISA 或 Western 印迹法。若欲测量细胞表面的 M-CSF 水平,细胞不裂解,并可使用上述免疫分析法的一种来测量细胞表面的 M-CSF 水平。一种可测定细胞表面 M-CSF 水平的免疫分析法包含步骤:以可检测标记(如生物素或 $^{125}\text{I}$ )来标记细胞表面蛋白质,以抗 M-CSF 抗体免疫沉淀 M-CSF,随后再检测标记的 M-CSF。另一种测定 M-CSF 定位的免疫分析法(如细胞表面水平)可为免疫组织化学法。如 ELISA、RIA、Western 印迹法、免疫组织化学、整合膜蛋白质的细胞表面标记及免疫沉淀等方法为本领域中所熟知。请见如 Harlow 和 Lane,如前。此外,免疫分析法可将规模放大以用于高通量筛选,以便测试大量抑制或活化 M-CSF 的化合物。

[0282] 另一可测量分泌的 M-CSF 水平的免疫分析法实例为抗原捕捉分析、ELISA、免疫组织染色分析、Western 印迹法及使用本发明抗体的类似方法。若欲测量所分泌的 M-CSF,可分析细胞培养基或体液(如血清、尿液或滑液)中分泌的 M-CSF 及/或将细胞裂解以释出已制造但尚未分泌的 M-CSF。可测定分泌的 M-CSF 水平的免疫分析法包含步骤:以可检测的标记(如生物素或 $^{125}\text{I}$ )将所分泌的蛋白质加以标记,以抗 M-CSF 抗体免疫沉淀 M-CSF 并接着检测标记的 M-CSF。另一可测定分泌的 M-CSF 水平的免疫分析法包含步骤(a)预先将抗 M-CSF 抗体与微量滴定板表面结合;(b)添加包含分泌 M-CSF 的组织培养细胞培养基或体液

至微量滴定板的孔中与抗 M-CSF 抗体结合 ;(c) 添加可检测抗 M-CSF 抗体的抗体,如以地高辛配基 (digoxigenin) 标记的抗 M-CSF,其可与 M-CSF 的表位结合,但此表位与步骤 (a) 的抗 M-CSF 抗体所结合的不同 ;(d) 添加抗体至地高辛配基缀合过氧化物酶 ;及 (e) 添加过氧化物酶底物,其可产生一种有色反应产物,其可被定量以测定组织培养细胞培养基或体液样本中分泌的 M-CSF 水平。如 ELISA、RIA、Western 印迹法、免疫组织化学及抗原捕捉分析等方法是本领域中所熟知。请见如 Harlow 和 Lane,如前。此外,为了测试大量抑制或活化 M-CSF 的化合物,免疫分析法可扩大规模以供高通量筛选。

[0283] 本发明抗 M-CSF 抗体亦可用于测定组织或起源于组织的细胞中的细胞表面 M-CSF 水平。于某些具体实施方案中,组织是源自患病组织。于某些具体实施方案中,该组织可为肿瘤或其活检物。于本方法的某些具体实施方案中,可自患者切除组织或活检物。然后该组织或活检物可用于免疫分析法,以通过上述方法测定如总 M-CSF 总水平、细胞表面 M-CSF 水平或 M-CSF 的位置。

[0284] 该方法可包括步骤:对需进行该诊断试验的病患给予可检测的标记的抗 M-CSF 抗体或包括该抗体的组合物并对病患进行成像分析以测定 M-CSF 表达组织的位置。成像分析是医学领域中所熟知的方法,且包含(但不限于)x-射线分析、核磁共振成像(MRI)或计算机断层(CE)。抗体可以任何适用于体内成像的物质标记,如造影剂(contrast agent),如钡(其可用于x-射线分析)或钆造影剂,如钆螯合物,其可用于MRI或CE。其它标记物质包含(但不限于)放射性同位素,如<sup>99</sup>Tc。于另一具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体将不标记,其通过给予第二抗体或其它可与抗 M-CSF 抗体结合的可检测分子来成像。于一具体实施方案中,活检物自患者获得以测定目的组织是否表达 M-CSF。

[0285] 本发明抗 M-CSF 抗体亦可用于测定体液(如血清、尿液或源自组织的滑液)中 M-CSF 所分泌的水平。于某些具体实施方案中,体液是源自患病组织。于某些具体实施方案中,体液是源自肿瘤或其活检物。于某些本方法的具体实施方案中,体液自病患分离。随后将体液运用于免疫分析法中以通过前述方法测定分泌的 M-CSF 水平。本发明的一具体实施方案为一种分析 M-CSF 拮抗剂活性的方法,其包括:对灵长类或人类受试者给予 M-CSF 拮抗剂并测量生物样本中 CD14+CD16+ 单核细胞数量。

[0286] 应用治疗方法

[0287] 于另一具体实施方案中,本发明提供一种方法,其可通过对需要的患者给予抗 M-CSF 抗体而抑制 M-CSF 活性。在此所述的任何类型抗体皆可做治疗用。于一优选具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体为人类嵌合的或人源化抗体。于另一优选具体实施方案中,M-CSF 属于人类且患者为人类患者。或者,该患者可为表达可与抗 M-CSF 抗体交叉作用的 M-CSF 的哺乳动物。该抗体可对表达与抗体交叉作用的 M-CSF 的非-人类哺乳动物(即灵长类)给药作为兽医用途或一种人类疾病的动物模型。此种动物模型可用于评估本发明抗体的疗效。

[0288] 在此所述的“M-CSF 活性有害的病症”意欲包含疾病及其它病症,其中罹患该病症的受试者中高水平 M-CSF 的存在显示或怀疑其为该病症的病理生理学的原因或为导致病症恶化的因素。此类病症可通过如分泌的及/或于细胞表面的 M-CSF 水平增加或患有该疾病的受试者受影响细胞或组织中 c-fms 的酪氨酸自身磷酸化反应增加而证实。可使用如上述的抗 M-CSF 抗体检测 M-CSF 的水平增加。

[0289] 于一具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可给药患有 c-fms 表达肿瘤或分泌 M-CSF 和/或于细胞表面表达 M-CSF 的肿瘤的患者。优选地,该肿瘤所表达的 c-fms 或 M-CSF 的水平高于正常组织。肿瘤可为实体肿瘤或可为非-实体肿瘤,如淋巴瘤。于一优选具体实施方案中,可对患有表达 c-fms 的肿瘤、表达 M-CSF 的肿瘤或分泌 M-CSF 的癌性肿瘤的病患给予抗 M-CSF 抗体。另外,肿瘤可为癌性。于一优选具体实施方案中,肿瘤为肺癌、乳腺癌、前列腺癌或结肠癌。于另一优选具体实施方案中,对患者给予的抗 M-CSF 抗体造成 M-CSF 不再与 c-fms 受体结合。于一非常优选具体实施方案中,该方法导致肿瘤重量或体积不增加或减少。于另一具体实施方案中,该方法可导致肿瘤细胞上的 c-fms 不被 M-CSF 结合。于另一具体实施方案中,该方法可导致肿瘤细胞上的 M-CSF 不被 c-fms 结合。于另一具体实施方案中,该方法可导致肿瘤细胞分泌的 M-CSF 不被 c-fms 结合。于一优选具体实施方案中,该抗体选自 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2I F、9.14.4、8.10.3、9.7.2、9.7.2C-Ser、9.14.4C-Ser、8.10.3C-Ser、8.10.3-CG2、9.7.2-CG2、9.7.2-CG4、9.14.4-CG2、9.14.4-CG4、9.14.4-Ser、9.7.2-Ser、8.10.3-Ser、8.10.3-CG4、8.10.3FG1 或 9.14.4G1,或包括其重链、轻链或抗原结合区。

[0290] 于另一优选具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可对表达不当的高水平 M-CSF 的患者给药。本领域中已知高水平 M-CSF 表达可导致多种常见癌症。于一具体实施方案中,该方法是涉及治疗癌症,如脑癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头部癌症、颈部癌症、食道癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、肾脏癌、卵巢癌、妇科癌或甲状腺癌。可以如本发明方法的本发明化合物治疗的患者包含,如已诊断为患有肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头及颈部癌症、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、妇科肿瘤(如子宫肉瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌或阴户癌)、霍奇金氏症(Hodgkin's disease)、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症(如甲状腺癌、副甲状腺癌或肾上腺癌)、软组织的肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、实体肿瘤(除血液、骨髓或淋巴系统外的身体组织癌症,如肉瘤、癌或淋巴瘤)、重年期实体肿瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌(如肾细胞癌、肾盂癌)或中枢神经系统肿瘤(如原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱肿瘤、脑干神经胶质瘤或脑下垂体腺瘤)的患者。于一优选具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可对患有乳腺癌、前列腺癌、肺癌或结肠癌的患者给药。于一更优选具体实施方案中,该方法可导致癌症停止异常地增殖,或者示增加或减少其重量或体积。

[0291] 抗体可给药一次,但更优选为多次给药。如该抗体可自每日给药三次至每六个月或更久给药一次。给药时间表可为如每日三次、每日二次、每日一次、每二日一次、每三日一次、每周一次、每二周一次、每月一次、每二月一次、每三月一次及每六个月一次。抗体亦可经由微型泵持续给药。该抗体可口服、粘膜、颊内、鼻内、吸入、静脉、皮下、肌内、肠胃外、肿瘤内或局部给药途径进行给药。抗体可于肿瘤的部位或发炎的身体部分给药,投入至肿瘤或发炎的身体部分内或于远离肿瘤的位置或发炎的身体部分处给药。该抗体可给药一次、至少二次或至少给予一段时间直到病况经治疗、减轻或治愈。只要肿瘤存在,该抗体通常可持续给予,前提为该抗体导致肿瘤或癌症停止生长或减少重量或体积或直到发炎的身体部分治愈。抗体通常可以前述药物组合物的一部分来给予。抗体剂量范围通常为 0.1-100mg/kg,优选为 0.5-50mg/kg,更优选为 1-20mg/kg,且更优选为 1-10mg/kg。抗体的血清浓度可通过任何本领域中已知的方法测量。

[0292] 另一方面,抗 M-CSF 抗体可与其它治疗剂(如抗炎剂、抗凝血剂、可降低或减少血压剂、抗癌剂或分子)对患有过度增殖性病症(如癌或肿瘤)的患者共同给予。一方面,本发明涉及一种治疗哺乳动物过度增殖性病症的方法,其包括对该哺乳动物给予治疗有效量的本发明化合物并结合选自(但不限于)下列各物组成的群的抗-肿瘤剂:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗-代谢剂、嵌入剂、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗-激素、激酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、基因治疗剂及抗-雄激素物质。于一优选具体实施方案中,抗体可与抗癌药共同给药,如阿霉素或紫杉醇(taxol)。于另一优选具体实施方案中,抗体或组合治疗是与放射疗法,化学疗法、光动力疗法、手术或其它免疫疗法一起给予。于另一优选具体实施方案中,抗体可与另一抗体共同给药。如抗 M-CSF 抗体可与已知可抑制肿瘤或癌细胞增殖的抗体或其它药剂共同给药,如可抑制 erbB2 受体、EGF-R、CD20 或 VEGF 的抗体或药剂。

[0293] 共同给予抗体以及另外的治疗剂(组合疗法)包含给予一种包括抗 M-CSF 抗体及另外的治疗剂的药物组合物,以及给予二种或多种分开的药物组合物,一种包括抗 M-CSF 抗体而另一种包括另外的治疗剂。此外,虽然共同给药或组合疗法通常指抗体及另外的治疗剂于同一时间共同给药,但亦包含抗体及另外的治疗剂于不同时间给药的实例。例如抗体可每三天给药一次,而另外的治疗剂则每日给药一次。或者,该抗体可于以另外的治疗剂治疗该病症前或治疗后给予。同样地,抗 M-CSF 抗体的给予可于进行其它疗法(如放射疗法、化学疗法、光动力疗法、手术或其它免疫疗法)之前或之后给药。

[0294] 抗体与一种或多种另外的治疗剂(组合疗法)可给予一次、二次或至少一段时间,直到病况已经治疗、减轻或治愈。优选地,组合疗法可多次给予。组合疗法可由每日给药三次至每六个月给药一次。给药时间表可为如每日三次、每日二次、每日一次、每二日一次、每三日一次、每周一次、每二周一次、每月一次、每二个月一次、每三个月一次及每六个月一次或者其可由微型泵持续给药。组合疗法可借口服、粘膜、颊内、鼻内、吸入、静脉、皮下、肌肉内,肠胃外、肿瘤内或局部途径给予。

[0295] 组合疗法可于距肿瘤部位较远的部位给予。只要该肿瘤存在,组合疗法通常可持续给予,前题为该抗体可导致肿瘤或癌症停止生长或重量或体积减少。

[0296] 于另一具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体是以放射标记、免疫毒素或毒素标记的,或为一种包括毒性肽的融合蛋白。抗 M-CSF 抗体或抗 M-CSF 抗体融合蛋白将放射标记、免疫毒素、毒素或毒性肽导入可表达 M-CSF 的细胞中。于一优选具体实施方案中,放射标记、免疫毒素、毒素或毒性肽于抗 M-CSF 抗体与 M-CSF 在靶细胞表面结合后才会内在化。

[0297] 另一方面,抗 M-CSF 抗体可用于治疗非癌性状态,其中的高水平 M-CSF 及/或 M-CSF 是与非癌性状态或疾病有关。于一具体实施方案中,该方法包括步骤:对病患给予抗 M-CSF 抗体,该病患患有由高水平 M-CSF 及/或 M-CSF 水平或活性所引起或恶化的非癌性病理状态。于一更优选具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可减缓非癌性病理状态的发展。于一更优选具体实施方案中,抗 M-CSF 抗体可停止或反转(至少部分)非癌性的病理状态。

[0298] 基因疗法

[0299] 本发明核酸分子可通过基因疗法对需要的患者给药。该疗法可用于体内或体外。于一优选具体实施方案中,对患者给予编码重链及轻链的核酸分子。于一更优选具体实施方案中,可给予核酸分子以便其能稳定地整合 B 细胞染色体中,因为这些细胞是专供产生

抗体的。于一优选具体实施方案中,前体 B 细胞可经体外转染或感染并再 - 移植至需要的患者。于另一具体实施方案中,前体 B 细胞或其它细胞是于体内感染,其是使用已知可感染目的细胞类型的病毒。用于基因疗法的典型载体包含脂质体、质体及病毒性载体。示范性病毒载体为反转录病毒、腺病毒及腺相关病毒。于体内或体外感染后,抗体的表达水平可由接受治疗患者取得样本、使用任何本领域中已知或在此所述的免疫分析法监测。

[0300] 于一优选具体实施方案中,基因疗法包括步骤:给予经分离的编码抗 M-CSF 抗体的重链或其抗原结合部分的核酸分子,以及表达该核酸分子。于另一具体实施方案中,基因疗法包括步骤:给予经分离的编码抗 M-CSF 抗体轻链或其抗原结合部分的核酸分子,以及表达该核酸分子。于一更优选方法中,基因疗法包括步骤:给予经分离的编码本发明抗 M-CSF 抗体的重链或其抗原结合部分的核酸分子及分离的编码轻链或其抗原结合部分的核酸分子,以及表达该核酸分子。基因疗法亦可包括步骤:给予另外的抗癌剂,如紫杉醇或阿霉素。

[0301] 为使本发明被更好了解,提供下列实施例。这些实施例仅供说明的目的,不可理解为欲以任何方式限制本发明范围。

[0302] 实施例 I

[0303] 产生抗 M-CSF 抗体的细胞系的产生

[0304] 本发明抗体的制备、选择与分析如下所述:

[0305] 免疫及产生杂交瘤

[0306] 8 至 10 周龄的 XENOMOUSE™小鼠以腹腔或于其后脚垫以人类 M-CSF (10  $\mu$ g/ 每剂 / 鼠) 进行免疫。将该剂量于三至八周的期间内重复 5 至 7 次。于进行融合前 4 日,最后一次对小鼠注射含人类 M-CSF 的 PBS。将取自免疫小鼠的脾脏及淋巴结淋巴细胞与非分泌性骨髓瘤 P3-X63-Ag8.653 细胞系融合,再将融合的细胞进行如前述的 HAT 选择 (Galfre 及 Milstein, Methods Enzymol. 73:3-46, 1981)。可取得一组全部都分泌 M-CSF 特异性人类 IgG2 及 IgG4 抗体的杂交瘤。抗体亦可使用如 Babcook, J. S. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-48, 1996 所述的 XENOMAX™技术产生。选择 9 种被改造来产生本发明抗体的细胞系供进一步研究并定名为 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4、8.10.3 及 9.7.2。该杂交瘤于 2003 年 8 月 8 日依布达佩斯条约 (Budapest Treaty) 保藏于美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection) (ATCC), 10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209。杂交瘤的保藏信息如下:

[0307]

| 分类命名                         | 保藏编号     |
|------------------------------|----------|
| 杂交瘤 3.8.3 (LN 15891)         | PTA-5390 |
| 杂交瘤 2.7.3 (LN 15892)         | PTA-5391 |
| 杂交瘤 1.120.1 (LN 15893)       | PTA-5392 |
| 杂交瘤 9.7.2 (LN 15894)         | PTA-5393 |
| 杂交瘤 9.14.4 (LN 15895)        | PTA-5394 |
| 杂交瘤 8.10.3 (LN 15896)        | PTA-5395 |
| 杂交瘤 88- $\gamma$ (UC 25489)  | PTA-5396 |
| 杂交瘤 88- $\kappa$ (UC 25490)  | PTA-5397 |
| 杂交瘤 100- $\gamma$ (UC 25491) | PTA-5398 |
| 杂交瘤 100- $\kappa$ (UC 25492) | PTA-5399 |
| 杂交瘤 252- $\gamma$ (UC 25493) | PTA-5400 |

|                      |
|----------------------|
| 杂交瘤 252-κ (UC 25494) |
|----------------------|

|          |
|----------|
| PTA-5401 |
|----------|

[0308] 上述生物材料均于 2003 年 8 月 8 日保藏于美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection) (ATCC),10801 University Blvd.,Manassas,VA 20110-2209。

[0309] 实施例 II

[0310] 基因利用分析

[0311] 编码单克隆抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4、8.10.3 及 9.7.2 的重链及轻链的 DNA 克隆自各自的杂交瘤细胞系且其 DNA 序列通过本领域普通技术人员已知的方法测定。此外,源自杂交瘤细胞系 9.14.4、8.10.3 及 9.7.2 的 DNA 于可变区的特定构架区进行突变及 / 或进行同种型 - 转换以分别获得如 9.14.4I、8.10.3F 及 9.7.2IF。由抗体的核酸序列及预期的氨基酸序列,可测定各抗体链所使用基因的相同性 (" VBASE" )。表 2 提出如本发明选定抗体的基因使用情况 :

[0312] 表 2

[0313] 重链及轻链基因使用状况

[0314]

| 克隆          | 重链         |      |      |    | κ轻链        |                |                |
|-------------|------------|------|------|----|------------|----------------|----------------|
|             | SEQ ID NO: | VH   | DH   | JH | SEQ ID NO: | V <sub>κ</sub> | J <sub>κ</sub> |
| 252         | 1, 2       | 3-11 | 7-27 | 6  | 3, 4       | 012            | 3              |
| 88          | 5, 6       | 3-7  | 6-13 | 4  | 7, 8       | 012            | 3              |
| 100         | 9, 10      | 3-23 | 1-26 | 4  | 11, 12     | L2             | 3              |
| 3.8.3       | 14         | 3-11 | 7-27 | 4  | 16         | L5             | 3              |
| 2.7.3       | 18         | 3-33 | 1-26 | 4  | 20         | L5             | 4              |
| 1.120.1     | 22         | 1-18 | 4-23 | 4  | 24         | B3             | 1              |
| 9.14.4I     | 25, 26     | 3-11 | 7-27 | 4b | 27, 28     | 012            | 3              |
| 8.10.3F     | 29, 30     | 3-48 | 1-26 | 4b | 31, 32     | A27            | 4              |
| 9.7.2IF     | 33, 34     | 3-11 | 6-13 | 6b | 35, 36     | 012            | 3              |
| 9.14.4      | 37, 38     | 3-11 | 7-27 | 4b | 27, 28     | 012            | 3              |
| 8.10.3      | 29, 30     | 3-48 | 1-26 | 4b | 43, 44     | A27            | 4              |
| 9.7.2       | 45, 46     | 3-11 | 6-13 | 6b | 47, 48     | 012            | 3              |
| 8.10.3FG1   | 97, 98     | 3-48 | 1-26 | 4b | 31, 32     | A27            | 4              |
| 9.14.4G1    | 101, 102   | 3-11 | 7-27 | 4b | 27, 28     | 012            | 3              |
| 9.14.4C-Ser | 54         | 3-11 | 7-27 | 4b | 56         | 012            | 3              |
| 9.14.4-CG2  | 74         | 3-11 | 7-27 | 4b | 56         | 012            | 3              |
| 9.14.4-CG4  | 78         | 3-11 | 7-27 | 4b | 56         | 012            | 3              |
| 8.10.3C-Ser | 58         | 3-48 | 1-26 | 4b | 60         | A27            | 4              |
| 8.10.3-CG2  | 62         | 3-48 | 1-26 | 4b | 60         | A27            | 4              |
| 8.10.3-CG4  | 94         | 3-48 | 1-26 | 4b | 60         | A27            | 4              |
| 8.10.3-Ser  | 90         | 3-48 | 1-26 | 4b | 43, 44     | A27            | 4              |
| 9.7.2C-Ser  | 50         | 3-11 | 6-13 | 6b | 52         | 012            | 3              |
| 9.7.2-CG2   | 66         | 3-11 | 6-13 | 6b | 52         | 012            | 3              |
| 9.7.2-CG4   | 70         | 3-11 | 6-13 | 6b | 52         | 012            | 3              |
| 9.7.2-Ser   | 86         | 3-11 | 6-13 | 6b | 47, 48     | 012            | 3              |
| 9.14.4-Ser  | 82         | 3-11 | 7-27 | 4b | 27, 28     | 012            | 3              |

[0315] 重链及轻链的特定残基的突变是通过设计引物依照厂商的操作指南使用 QuickChange Site Directed Mutagenesis kit(Stratagene) 来进行。突变由自动化测序加以确认,突变的插入段亚克隆入表达载体中。将表达载体转染至 HEK293 细胞以产生足够用以特性描述的抗体。

[0316] 实施例 III

[0317] M-CSF 小鼠单核细胞细胞增殖分析

[0318] 进行体外分析以测量在抗 M-CSF 抗体存在下的 M-CSF- 依赖性小鼠单核细胞细胞增殖,从而测定抗 M-CSF 抗体抑制程度。

[0319] 取得小鼠单核细胞细胞、M-NFS-60 细胞 ( 得自美国典型培养物保藏中心 (ATCC) (Manassas, VA)), 并维持于 RPMI-1640 培养基中,培养基包含 2mM L- 谷氨酰胺 (ATCC)、

10%加热失活的胎牛血清 (FBS) Invitrogen, Carlsbad, CA)、0.05mM 2- 巯基乙醇 (Sigma, St.Louis MO) (分析培养基)、以及 15ng/ml 人类 M-CSF。将 M-NSF-60 细胞分开至  $5 \times 10^4$  供次日使用或至  $2.5 \times 10^4$  以供两日内使用。用于分析前,细胞以 RPMI-1640 冲洗三次,计数并使用分析培养基调整体积以产生  $2 \times 10^5$  细胞 /ml。所有条件皆一式三份地于 96- 孔经处理的组织培养板 (Corning, Corning, NY) 中进行。于各孔中加入  $50 \mu\text{l}$  的经清洗细胞、体积  $25 \mu\text{l}$  的 100pM 或 1000pM M-CSF 以及存在于醋酸盐缓冲液 (140mM 氯化钠、20mM 醋酸钠及 0.2mg/ml 聚山梨醇酯 80, pH 5.5) 中,体积  $25 \mu\text{l}$  的各种浓度的受试或对照抗体,使最终体积为  $100 \mu\text{l}$ 。单独测试本发明抗体及与人类 M-CFS 一起进行。平板于  $37^\circ\text{C}$  的 5%  $\text{CO}_2$  中培养 24 小时。

[0320] 于 24 小时后,每孔添加  $10 \mu\text{l}$  的  $0.5 \mu\text{Ci}$   $^3\text{H}$ - 胸苷 (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) 并与细胞脉动 3 小时。为检测掺入的胸苷含量,将细胞采集至预先润湿的单滤 (unifilter) GF/C 滤板 Packard, Meriden, CT) 再以水冲洗 10 次。让平板干燥过夜。将底盖加至滤板上。然后,于每个孔中添加  $45 \mu\text{l}$  的 Microscint 20 (Packard, Meriden, CT)。加上顶盖后,将平板置于液态闪烁计数器 (Trilux microbeta counter) (Wallac, Norton, OH) 中进行计数。

[0321] 这些实验显示本发明的抗 M-CSF 抗体可抑制对 M-CSF 响应的小鼠单核细胞的细胞增殖。另外,通过使用不同浓度抗体,测定出抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3 及 9.7.2 抑制小鼠单核细胞细胞增殖的  $\text{IC}_{50}$  (细胞增殖试验,表 3a 及表 3b)。

[0322] 表 3a

[0323]

| 抗体                                               | 252                  | 88                   | 100                  | 3.8.3               | 2.7.3                | 1.120.1              |
|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| M-CSF小鼠单核细胞<br>细胞增殖试验 [ $\text{IC}_{50}$ ,<br>M] | 1.86 x<br>$10^{-10}$ | 2.31 x<br>$10^{-10}$ | 7.44 x<br>$10^{-10}$ | 7.3x<br>$10^{-11}$  | 1.96 x<br>$10^{-10}$ | 1.99x<br>$10^{-10}$  |
| 人类全血单核细胞<br>活化试验 [ $\text{IC}_{50}$ , M]         | 8.67 x<br>$10^{-10}$ | 5.80 x<br>$10^{-10}$ | 1.53x<br>$10^{-10}$  | 8.6 x<br>$10^{-11}$ | 7.15 x<br>$10^{-10}$ | 8.85 x<br>$10^{-10}$ |
| 受体结合抑制分析<br>[ $\text{IC}_{50}$ , M]              | 7.47 x<br>$10^{-10}$ | 4.45 x<br>$10^{-10}$ | 1.252x<br>$10^{-9}$  | 7.0 x<br>$10^{-11}$ | 3.08 x<br>$10^{-10}$ | 1.57 x<br>$10^{-10}$ |

[0324] 表 3b

[0325]

| 抗体                                       | 9.14.4I                     | 8.10.3F                     | 9.7.2IF                     | 9.14.4                      | 8.10.3                      | 9.7.2                       |
|------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| M-CSF小鼠单核细胞细胞增殖试验 [IC <sub>50</sub> , M] | 2.02 x<br>10 <sup>-10</sup> | 4.13 x<br>10 <sup>-10</sup> | 7.37 x<br>10 <sup>-10</sup> | 2.02 x<br>10 <sup>-10</sup> | 4.13 x<br>10 <sup>-10</sup> | 7.37 x<br>10 <sup>-10</sup> |
| 人类全血单核细胞活化试验 [IC <sub>50</sub> , M]      | 2.49 x<br>10 <sup>-10</sup> | 4.46 x<br>10 <sup>-10</sup> | 1.125x<br>10 <sup>-9</sup>  | 6.48 x<br>10 <sup>-10</sup> | 2.8 x<br>10 <sup>-10</sup>  | 1.98 x<br>10 <sup>-10</sup> |
| 受体结合抑制试验 [IC <sub>50</sub> , M]          | 2.97 x<br>10 <sup>-10</sup> | 9.8 x<br>10 <sup>-11</sup>  | 5.29 x<br>10 <sup>-10</sup> | 4.1 x<br>10 <sup>-11</sup>  | 1.5 x<br>10 <sup>-9</sup>   | 6 x<br>10 <sup>-12</sup>    |

## [0326] 实施例 IV

## [0327] 人类全血单核细胞活化试验

[0328] 在抗 M-CSF 抗体存在的情况下进行体外分析, 测量 M-CSF 依赖性单核细胞形状变化以测定抗 M-CSF 抗体可否抑制全血中单核细胞活化及其对单核细胞形状变化的抑制程度。

[0329] 于 96 孔组织培养板的单个孔中, 混合 6  $\mu$ l 的 1.7nM 抗 M-CSF 及 94  $\mu$ l 的人类全血, 使最终浓度成为 102pM 抗 M-CSF 抗体。该培养板于 CO<sub>2</sub> 组织培养培养箱中于 37°C 培养。然后, 将平板由培养箱中移出。于各孔中加入 100  $\mu$ l 的固定液 (含 0.5% 福尔马林的磷酸盐缓冲盐水 (不含 MgCl<sub>2</sub> 或 CaCl<sub>2</sub>)), 将平板于室温下培育 10 分钟。将来自各孔的 180  $\mu$ l 各样本与 1ml 的红血球裂解缓冲液混合。将试管震荡 2 秒。接着将样本于 37°C 的摇动水浴中培养 5 分钟以溶解红细胞, 但让单核细胞维持完整。紧接着此培育后, 于荧光-活化细胞扫描 (FACS) 机 (BD Beckman FACS) 判读样本并使用 FACS Station 软件 3.4 版进行数据分析。

[0330] 这些实验显示, 相较于对照样本, 本发明抗 M-CSF 抗体可抑制单核细胞形状改变。使用单核细胞形状变化分析可测定抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3 及 9.7.2 的 IC<sub>50</sub> (人类全血单核细胞活化作用, 表 3a 及表 3b)。

## [0331] 实施例 V

## [0332] c-fms 受体结合抑制分析

[0333] 进行体外分析测量在抗 M-CSF 抗体存在的情况下与 c-fms 受体结合的 M-CSF 以测定抗 M-CSF 抗体是否可抑制 M-CSF 与 c-fms 受体结合及其抑制程度。

[0334] 冲洗以人类 c-fms 转染的 NIH-3T3 细胞或 M-NSF-60 细胞, 该细胞是维持于不含镁或钙的 Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水中。将 NIH-3T3 细胞由 5mM 乙二胺四乙酸 (EDTA), pH 7.4 从组织培养板中移出。将 NIH-3T3 细胞放回组织培养板中 1-2 分钟并轻敲烧瓶以松脱细胞。再将 NIH-3T3 细胞及 M-NSF-60 细胞移至 50ml 试管中并以反应缓冲液 (1xRPMI (不含碳酸氢钠), 含 50mM N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸 (HEPES), pH 7.4) 冲洗二次。然后, 将 NIH-3T3 细胞再悬浮于反应缓冲液中, 最终浓度为 1.5x10<sup>5</sup> 细胞/ml。将 M-NSF-60 细胞再悬浮于反应缓冲液中, 最终浓度为 2.5x10<sup>6</sup> 细胞/ml。

[0335] 进行分析时, 于结合试管中混合 9  $\mu$ l 的无菌 0.4M 蔗糖溶液、100  $\mu$ l 的

$^{125}\text{I}$ -M-CSF (Amersham, IMQ7228v), 最终浓度为 200pM 的含 50mMHEPES 的 RPMI-1640 (pH 7.4)、0.2% 牛血清白蛋白及 100  $\mu\text{l}$  最终浓度为 200nM 的未标记 M-CSF。随后于每个试管中加入 50  $\mu\text{l}$  的浓度渐增的受试抗体。为测定抗体的非特异性结合, 采用加入 200nM M-CSF 的样本。而对照组试管并未添加抗体。然后于每管内加入 15,000 个 NIH-3T3 细胞或 250,000 个 M-NSF-60 细胞。所有试管皆于室温中温育 3 小时并再以 10,000rpm 离心 2 分钟。将包含细胞沉淀的试管的尖端截出并使用 Packard Cobra II Gamma counter 测定与细胞结合的 M-CSF 的量。由总结合减去非-特异性结合可测定特异性结合。所有分析是一式二份地进行。结合数据使用计算机程序 Graph Pad Prism 2.01 进行分析。

[0336] 这些实验显示与对照样本比较, 本发明抗 M-CSF 抗体可抑制 M-CSF 与 c-fms 受体结合。此外, 通过使用不同浓度抗体, 测定出下列各抗体抑制受体结合的  $\text{IC}_{50}$ : 抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3、1.120.1、9.14.4I、8.10.3F、9.7.2IF、9.14.4、8.10.3 及 9.7.2 (受体结合抑制试验, 表 3a 及表 3b)。

[0337] 实施例 VI

[0338] 由 BIACORE™ 测定抗 -M-CSF 单克隆抗体的亲和力常数 ( $K_D$ )

[0339] 纯化的抗体的亲和力测量是使用 BIACORE™3000 仪器, 依照厂商建议步骤、由表面胞质共振来进行。

[0340] 对抗体 3.8.3、2.7.3 及 1.120.1 而言, 该实验是利用 BIACORE™3000 仪器, 于 25°C、在包含 0.0005% 吐温 (Tween)-20 的 Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水中进行。由沉降速度实验或使用得自氨基酸序列的理论消光系数于 280nm 测量样本波长可获知蛋白质浓度。以实验测量抗体与固定抗原的结合时, M-CSF 可通过标准直接胺结合方法固定于 B1 芯片上。准备 3.8.3、2.7.3 及 1.120.1 的 0.69  $\mu\text{M}$  抗体样本。将这些样本以 3 倍率连续稀释成为 8.5nM 或 2.8nM, 约为 100 倍的浓度范围。对各浓度而言, 样本以一式两份注射 4 分钟, 流速为 5  $\mu\text{l}/\text{min}$ 。监测解离 2000 秒。使用 BIACORE™ Biaevaluation 软件将数据全面拟合 (fit globally) 成为一简单 1 : 1 结合模式。在所有情况中, 本方法用来获得  $k_{\text{off}}$  值且发现此数据组非常相符于得自全面拟合的结合及解离数据。

[0341] 对抗体 252、88 及 100 而言, 该实验是于 BIACORE™3000 仪器, 于 25°C、在 HBS-EP 缓冲液 (0.01M HEPES、pH 7.4、0.15M NaCl、3mM EDTA、0.005% 表面活性剂 P20) 中进行。为实验测量抗体与固定抗原的结合, M-CSF 可通过标准直接胺结合方法固定于 CM5 Research Grade Sensor 芯片上。所准备的抗体 252 和 100 样本为 12.5nM、抗体 88 样本为 25.0nM。将这些样本以二倍率连续稀释至 0.78nM, 约成为 15-30 倍浓度范围。将各浓度的样本一式二份地以随机顺序注射 3 分钟, 流速为 30  $\mu\text{l}/\text{min}$ 。监测解离 300 秒。使用 BIACORE™ Biaevaluation 软件将数据进行全面拟合成为简单 1 : 1 结合模式。在所有情况中, 本方法用来获得  $k_{\text{off}}$  值且发现此数据组非常相符于得自全面拟合结合及解离数据。

[0342] 表 4 显示抗体 252、88、100、3.8.3、2.7.3 及 1.120.1 的结果。

[0343] 表 4

[0344]

|                              | 252                    | 88                    | 100                   | 3.8.3                 | 2.7.3                | 1.120.1              |
|------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| $K_D(\text{M})$              | $1.33 \times 10^{-11}$ | $1.33 \times 10^{-9}$ | $2.0 \times 10^{-11}$ | $4.0 \times 10^{-10}$ | $4.7 \times 10^{-9}$ | $5.4 \times 10^{-9}$ |
| $K_{\text{off}}(1/\text{s})$ | $1.03 \times 10^{-6}$  | $7.3 \times 10^{-5}$  | $1.7 \times 10^{-5}$  |                       |                      |                      |

[0345] 实施例 VII

[0346] 由 8.10.3 杂交瘤细胞制备 8.10.3 抗体

[0347] 抗体 8.10.3 于 3L 射流旋转器 (sparged spinners) 制备。3L 射流旋转烧瓶为一种玻璃器皿,其使用以磁性平台所控制的推动器来混合培养物。将旋转器连接至气体管线以供给 5% CO<sub>2</sub>及空气。首先将 8.10.3 杂交瘤细胞融解在 T-25 细胞培养瓶中。细胞逐渐扩增直到有足量细胞可供植入射流旋转器中。

[0348] 以 8.10.3 杂交瘤细胞接种于二个 3L 的射流旋转烧瓶内,培养基为杂交瘤无血清培养基,两个射流烧瓶的其它细节见表 5。所显示 Ultra Low IgG 血清 (Gibco cat#16250-078)、L- 谷氨酰胺 (JRH Biosciences cat#59202-500M)、非 - 必须氨基酸 (Gibco cat#11140-050)、蛋白胨 (Difco cat#211693)、葡萄糖 (由 JT Baker 自制储备物 cat#1920-07) 及抗 - 起泡 C (Sigma cat.#A-8011) 的浓度为其于培养基的最终浓度。平衡各反应器体积使用杂交瘤无血清培养基。

[0349] 表 5. 于两个 3L 射流旋转器中培育杂交瘤 8.10.3 的条件。

[0350]

| 条件                                       | 旋转器 1   | 旋转器 2   |
|------------------------------------------|---------|---------|
| 接种密度 (1x10 <sup>5</sup> 细胞/ml)           | 0.16ml  | 0.16ml  |
| 杂交瘤无血清培养基 (Gibco cat#12045-076)          | 平衡      | 平衡      |
| Ultra Low IgG 血清 (Gibco cat#16250-078)   | 5%      | 5%      |
| L- 谷氨酰胺 (IRH Biosciences cat#59202-500M) | 8mmol/L | 8mmol/L |
| 非 - 必须氨基酸 (Gibco cat#11140-050)          | 1%      | 1%      |
| 蛋白胨 (Difco cat#211693)                   | 1g/L    | 1g/L    |
| 2M 葡萄糖 (由 JT Baker 自制材料 cat#1920-07)     | 8g/L    | 8g/L    |
| 抗 - 起疱 C (Sigma cat.#A-8011)             | 1ml/L   | 1ml/L   |

[0351] 让培养物生长 15 天,当生存力低于 20 % 时进行收集。生存力可通过台盼蓝 (trypan blue) 排除法以自动化细胞计数器 (Cedex, Innovatis) 测定。采集可由离心及随后的过滤完成。于 7000 rpm 离心 15 分钟后可获得澄清的上清液并随后以无菌 0.22  $\mu$ m 4" OpticapMillipore 滤膜 (cat#KVSC04HB3) 过滤至 10L 无菌 TC-Tech 袋 (cat#P/N12420 Bag Style CC-10-112420)。滤液随后于下列实施例中进行纯化。

[0352] 实施例 VIII

[0353] 抗 M-CSF 抗体的纯化

[0354] 首先如下预备蛋白质 A 柱 (Amersham Pharmacia),以 3 柱体积的 8M 尿素洗涤,再以 20mM Tris(pH 8) 平衡洗涤。来自实施例 VII 的最终滤出液与 2% v/v 的 1M Tris pH 8.3 及 0.02% 的  $\text{NaN}_3$  混合,然后通过重力-滴落方式装入蛋白质 A 柱。装填完成后,以 5 柱体积的 20mM Tris(pH 8) 洗树脂,接着以 5 柱体积的洗脱缓冲液 (0.1M 甘氨酸 pH 3.0) 冲洗。注意任何沉淀物,接着掺入 10% v/v 的 1M Tris pH 8.3 以洗脱抗体。被洗脱的蛋白质接着以 100 倍的洗脱物体积量的透析缓冲液 (140mM NaCl/20mM 醋酸钠 pH 5.5) 进行透析洗脱物。于透析后,该抗体以 0.22  $\mu$ m 滤膜进行无菌过滤并贮存直到进一步应用。

[0355] 实施例 IX

[0356] 猴子处理及单核细胞计数

[0357] 每剂量组采用一只雄性与一只雌性 cynomolgus 猴,于约 5 分钟的时间以静脉注射给予载体或抗体 8.10.3 (如实施例 VII 及 VIII 中所述制备),剂量分别为 0、0.1、1 或 5mg/kg,体积为 3.79mL/kg。于给药后 24 及 72 小时及每周 (共 3 周) 采集供临床实验分析的血液样本。单核细胞计数是使用 Abbott Diagnostics Inc. Cell Dyn 系统 (Abbott Park, Illinois) 通过光散射测定。

[0358] 观察到所有剂量中单核细胞总数 (图 1A 及 1B) 的剂量-相关性减少 ( $\sim 25\%$  至  $85\%$ )。于第 2 周时 0.1 及 1mg/kg 的单核细胞计数似乎回升至接近对照组,而 5mg/kg 的单核细胞计数于第 3 周时仍减少。

[0359] CD14+CD16+ 单核细胞亚型分析

[0360] 将灵长类全血抽入含有肝素钠的 Vacutainer 管中。将 0.2ml 的各血液样本加入含 10ml 红血球裂解缓冲液 (Sigma) 的 15ml 圆锥形聚丙烯离心试管中,并于 37°C 水浴中温育 15 分钟。接着将该管于 Sorvall RT7 离心机以 1,200rpm 离心 5 分钟。吸出上清液,将沉淀再悬浮于 10ml 的 4°C FACS 缓冲溶液中 (Hanks' 平衡盐溶液 /2% FBS/0.02% 叠氮化钠),并将管再次以 1,200rpm 离心 5 分钟。吸出上清液并将沉淀再悬浮于由下列各物所组成的抗体混合物中:80  $\mu$ l 4°C FACS 缓冲液、10  $\mu$ l FITC 缀合的抗人类 CD14 单克隆抗体 (BD Biosciences, San Diego, CA)、0.5  $\mu$ l Cy5-PE- 缀合的抗人类 CD16 单克隆抗体 (BD Biosciences, San Diego, CA) 及 10  $\mu$ l PE 缀合的抗人类 CD89 单克隆抗体 (BD Biosciences, San Diego, CA)。细胞悬浮液于冰上温育 20 分钟,之后加入 4°C 的 10ml FACS 缓冲液并将细胞如前述方式离心。吸出上清液,并将细胞沉淀再悬浮于 400  $\mu$ l FACS 缓冲溶液中并于 FACSCaliber 流式细胞分析仪 (BD Biosciences, San Jose, CA) 分析细胞。每样本收集 30,000 个细胞的数据。

[0361] 通过前角 (forward angle) 光散射及直角 (orthogonal) 光散射组合来鉴别单核细胞群。进一步分析单核细胞门控 (gate) 细胞的 CD14 及 CD16 表达。可观察到二种明显

不同的单核细胞群,一种可表达高水平的 CD14 及很少或无 CD16 表达 (CD14++CD16-),而另一种可表达较低水平的 CD14 及高水平的 CD16 (CD14+CD16+),类似前述的人类外周血中的二种单核细胞亚型 (Ziegler-Heitbrock H.W., Immunology Today 17:424-428(1996))。对受测的各灵长类而言,于以 8.10.3 注射后第 1、3、7、14 及 21 天各次抽血后进行测定 CD14+CD16+ 亚型中的单核细胞百分比。

[0362] 一般来说,以 8.10.3 处理可导致 CD14+CD16+ 单核细胞百分比下降 (请见图 2A 及 2B)。未接受 8.10.3 抗体的猴子显示相对稳定的 CD14+CD16+ 单核细胞水平。CD14+CD16+ 单核细胞被称为“前炎症性”,因其可产生较高水平的 TNF- $\alpha$  及其它炎症性细胞因子 (Frankenberger, M.T. 等人, Blood 87:373-377(1996))。亦有报导显示单核细胞由常见的 CD14++CD16- 表型分化为前炎症性表型是取决于 M-CSF (Saleh M.N. 等人, Blood 85:2910-2917(1995))。

[0363] 实施例 X

[0364] 猴子处理及单核细胞计数

[0365] 每剂量组三只雄 cynomolgus 猴于约 5 分钟的时间内以静脉内给予载体 (20mM 醋酸钠, pH 5.5, 140mM NaCl)、纯化抗体 8.10.3F 或纯化抗体 9.14.4I, 其剂量为 0.1 或 5mg/kg, 体积为 3.79mL/kg。猴子年龄为 4 至 9 岁而体重为 6 至 10kg。于 2、4、8、15、23 及 29 日采集供临床实验分析的血液样本。单核细胞计数使用 Abbott Diagnostics Inc. Cell Dyn 系统 (Abbott Park, Illinois) 通过光散射测定。

[0366] 观察到与测试前的单核细胞水平 (图 3A 及 3B) 相比,在抗体 8.10.3F 及抗体 9.14.4I 所有剂量 (请见如图 3A 及 3B 中的第 4、8、15 及 23 日) 的总单核细胞百分比改变皆减少。

[0367] 所有于本说明书所引用的公开及专利公开是以引用的方式并入本文中,其方式犹如各单独公开或专利公开是特别且单独指明以引用的方式并入本文中。为供清楚了解的目的,前述本发明通过说明及实施例的方式进行了一定程度的描述,但对熟谙本领域的一般技术人员而言,很明显的可按照本发明的指导而做出某些改变及修饰而不偏离所附申请权利要求的精神或范围。

[0368] 序列

[0369] 关键词:

[0370] 信号肽:下划线小写

[0371] CDRs 1,2,3:下划线大写

[0372] 可变区:大写

[0373] 恒定区:小写

[0374] 与种系相比的突变用黑体

[0375] SEQ ID NO:1

[0376] 252 重链 [  $\gamma$  链 ] 核苷酸序列

[0377] atggagttggggctgtgctggattttccttggttgcattataaaaagggtgtccagtg**CAGGTGCAGCT**  
GGTG

[0378] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCC

[0379] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCC

[0380] GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAGTGGA  
[0381] GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCAT  
[0382] CTCCAGGGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT  
[0383] GAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGCCCTGGGTGG  
[0384] GATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTtcca  
[0385] ccaagggeccatecgttcttccccctggcgccctgctctagaagcacctccgagagcacagcgccctgg  
gctgcctg  
[0386] gtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggtgcac  
accttccc  
[0387] agctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcgg  
caccagac  
[0388] ctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttg  
tgtcgagt  
[0389] gcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtccttcttccccccaaaacccaaggaca  
ccctcatga  
[0390] tctcccgaccctgagggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacccccgaggtccagttca  
actggtac  
[0391] gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgt  
gtggtca  
[0392] gcgtcctcacggttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaag  
gcctccca  
[0393] gcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccc  
ccatccc  
[0394] gggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcg  
ccgtgga  
[0395] gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctc  
cttcttcc  
[0396] tctacagcaagctcacggtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc  
atgaggct  
[0397] ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
[0398] SEQ ID NO :2  
[0399] 252 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列  
[0400] melglcwiflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIR  
[0401] QAPGKGLEWISYISGSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE  
[0402] DTAVYHCARALGGMDVWGQGTITVTVSSAstkgpsvfp lapcsr stsestaal gclvkdyfp  
[0403] epvtvswns gal tsgvhtfpavlqssglyslssvtpvssnfgtqytycnvdhkpsntkvdk tver kcc  
vecppcp  
[0404] appvagpsvflfpkp kdtl misrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstf  
rvvsv

- [0405] ltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepqvylppsreemtknqvsltclvkgyfyp  
sdiave
- [0406] wesngqpennykttpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalnhnhytqkslspsgk
- [0407] SEQ ID NO :3
- [0408] 252 轻链 [κ 链] 核苷酸序列
- [0409] atgagggctccctgctcaggctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtGACATCCA  
GAT
- [0410] GACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC
- [0411] ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCGGCTTTTAA ATTGGTATC
- [0412] AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACATCCA
- [0413] GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATTCAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGA
- [0414] CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCAAC
- [0415] TTATTACTGTCAACAGAGTTACAGTGTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGG
- [0416] ACCAAAGTGGATATCAAACGAactgtggetgcaccatctgtcttcatcttccccgccatctgatgagc
- [0417] agttgaaatctggaactgctagcgttgtgtgcctgctgaataacttctatccagagaggccaaagtac  
agtgaaggt
- [0418] ggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccta  
cagcctc
- [0419] agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacaaaagtctacgcctgcgaagtcacccat  
cagggcc
- [0420] tgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
- [0421] SEQ ID NO :4
- [0422] 252 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0423] mrvpaqllgllllwlrgrarcDIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISGFLNWFYQQK
- [0424] PGKAPKLLIYATSSLQSGVPFRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQS
- [0425] YSVPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvelnnfybreakvqwkvdnalqsgns
- [0426] qesvteqdkdstyslsstltlslkadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0427] SEQ ID NO :5
- [0428] 88 重链 [γ 链] 核苷酸序列
- [0429] atggaatttgggctgtgctgggttttccttgttggctattttagaaggtgtccagtgtGAGGTGCAGCT  
GGTG
- [0430] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC
- [0431] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCC
- [0432] GCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA
- [0433] GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC
- [0434] ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGCTCACTGTATCTGCAAATGAACAGC
- [0435] CTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCTCCGGGTATAGCA
- [0436] GCAGCTGGTAGGGCCTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCC
- [0437] TCAGCTtccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctctagaagcacctccgagagcaca

gcggc

[0438] cctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactcaggcgctctgac  
cagcggcg

[0439] tgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgcctt  
ccagcaacttc

[0440] ggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgag  
cgcaaat

[0441] gttgtgtcgagtgccaccgtgccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttcttcttccccccaa  
aacccaagg

[0442] acacctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccccg  
aggtcca

[0443] gttcaactggttacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttca  
acagcacg

[0444] ttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaag  
gtctccaac

[0445] aaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtg  
tacacc

[0446] ctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctac  
cccagcg

[0447] acatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaaactacaagaccacacctcccatgctgg  
actccg

[0448] acggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttct  
catgctccg

[0449] tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

[0450] SEQ ID NO :6

[0451] 88 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列

[0452] mefglcwvflvailcgvqcEVQLVES

[0453] GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWV

[0454] RQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSL

[0455] RAEDTAVYYCAPGIAAAGRAYWGQGLVTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgl

[0456] vkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvtpssnfgtqytycnvdhkpsntkvdk  
verkccv

[0457] ecppcpappvagpsvflfpkpkdltmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree  
qfns

[0458] SEQ ID NO :7

[0459] 88 轻链 [  $\kappa$  链 ] 核苷酸序列

[0460] atgagggtccctgctcagctcctggggctcctggctactctggtccgaggtgccagatgtGACATCCA  
GAT

[0461] GACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACAGAGTCACC

- [0462] ATCACTTGCCGGCCAAGTCAGGACATTAGCAGTTATTTAAATTTGGTATC
- [0463] AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCA
- [0464] GTTTGCAAAGTGGGGTCCCATTAAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGA
- [0465] CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGAAC
- [0466] TTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCATTCACTTTCGGCCCTGGG
- [0467] ACCAAAGTGGATATCAAACGAactgtggetgcaccatctgttcttcatcttccccgccatctgatgagc
- [0468] agttgaaatctggaactgctagcgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtac  
agtggaaggt
- [0469] ggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcaccta  
cagcctc
- [0470] agcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccat  
cagggcc
- [0471] tgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
- [0472] SEQ ID NO :8
- [0473] 88 轻链 [ κ 链 ] 蛋白质序列
- [0474] mrtpaqllglillwlrgrarcDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRPSQDISSYLNWYQQK
- [0475] PGKAPKLLIYAASSLQSGVPLRFSGSGGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQS
- [0476] YSTPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvelnnfybreakvqwkvdnalqsgns
- [0477] qesvteqdskdstyslsstltlslkadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0478] SEQ ID NO :9
- [0479] 100 重链 [ γ 链 ] 核苷酸序列
- [0480] atggagtttgggctccgctggatttttcttgtggctattttaaaagggtgtccagtgtGAGGTGCAGCTG  
TTG
- [0481] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC
- [0482] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCC
- [0483] GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCAGCTATTAGTGGTC
- [0484] GTGGTGGTAGGACATACTTCGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA
- [0485] TCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCC
- [0486] TGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTTCTGTGCGGTAGAAGGCTATA
- [0487] GTGGGCGCTACGGATTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTAGTCAC
- [0488] CGTCTCCTCAGCCtccaccaagggeccatcggtcttccccctggcgccctgctctagaagcacctccg  
ag
- [0489] agcacagcgccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactca  
ggcgctct
- [0490] gaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggt  
gaccgtgcc
- [0491] ctccagcaacttcggcaccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtgga  
caagaca
- [0492] gttgagcgcaaagtgtgtgtcgagtgccaccgtgccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttctt

ctcttccccc

[0493] caaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagcc  
acgaaga

[0494] ccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacggga  
ggagca

[0495] gttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaagga  
gtacaagtg

[0496] caaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccg  
agaacc

[0497] acaggtgtacaccctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggt  
caaaggc

[0498] ttctaccccagcgcacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccaca  
cctccca

[0499] tgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg  
ggaacgtc

[0500] ttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacagcagaagagcctctccctgtctccg  
ggtaaa

[0501] SEQ ID NO :10

[0502] 100 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列

[0503] mefglrwiflvailkgvqcEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR

[0504] QAPGKGLEWVSAISGRGGRTYFADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA

[0505] EDTAVYFCAVEGYSGRYGFFDYWGQGLVTVSSAstkgpsvfplapcsrstsestaal

[0506] gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntkv  
dktverkc

[0507] cvecppcpappvagpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr  
eeqf

[0508] nstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgpprepqvytlppsreemtknqvs  
tclvkgef

[0509] ypsdiavewesngqpennykttpmlsdsgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksl  
slspg

[0510] k

[0511] SEQ ID NO :11

[0512] 100 轻链 [  $\kappa$  链 ] 核苷酸序列

[0513] atggaagccccagctcagcttctcttctcctcctgctactctggtctccagataccactgggaGAAATAGT  
GATG

[0514] ACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAAGAGCCACC

[0515] CTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACC

[0516] AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAC

[0517] CAGGGCCAGTGGTATCCAGACAGGATCAGTGGCAGTGGGTCTGGAAC

- [0518] AGAGTTCACTCTCATCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTT
- [0519] TATTACTGTCAGCAGTCTAATAACTGGCCATTCACTTTCGGCCCTGGGA
- [0520] CCAAAGTGGATATCAAACGAactgtggctgcaccatctgtcttcatcttccccgccatctgatgagca
- [0521] gttgaaatctggaactgctagcgttggtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtaca  
gtggaaggtg
- [0522] gataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctac  
agcctca
- [0523] gcagcaccctgacgtgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccatc  
agggcct
- [0524] gagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
- [0525] SEQ ID NO :12
- [0526] 100 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0527] meapaql1fl1111wlpdttgEIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQ
- [0528] KPGQAPRLLIY<sub>GASTRAS</sub>GIPDRISGSGSGTEFTLIISLQSEDFAVYYC<sub>QQS</sub>
- [0529] <sub>NNWFFT</sub>FGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnalqsgn
- [0530] sqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0531] SEQ ID NO :14
- [0532] 3.83 重链 [γ 链] 蛋白质序列
- [0533] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [0534] RQAPGKGLEWFSYI<sub>SSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNSLRA</sub>
- [0535] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGLVTVSSAstkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdyfpe
- [0536] pvtvswngaltsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntkvdktkverkcce  
ecppcpa
- [0537] ppvagpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevfqnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfr  
vvsvlt
- [0538] vvhqdw1ngkeykckvsnkg1papiektisktkgqprepvytlppsreemtknqvsltclvkgyfyps  
iavew
- [0539] esngqpennykttppmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqksls1spgk
- [0540] SEQ ID NO :16
- [0541] 3.8.3 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0542] mdmrtpaql1gl1111wfpgrsrcDIQMTQSPSSVSASVGDRTISCR ASQDISGWLAWY
- [0543] QQKPGKAPKLLISATSSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
- [0544] QQTNSFPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnalq
- [0545] sgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0546] SEQ ID NO :18
- [0547] 2.7.3 重链 [γ 链] 蛋白质序列
- [0548] mefglswvflvallrgcqcQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV
- [0549] RQAPGKGLEWVAFIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL
- [0550] RAEDTAVYYCARGYRVYFDYWGQGLVTVSSAstkgpsvflapcsrstsestaalgcl

- [0551] vkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkr  
veskygp
- [0552] pcpscrapeflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre  
eqfns
- [0553] tyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppsqeemtknqvsltc  
lvkgfy
- [0554] psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrlltdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqksls  
lspgk
- [0555] SEQ ID NO :20
- [0556] 2.7.3 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0557] mdmrvaqallgl111lwfpgsrcDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQDISSWLAWY
- [0558] QRKPGKAPKLQIYAASSLESGVPSRFNGSGSGTDFTLSSISLQPEDFATYYC
- [0559] QQTNSFPLTFGGGTKVEIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnal
- [0560] qsgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0561] SEQ ID NO :22
- [0562] 1.120.1 重链 [γ 链] 蛋白质序列
- [0563] mewtwsflflvaaatgahsQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWV
- [0564] RQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQDRVTMTTDTSTTTAYMELRS
- [0565] LRSDDTAVYYCARRAYGANFFDYWGQTLVTSSAstkgpsvfplapcsrstsestaa
- [0566] lgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntk  
vdkterk
- [0567] ccvecppcpappvagpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkp  
ree
- [0568] qfnstfrvvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsreemtknqv  
sltclvk
- [0569] gfypsdiavewesngqpennykttppmldsdgsfflyskltdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk  
slsls
- [0570] pgk
- [0571] SEQ ID NO :24
- [0572] 1.120.1 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0573] mvlqtqvvisl111lwisgaygDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSILFFSNNKNYL
- [0574] AWYRQKPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSSLQAEDVA
- [0575] VYYCQQYYSSPWTFGQGTKVEIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnfyypreakvq
- [0576] wkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0577] SEQ ID NO :25
- [0578] 9.14.4I 重链 [γ 链] 核苷酸序列
- [0579] atggagtttgggctgagctgggggttttccttgctgctattataaaagggtgtCCAGTGTCCAGGTGCAGC  
TG
- [0580] GTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC

[0581] TCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTATATGAGCTGGA  
[0582] TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTA  
[0583] GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA  
[0584] CCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGCTCACTGTATCTGCAAATGAACA  
[0585] GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCCTAA  
[0586] CTGGGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTtcc  
[0587] accaagggeccatecgtcttccccctggcgccctgctctagaagcacctccgagagcacagcggccctg  
ggctgcct  
[0588] ggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgca  
caccttcc  
[0589] cagctgtctctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgaccgtgcctccagcaacttgc  
gcacccaga  
[0590] cctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaattgtt  
gtgtcgag  
[0591] tgcccacgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttcttcttccccccaaaaccaaggac  
accctcatg  
[0592] atctcccggaccctgaggtcacgtgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttc  
aactggta  
[0593] cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccg  
tgtggtc  
[0594] agcgtctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaa  
ggcctccc  
[0595] agcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcc  
cccatcc  
[0596] cgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctaccccagcgacatc  
gccgtgg  
[0597] agtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctccatgctggactccgacggct  
ccttcttc  
[0598] ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatg  
catgaggc  
[0599] tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
[0600] SEQ ID NO :26  
[0601] 9. 14. 4I 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列  
[0602] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI  
[0603] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA  
[0604] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGLVTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgclvkdyfpe  
[0605] pvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntkvdktkverkcev  
ecppcpa  
[0606] ppvagpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfr

vvsvlt

[0607] vvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektsktkgqprepvytlppsreemtknqvsltlvkgfypsd  
iavew

[0608] esngqpennykttppmlsdsgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalhnhytqkslspsgk

[0609] SEQ ID NO :27

[0610] 9. 14. 4, 9. 14. 4I, 9. 14. 4-Ser 和 9. 14. 4-G1 轻链 [κ 链] 核苷酸序列

[0611] atggacatgaggggtccccgctcagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgTGAC  
ATCC

[0612] AGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTCTGGAGACAGAGT

[0613] CACCATCACTTGCCGGCCAAGTCAGATCATTAGCAGTTTATTAAATTGG

[0614] TATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATGCTGCA

[0615] TCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTG

[0616] GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC

[0617] AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCATTCACTTTCGGCCCT

[0618] GGGACCAAAGTGGATATCAAACGAactgtggetgcaccatctgttcttcatcttccccgccatctga

[0619] tgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaa  
agtacagtga

[0620] aggtggataacgcccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca  
cctaca

[0621] gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtca  
cccatca

[0622] gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0623] SEQ ID NO :28

[0624] 9. 14. 4, 9. 14. 4I, 9. 14. 4-Ser 和 9. 14. 4-G1 轻链 [κ 链] 蛋白质序列

[0625] mdmrtpaqllglillwlrgrarcDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRPSQIISLLNWK

[0626] QKPGKAPKLLIHAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQ

[0627] QSYSTPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqs

[0628] gnsqesvteqskdstyslsstltlskadyekkhvyacevthqglsspvtksfnrgec

[0629] SEQ ID NO :37

[0630] 9. 14. 4 重链 [γ 链] 核苷酸序列

[0631] atggagtttgggctgagctgggttttccctgttgcctattataaaagggtgtCCAGTGTCAGGTGCAGC  
TG

[0632] GTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTC

[0633] TCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTATATGAGCCTGGA

[0634] TCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTTCATACATTAGTA

[0635] GTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA

[0636] CCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACA

[0637] GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCCCTAA

[0638] CTGGGGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTtcc

- [0639] accaagggcccatcctgtcttccccctggcgccctgtcttagaacacctccgagagcacagcggccctg  
ggctgcct
- [0640] ggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgca  
caccttcc
- [0641] cagctgtcttacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgggtgacctgacctccagcagcttgg  
gcacgaaga
- [0642] cctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg  
gtccccca
- [0643] tgcccatcatgccagcacctgagttcctggggggaccatcagttcttctgttccccccaaaaccaag  
gacactctca
- [0644] tgatctcccgaccctgaggtcacgtgcgtgggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagt  
tcaactgg
- [0645] tacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtac  
cgtgtgg
- [0646] tcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaca  
aaggcctc
- [0647] ccgtctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctg  
cccccat
- [0648] cccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctaccccagcgaca  
tcgccgt
- [0649] ggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgg  
ctccttc
- [0650] ttctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctcatgctccgtg  
atgcatgag
- [0651] gctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
- [0652] SEQ ID NO :38
- [0653] 9.14.4 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0654] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDDYYMSWI
- [0655] RQAPGKGLEWVSYYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA
- [0656] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGLVTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgclvkdyfpe
- [0657] pvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskygp  
pcpccpa
- [0658] peflggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnsty  
rvsvsl
- [0659] tvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppsqeemtknqvsltclvkgyfyps  
diave
- [0660] wesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk
- [0661] SEQ ID NO :54
- [0662] 9.14.4C-Ser 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列

- [0663] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCA ASGFTFSDYYMSWI
- [0664] RQAPGKGLEWVS<sub>Y</sub>ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA
- [0665] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGT<sub>L</sub>VTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgclvkdyfpe
- [0666] pvtvswngaltsgvhtfpav<sub>l</sub>qssg<sub>l</sub>yslssvvtvpssslg<sub>t</sub>kytcnvdhkpsntkvdkrveskygp  
pcppcpa
- [0667] peflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsq<sub>e</sub>dpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnsty  
rvsvl
- [0668] tvlhqdwlngkeykckvsnkg<sub>l</sub>pssiektiskakgpprepqv<sub>t</sub>lppsqeemtknqvsl<sub>t</sub>clvkgfyps  
diave
- [0669] wesngqpennyk<sub>t</sub>tpvldsdgsfflysr<sub>l</sub>tvdksrwqegnvfscsvmh<sub>e</sub>alhnhytqkslslspgk
- [0670] SEQ ID NO :56
- [0671] 9. 14. 4C-Ser, 9. 14. 4-CG2 和 9. 14. 4-CG4 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0672] mdmr<sub>v</sub>paql<sub>l</sub>gl<sub>l</sub>lllwlrgarcDIQMTQSPSSLSASVGD<sub>R</sub>VTITCRPSQI<sub>I</sub>SSLLN<sub>W</sub>YQ
- [0673] QKPGK APKLLIYAAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
- [0674] QSYSTPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc<sub>l</sub>lnnfypreakvqkv<sub>d</sub>nalqs
- [0675] gnsqesvteqds<sub>k</sub>dstyslss<sub>t</sub>ltl<sub>s</sub>kadyekhkv<sub>y</sub>acevthqglsspv<sub>t</sub>ksfnrgec
- [0676] SEQ ID NO :74
- [0677] 9. 14. 4-CG2 重链 [γ 链] 蛋白质序列
- [0678] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [0679] RQAPGKGLEWVS<sub>Y</sub>ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA
- [0680] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGT<sub>L</sub>VTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgclvkdyfpe
- [0681] pvtvswngaltsgvhtfpav<sub>l</sub>qssg<sub>l</sub>yslssvvtvpssnfg<sub>t</sub>q<sub>t</sub>tytcnvdhkpsntkvdktver<sub>k</sub>ccv  
ecppcpa
- [0682] ppvagpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsh<sub>e</sub>dpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfr  
vsvlt
- [0683] vvhqdwlngkeykckvsnkg<sub>l</sub>papiektisktkgpprepqv<sub>t</sub>lppsreemtknqvsl<sub>t</sub>clvkgfyps  
iavew
- [0684] esngqpennyk<sub>t</sub>tpmldsdgsfflysk<sub>l</sub>tvdksrwqggnvfscsvmh<sub>e</sub>alhnhytqkslslspgk
- [0685] SEQ ID NO :78
- [0686] 9. 14. 4-CG4 重链 [γ 链] 蛋白质序列
- [0687] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [0688] RQAPGKGLEWVS<sub>Y</sub>ISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA
- [0689] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGT<sub>L</sub>VTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgclvkdyfpe
- [0690] pvtvswngaltsgvhtfpav<sub>l</sub>qssg<sub>l</sub>yslssvvtvpssslg<sub>t</sub>kytcnvdhkpsntkvdkrveskygp  
pcpsc<sub>p</sub>a
- [0691] peflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsq<sub>e</sub>dpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnsty  
rvsvl
- [0692] tvlhqdwlngkeykckvsnkg<sub>l</sub>pssiektiskakgpprepqv<sub>t</sub>lppsqeemtknqvsl<sub>t</sub>clvkgfyps  
diave

- [0693] wesngqpennykttppvldsdgsfflysrlltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsispk
- [0694] SEQIDNO :82
- [0695] 9. 14. 4-Ser 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0696] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [0697] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA
- [0698] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGLVTVSSAstkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdyfpe
- [0699] pvtvswnsгалtsgvhtfpavlaqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskygp  
pcppcpa
- [0700] peflggpsvflfpkpkdltmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnsty  
rvsvsl
- [0701] tvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgpprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfyps  
diave
- [0702] wesngqpennykttppvldsdgsfflysrlltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsispk
- [0703] SEQ ID NO. 101
- [0704] 9. 14. 4G1 重链 [  $\gamma$  链 ] 核苷酸序列
- [0705] atggagtttgggctgagctgggtttccttgctgctattataaaaggtgtccagtgCAGGTGCAGCTGG  
TG
- [0706] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCC
- [0707] TGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTATATGAGCTGGATCC
- [0708] GCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA
- [0709] GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCAT
- [0710] CTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT
- [0711] GAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGCCTAACTGG
- [0712] GGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTtccaccaag
- [0713] ggcccateggtcttccccctggcacccctcctccaagagcacctctgggggcacagcgccctgggctgc  
ctggtcaa
- [0714] ggactacttccccgaaccggtgacgggtgctgtggaactcaggcgccctgaccagcggtgcacacctt  
cccggctg
- [0715] tctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcctccagcagcttgggcaccc  
agacctacat
- [0716] ctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaatcttgtgacaa  
aactcaca
- [0717] catgcccacgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctcttcccccaaaacca  
aggacacc
- [0718] ctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtc  
aagttcaa
- [0719] ctggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcac  
gtaccg
- [0720] tgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctc

caacaaag

[0721] ccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca  
ccctgcc

[0722] cccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaggtttctatcccag  
cgacatcg

[0723] ccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcgg  
acggct

[0724] cctttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgct  
ccgtgatgc

[0725] atgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaataag

[0726] SEQ ID NO 102

[0727] 9.14.4G1 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列

[0728] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI

[0729] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA

[0730] EDTAVYYCARGLTGDYWGQGLVTVSSAstkgpsvflapsskstsggtaalgclvkdyfp

[0731] epvtvswnsgaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepksc  
dkthtcpp

[0732] cpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqyn  
styrv

[0733] vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrdeltnqvsltclvkg  
fypsdi

[0734] vewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslspsgk

[0735] SEQ ID NO :29

[0736] 8.10.3 和 8.10.3F 重链 [  $\gamma$  链 ] 核苷酸序列

[0737] atggagtgggggctgtgctgggttttccttgttgcatttttagaaggtgtccagtgtGAGGTGCAGCTG  
GTG

[0738] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC

[0739] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTTTAGTATGACCTGGGTCC

[0740] GCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA

[0741] GAAGTAGTACCATATCCTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCA

[0742] TCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAATGAACAGCC

[0743] TGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCTCTTCT

[0744] AGCGGGAGCTACCTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAC

[0745] CGTCTCCTCAGCCtccaccaagggeccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctcgg  
ag

[0746] agcacageggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactca  
ggcgctct

[0747] gaccageggcggtgcacaccttcccagctgtcctacagtctcaggactctactccctcagcagcgtggt  
gaccgtgcc

- [0748] ctccagcaacttcggcaccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtgga  
caagaca
- [0749] gttgagcgcaaattgttgtgtcgagtgccaccgtgccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttctt  
ctcttccccc
- [0750] caaaaccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagcc  
acgaaga
- [0751] ccccgagggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaagccacggga  
ggagca
- [0752] gtcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggag  
tacaagtg
- [0753] caaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccg  
agaacc
- [0754] acaggtgtacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggt  
caaaggc
- [0755] ttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccaca  
cctccca
- [0756] tgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagg  
ggaacgtc
- [0757] ttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg  
ggtaaa
- [0758] SEQ ID NO :30
- [0759] 8. 10. 3 和 8. 10. 3F 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0760] melglcwvflvailcgvqcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWV
- [0761] RQAPGKGLEWVSYSISSRSSTISYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRD
- [0762] EDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLVTVSSAstkgpsvfplapcsrstssestaalg
- [0763] clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntkvd  
ktverkcc
- [0764] vecppcpappvagpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre  
eqfn
- [0765] stfrvsvlttvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepvytlppsreemtknqvslt  
clvkgfy
- [0766] psdiavewesngqpennykttpmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls  
lspgk
- [0767] SEQ ID NO :31
- [0768] 8. 10. 3FG1 和 8. 10. 3F 轻链 [  $\kappa$  链 ] 核苷酸序列
- [0769] atggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctggtcctccagataccaccggaGAATTTGTG  
TTG
- [0770] ACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCC
- [0771] TCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGTTACTTAGCCTGGTA

- [0772] CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC
- [0773] AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGG
- [0774] ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAG
- [0775] TGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGG
- [0776] GACCAAGGTGGAGATCAAACGAactgtggetgcaccatctgttcttcatcttccccgccatctgatga
- [0777] gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt  
acagtgaag
- [0778] gtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc  
tacagcc
- [0779] tcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccc  
atcaggg
- [0780] cctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
- [0781] SEQ ID NO :32
- [0782] 8. 10. 3FG1 和 8. 10. 3F 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0783] metpaql1fl111lwlpdttgEFVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQ
- [0784] KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ
- [0785] YGSSPLT
- [0786] FGGGTKEIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvelnnfybreakvqwkvdnalqsg
- [0787] nsqesvteqdsdstyslsstltlslkadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0788] SEQ ID NO :43
- [0789] 8. 10. 3 和 8. 10. 3-Ser 轻链 [κ 链] 核苷酸序列
- [0790] atggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctggctcccagataccaccggaGAATTTGTG  
TTG
- [0791] ACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGG GGAAAGAGCCACCC
- [0792] TCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGTACTTAGCCTGGTA
- [0793] CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCC
- [0794] AGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCA GTGGCAGTGGGTCTGGG
- [0795] ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGTAG
- [0796] TGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCTCACTTTCGGCGGAGG
- [0797] GACCAAGGTGGAGATCAAACGAactgtggetgcaccatctgttcttcatcttccccgccatctgatga
- [0798] gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagt  
acagtgaag
- [0799] gtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacc  
tacagcc
- [0800] tcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcaccc  
atcaggg
- [0801] cctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt
- [0802] SEQ ID NO :44
- [0803] 8. 10. 3 和 8. 10. 3-Ser 轻链 [κ 链] 蛋白质序列

- [0804] metpaql1fl1111wlpdttgEFVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ
- [0805] KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFVYYCQQ
- [0806] YGSSPLTFGGGKVEIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnalqsg
- [0807] nsqesvteqdkdstyslsstltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0808] SEQ ID NO :58
- [0809] 8. 10. 3C-Ser 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0810] melglcwvflvailegvqcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWV
- [0811] RQAPGKGLEWVSYISSRSSTISYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD
- [0812] EDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLTVTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalg
- [0813] clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvd  
krveskyg
- [0814] ppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre  
eeqf
- [0815] nstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkg1pssiectiskakgqprepqvylppsqeemtknqvs1  
tclvkgyf
- [0816] ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysr1tvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks1  
slspgk
- [0817] SEQ ID NO :60
- [0818] 8. 10. 3-CG2, 8. 10. 3-CG4 和 8. 10. 3C-Ser 轻链 [  $\kappa$  链 ] 蛋白质序列
- [0819] metpaql1fl1111wlpdttgEIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQ
- [0820] KPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQ
- [0821] YGSSpLTFGGGKVEIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnalqsg
- [0822] nsqesvteqdkdstyslsstltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0823] SEQ ID NO :62
- [0824] 8. 10. 3-CG2 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0825] melglcwvflvailegvqcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWV
- [0826] RQAPGKGLEWVSYISSRSSTISYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD
- [0827] EDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLTVTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalg
- [0828] clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssnfgtqtytcnvdhkpsntkvd  
ktverkcc
- [0829] vecppcpappvagpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpre  
eqfn
- [0830] stfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkg1papiectisktkgqprepqvylppsreemtknqvs  
1tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppmldsdgsfflysk1tvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk  
slslspgk
- [0831] SEQ ID NO :90
- [0832] 8. 10. 3-Ser 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0833] melglcwvflvailegvqcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWV
- [0834] RQAPGKGLEWVSYISSRSSTISYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD

- [0835] EDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLVTVSSAstkgpsvflapcsrstsestaalg
- [0836] clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvd  
krveskyg
- [0837] ppcppcpapeflggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr  
eeqf
- [0838] nstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppsqeemtknqvs  
tclvkgyf
- [0839] ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrlltdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks  
slspgk
- [0840] SEQ ID NO :94
- [0841] 8. 10. 3-CG4 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0842] melglcwvflvailegvqcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWV
- [0843] RQAPGKGLEWVSYS SRSSTISYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD
- [0844] EDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLVTVSSAstkgpsvflapcsrstsestaalg
- [0845] clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvd  
krveskyg
- [0846] ppcpscpapeflggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpr  
eeqf
- [0847] nstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppsqeemtknqvs  
tclvkgyf
- [0848] ypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrlltdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqks  
slspgk
- [0849] SEQ ID NO :97
- [0850] 8. 10. 3FG1 重链核苷酸序列
- [0851] atgggagttggggctgagctgggttttccctgttgctattataaaagggtgtccagtgtGAGGTGCAGCT  
GGTG
- [0852] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCC
- [0853] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGTTTTAGTATGACCTGGGTCC
- [0854] GCCAGGCTCCAGGAAAGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA
- [0855] GAAGTAGTACCATATCTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCA
- [0856] TCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCC
- [0857] TGAGAGACGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCTCTTCT
- [0858] AGCGGGAGCTACCTTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAC
- [0859] CGTCTCCTCAGCCtccaccaagggeccatcggtcttccccctggcacccctcctccaagagcacctctg  
gg
- [0860] ggcacageggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccggtgacgggtgctgtggaactca  
ggcgccc
- [0861] tgaccageggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg  
tgaccgtgc

[0862] cctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggaacaagaa

[0863] agttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagt

[0864] ctctcttctccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg

[0865] agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgc

[0866] gggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacgtcctgcaccaggactggctgaatggcaa

[0867] ggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag

[0868] ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcc

[0869] tgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagac

[0870] cacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacgtggacaagagcaggtggcagca

[0871] ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg

[0872] ggtaaataag

[0873] SEQ ID NO :98

[0874] 8. 10. 3FG1 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列

[0875] melglcwvflvaillegvqcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWV

[0876] RQAPGKGLEWVSYISSRSSTISYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRD

[0877] EDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQTLTVSSAstkgpsvfp lapsskstsggtaal

[0878] gclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpssslgtqtyicvnhkpsntkvdkkvepk

[0879] scdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpr

[0880] eeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeltknqvsltclv

[0881] kgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls

[0882] pgk

[0883] SEQ ID NO :33

[0884] 9. 7. 2IF 重链 [  $\gamma$  链 ] 核苷酸序列

[0885] atggagtttgggctgagctgggttttccttgttgcattataaaaaggtgtccagtgtcAGGTGCAGCTG  
GTG

[0886] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCC  
[0887] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCC  
[0888] GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA  
[0889] GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCAT  
[0890] CTCCAGGGACAACGCCAAGAATTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCT  
[0891] GAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGCGTATAGGAGG  
[0892] TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCAGCTtcca  
[0893] ccaagggcccatecgttcttccccctggcgccctgctctagaagcacctccgagagcacagcgccctgg  
gctgcctg  
[0894] gtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggtgcac  
accttccc  
[0895] agctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcgg  
caccagac  
[0896] ctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttg  
tgtcgagt  
[0897] gcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggaca  
ccctcatga  
[0898] tctcccggaccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacccccgaggtccagttca  
actggtac  
[0899] gtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgt  
gtggtca  
[0900] gcgtcctcacggttgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaag  
gcctccca  
[0901] gcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccc  
ccatccc  
[0902] gggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcg  
ccgtgga  
[0903] gtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactccgacggctc  
cttcttcc  
[0904] tctacagcaagctcacggtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgc  
atgaggct  
[0905] ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  
[0906] SEQ ID NO :34  
[0907] 9.7.2IF 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列  
[0908] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI  
[0909] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA  
[0910] EDTAVYYCARRIGMDVWGQGTITVTVSSAstkgpsvfplapcsrcstsestaalgc1vkdyf  
[0911] pepvtvswnsгалtsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntkvdktkverke  
cvecppc

- [0912] pappvagpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnst  
frvvs
- [0913] vltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktkgqprepqv tylppsreemtknqvsltclvkgy  
psdiav
- [0914] ewesngqpennykttppmlsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispk
- [0915] SEQ ID NO :35
- [0916] 9.7.2IF 轻链 [κ 链] 核苷酸序列
- [0917] atggacatgagggtccccgctcagctcctggggctcctgctactctggctccgaggtgccagatgtGAC  
ATCC
- [0918] AGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT
- [0919] CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCGGCTTTTAAATTTGG
- [0920] TATCAGCAGAGACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACA
- [0921] TCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTG
- [0922] GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC
- [0923] AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCATTCACTTTCGGCCCT
- [0924] GGGACCAAAGTGGATATCAAACGAactgtggetgcaccatctgtcttcatcttccccgccatctga
- [0925] tgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaa  
agtacagtgga
- [0926] aggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca  
cctaca
- [0927] gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtca  
cccatca
- [0928] gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
- [0929] SEQ ID NO :36
- [0930] 9.7.2IF 轻链 [κ 链] 蛋白质序列
- [0931] mdmrtpaqllgl llllwlrgarcDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIGFLIYWQ
- [0932] QRPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQ
- [0933] QSYSTPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc llnfyfpreakvqwkvdnalqs
- [0934] gnsqesvteqdskdstyslsstltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [0935] SEQ ID NO :45
- [0936] 9.7.2 重链 [γ 链] 核苷酸序列
- [0937] atgggagtttgggctgagctgggttttcttgttgcattataaaagggtgtccagtgtcAGGTGCAGCT  
GGTG
- [0938] GAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCC
- [0939] TGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCC
- [0940] GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTA
- [0941] GTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCAT
- [0942] CTCCAGGGACAACGCCAAGAATTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCT
- [0943] GAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGCGTATAGGAGG

- [0944] TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTtcca
- [0945] ccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctctagaagcacctccgagagcacagcgccctgg  
gctgcctg
- [0946] gtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgtggaactcaggcgctctgaccagcggtgcac  
accttccc
- [0947] agctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcggtgacgtgccctccagcagcttggg  
cacgaagac
- [0948] ctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatgg  
tcccccat
- [0949] gcccatcatgccagcacctgagttcctggggggaccatcagtcttctgttccccccaaaaccaagg  
acactctcat
- [0950] gatctcccggaccctgaggtcacgtgcgtgggtggacgtgagccaggaagaccccaggtccagtt  
caactggt
- [0951] acgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtacc  
gtgtggt
- [0952] cagcgtcctcacgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaca  
aggcctc
- [0953] ccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacacctg  
cccccat
- [0954] cccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctaccccagcgaca  
tcgccgt
- [0955] ggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgg  
ctccttc
- [0956] ttctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggaatgtcttctcatgctccgtg  
atgcatgag
- [0957] gctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
- [0958] SEQIDNO :46
- [0959] 9.7.2 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [0960] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSDYYMSWI
- [0961] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA
- [0962] EDTAVYYCARRIGMDVWQGTTVTVSSAstkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyf
- [0963] pepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrvesky  
gpccpsc
- [0964] papeflggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfns  
tyrvv
- [0965] svltvlnqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppsqeemtknqvsltclvkf  
ypsdia
- [0966] vewesngqpennykttppvldsdgsfflysrlltvdksrwqegnvfscsvmhcalhnhytqkslsispkg
- [0967] SEQIDNO :47

[0968] 9.7.2 和 9.7.2-Ser 轻链 [κ 链] 核苷酸序列

[0969] atggacatgagggctccccgctcagctcctggggctcctgctactctggttccgaggtaccagatgtGAC  
ATCC

[0970] AGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT

[0971] CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCGGCTTTTAAATTGG

[0972] TATCAGCAGAGACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACA

[0973] TCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATTAAAGGTTCACTGGCAGTGAATCTG

[0974] GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGC

[0975] AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCATTCACTTTCGGCCCT

[0976] GGGACCAAAGTGGATATCAAACGAactgtggctgcaccatctgtcttcatcttccccgccatctga

[0977] tgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaa  
agtacagtgga

[0978] aggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagca  
cctaca

[0979] gcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtca  
cccatca

[0980] gggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

[0981] SEQ ID NO :48

[0982] 9.7.2 和 9.7.2-Ser 轻链 [κ 链] 蛋白质序列

[0983] mdmrtpaqllglilllwlraarcDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISGFLIWYQ

[0984] QRPKGAPKLLIYATSSSLQSGVPLRFSGSESGTDFLTISLQPEDFATYYCQ

[0985] QSYSTPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnalqs

[0986] gnsqesvteqskdstyslsstltliskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

[0987] SEQ ID NO :50

[0988] 9.7.2C-Ser 重链 [γ 链] 蛋白质序列

[0989] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI

[0990] RQAPGKGLEWVSYYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMNSLRA

[0991] EDTAVYYCAIRIGGMDVWGQGTITVTVSSAstkgpgpsvfplapcsrcstsestaalgclvkdyfp

[0992] epvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskyg  
ppcpccp

[0993] apeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpcvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnst  
yrvvs

[0994] vltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppsqeemtknqvsltlclvkgyf  
psdiav

[0995] ewesngqpennykttppvldsdgsfflysr1tvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqksls1spgk

[0996] SEQ ID NO :52

[0997] 9.7.2C-Ser, 9.7.2-CG2 和 9.7.2-CG4 轻链 [κ 链] 蛋白质序列

[0998] mdmrtpaqllglilllwlrgarcDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISGFLIWYQ

[0999] QKPKGAPKLLIYATSSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ

- [1000] QSYSTPFTFGPGTKVDIKRtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvc1lnnfypreakvqwkvdnalqs
- [1001] gnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec
- [1002] SEQ ID NO :66
- [1003] 9.7.2-CG2 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [1004] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [1005] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA
- [1006] EDTAVYYCAIRIGGMDVWGQGT<sup>TV</sup>TVSSAstkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfp
- [1007] epvtvswnsgaltsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsntkvdktkverkec  
vecppcp
- [1008] appvagpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstf  
rvvsv
- [1009] ltvvhqdw1ngkeykckvsnkg1papiektisktkgqprepqvtylppsreemtknqvsltclvkgyfyp  
sdiave
- [1010] wesngqpennykttppmldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh1ealhnhytqks1slspgk
- [1011] SEQ ID NO :70
- [1012] 9.7.2-CG4 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [1013] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [1014] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA
- [1015] EDTAVYYCARIGGMDVWGQGT<sup>TV</sup>TVSSAstkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfp
- [1016] epvtvswnsgaltsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskyg  
ppcpsep
- [1017] apeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnst  
yrvvs
- [1018] vltvlhqdw1ngkeykckvsnkg1pssiektiskakgqprepqvtylppsqeemtknqvsltclvkgyf  
psdiav
- [1019] ewesngqpennykttppvldsdgsfflysr1tvdksrwqegnvfscsvmh1ealhnhytqks1slspgk
- [1020] SEQ ID NO :86
- [1021] 9.7.2-Ser 重链 [  $\gamma$  链 ] 蛋白质序列
- [1022] mefglswvflvaiikgvqcQVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWI
- [1023] RQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA
- [1024] EDTAVYYCARRIGGMDVWGQGT<sup>TV</sup>TVSSAstkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyf
- [1025] pepvtvswnsgaltsgvhtfpav1qssglyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrvesky  
gppcppe
- [1026] papeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfn  
tyrvv
- [1027] svltvlhqdw1ngkeykckvsnkg1pssiektiskakgqprepqvtylppsqeemtknqvsltclvkgyf  
ypsdia
- [1028] vewesngqpennykttppvldsdgsfflysr1tvdksrwqegnvfscsvmh1ealhnhytqks1slspgk

[0001]

## 序列表

<110> ABGENIX, INC.  
 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC  
 BEDIAN, VAHE  
 DEVALARAJA, MADHAV NARASIMHA  
 FOLTZ, IAN  
 HAAK-FRENDSCHO, MARY  
 KELLERMANN, SIRID-AIMEE  
 LOW, JOSEPH EDWIN  
 MOBLEY, JAMES LESLIE

<120> M-CSF 的抗体

<130> ABX-PF4 PCT

<140>

<141>

<150> 60/502,163

<151> 2003-09-10

<160> 117

<170> PatentIn Ver. 3.2

<210> 1

<211> 1383

<212> DNA

<213> 人类 (Homo sapiens)

<400> 1

```

atggagttgg ggetgtgctg gattttcctt gttgctatta taaaagggtg ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtcaagcctg gagggtcctt gagactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac cttcagtgac tactacatga gctggatccg ccaggctcca 180
gggaaggggc tggagtggat ttcatacatt agtggtagtg gtagtaccat atactacgca 240
gactctgtga agggccgatt caccatctcc agggacaacg ccaagaactc actgtatctg 300
caaatgaaca gccctgagagc cgaggacacg gccgtgtatc actgtgctgag agccctgggt 360
gggatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc 420
ccatccgtct tccccctggc gccctgctct agaagcacct ccgagagcac agcggccctg 480
ggetgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgtc 540
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtccctacagt cctcaggact ctactccctc 600
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttcggcacc cagacctacac ctgcaacgta 660
gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag 720
tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca ggaccgtcag tcttctctct cccccaaaa 780
cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg 840
agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 900
gccaagacaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtcctc 960
accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa 1020
ggcctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca 1080
caggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc 1140
tgcttggtca aaggttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1200
ccggagaaca actacaagac cacacctccc atgctggact ccgacggctc cttcttctct 1260
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgctc 1320
gtgatgcatg aggtctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1380
aaa
1383

```

[0002]

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 461

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 2

```

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Ile Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
 1           5           10           15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
          20           25           30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
          35           40           45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50           55           60

Glu Trp Ile Ser Tyr Ile Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala
 65           70           75           80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
          85           90           95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
          100          105          110

Tyr His Cys Ala Arg Ala Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
          115          120          125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
          130          135          140

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
          145          150          155          160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
          165          170          175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
          180          185          190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
          195          200          205

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
          210          215          220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
          225          230          235          240

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
          245          250          255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
          260          265          270

```

[0003]

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln  
 275 280 285  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 290 295 300  
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu  
 305 310 315 320  
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 325 330 335  
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 340 345 350  
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 355 360 365  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 370 375 380  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 385 390 395 400  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly  
 405 410 415  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 420 425 430  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 435 440 445  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 3  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 3  
 atgaggggtcc ctgctcagct cctgggggtc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 120  
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc ggctttttta attggtatca gcagaaacca 180  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccattc 240  
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300  
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagtg tcccattcac ttccggccct 360  
 gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 420  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgt agcgttgtgt gctgtgtgaa taacttctat 480  
 ccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600  
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc 660  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

[0004]

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 234

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 4

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Arg  
 1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
 20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Ile Ser Gly Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Phe  
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr  
 100 105 110

Ser Val Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg  
 115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 1389

&lt;212&gt; DNA

[0005]

## &lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 5

```

atggaatttg ggctgtgctg ggttttccct gttgctatct tagaagggtg ccagtgtgag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtccagcctg ggggggtccct gagactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac ctttagtagc tatgggatga gctgggtccg ccaggctcca 180
gggaaggggc tggagtgggt ggccaacata aagcaagatg gaagtgagaa atactatgtg 240
gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgtctc gggatatagca 360
gcagctggta gggcctactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcctc agcttccacc 420
aagggtccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctctagaa gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcttc aggactctac 600
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcaggtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtcct cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacacctt gcccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc ttgtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaa

```

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 463

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 6

```

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

```

[0006]

|                                                                 |                                     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Tyr Tyr Cys Ala Pro Gly Ile                                     | Ala Ala Ala Gly Arg Ala Tyr Trp Gly |
| 115                                                             | 120 125                             |
| Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser |                                     |
| 130                                                             | 135 140                             |
| Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala |                                     |
| 145                                                             | 150 155 160                         |
| Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val |                                     |
|                                                                 | 165 170 175                         |
| Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala |                                     |
|                                                                 | 180 185 190                         |
| Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val |                                     |
|                                                                 | 195 200 205                         |
| Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His |                                     |
|                                                                 | 210 215 220                         |
| Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys |                                     |
| 225                                                             | 230 235 240                         |
| Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val |                                     |
|                                                                 | 245 250 255                         |
| Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr |                                     |
|                                                                 | 260 265 270                         |
| Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu |                                     |
|                                                                 | 275 280 285                         |
| Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys |                                     |
|                                                                 | 290 295 300                         |
| Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser |                                     |
| 305                                                             | 310 315 320                         |
| Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys |                                     |
|                                                                 | 325 330 335                         |
| Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile |                                     |
|                                                                 | 340 345 350                         |
| Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro |                                     |
|                                                                 | 355 360 365                         |
| Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu |                                     |
|                                                                 | 370 375 380                         |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn |                                     |
| 385                                                             | 390 395 400                         |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser |                                     |
|                                                                 | 405 410 415                         |

[0007]

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 7

<211> 702

<212> DNA

<213> 人类

<400> 7

atgagggtcc ctgctcagct cctgggggtc ctgctactct ggctccgagg tgccagatgt 60  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 120  
 atcacttgcc ggccaagtca ggacattagc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 180  
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatta 240  
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300  
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccattcac ttccggccct 360  
 gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcca 420  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540  
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600  
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

<210> 8

<211> 234

<212> PRT

<213> 人类

<400> 8

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Arg  
 1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
 20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Gln Asp  
 35 40 45

Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu  
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr  
 100 105 110

[0008]

Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 195 200 205  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 210 215 220  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 1398

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 9

atggagtttg ggctccgctg gatttttctt gtggctatatt taaaagggtgt ccagtgtgag 60  
 gtgcagctgt tggagttctg gggaggcttg gtacagcctg ggggggtccct gagactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac ctttagcagc tatgccatga gctgggtccg ccaggctcca 180  
 ggggaaggggc tggaatgggt ctcagctatt agtggtcgtg gtggtaggac atacttcgca 240  
  
 gactccgtga agggccgggt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt tctgtgcggt agaaggctat 360  
 agtgggcgct acggattttt tgactactgg ggccagggaa ccctagtcac cgtctcctca 420  
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctctagaag cacctccgag 480  
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtc 540  
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcggt cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 600  
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720  
 aaatgtttgt tgcagtgcc accgtgccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780  
 ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggaggtgc ataattgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960  
 gtggtcagcg tcctcacctg tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020  
 aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaagg 1080  
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140  
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctacccc gcgacatcgc cgtggagtgg 1200  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260  
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcagggaac 1320  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380  
 tcctgtctc cgggtaaa 1398

[0009]

<210> 10  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 10  
 Met Glu Phe Gly Leu Arg Trp Ile Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Gly Arg Thr Tyr Phe Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn  
 85 90 95  
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Phe Cys Ala Val Glu Gly Tyr Ser Gly Arg Tyr Gly Phe Phe Asp  
 115 120 125  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140  
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 165 170 175  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn  
 210 215 220  
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg  
 225 230 235 240  
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly  
 245 250 255  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile-

[0010]

| 260                                                                    | 265 | 270 |
|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu<br>275 | 280 | 285 |
| Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His<br>290 | 295 | 300 |
| Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg<br>305 | 310 | 315 |
| Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys<br>325 | 330 | 335 |
| Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu<br>340 | 345 | 350 |
| Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr<br>355 | 360 | 365 |
| Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu<br>370 | 375 | 380 |
| Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp<br>385 | 390 | 395 |
| Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met<br>405 | 410 | 415 |
| Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp<br>420 | 425 | 430 |
| Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His<br>435 | 440 | 445 |
| Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro<br>450 | 455 | 460 |
| Gly Lys<br>465                                                         |     |     |

<210> 11  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 11  
 atggaagccc cagctcagct tctcttctct ctgctactct ggctcccaga taccactgga 60  
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 120  
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 180  
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccagtgg tatcccagac 240  
 aggatcagtg gcagtgggtc tggaacagag ttcactctca tcatcagcag cctgcagtct 300  
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tctaataact ggccattcac ttccggccct 360  
 gggaccaaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcca 420  
 tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgt agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480  
 cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540

[0011]

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600  
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccacagggc 660  
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 702

<210> 12  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 12  
 Met Glu Ala Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15  
 Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser  
 20 25 30  
 Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45  
 Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 50 55 60  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp  
 65 70 75 80  
 Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser  
 85 90 95  
 Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn  
 100 105 110  
 Asn Trp Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg  
 115 120 125  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 130 135 140  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 145 150 155 160  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 180 185 190  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 195 200 205  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 210 215 220  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230

[0012]

&lt;210&gt; 13

&lt;400&gt; 13

000

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 460

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 14

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Phe Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95

Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 130 135 140

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 195 200 205

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
 225 230 235 240

[0013]

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 245 250 255  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 260 265 270  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 275 280 285  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 290 295 300  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 305 310 315 320  
 Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 325 330 335  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr  
 340 345 350  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 355 360 365  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 370 375 380  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 385 390 395 400  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 405 410 415  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 420 425 430  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 435 440 445  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

&lt;210&gt; 15

 <400> 15  
 000

 <210> 16  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> 人类

&lt;400&gt; 16

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

[0014]

| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser | 20  | 25  | 30  |
| Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser | 35  | 40  | 45  |
| Gln Asp Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys | 50  | 55  | 60  |
| Ala Pro Lys Leu Leu Ile Ser Ala Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val | 65  | 70  | 75  |
| Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr | 85  | 90  | 95  |
| Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln | 100 | 105 | 110 |
| Thr Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile | 115 | 120 | 125 |
| Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp | 130 | 135 | 140 |
| Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn | 145 | 150 | 155 |
| Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu | 165 | 170 | 175 |
| Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp | 180 | 185 | 190 |
| Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr | 195 | 200 | 205 |
| Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser | 210 | 215 | 220 |
| Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys                 | 225 | 230 | 235 |

&lt;210&gt; 17

<400> 17  
000

<210> 18  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人类

[0015]

<400> 18  
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly  
 1 5 10 15  
 Cys Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln  
 20 25 30  
 Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ala Phe Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn  
 85 90 95  
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Arg Val Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 130 135 140  
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala  
 145 150 155 160  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 165 170 175  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 180 185 190  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 195 200 205  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 210 215 220  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 245 250 255  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
 275 280 285  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[0016]

| 290                                                                    | 295 | 300     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser<br>305 | 310 | 315 320 |
| Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys<br>325 | 330 | 335     |
| Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile<br>340 | 345 | 350     |
| Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro<br>355 | 360 | 365     |
| Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu<br>370 | 375 | 380     |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn<br>385 | 390 | 395 400 |
| Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser<br>405 | 410 | 415     |
| Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg<br>420 | 425 | 430     |
| Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu<br>435 | 440 | 445     |
| His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys<br>450     | 455 | 460     |

&lt;210&gt; 19

<400> 19  
000

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 236

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 20

|                                                                       |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|----|----|
| Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp<br>1  | 5  | 10 | 15 |
| Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser<br>20 | 25 | 30 |    |
| Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser<br>35 | 40 | 45 |    |
| Gln Asp Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys<br>50 | 55 | 60 |    |

[0017]

Ala Pro Lys Leu Gln Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Arg Phe Asn Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 100 105 110  
 Thr Asn Ser Phe Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 115 120 125  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 21

<400> 21  
000

<210> 22  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 22

Met Glu Trp Thr Trp Ser Phe Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Gly  
 1 5 10 15

Ala His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys  
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe  
 35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu-

[0018]

| 50                                                                                 | 55 | 60 |
|------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala<br>65 70 75 80     |    |    |
| Gln Lys Leu Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr<br>85 90 95        |    |    |
| Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val<br>100 105 110     |    |    |
| Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Tyr Gly Ala Asn Phe Phe Asp Tyr Trp<br>115 120 125     |    |    |
| Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro<br>130 135 140     |    |    |
| Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr<br>145 150 155 160 |    |    |
| Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr<br>165 170 175     |    |    |
| Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro<br>180 185 190     |    |    |
| Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr<br>195 200 205     |    |    |
| Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp<br>210 215 220     |    |    |
| His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys<br>225 230 235 240 |    |    |
| Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser<br>245 250 255     |    |    |
| Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg<br>260 265 270     |    |    |
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro<br>275 280 285     |    |    |
| Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala<br>290 295 300     |    |    |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val<br>305 310 315 320 |    |    |
| Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr<br>325 330 335     |    |    |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr<br>340 345 350     |    |    |

[0019]

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu  
 355 360 365  
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys  
 370 375 380  
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 385 390 395 400  
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp  
 405 410 415  
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser  
 420 425 430  
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala  
 435 440 445  
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 23

<400> 23  
 000

<210> 24  
 <211> 240  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 24  
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15  
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala  
 20 25 30  
 Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser  
 35 40 45  
 Ile Leu Phe Phe Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Arg Gln  
 50 55 60  
 Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg  
 65 70 75 80  
 Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp  
 85 90 95  
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr  
 100 105 110

[0020]

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125  
 Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe  
 130 135 140  
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys  
 145 150 155 160  
 Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val  
 165 170 175  
 Asn Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln  
 180 185 190  
 Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser  
 195 200 205  
 Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His  
 210 215 220  
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235 240

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 1380

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 25

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaagggtg ccagtgtcag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtcaagcctg gagggtcctt gagactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac cttcagtgac tactatatga gctggatccg ccagggtcca 180  
 gggaaggggac tggagtgggt ttcatacatt agtagtagtg gtagtaccat atactacgca 240  
 gactctgtga agggccgatt caccatctcc agggacaacg ccaagaactc actgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aggcctaact 360  
 ggggactact ggggccaggg aaccctgggt accgtctcct cagcttccac caagggccca 420  
 tccgtcttcc cctggcgcc ctgctctaga agcacctccg agagcacagc ggccctgggc 480  
 tgcttggtca aggactactt ccccgaaccg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgtctctg 540  
 accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc ctacagtcct caggacteta ctccctcagc 600  
 agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc ggcacccaga cctacacctg caacgtagat 660  
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag acagttgagc gcaaatgttg tgtcgagtgc 720  
 ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga ccgtcagtc tctcttccc cccaaaaccc 780  
 aaggacaccc tcatgatctc cgggacccct gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc 840  
 cacgaagacc ccgagggtcca gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 900  
 aagacaaagc caggggagga gcagttcaac agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc 960  
 gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag gagtacaagt gcaaggcttc caacaaaggc 1020  
 ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag 1080  
 gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc 1140  
 ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1200  
 gagaacaact acaagaccac acctcccatg ctggactccg acggtctcct ctctctctac 1260

[0021]

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1320  
atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1380

<210> 26

<211> 460

<212> PRT

<213> 人类

<400> 26

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
1 5 10 15  
Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
20 25 30  
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
35 40 45  
Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60  
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
65 70 75 80  
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
85 90 95  
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
115 120 125  
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
130 135 140  
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
145 150 155 160  
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
165 170 175  
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
180 185 190  
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
195 200 205  
Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
210 215 220  
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
225 230 235 240  
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

[0022]

| 245                                                                    | 250 | 255 |
|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val<br>260 | 265 | 270 |
| Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe<br>275 | 280 | 285 |
| Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro<br>290 | 295 | 300 |
| Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr<br>305 | 310 | 315 |
| Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val<br>325 | 330 | 335 |
| Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr<br>340 | 345 | 350 |
| Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg<br>355 | 360 | 365 |
| Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly<br>370 | 375 | 380 |
| Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro<br>385 | 390 | 395 |
| Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser<br>405 | 410 | 415 |
| Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln<br>420 | 425 | 430 |
| Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His<br>435 | 440 | 445 |
| Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys<br>450                 | 455 | 460 |

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 708

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 27

```

atggacatga gggccccgc tcagctctg gggctctgc tactctggct ccgaggtgcc 60
agatgtgaca tccagatgac ccagtcctca tctccctgt ctgcattctgt cggagacaga 120
gtcaccatca cttgccggcc aagtcagatc attagcagtt tattaaattg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagccccctaa gctcctgac catgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240
ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagtagtctg 300
caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc attcactttc 360
ggccctggga ccaaagtga tatcaaacga actgtggtg caccattctgt ctcatcttc 420
ccgccattctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

```

[0023]

```

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

```

<210> 28  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> 人类

```

<400> 28
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
  1              5              10              15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
      20              25              30
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser
      35              40              45
Gln Ile Ile Ser Ser Leu Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
      50              55              60
Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
      65              70              75              80
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
      85              90              95
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
      100             105             110
Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
      115             120             125
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
      130             135             140
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
      145             150             155             160
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
      165             170             175
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
      180             185             190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
      195             200             205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
      210             215             220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      225             230             235

```

[0024]

<210> 29  
 <211> 1398  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 29  
 atggagttgg ggctgtgctg ggttttccctt gttgctattt tagaaggtgt ccagtgtgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcctg gtacagcctg gggggtcctt gagactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac cttcagtagt tttagtagta cctgggtccg ccaggctcca 180  
 ggaaaggggc tggagtgggt ttcatacatt agtagtagaa gtagtaccat atcctacgca 240  
 gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc actgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagaga cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatcctctt 360  
 ctacgaggag ctaccttctt tgactactgg ggccaggga cctgggtcac cgtctcctca 420  
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 480  
 agcacagcgg cctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg 540  
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcggtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctctca 600  
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 660  
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 720  
 aaatgttggtg tcgagtggcc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 780  
 ctcttccccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 840  
 gtgggtgggtg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggaggtgc ataattgcaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 960  
 gtggtcagcg tctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020  
 aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1080  
 cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140  
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctacccc gcgacatcgc cgtggagtgg 1200  
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1260  
 ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1320  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1380  
 tccctgtctc cgggtaaa 1398

<210> 30  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 30  
 Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95

[0025]

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp  
 115 120 125  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140  
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 165 170 175  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn  
 210 215 220  
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg  
 225 230 235 240  
 Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala 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 His 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 Phe Arg  
 305 310 315 320  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350  
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 355 360 365  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 370 375 380  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400

[0026]

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met  
 405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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 Pro  
 450 455 460

Gly Lys  
 465

<210> 31  
 <211> 705  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 31  
 atggaaccc cagcgagct tctcttctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60  
 gaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120  
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagttact tagcctggta ccagcagaaa 180  
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240  
 gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300  
 cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 360  
 ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420  
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgctgtct gaataacttc 480  
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540  
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600  
 acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660  
 ggctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 705

<210> 32  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 32  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser  
 20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
 35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
 50 55 60

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

[0027]

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
 85 90 95  
 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
 100 105 110  
 Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
 115 120 125  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
 130 135 140  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
 145 150 155 160  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
 165 170 175  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
 180 185 190  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
 195 200 205  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
 210 215 220  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235

<210> 33  
 <211> 1383  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 33

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt ccagtgtcag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtcaagcctg gaggtgccct gagactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac cttcagtgac tactacatga gctggatccg ccaggctcca 180  
 ggggaaggggc tggagtgggt ttcatacatt agtagtagtg gtagtaccat atactacgca 240  
 gactctgtga agggccgatt caccatctcc agggacaacg ccaagaattc actgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgagag gcgtatagga 360  
 ggtatggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc 420  
 ccattccgtct tccccctggc gccctgctct agaagcacct ccgagagcac agcggccctg 480  
 ggctgcttg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacg tgtcgtggaa ctcaggcgct 540  
 ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600  
 agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcaac ttccgcaacc agacctacac ctgcaacgta 660  
 gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagacagttg agcgcaaatg ttgtgtcgag 720  
 tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 780  
 cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtca cgtgcgtggg ggtggacgtg 840  
 agccacgaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 900  
 gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc aacagcacgt tccgtgtggg cagcgtcctc 960  
 accgttgtgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1020  
 ggccctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca 1080  
 caggtgtaca cctgcccc atccccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1140

[0028]

```

tgctgggtca aaggtttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1200
ccggagaaca actacaagac cacacctccc atgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1260
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgtcc 1320
gtgatgcattg aggtctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1380
aaa 1383

```

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 461

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 34

```

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
  1             5             10             15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
          20             25             30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
          35             40             45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
          50             55             60

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

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
          85             90             95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
          100            105            110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ile Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
          115            120            125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
          130            135            140

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
          145            150            155            160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
          165            170            175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
          180            185            190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
          195            200            205

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
          210            215            220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
          225            230            235            240

```

[0029]

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 245 250 255  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln  
 275 280 285  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 290 295 300  
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu  
 305 310 315 320  
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 325 330 335  
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 340 345 350  
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 355 360 365  
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 370 375 380  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 385 390 395 400  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly  
 405 410 415  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 420 425 430  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 435 440 445  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460  
  
 <210> 35  
 <211> 708  
 <212> DNA  
 <213> 人类  
  
 <400> 35  
 atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120  
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcggt ttttaatttg gtatcagcag 180  
 agaccaggga aagcccctaa gctcctgac tatgctacat ccagtttaca aagtgggggc 240  
 ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagctcg 300  
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtc acagtacccc attcactttc 360  
 ggccctggga ccaaagtgga tatcaaagca actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420

[0030]

```

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

```

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 236

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 36

```

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
  1              5              10              15

```

```

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
          20              25              30

```

```

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
          35              40              45

```

```

Gln Ser Ile Ser Gly Phe Leu Ile Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys
          50              55              60

```

```

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
          65              70              75              80

```

```

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
          85              90              95

```

```

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
          100             105             110

```

```

Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
          115             120             125

```

```

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
          130             135             140

```

```

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
          145             150             155             160

```

```

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
          165             170             175

```

```

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
          180             185             190

```

```

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
          195             200             205

```

```

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
          210             215             220

```

```

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
          225             230             235

```

[0031]

<210> 37  
 <211> 1383  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 37  
 atggagtttg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaagggtgt ccagtgtcag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtcaagcctg gagggtcctt gagactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac cttcagtgac tactatatga gctggatccg ccaggctcca 180  
 gggaagggac tggagtgggt ttcatacatt agtagtagtg gtagtaccat atactacgca 240  
 gactctgtga agggccgatt caccatctcc agggacaacg ccaagaactc actgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag aggcctaact 360  
 ggggactact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct cagcttccac caagggccca 420  
 tccgtcttcc ccctggcgcc ctgctctaga agcacctccg agagcacagc ggccctgggc 480  
 tgccctggta aggactactt ccccgaaccg gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg 540  
 accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 600  
 agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacgaaga cctacacctg caacgtagat 660  
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagt ccaaatatgg tcccccatgc 720  
 ccatcatgcc cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag tcttctctgt cccccaaaa 780  
 cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg 840  
 agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtagctgg atggcggtga ggtgcataat 900  
 gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgctctc 960  
 accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1020  
 ggctcccggt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca 1080  
 caggtgtaca ccctgcccc' atcccaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1140  
 tgccctggta aaggcttcta cccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1200  
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1260  
 tacagcaogc taaccgtgga caagagcagg tggcaggagg ggaatgtctt ctcagtctcc 1320  
 gtgatgcatt aggtcttgca caaccactac acacagaaga gcctctccct gtctccgggt 1380  
 aaa 1383

<210> 38  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 38  
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95

[0032]

```

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
      100                      105                      110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
      115                      120                      125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
      130                      135                      140

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
      145                      150                      155                      160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
      165                      170                      175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
      180                      185                      190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
      195                      200                      205

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
      210                      215                      220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
      225                      230                      235                      240

Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
      245                      250                      255

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
      260                      265                      270

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
      275                      280                      285

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
      290                      295                      300

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
      305                      310                      315                      320

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
      325                      330                      335

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
      340                      345                      350

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
      355                      360                      365

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
      370                      375                      380

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

```

[0033]

|                     |                 |                 |             |     |     |     |
|---------------------|-----------------|-----------------|-------------|-----|-----|-----|
| 385                 |                 | 390             |             | 395 |     | 400 |
| Pro Glu Asn Asn Tyr | Lys Thr Thr Pro | Pro Val Leu Asp | Ser Asp Gly |     |     |     |
|                     | 405             |                 | 410         |     | 415 |     |
| Ser Phe Phe Leu Tyr | Ser Arg Leu Thr | Val Asp Lys Ser | Arg Trp Gln |     |     |     |
|                     | 420             |                 | 425         |     | 430 |     |
| Glu Gly Asn Val Phe | Ser Cys Ser Val | Met His Glu Ala | Leu His Asn |     |     |     |
|                     | 435             |                 | 440         |     | 445 |     |
| His Tyr Thr Gln Lys | Ser Leu Ser Leu | Ser Pro Gly Lys |             |     |     |     |
|                     | 450             |                 | 455         |     | 460 |     |

&lt;210&gt; 39

<400> 39  
000

&lt;210&gt; 40

<400> 40  
000

&lt;210&gt; 41

<400> 41  
000

&lt;210&gt; 42

<400> 42  
000

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 705

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 43

```

atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagttact tagcctggta ccagcagaaa 180
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300
cctgaagatt ttgtagtgt ttactgtcag cagtatggta gctcacctct cactttcggc 360
ggagggacca aggtggagat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 540
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660

```

[0034]

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt

705

<210> 44

<211> 235

<212> PRT

<213> 人类

<400> 44

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser  
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser  
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala  
50 55 60

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile  
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Val Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr  
100 105 110

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 45

[0035]

&lt;211&gt; 1386

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 45

```

atggagtttg ggetgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtcaagcctg gagggtcctt gagactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac cttcagtgac tactacatga gctggatccg ccaggetcca 180
gggaaggggc tggagtgggt ttcatacatt agtagtagtg gtagtaccat atactacgca 240
gactctgtga agggccgatt caccatctcc agggacaacg ccaagaattc actgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag gcgtatagga 360
ggataggacg tctggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctcagcttc caccaagggc 420
ccatccgtct tccccctggc gccctgctct agaagcacct ccgagagcac agcggccctg 480
ggetgccttg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgcgtggaa ctcaggcgt 540
ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccagct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 600
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta 660
gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagagagttg agtccaaata tggccccca 720
tgcccatcat gccagcacc tgagttcctg gggggacat cagtcttctt gttccccca 780
aaaccaagg acactctcat gatctcccg acccctgagg tcacgtgcgt ggtgggtggac 840
gtgagccagg aagacccga ggtccagttc aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat 900
aatgccaaag caaagccgag ggaggagcag ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc 960
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac 1020
aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaagggca gccccgagag 1080
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg 1140
acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg 1200
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttctc 1260
ctctacagca ggctaaccgt ggacaagagc aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc 1320
tcctgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacacaga agagcctctc cctgtctccg 1380
ggtaaa
1386

```

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 462

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 46

```

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

```

[0036]

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ile Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly | 115 | 120 | 125 |
| Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe | 130 | 135 | 140 |
| Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu | 145 | 150 | 155 |
| Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp | 165 | 170 | 175 |
| Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu | 180 | 185 | 190 |
| Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser | 195 | 200 | 205 |
| Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro | 210 | 215 | 220 |
| Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro | 225 | 230 | 235 |
| Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe | 245 | 250 | 255 |
| Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro | 260 | 265 | 270 |
| Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val | 275 | 280 | 285 |
| Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr | 290 | 295 | 300 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val | 305 | 310 | 315 |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys | 325 | 330 | 335 |
| Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser | 340 | 345 | 350 |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro | 355 | 360 | 365 |
| Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val | 370 | 375 | 380 |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly | 385 | 390 | 395 |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp | 405 | 410 | 415 |

[0037]

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 420 425 430

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 47  
 <211> 708  
 <212> DNA  
 <213> 人类

<400> 47  
 atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg ggggtcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagttctcca tctcctctgt ctgcatctgt aggagacaga 120  
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcggct ttttaatttg gtatcagcag 180  
 agaccagggg aagccctaa gctcctgatc tatgctacat ccagtttaca aagtgggggc 240  
 ccattaagggt tcagtggcag tgaatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtcgt 300  
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc attcactttc 360  
 ggccctggga ccaaagtga tatcaaacga actgtggctg caccatctgt ctctcatctc 420  
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgctt gctgaataac 480  
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgcccctca atcgggtaac 540  
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600  
 ctgacgcctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgctgcga agtcacccat 660  
 cagggcctga gctcgccgt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 48  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 48  
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30  
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45  
 Gln Ser Ile Ser Gly Phe Leu Ile Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys  
 50 55 60  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val  
 65 70 75 80  
 Pro Leu Arg Phe Ser Gly Ser Glu Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

[0038]

| 100                                                             | 105 | 110 |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile |     |     |
| 115                                                             | 120 | 125 |
| Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp |     |     |
| 130                                                             | 135 | 140 |
| Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn |     |     |
| 145                                                             | 150 | 155 |
|                                                                 |     | 160 |
| Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 |
|                                                                 |     | 175 |
| Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 |
|                                                                 |     | 190 |
| Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 |
|                                                                 |     | 205 |
| Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 |
|                                                                 |     | 220 |
| Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys                 |     |     |
| 225                                                             | 230 | 235 |

&lt;210&gt; 49

&lt;400&gt; 49

000

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 462

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 50

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly |
| 1 5 10 15                                                       |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys |
| 20 25 30                                                        |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe |
| 35 40 45                                                        |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu |
| 50 55 60                                                        |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala |
| 65 70 75 80                                                     |

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn |
| 85 90 95                                                        |

[0039]

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Ile Arg Ile Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
 115 120 125  
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 130 135 140  
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 165 170 175  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 180 185 190  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 195 200 205  
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
 210 215 220  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 245 250 255  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 260 265 270  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val  
 275 280 285  
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 290 295 300  
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
 305 310 315 320  
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 325 330 335  
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 340 345 350  
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 355 360 365  
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 370 375 380  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 385 390 395 400

[0040]

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
405 410 415

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
420 425 430

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
435 440 445

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450 455 460

<210> 51

<400> 51  
000

<210> 52

<211> 236

<212> PRT

<213> 人类

<400> 52

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
35 40 45

Gln Ser Ile Ser Gly Phe Leu Ile Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
50 55 60

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val  
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
100 105 110

Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile  
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

[0041]

| 165                                                                            | 170 | 175 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp<br>180 185 190 |     |     |
| Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr<br>195 200 205 |     |     |
| Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser<br>210 215 220 |     |     |
| Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys<br>225 230 235                 |     |     |
| <210> 53                                                                       |     |     |
| <400> 53                                                                       |     |     |
| 000                                                                            |     |     |
| <210> 54                                                                       |     |     |
| <211> 461                                                                      |     |     |
| <212> PRT                                                                      |     |     |
| <213> 人类                                                                       |     |     |
| <400> 54                                                                       |     |     |
| Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly<br>1 5 10 15   |     |     |
| Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys<br>20 25 30    |     |     |
| Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe<br>35 40 45    |     |     |
| Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu<br>50 55 60    |     |     |
| Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala<br>65 70 75 80 |     |     |
| Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn<br>85 90 95    |     |     |
| Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val<br>100 105 110 |     |     |
| Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr<br>115 120 125 |     |     |
| Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro<br>130 135 140 |     |     |
| Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly                |     |     |

[0042]

| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn |     |     |     |
|                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln |     |     |     |
|                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser |     |     |     |
|                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser |     |     |     |
|                                                                 | 210 | 215 | 220 |
| Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys |     |     |     |
|                                                                 | 225 | 230 | 235 |
| Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu |     |     |     |
|                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu |     |     |     |
|                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln |     |     |     |
|                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |     |     |     |
|                                                                 | 290 | 295 | 300 |
| Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu |     |     |     |
|                                                                 | 305 | 310 | 315 |
| Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |     |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 | 335 |
| Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |     |     |     |
|                                                                 | 340 | 345 | 350 |
| Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |     |     |     |
|                                                                 | 355 | 360 | 365 |
| Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |     |     |     |
|                                                                 | 370 | 375 | 380 |
| Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln |     |     |     |
|                                                                 | 385 | 390 | 395 |
| Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly |     |     |     |
|                                                                 | 405 | 410 | 415 |
| Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln |     |     |     |
|                                                                 | 420 | 425 | 430 |
| Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn |     |     |     |
|                                                                 | 435 | 440 | 445 |

[0043]

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

<210> 55  
 <400> 55  
 000

<210> 56  
 <211> 236  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 56  
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser  
 20 25 30  
 Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser  
 35 40 45  
 Gln Ile Ile Ser Ser Leu Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 100 105 110  
 Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile  
 115 120 125  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220

[0044]

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
225 230 235

<210> 57

<400> 57  
000

<210> 58  
<211> 467  
<212> PRT  
<213> 人类

<400> 58  
Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly  
1 5 10 15  
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
20 25 30  
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
35 40 45  
Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60  
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala  
65 70 75 80  
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
85 90 95  
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp  
115 120 125  
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
130 135 140  
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu  
145 150 155 160  
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
165 170 175  
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
180 185 190  
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
195 200 205

[0045]

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn  
 210 215 220  
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser  
 225 230 235 240  
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly  
 245 250 255  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln  
 275 280 285  
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 290 295 300  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr  
 305 310 315 320  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 325 330 335  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile  
 340 345 350  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380  
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400  
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 405 410 415  
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val  
 420 425 430  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445  
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 450 455 460

Pro Gly Lys  
 465

<210> 59

<400> 59

000

[0046]

```

<210> 60
<211> 235
<212> PRT
<213> 人类

<400> 60
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
  1           5           10           15

Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
      20           25           30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
      35           40           45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
      50           55           60

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
      85           90           95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
      100          105          110

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

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
      130          135          140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
      145          150          155          160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
      165          170          175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
      180          185          190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
      195          200          205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
      210          215          220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      225          230          235

```

<210> 61

<400> 61

[0047]

000

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 466

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 62

```

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
 1             5             10             15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
      20             25             30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
      35             40             45
Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
      50             55             60
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala
      65             70             75             80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
      85             90             95
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val
      100            105            110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp
      115            120            125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
      130            135            140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
      145            150            155            160
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
      165            170            175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
      180            185            190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
      195            200            205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn
      210            215            220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg
      225            230            235            240
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
      245            250            255

```

[0048]

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 His 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 Phe Arg  
 305 310 315 320  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350  
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 355 360 365  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 370 375 380  
 Thr Cys Leu 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 Met  
 405 410 415  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 420 425 430  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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 Pro  
 450 455 460  
 Gly Lys  
 465

&lt;210&gt; 63

 <400> 63  
 000

&lt;210&gt; 64

 <400> 64  
 000

&lt;210&gt; 65

[0049]

```

<400> 65
000

<210> 65
<211> 461
<212> PRT
<213> 人类

<400> 66
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
  1              5              10              15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
              20              25              30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
              35              40              45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
  50              55              60

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

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
              85              90              95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
  100              105              110

Tyr Tyr Cys Ala Ile Arg Ile Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
  115              120              125

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
  130              135              140

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
  145              150              155              160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
              165              170              175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
              180              185              190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
              195              200              205

Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
  210              215              220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
  225              230              235              240

```

[0050]

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Pro | Val | Ala | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser | Thr | Phe | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Thr | Val | Val | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Thr | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Met | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |
|     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |

&lt;210&gt; 67

&lt;400&gt; 67

000

&lt;210&gt; 68

&lt;400&gt; 68

000

&lt;210&gt; 69

[0051]

<400> 69  
000

<210> 70  
<211> 461  
<212> PRT  
<213> 人类

<400> 70  
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
1 5 10 15  
Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
20 25 30  
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
35 40 45  
Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60  
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
65 70 75 80  
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
85 90 95  
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr  
115 120 125  
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
130 135 140  
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
145 150 155 160  
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
165 170 175  
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
180 185 190  
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
195 200 205  
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
210 215 220  
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys  
225 230 235 240  
Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
245 250 255

[0052]

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 260 265 270  
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln  
 275 280 285  
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
 290 295 300  
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
 305 310 315 320  
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
 325 330 335  
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
 340 345 350  
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
 355 360 365  
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 370 375 380  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 385 390 395 400  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 405 410 415  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 420 425 430  
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 435 440 445  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 450 455 460

&lt;210&gt; 71

 <400> 71  
 000

&lt;210&gt; 72

 <400> 72  
 000

&lt;210&gt; 73

[0053]

<400> 73  
000

<210> 74  
<211> 460  
<212> PRT  
<213> 人类

<400> 74  
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
1 5 10 15  
Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
20 25 30  
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
35 40 45  
Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60  
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
65 70 75 80  
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
85 90 95  
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
100 105 110  
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
115 120 125  
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
130 135 140  
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
145 150 155 160  
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
165 170 175  
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
180 185 190  
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
195 200 205  
Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
210 215 220  
Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys  
225 230 235 240  
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
245 250 255

[0054]

135

<210> 78  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 78  
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95  
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 130 135 140  
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 165 170 175  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 180 185 190  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 195 200 205  
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 210 215 220  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys  
 225 230 235 240  
 Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 245 250 255  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Gly

[0056]

| 260                                                             | 265                                 | 270             |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| Val Thr Cys Val Val Val Asp                                     | Val Ser Gln Glu Asp                 | Pro Glu Val Gln |
| 275                                                             | 280                                 | 285             |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly                                     | Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |                 |
| 290                                                             | 295                                 | 300             |
| Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu |                                     |                 |
| 305                                                             | 310                                 | 315             |
| Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |                                     |                 |
|                                                                 | 325                                 | 330             |
| Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |                                     |                 |
|                                                                 | 340                                 | 345             |
| Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |                                     |                 |
|                                                                 | 355                                 | 360             |
| Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |                                     |                 |
|                                                                 | 370                                 | 375             |
| Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln |                                     |                 |
| 385                                                             | 390                                 | 395             |
| Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly |                                     |                 |
|                                                                 | 405                                 | 410             |
| Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln |                                     |                 |
|                                                                 | 420                                 | 425             |
| Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn |                                     |                 |
|                                                                 | 435                                 | 440             |
| His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys             |                                     |                 |
|                                                                 | 450                                 | 455             |

&lt;210&gt; 79

<400> 79  
000

&lt;210&gt; 80

<400> 80  
000

&lt;210&gt; 81

<400> 81  
000

[0057]

<210> 82  
 <211> 461  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 82  
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95  
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 130 135 140  
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 165 170 175  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 180 185 190  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 195 200 205  
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser  
 210 215 220  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
 245 250 255  
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
 260 265 270

[0058]

|                                                                 |             |
|-----------------------------------------------------------------|-------------|
| Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln |             |
| 275                                                             | 280 285     |
| Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys |             |
| 290                                                             | 295 300     |
| Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu |             |
| 305                                                             | 310 315 320 |
| Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys |             |
|                                                                 | 325 330 335 |
| Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys |             |
|                                                                 | 340 345 350 |
| Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser |             |
|                                                                 | 355 360 365 |
| Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys |             |
|                                                                 | 370 375 380 |
| Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln |             |
| 385                                                             | 390 395 400 |
| Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly |             |
|                                                                 | 405 410 415 |
| Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln |             |
|                                                                 | 420 425 430 |
| Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn |             |
|                                                                 | 435 440 445 |
| His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys             |             |
|                                                                 | 450 455 460 |

&lt;210&gt; 83

&lt;400&gt; 83

000

&lt;210&gt; 84

&lt;400&gt; 84

000

&lt;210&gt; 85

&lt;400&gt; 85

000

&lt;210&gt; 86

[0059]

<211> 462  
 <212> PRT  
 <213> 人类  
  
 <400> 86  
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
   1                  5                  10                  15  
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
                   20                  25                  30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
           35                  40                  45  
 Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
   50                  55                  60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
   65                  70                  75                  80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
                   85                  90                  95  
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
           100                  105                  110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ile Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly  
   115                  120                  125  
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
   130                  135                  140  
 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu  
  145                  150                  155                  160  
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
                   165                  170                  175  
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
           180                  185                  190  
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
   195                  200                  205  
 Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro  
   210                  215                  220  
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro  
  225                  230                  235                  240  
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
           245                  250                  255  
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
   260                  265                  270  
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val-

[0060]

| 275                                                             | 280 | 285 |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr |     |     |
| 290                                                             | 295 | 300 |
| Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val |     |     |
| 305                                                             | 310 | 315 |
| Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys |     |     |
|                                                                 | 325 | 330 |
| Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser |     |     |
|                                                                 | 340 | 345 |
| Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro |     |     |
|                                                                 | 355 | 360 |
| Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val |     |     |
|                                                                 | 370 | 375 |
| Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly |     |     |
| 385                                                             | 390 | 395 |
| Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp |     |     |
|                                                                 | 405 | 410 |
| Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp |     |     |
|                                                                 | 420 | 425 |
| Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His |     |     |
|                                                                 | 435 | 440 |
| Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys         |     |     |
|                                                                 | 450 | 455 |
|                                                                 |     | 460 |

&lt;210&gt; 87

&lt;400&gt; 87

000

&lt;210&gt; 88

&lt;400&gt; 88

000

&lt;210&gt; 89

&lt;400&gt; 89

000

[0061]

<210> 90  
 <211> 467  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 90  
 Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95  
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp  
 115 120 125  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140  
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
 165 170 175  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn  
 210 215 220  
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser  
 225 230 235 240  
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly  
 245 250 255  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 260 265 270

[0062]

|                                                                 |     |         |
|-----------------------------------------------------------------|-----|---------|
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln |     |         |
| 275                                                             | 280 | 285     |
|                                                                 |     |         |
| Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val |     |         |
| 290                                                             | 295 | 300     |
|                                                                 |     |         |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr |     |         |
| 305                                                             | 310 | 315 320 |
|                                                                 |     |         |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly |     |         |
| 325                                                             | 330 | 335     |
|                                                                 |     |         |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile |     |         |
| 340                                                             | 345 | 350     |
|                                                                 |     |         |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val |     |         |
| 355                                                             | 360 | 365     |
|                                                                 |     |         |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser |     |         |
| 370                                                             | 375 | 380     |
|                                                                 |     |         |
| Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu |     |         |
| 385                                                             | 390 | 395 400 |
|                                                                 |     |         |
| Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro |     |         |
| 405                                                             | 410 | 415     |
|                                                                 |     |         |
| Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val |     |         |
| 420                                                             | 425 | 430     |
|                                                                 |     |         |
| Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met |     |         |
| 435                                                             | 440 | 445     |
|                                                                 |     |         |
| His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser |     |         |
| 450                                                             | 455 | 460     |
|                                                                 |     |         |
| Pro Gly Lys                                                     |     |         |
| 465                                                             |     |         |

&lt;210&gt; 91

&lt;400&gt; 91

000

&lt;210&gt; 92

&lt;400&gt; 92

000

&lt;210&gt; 93

&lt;400&gt; 93

000

[0063]

<210> 94  
 <211> 467  
 <212> PRT  
 <213> 人类  
  
 <400> 94  
 Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly  
   1                  5                  10                  15  
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
                   20                  25                  30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
           35                  40                  45  
  
 Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
   50                  55                  60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala  
   65                  70                  75                  80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
                   85                  90                  95  
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val  
           100                  105                  110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp  
           115                  120                  125  
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
   130                  135                  140  
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu  
   145                  150                  155                  160  
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro  
           165                  170                  175  
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
           180                  185                  190  
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
   195                  200                  205  
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn  
   210                  215                  220  
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser  
   225                  230                  235                  240  
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly  
           245                  250                  255  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[0064]

| 260                         | 265                         | 270                 |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val | Thr Cys Val Val Val         | Asp Val Ser Gln     |
| 275                         | 280                         | 285                 |
| Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe | Asn Trp Tyr Val             | Asp Gly Val Glu Val |
| 290                         | 295                         | 300                 |
| His Asn Ala Lys Thr Lys Pro | Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser | Thr Tyr             |
| 305                         | 310                         | 315 320             |
| Arg Val Val Ser Val Leu Thr | Val Leu His Gln Asp Trp Leu | Asn Gly             |
| 325                         | 330                         | 335                 |
| Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val | Ser Asn Lys Gly Leu Pro     | Ser Ser Ile         |
| 340                         | 345                         | 350                 |
| Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala | Lys Gly Gln Pro Arg Glu     | Pro Gln Val         |
| 355                         | 360                         | 365                 |
| Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln | Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln | Val Ser             |
| 370                         | 375                         | 380                 |
| Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly | Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala | Val Glu             |
| 385                         | 390                         | 395 400             |
| Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro | Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr | Pro Pro             |
| 405                         | 410                         | 415                 |
| Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser | Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu | Thr Val             |
| 420                         | 425                         | 430                 |
| Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu | Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser | Val Met             |
| 435                         | 440                         | 445                 |
| His Glu Ala Leu His Asn His | Tyr Thr Gln Lys Ser Leu     | Ser Leu Ser         |
| 450                         | 455                         | 460                 |
| Pro Gly Lys                 |                             |                     |
| 465                         |                             |                     |

&lt;210&gt; 95

&lt;400&gt; 95

000

&lt;210&gt; 96

&lt;400&gt; 96

000

&lt;210&gt; 97

&lt;211&gt; 1413

[0065]

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 97

```

atggagttgg ggctgagctg ggttttcctt gttgctatta taaaaggtgt ccagtgtgag 60
gttcagctgg tggagctctg gggaggcttg gtacagcctg gggggteccct gagactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac cttcagtagt tttagtatga cctgggtccg ccaggctcca 180
ggaaaggggc tggagtgggt ttcatatatt agtagtagaa gtagtaccat atcctacgca 240
gactctgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaactc actgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagaga cgaggacacg gctgtgtatt actgtgctgag agatectctt 360
ctagcgggag ctaccttctt tgactactgg ggccaggga cctgggtcac cgtctctcca 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag caccctctggg 480
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg 540
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctcca 600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 720
aaatcttggt acaaaactca cacatgccc cctgtgcccag cacctgaact cctgggggga 780
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 840
gaggtcacat gcgtgggtgg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 960
agcacgtacc gtgtggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccctcgagaa aaccatctcc 1080
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag 1140
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctcctgtc tccgggtaaa tag

```

1413

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 470

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 98

```

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

```

[0066]

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Tyr | Cys | Ala | Arg | Asp | Pro | Leu | Leu | Ala | Gly | Ala | Thr | Phe | Phe | Asp | 115 | 120 | 125 |
| Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | 130 | 135 | 140 |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | 145 | 150 | 155 |
| Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | 165 | 170 | 175 |
| Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | 180 | 185 | 190 |
| Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | 195 | 200 | 205 |
| Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | 210 | 215 | 220 |
| Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | 225 | 230 | 235 |
| Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | 245 | 250 | 255 |
| Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | 260 | 265 | 270 |
| Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | 275 | 280 | 285 |
| Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | 290 | 295 | 300 |
| Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | 305 | 310 | 315 |
| Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | 325 | 330 | 335 |
| Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | 340 | 345 | 350 |
| Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | 355 | 360 | 365 |
| Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | 370 | 375 | 380 |
| Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | 385 | 390 | 395 |
| Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | 405 | 410 | 415 |

[0067]

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

&lt;210&gt; 99

<400> 99  
000

&lt;210&gt; 100

<400> 100  
000<210> 101  
<211> 1395  
<212> DNA  
<213> 人类

&lt;400&gt; 101

atggagtttg ggctgagctg gggttttcctt gttgctatta taaaagggtgt ccagtgtcag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg gtcaagcctg gaggggccct gagactctcc 120  
 tgtgcagcct ctggattcac cttcagtgac tactatatga gctggatccg ccaggctcca 180  
 ggggaaggac tggagtgggt ttcatacatt agtagtagtg gtagtaccat atactacgca 240  
 gactctgtga agggccgatt caccatctcc agggacaacg ccaagaactc actgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgagag aggcctaact 360  
 ggggactact ggggcccagg aaccctgggc accgtctcct cagcttccac caagggccca 420  
 tcggctcttc ccctggcacc ctctccaag agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc 480  
 tgctgtgtca aggactactt ccccgaaacg gtgacgggtg cgtggaactc aggcgccttg 540  
 accagcggcg tgcacacatt cccggctgtc ctacagtcct caggactcta ctccctcagc 600  
 agcgtgtgtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 660  
 cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaagttgagc ccaaattctg tgacaaaact 720  
 cacacatgcc caccgtgcc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt ctctctcttc 780

ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgac tcccggaacc ctgaggtcac atgcgtgggt 840  
 gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 960  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020  
 tccaacaaag cctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1080  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc 1140  
 agcctgacct gcctgggtcaa aggtttctat ccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200  
 aatgggcagc cggaagaaca ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1260  
 ttcttctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1320  
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380  
 tctccgggta aatag 1395

[0068]

<210> 102  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 102  
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys  
 20 25 30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
 35 40 45  
 Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
 85 90 95  
 Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val  
 100 105 110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
 115 120 125  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro  
 130 135 140  
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly  
 145 150 155 160  
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn  
 165 170 175  
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln  
 180 185 190  
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser  
 195 200 205  
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser  
 210 215 220  
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr  
 225 230 235 240  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 245 250 255  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

[0069]

| 260                                                                    | 265 | 270 |
|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro<br>275 | 280 | 285 |
| Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala<br>290 | 295 | 300 |
| Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val<br>305 | 310 | 315 |
| Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr<br>325 | 330 | 335 |
| Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr<br>340 | 345 | 350 |
| Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu<br>355 | 360 | 365 |
| Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys<br>370 | 375 | 380 |
| Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser<br>385 | 390 | 395 |
| Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp<br>405 | 410 | 415 |
| Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser<br>420 | 425 | 430 |
| Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala<br>435 | 440 | 445 |
| Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys<br>450 | 455 | 460 |

<210> 103  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 103  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

[0070]

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 104  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 104  
 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 Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly 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 Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala  
 115 120

<210> 105  
~~<211> 110~~  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 105  
 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 Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

[0071]

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
           35                          40                          45  
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val 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 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
                           85                          90                          95  
 Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
                           100                          105                          110  
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala  
                           115

<210> 106  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 106  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
   1                          5                          10                          15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
                           20                          25                          30  
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                           35                          40                          45  
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                           50                          55                          60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu 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 Ala Leu Gly Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val  
                           100                          105                          110  
 Thr Val Ser Ser Ala  
                           115

<210> 107  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 107

[0072]

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 Phe  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys  
 100 105

<210> 108  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人类

<400> 108  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
 20 25 30  
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu 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 Leu Thr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val  
 100 105 110  
 Ser Ser Ala  
 115

<210> 109  
 <211> 108  
 <212> PRT

[0073]

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 109

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe  
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg  
 100 105

&lt;210&gt; 110

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人类

&lt;400&gt; 110

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 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 Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala  
 115

[0074]

<210> 111  
 <211> 118  
 <212> PRT  
 <213> 人类  
  
 <400> 111  
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
 20 25 30  
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu  
 50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Asp Tyr Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala  
 115

<210> 112  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人类  
  
 <400> 112  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser  
 20 25 30  
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 85 90 95  
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

[0075]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 100 | 105 | 110 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Lys Arg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |     |     |
| <210> 113<br><211> 116<br><212> PRT<br><213> 人类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     |     |
| <400> 113<br>Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly<br>1                    5                    10                    15<br>Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr<br>20                    25                    30<br>Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val<br>35                    40                    45<br>Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val<br>50                    55                    60<br>Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr<br>65                    70                    75                    80<br>Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys<br>85                    90                    95<br>Ala Arg Ile Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr<br>100                    105                    110<br>Val Ser Ser Ala<br>115 |     |     |     |
| <210> 114<br><211> 109<br><212> PRT<br><213> 人类                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |     |     |
| <400> 114<br>Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly<br>1                    5                    10                    15<br>Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser<br>20                    25                    30<br>Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu<br>35                    40                    45<br>Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser<br>50                    55                    60<br>Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |     |     |

[0076]

| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro | 85  | 90  | 95  |
| Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg             | 100 | 105 |     |
| <210> 115                                                       |     |     |     |
| <211> 114                                                       |     |     |     |
| <212> PRT                                                       |     |     |     |
| <213> 人类                                                        |     |     |     |
| <400> 115                                                       |     |     |     |
| Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly | 5   | 10  | 15  |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr | 20  | 25  | 30  |
| Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | 35  | 40  | 45  |
| Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val | 50  | 55  | 60  |
| Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr | 65  | 70  | 75  |
| Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys | 85  | 90  | 95  |
| Ala Ile Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser | 100 | 105 | 110 |
| Ser Ala                                                         |     |     |     |

<210> 116  
 <211> 115  
 <212> PRT  
 <213> 人类

|                                                                 |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|----|----|
| <400> 116                                                       |    |    |    |
| Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly | 5  | 10 | 15 |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr | 20 | 25 | 30 |
| Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val | 35 | 40 | 45 |
| Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val | 50 | 55 | 60 |

[0077]

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

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

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

Ser Ser Ala  
 115

<210> 117

<211> 108

<212> PRT

<213> 人类

<400> 117

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp  
 20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu  
 85 90 95

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

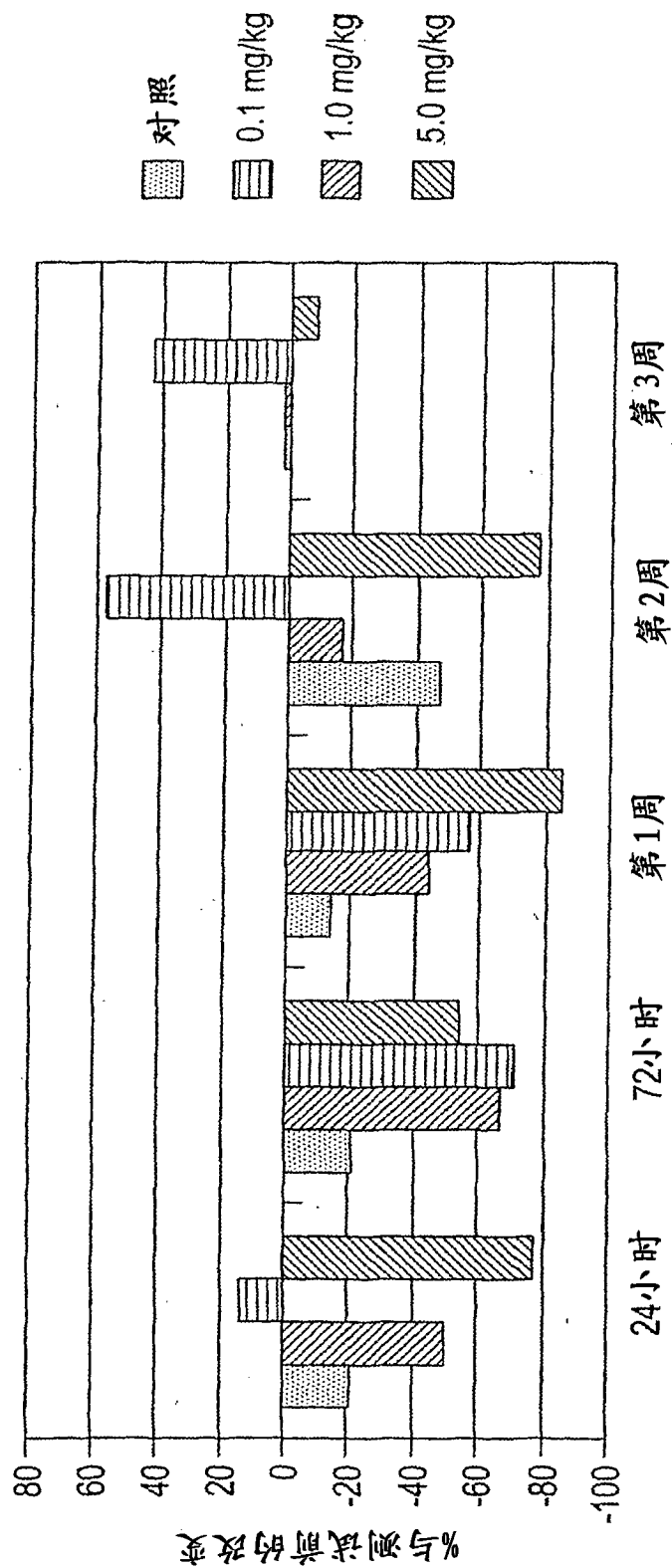


图 1A

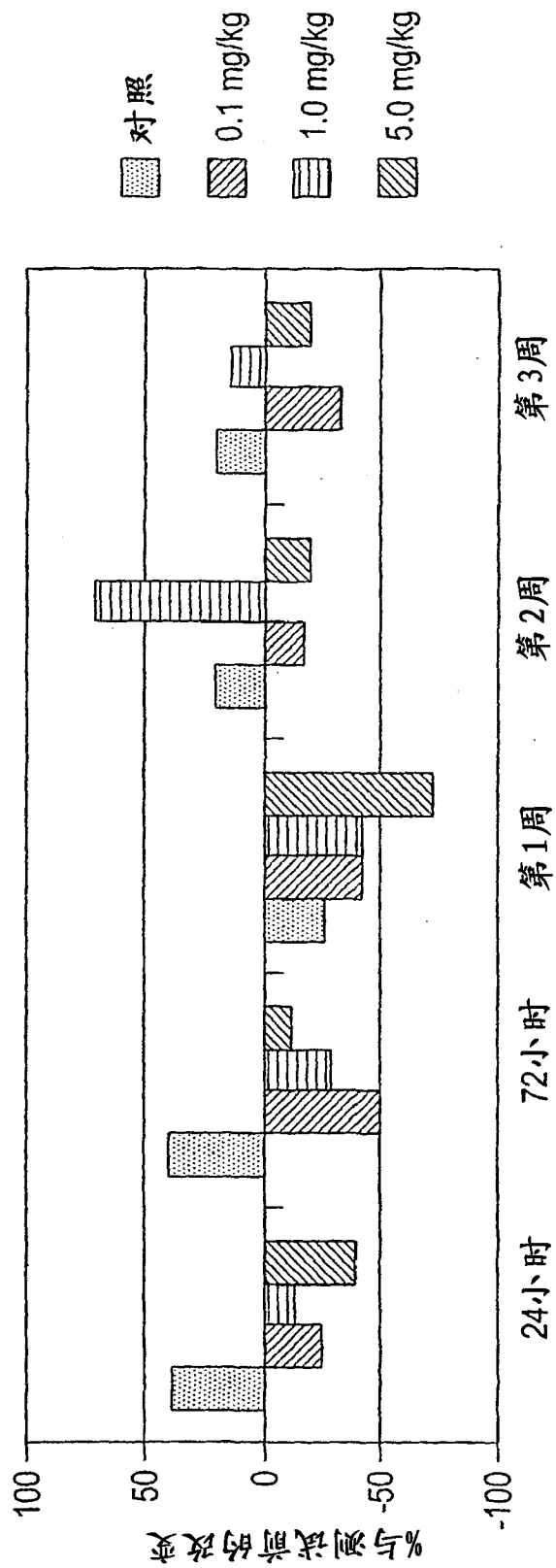


图 1B

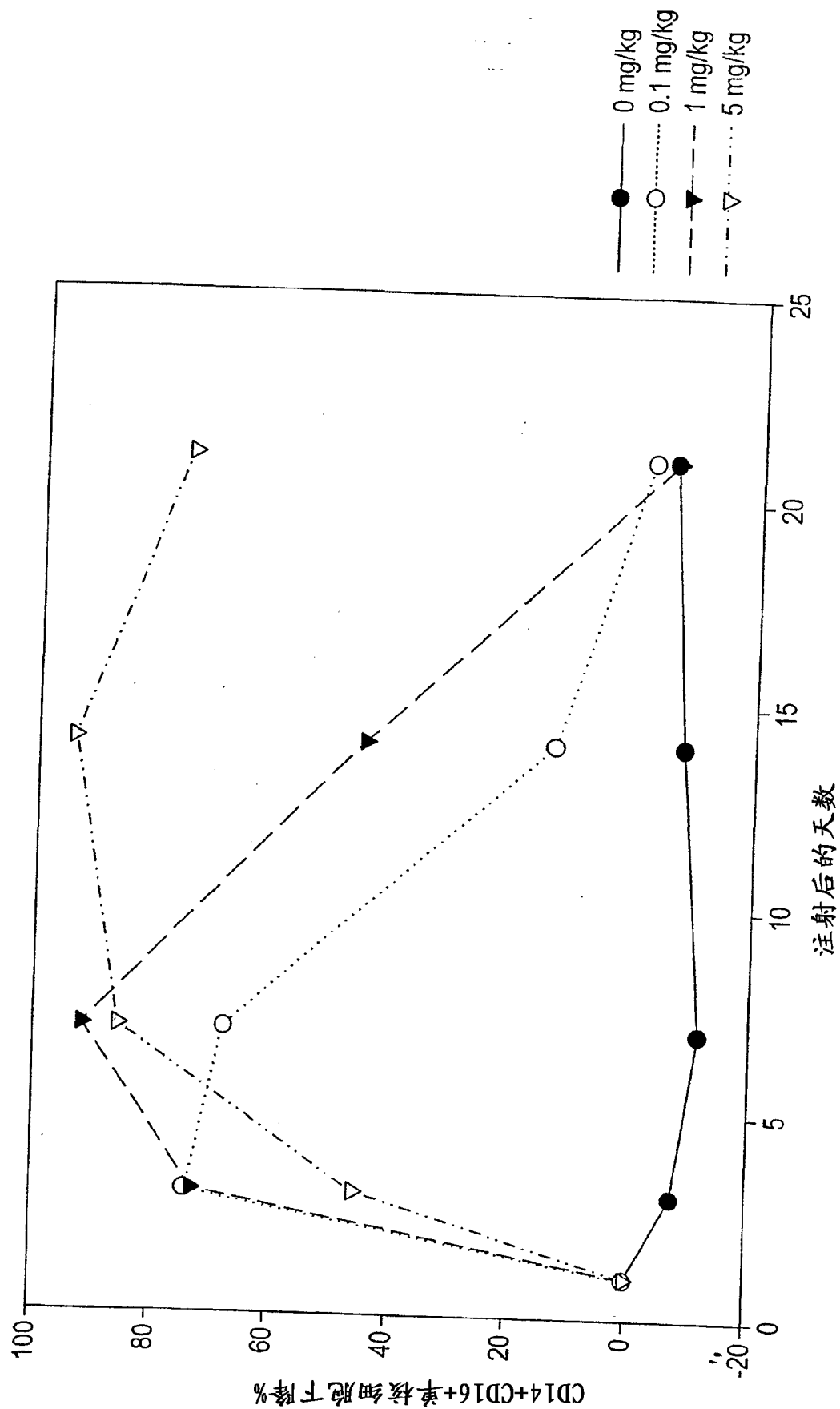


图 2A

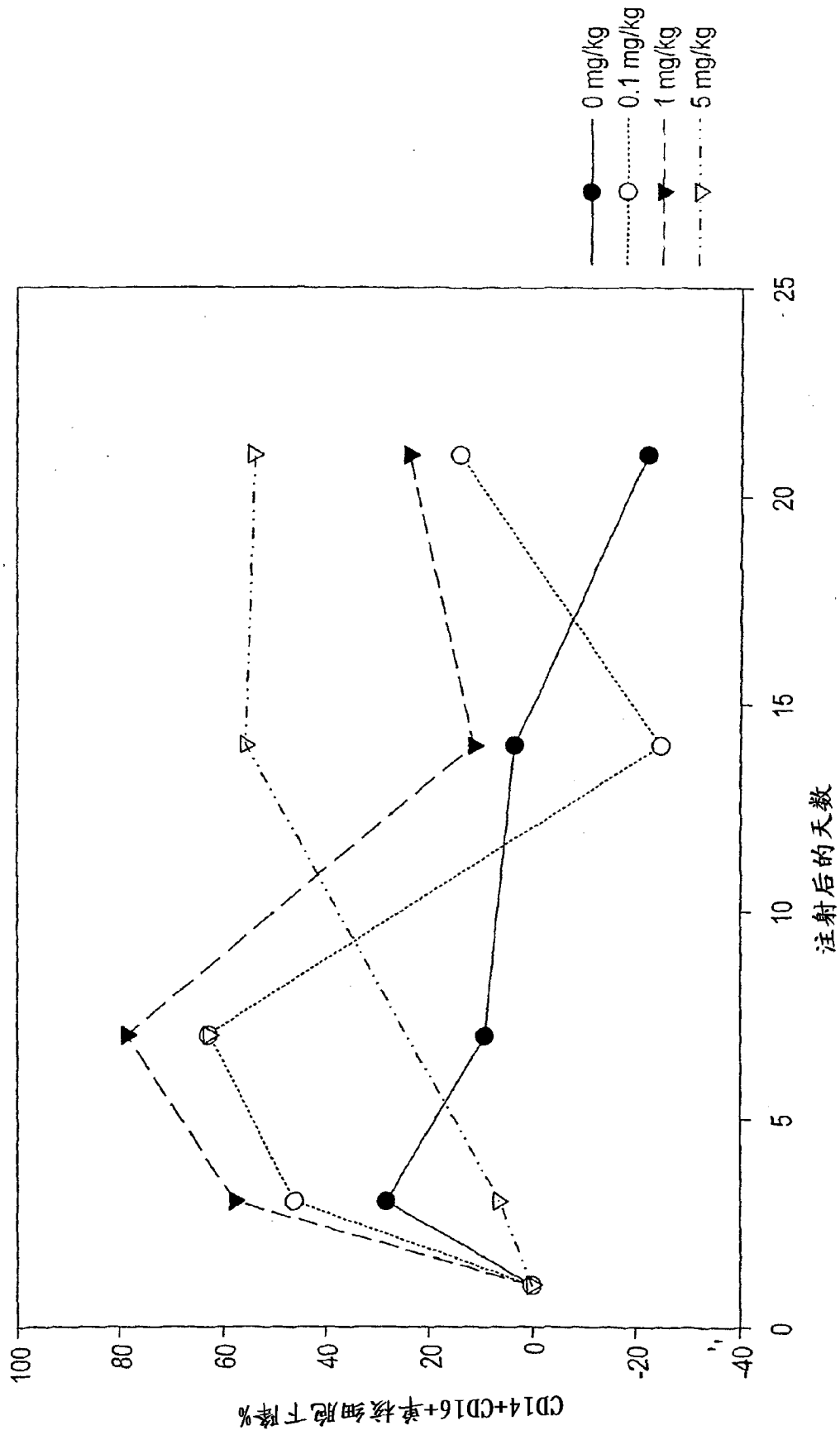


图 2B



图 3A

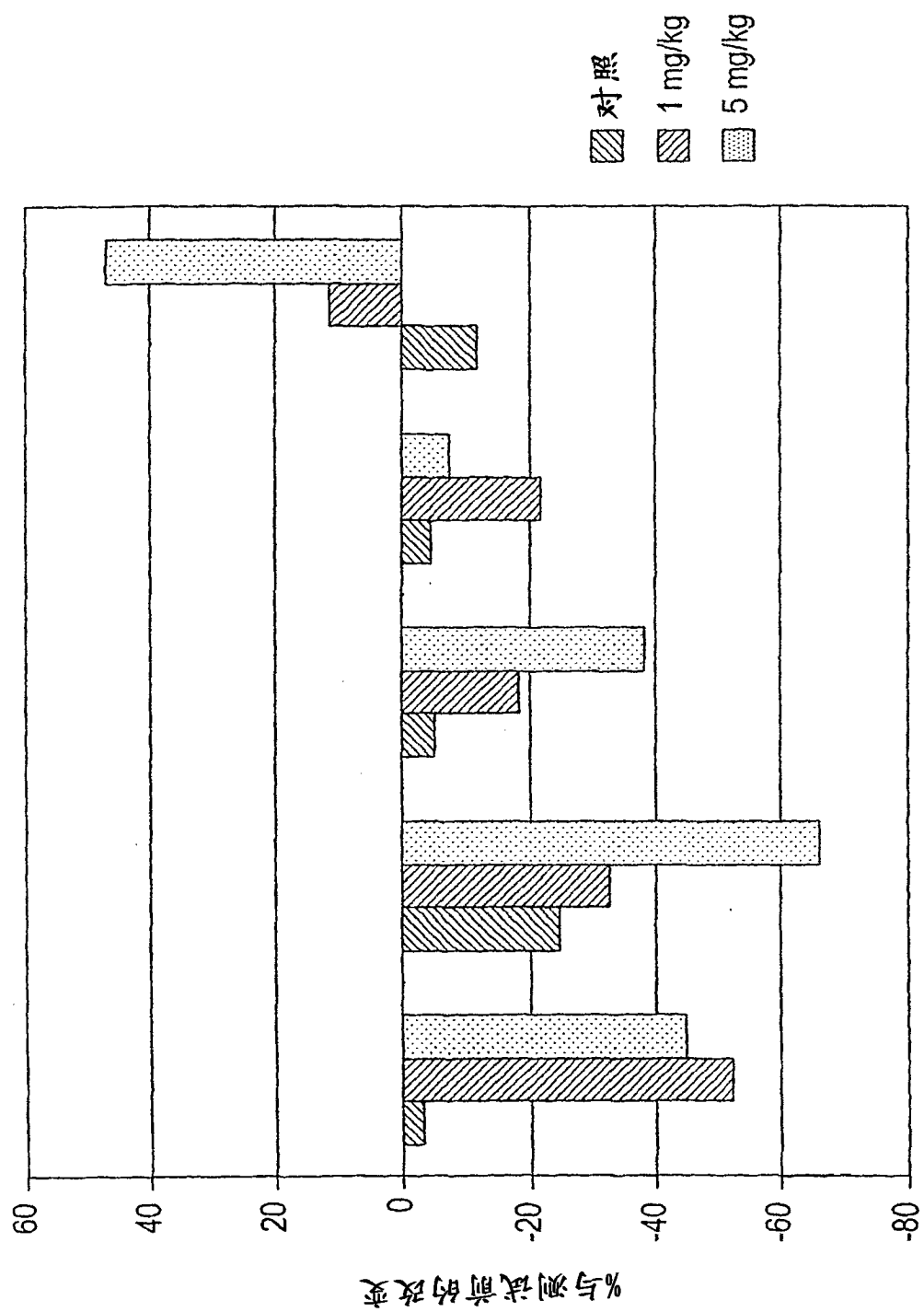


图 3B

种系 252 V=O12, J=JK3

种 (germ) -----GF-----T-----F-----V

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYC QOSYSTPFT

FR1 CDR1 ER2 CDR2 FR3 CDR3

----- (SEQ ID NO: 4的残基21-127)

种 252 EGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 103)

J

图 4A

种系 88 V=O12, J=JK3

种 -----P--D-----L-----

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYC QOSYSTPFT

FR1 CDR1 ER2 CDR2 FR3 CDR3

----- (SEQ ID NO: 8的残基21-127)

种 88 EGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 103)

J

图 4B

种系 100 V=L2, J=JK3

种 -----S-----D-I-----

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQOKPGQAPRLIY GASTRAT GIPARFSGSGSGTEFTLTITSSLPSEDFAVYYC QQYNNWFT

FR1 CDR1 ER2 CDR2 FR3 CDR3

----- (SEQ ID NO: 12的残基21-127)

种 100 EGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 107)

J

图 4C

种系 V=L5, J=JK3  
3.8.3  
(SEQ ID NO: 16的残基23-130)  
种  
(SEQ ID NO: 109) FR1 CDR1 CDR2 CDR3 J

图 4D

种系 V=L5, J=JK4  
2.7.3  
(SEQ ID NO: 20的残基23-130)  
种  
(SEQ ID NO: 117) FR1 CDR1 CDR2 CDR3 J

图 4E

种系 V=B3, J=JK1  
1.120.1  
(SEQ ID NO: 24的残基21-134)  
种  
(SEQ ID NO: 112) FR1 CDR1 CDR2 CDR3 J

图 4F

种系 252  
V=3-11, D=D7-27, J=JH6  
-----I-----G-----H-----  
QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDYMS WVRQAPGKGLEWVS YISSGGSTIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR ALGGMDEV  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
----- (SEQ ID NO: 2的残基20-136)  
WGQGLTVTVSSA (SEQ ID NO: 106)  
FR4

图 4G

种系 88  
V=3-7, D=6-13, J=JH4  
-----P-----RAY#  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYMS WVRQAPGKGLEWVA NIKQDGSEKYYVDSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GIAARGYFDY  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
----- (SEQ ID NO: 6的残基20-138)  
WGQGLTVTVSSA (SEQ ID NO: 105)  
FR4

图 4H

种系 100  
V=3-23, D=D1-26, J=JH4  
-----R-R-F-----F-V EG--R-GF-----  
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYMS WVRQAPGKGLEWVS AISGGGGSTIYYADSVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR #YSGSYYYFDY  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
----- (SEQ ID NO: 10的残基20-141)  
WGQGLTVTVSSA (SEQ ID NO: 104)  
FR4

图 4I

种系 3.8.3 V=3-11, D=D7-27, J=JH4

种 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS FR1 -----F-----S-----G-----  
GTFESDYMS WIRQAPGKGLEWVS FR2 YISSSGSTIYADSVKG CDR2 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR FR3 #LTGDY CDR3

3.8.3 ----- (SEQ ID NO: 14的残基20-135)

种 WQQGTLVTVSSA FR4 (SEQ ID NO: 108)

图 4J

种系 2.7.3 V=3-33, D=D1-26, J=JH4

种 QVQLVESGGGVQPGHSLRLSCAAS FR1 -----F-----RV-----  
GTFESSYGMH CDR1 WVRQAPGKGLEWVA FR2 VIWYDGSNKYYADSVKG CDR2 RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR FR3 GYS#YFDY CDR3

2.7.3 ----- (SEQ ID NO: 18的残基20-137)

种 WQQGTLVTVSSA FR4 (SEQ ID NO: 110)

图 4K

种系 1.120.1 V=1-18, D=D4-23, J=JH4

种 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKAS FR1 -----D-----T-----RRA-A-F-----  
GYTFTSYGIS CDR1 WVRQAPGQGLEWMG FR2 WISAYNGNTNYAQKLOG CDR2 RVTMTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCA# FR3 #DYGGNYFDY CDR3

1.120.1 ----- (SEQ ID NO: 22的残基20-139)

种 WQQGTLVTVSSA FR4 (SEQ ID NO: 111)

图 4L

种系 V=A27, J=JK4  
8.10.3 -F-----V-----  
种 EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQOKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGGTDEFTLTISRLEPEDEFAVYYC  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3  
8.10.3 ----- (SEQ ID NO: 44的残基21-129)  
种 QQYGSSPLT FGGTKVEIKR J  
CDR3

图 4M

种系 V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b  
8.10.3 -----F--T-----R--S-----DPLLA-ATF  
种 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTSSYSMN WVRQAEKGLEWVS YISSSSSTIYYADSVKG RTISRDNAKNSLYLOMNSLRDEDTAVYYCAR ##IVG##EDY  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
8.10.3 ----- (SEQ ID NO: 30的残基20-141)  
种 WQGTLVTVSSA J

图 4N

种系 V=012, J=JK3  
9.14.4 -----P-I--L--H-----  
(SEQ ID NO: 28的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPSRFSGSGGTDEFTLTISLSLQPEDEATYYC QQSYSTPFT FGPGTKVDIKR  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 J

图 4O

种系 9.14.4 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
种 QVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAAS GTFESDYMS WIRQAPGKGLEWVS FR1 CDR1 FR2 FR3 CDR3  
----- (SEQ ID NO: 38的残基20-135)  
种 WGQGTLLVTIVSSA (SEQ ID NO: 116) J

图 4P

种系 9.7.2 V=012, J=JK3  
种 (SEQ ID NO: 48的残基23-130) FR1 CDR1 FR2 FR3 CDR3  
(SEQ ID NO: 103) FR1 CDR1 CDR2 CDR3  
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKILLIY AASSLOS GVPFRFSGSGSDFTLTISLQPEDEATYYC QQSYSTPFT FGPGTKVDIKR J

图 4Q

种系 9.7.2 V=VH3-11, D=D6-13, J=JH6b  
种 QVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAAS GTFESDYMS WIRQAPGKGLEWVS FR1 CDR1 FR2 FR3 CDR3  
----- (SEQ ID NO: 46的残基20-136)  
种 WGQGTLLVTIVSSA (SEQ ID NO: 115) J

图 4R

种系 V=012, J=JK3  
9.14.4I  
(SEQ ID NO: 28的残基23-130)  
种 DIQMTQSPFSSLSASVGRVTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLOS GVPSEFSGSGGTDFTLTISSLPEDFATYYC QQSYSTPFT FGGTKVDIKR  
(SEQ ID NO: 103) FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3 J

图 4S

种系 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
9.14.4I  
种 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GETFSDDYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYIQMNSLRRAEDTAVYYCAR #LTGDY  
(SEQ ID NO: 26的残基20-135) CDR1 CDR2 FR3 CDR3 G  
种 WGQGTILVTVSSA (SEQ ID NO: 116)  
J

图 4T

种系 V=A27, J=JK4  
8.10.3F , -F-  
种 EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQOKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  
(SEQ ID NO: 32的残基21-129) FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3  
种 QQYGSPLT FGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 114)  
CDR3 J

图 4U

种系 V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b  
8.10.3F  
种 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSYSMN WVRQAPGKGLEWVS YISSSSTIYYADSVKG RTISRDNAKNSLYIQMNSLRDEDTAVYYCAR ###IVG##FDY  
FR1 FR2 FR3 CDR3  
-----F-T-----R-S-----DPLLA-ATF-----  
8.10.3F (SEQ ID NO: 30的残基20-141)  
种 WGQGTIVTVSSA (SEQ ID NO: 113)  
J

图 4V

种系 V=012, J=JK3  
9.7.2IF  
种 (SEQ ID NO: 36的残基23-130)  
FR1 FR2 FR3 CDR3 J  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQISISYLN WYQQKPGKAPKLLIY AASSIQS GVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPFT FGGGTKVDIKR  
FR1 FR2 FR3 CDR3 J  
-----GF-I-----R-----T-----  
CDR1 CDR2 CDR3

图 4W

种系 V=VH3-11, D=D6-13, J=JH6b  
9.7.2IF  
种 QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSGSTIYYADSVKG RTISRDNAKNSLYIQMNSLRDEDTAVYYCA# #I#GMDV  
FR1 FR2 FR3 CDR3  
-----R-R-G-----  
9.7.2IF (SEQ ID NO: 34的残基20-136)  
种 WGQGTIVTVSSA (SEQ ID NO: 115)  
J

图 4X

种系 V=012, J=JK3  
9.7.2C-Ser -----GF-I-----T-----J  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
(SEQ ID NO: 52的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQISSYLN WYQKPKGKAPKLLIY AASSLOS GVPSESGSGGTDFTLTISLSLOPEDFATYYC QQSYSTPFT FGPSTKVDIKR  
(SEQ ID NO: 103) FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3 J

图 4Y

种系 V=VH3-11, D=D6-13, J=JH6b  
9.7.2C-Ser -----R-G-----  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
种 QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAAS GTFSDYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKG RTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA #I#GMDV  
(SEQ ID NO: 50的残基20-136) FR1 FR2 FR3 CDR3  
种 WQGGTTVTVSSA (SEQ ID NO: 115) J

图 4Z

种系 V=012, J=JK3  
9.14.4C-Ser -----P-I-----L-----J  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
(SEQ ID NO: 56的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQISSYLN WYQKPKGKAPKLLIY AASSLOS GVPSESGSGGTDFTLTISLSLOPEDFATYYC QQSYSTPFT FGPSTKVDIKR  
(SEQ ID NO: 103) FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3 J

图 4AA

种系 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
9.14.4C-Ser -----  
种 QVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAAS GETFSDYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKG RTISRDNAKNSLYIQMNSLRRAEDTAVYYCAR #LTGDY CDR1 CDR2 FR3 CDR3 G  
----- (SEQ ID NO: 54的残基20-135)  
种 WGQGTLLVTVSSA (SEQ ID NO: 116)  
J

图 4BB

种系 V=A27, J=JK4  
8.10.3C-Ser -----  
种 EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDEFAYYC CDR1 CDR2 FR3  
-----  
种 QQYGSSPLT EGGKVEIKR J (SEQ ID NO: 60的残基21-129) CDR3  
----- (SEQ ID NO: 114)  
8.10.3

图 4CC

种系 V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b  
8.10.3C-Ser -----  
种 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GETFSSYMN WVRQAPGKGLEWVS YISSSSSTIYYADSVKG RTISRDNAKNSLYIQMNSLRDEDTAVYYCAR #IYG##FDY CDR1 CDR2 FR3 CDR3 DPLLA-ATF  
----- (SEQ ID NO: 58的残基20-141)  
种 WGQGTLLVTVSSA (SEQ ID NO: 113)  
J

图 4DD

种系 V=A27, J=JK4  
8.10.3-CG2

种 EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3

8.10.3-CG2 (SEQ ID NO: 60的残基21-129)

种 QYGSSPLT EGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 114)  
CDR3 J

图 4EE

种系 V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b  
8.10.3-CG2

种 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GETFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVS YISSSSTIYYADSVKG RETISRDNAKNSLYIQMNSLRDEDTAVYYCAR ###IVG##FDY  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3

8.10.3-CG2 (SEQ ID NO: 62的残基20-141)

种 WQQGTLVTSSA (SEQ ID NO: 113)  
J

图 4FF

种系 V=012, J=JK3  
9.7.2-CG2

(SEQ ID NO: 52的残基23-130)

种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQISSYLN WYQKPGKAPKLLIY AASSLOS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLSLPEDFAVYYC QQSYSTPFT EGEGTKVDIKR  
FR1 CDR1 CDR2 FR3 CDR3 J

(SEQ ID NO: 103)

图 4GG

种系 V=VH3-11, D=D6-13, J=JH6b  
9.7.2-CG2  
(SEQ ID NO: 66的残基20-136)  
种 QVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAAS FR1 GFTFSDYMS FR2 WIRQAPGKGLEWVS FR3 YISSSGSTIYYADSVKG CDR2 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA CDR3 #I#GMDV  
(SEQ ID NO: 115)  
9.7.2-CG2  
种 WGQGTTVTVSSA J

图 4HH

种系 V=012, J=JK3  
9.7.2-CG4  
(SEQ ID NO: 52的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC FR1 RASQISSYLN CDR1 WYQKPGKAPKLLIY FR2 AASSLOS CDR2 GVPFRFSGSGGTDFTLTISSLQPEDEATYYC CDR3 QQSYSTPFT FGGTKVDIKR J  
(SEQ ID NO: 103)

图 4II

种系 V=VH3-11, D=D6-13, J=JH6b  
9.7.2-CG4  
(SEQ ID NO: 70的残基20-135)  
种 QVQLVESGGGLVKGPGGSLRLSCAAS FR1 GFTFSDYMS FR2 WIRQAPGKGLEWVS FR3 YISSSGSTIYYADSVKG CDR2 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCA CDR3 #I#GMDV  
(SEQ ID NO: 115)  
9.7.2-CG4  
种 WGQGTTVTVSSA J

图 4JJ

种系 V=012, J=JK3  
9.14.4-CG2 -----P-I-L-----  
(SEQ ID NO: 56的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC -----FR1-----  
(SEQ ID NO: 103) FR1 RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPFRFSGSGSGTDFTLTITSSLOPEDFATYYC QQSYSSTPET FGPCTKVDIKR  
CDR1 CDR2 CDR3 J

图 4KK

种系 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
9.14.4-CG2 -----  
(SEQ ID NO: 74的残基20-135)  
种 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS -----FR1-----  
(SEQ ID NO: 103) FR1 GFTEFDYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKG RETISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR #LTGDI  
CDR1 CDR2 CDR3 G  
WGGTLLVTVSSA (SEQ ID NO: 116) J

图 4LL

种系 V=012, J=JK3  
9.14.4-CG4 -----P-I-L-----  
(SEQ ID NO: 56的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC -----FR1-----  
(SEQ ID NO: 103) FR1 RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLQS GVPFRFSGSGSGTDFTLTITSSLOPEDFATYYC QQSYSSTPET FGPCTKVDIKR  
CDR1 CDR2 CDR3 J

图 4MM

种系 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
9.14.4-CG4

种 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS FR1 GFTFSDYMS WIRQAPGKGLEWVS FR2 YISSSGSTIYYADSVKG CDR2 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR FR3 #LTGDY CDR3 G

9.14.4-CG4 ----- (SEQ ID NO: 78的残基20-135)

种 WQGGLTVTVSSA J (SEQ ID NO: 116)

图 4NN

种系 V=012, J=JK3  
9.14.4-Ser

(SEQ ID NO: 28的残基23-130)

种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC FR1 RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY FR2 AASSLQS CDR2 GVPSRFSGSGGTDFLTITSSLOPEDEFTATYVC FR3 QQSYSTPFT CDR3 FGGPGTKVDIKR J

图 400

种系 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
9.14.4-Ser

种 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS FR1 GFTFSDYMS WIRQAPGKGLEWVS FR2 YISSSGSTIYYADSVKG CDR2 RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR FR3 #LTGDY CDR3 G

9.14.4-Ser ----- (SEQ ID NO: 82的残基20-135)

种 WQGGLTVTVSSA J (SEQ ID NO: 116)

图 4PP

种系 V=012, J=JK3  
9.7.2-Ser  
(SEQ ID NO: 48的残基23-130)  
种  
(SEQ ID NO: 103)  
FR1  
DIQNTQSPSSLSASVGDRTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY  
CDR1  
GF-I R FR2 FR3 E L T CDR2 FR3 CDR3 J  
FR1  
GVPSRFSGSGGTDFTLFISSLPQDEFAYYC QQSISTPFT FPGGTVKVDIKR  
CDR2 CDR3 J

图 4QQ

种系 V=VH3-11, D=D6-13, J=JH6b  
9.7.2-Ser  
种  
QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS GFTFSDYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSSGSTIYYADSVKG RETISRDNAKNSLYQMNSLRAEDTAVYYCA #I#GMDV  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3  
(SEQ ID NO: 50的残基20-136)  
种  
WGQGTIVTVSSA (SEQ ID NO: 115)  
J

图 4RR

种系 V=A27, J=JK4  
8.10.3-Ser  
种  
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQOKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDEFAYYC  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3  
(SEQ ID NO: 44的残基21-129)  
种  
QQYGSSPLT FGGGTVKVEIKR (SEQ ID NO: 114)  
CDR3 J

图 4SS

种系 V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b  
8.10.3-Ser -----F--T-----R--S-----DPLLA-ATF-----  
种 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVS YISSSSTIYYADSVKG RETISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR ###IVG##FDY  
FR1 CDR1 CDR2 FR3 CDR3  
8.10.3-Ser ----- (SEQ ID NO: 90的残基20-141)  
种 WGGTLLVTVSSA (SEQ ID NO: 113)  
J

图 4TT

种系 V=A27, J=JK4  
8.10.3-CG4 -----  
种 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQOKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRFSGSGGTFTLTISRLEPEDFAVYYC  
FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3  
8.10.3-CG4 ----- (SEQ ID NO: 60的残基21-129)  
种 QQYGSSPLT EGGGTVKEIKR (SEQ ID NO: 114)  
CDR3 J

图 4UU

种系 V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b  
8.10.3-CG4 -----F--T-----R--S-----DPLLA-ATF-----  
种 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVS YISSSSTIYYADSVKG RETISRONAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCAR ###IVG##FDY  
FR1 CDR1 CDR2 FR3 CDR3  
8.10.3-CG4 ----- (SEQ ID NO: 94的残基20-141)  
种 WGGTLLVTVSSA (SEQ ID NO: 113)  
J

图 4VV

种类 V=012, J=JK3  
9.14.4G1  
(SEQ ID NO: 28的残基23-130)  
种 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC RASQSISSYLN WYQOKPGKAPKLLIY AASSLOS GVPSRFSGSGSDFTLTITSSLOPEDFATYYC QQSYSTPFT FGPGTKVDIKR  
(SEQ ID NO: 103) FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3 J

图 4WW

种类 V=VH3-11, D=D7-27, J=JH4b  
9.14.4G1  
种 QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAAS GETFSDYYMS WIRQAPGKGLEWVS YISSGGSTIYYADSVKG RTTISRDNAKNSIYLQMNSLRAEDTAVYYCAR #LTGDY  
(SEQ ID NO: 102的残基20-135) CDR1 FR2 CDR2 FR3 CDR3 G  
种 WQQGTILVTVSSA (SEQ ID NO: 116) J

图 4XX

种类 V=A27, J=JK4  
8.10.3FG1  
种 EIVLTQSPGTLSPGERATLSC RASQSVSSSYLA WYQOKPGQAPRLLIY GASSRAT GIPDRESGSGSDFTLTISRLEPEDFAVYYC  
(SEQ ID NO: 32的残基21-129) FR1 CDR1 FR2 CDR2 FR3  
8.10.3FG1  
种 QQYGSSPLT FGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 114) CDR3 J

图 4YY

种系

V=VH3-48, D=D1-26, J=JH4b

8.10.3FG1

种

EVOLVEGGGLVQPGGSLRLSCAAS

FR1

-----F-----T-----R-----S-----DP1LA-ATF-----

GFTESSYSMN

WVRQAPGKGLEWVS

YISSSSSTIYYADSVKG

RETISEDNAKNSLYLQMNLSLRDEDTAVYYCAR

FR3

###IVG##FDY

CDR3

8.10.3FG1

种

WGQGLTVVSSA

J

----- ( SEQ ID NO: 98的残基20-141 )

(SEQ ID NO: 113)

图 4ZZ