



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112566934 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 17

(21) 申请号 201980021260.8

(22) 申请日 2019.01.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112566934 A

(43) 申请公布日 2021.03.26

(30) 优先权数据
62/620,545 2018.01.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/014748 2019.01.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/147670 EN 2019.08.01

(73) 专利权人 奈斯科尔公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 S·朗格曼 D·B·法尔斯 L·刘

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

专利代理师 吴瑜 顾云峰

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2009087416 A1, 2009.04.02

审查员 吴志琳

权利要求书1页 说明书68页
序列表76页

(54) 发明名称

B7-H4抗体及其使用方法

(57) 摘要

提供了用于调节B7-H4的组合物及其使用方法。例如,提供了减少B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂。此类免疫调节剂可用于增强有此需要的受试者的免疫应答。还提供了增加B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂。此类免疫调节剂可用于降低有此需要的受试者的免疫应答。

1. 一种抗B7-H4抗体,其包含:
 - (i) 轻链,所述轻链包含轻链可变结构域(VL),所述VL的氨基酸序列如SEQ ID No:60所示,和
 - (ii) 重链,所述重链包含重链可变结构域(VH),所述VH的氨基酸序列如SEQ ID No:71所示。
2. 一种抗B7-H4抗体,其包含:
 - (a) 轻链,所述轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:63所示,和
 - (b) 重链,所述重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:81所示。
3. 一种药物组合物,其包含如权利要求1或2所述的抗B7-H4抗体。
4. 一种核酸或多种核酸,其编码如权利要求1或2所述的抗体。
5. 一种载体,包含如权利要求4所述的一种核酸或多种核酸。
6. 一种宿主细胞,包含如权利要求4所述的一种核酸或多种核酸或如权利要求5所述的载体。

B7-H4抗体及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年1月23日递交的申请号为62/620,545的美国临时 专利申请的权益和优先权,其全部内容通过引用结合在本申请中。

[0003] 序列表的引用

[0004] 根据37C.F.R. §1,52(e)(5),以2019年1月23日创建的名为“064467.005PCT_seqlist_ST25”、大小为357MB的文本文件形式于2019 年1月23日递交的序列表通过引用结合在本申请中。

技术领域

[0005] 本发明大体上涉及免疫调节领域,特别是涉及用于调节B7-H4信号传递以增加或减少免疫应答的组合物和方法。

背景技术

[0006] 通过使淋巴细胞上的多种受体参与其中,B7族在免疫应答的正负调节中起着重要作用(Rahbar,R.等人,Cancer Immunol Res,3(2):184-195(2015))。B7-H4(也称为VTCN1、B7x或B7S1)是B7族成员之一,可抑制T 细胞功能。它还在多种肿瘤中表达上调,并且被认为可促进肿瘤生长。在许多肿瘤组织中发现B7-H4高表达,这表明其在肿瘤细胞中的表达水平与不良临床和病理特征(包括肿瘤侵袭性)相关

[0007] B7-H4的生物学活性与炎症CD4+T细胞应答降低有关,也与肿瘤微环境中表达B7-H4的肿瘤相关巨噬细胞和FoxP3+调节性T细胞(Treg) 之间的相关性有关。由于B7-H4在各种癌症类型的肿瘤细胞和肿瘤相关巨噬细胞中表达,对B7-H4的治疗性阻滞可以有利地改变肿瘤微环境,从而实现肿瘤细胞的抗原特异性清除(Podojil,JR.and Miller,SD, Immunol Rev,276(1):40-51(2017))。

[0008] 编码人B7-H4蛋白的cDNA已被鉴别出并从胎盘cDNA进行克隆(Sica,G.L.等人,(2003)“B7-H4,A Molecule Of The B7 Family,Negatively Regulates T Cell Immunity,”Immunity 18:849-861;Zang,X.等人,(2003)B7x:A Widely Expressed B7 Family Member That Inhibits T Cell Activation,”Proc. Natl.Acad.Sci.(USA)100:10388-10392)。B7-H4在第7,931,896号、第7,875,702号、第7,847,081号和第7,622,565号美国专利中有论述。

[0009] 抗B7-H4抗体在第9,574,000号、第7,888,477号、第7,737,255号、第7,619,068号和第6,962,980号美国专利中有公开。

[0010] 人B7-H4蛋白具有282个氨基酸残基,被分类为包括氨基末端胞外结构域、大疏水跨膜结构域和超短胞内结构域(仅由2个氨基酸残基组成)。像其他B7族成员一样,B7-H4在其胞外结构域中也具有一对免疫球蛋白样区域。B7-H4蛋白具有I型跨膜蛋白的整体结构。该蛋白与其他B7族成员的同源性极低(约25%)(Zang,X.等人,(2003)“B7x:A Widely Expressed B7 Family Member That Inhibits T Cell Activation,”

Proc.Natl.Acad.Sci.(USA) 100:10388-10392)。

[0011] B7-H4也在肿瘤相关巨噬细胞(TAM)中表达。TAM通过释放体液性介质来抑制抗肿瘤免疫应答,并通过抑制性分子(例如B7-H4)在细胞表面的表达来阻碍细胞介导免疫应答,从而使肿瘤免受免疫识别。TAM来源于常驻巨噬细胞或肿瘤微环境募集并在肿瘤部位发生极化的单核细胞。肿瘤TAM浸润与患者生存不良有关,而靶向TAM是一种有前景的抗癌策略。已经开发出几种方法,包括氯膦酸二钠脂质体消耗法;CFSR-1和 CCL2靶向肿瘤募集抑制法;以及通过抗CD40 mAb或HRG血浆蛋白或甘露糖受体激活的“再教育”法(Dangai,D.等人,Cancer Res,73(15):4820-4829(2013))。

[0012] 由于B7-H4在各种癌症类型的肿瘤细胞和TAM中表达,因此针对B7-H4的靶向疗法可以在有利地改变肿瘤微环境和消除癌细胞方面产生巨大的协同作用效果。所以,需要新的B7-H4免疫调节剂。

[0013] 因此,本发明的目的之一是提供可抑制B7-H4介导抑制性信号转导的组合物,以通过抑制B7-H4抑制性信号转导来增强或促进免疫应答。此类组合物有益于治疗癌症和传染病。

[0014] 本发明的另一个目的是提供可增强B7-H4介导抑制性信号转导的组合物,从而促进抑制性免疫应答。

发明内容

[0015] 本发明提供用于调节B7-H4信号转导的组合物及其使用方法。此类组合物有益于治疗炎症性疾病和病症以及自身免疫性疾病。在一个实施例中提供了可减少B7-H4表达、配体结合、交联、信号转导或其组合的免疫调节剂。在一个实施例中,所述免疫调节剂特异性结合B7-H4。所述免疫调节剂可以是抗体或其抗原结合片段、融合蛋白、适体或特异性结合B7-H4并通过B7-H4信号转导通路调节信号转导的药剂。调节作用包括通过所述B7-H4信号转导通路增强信号转导,或通过所述B7-H4信号转导通路抑制信号转导。

[0016] 一个实施例提供了一种用于治疗有此需要的受试者的感染的方法,具体做法是通过施用有效量的可抑制或阻断B7-H4抑制性免疫应答的药剂,所述有效量可增加嗜中性粒细胞和/或增强先天免疫力。通过抑制所述B7-H4抑制性免疫应答,所公开的药剂可用于增强有此需要的受试者的免疫应答。例如,免疫应答可以是对抗原的初次免疫应答或增强效应细胞功能,例如增加T细胞的抗原特异性增殖、增强由T细胞引起的细胞因子产生、刺激分化、增加嗜中性粒细胞,或其组合。示例性药剂包括(i)可溶性B7-H4多肽或融合蛋白,(ii)功能阻断性抗B7-H4抗体,(iii)可用于消耗B7-H4阳性细胞的抗体,以及(iv)其组合。在一些实施例中,所述免疫调节剂是B7-H4的拮抗剂。

[0017] 在特定实施例中,所述免疫调节剂是B7-H4融合蛋白,例如包含与免疫球蛋白结构域连接的B7-H4或其功能变体的胞外结构域的融合蛋白。示例性融合蛋白包括氨基酸序列SEQ ID NO:1或其片段。

[0018] 在其他实施例中,所述免疫调节剂是B7-H4蛋白或其功能片段或变体。例如,所述B7-H4蛋白或其功能片段或变体可以与SEQ ID NO:1至少有80%、90%、95%或100%的序列同一性。在一个实施例中,通过特异性结合B7-H4的配体,所述B7-H4蛋白或多肽凭借所述B7-H4信号转导通路调节信号转导。

[0019] 在其他实施例中,所述免疫调节剂是可溶性B7-H4蛋白或其功能片段 或变体。例如,所述可溶性B7-H4蛋白可以由B7-H4或其功能片段或变 体的胞外结构域组成。

[0020] 增强受试者的免疫应答的方法通常包括向有此需要的受试者施用有效 量的免疫抑制剂,所述有效量可减少B7-H4表达、配体结合、交联、信号 转导,或其组合。所述受试者可患有例如癌症或传染病等。

[0021] 在一些实施例中,所述受试者、癌症或疾病的特征在于B7-H4的表达 增加、B7-H4配体的表达增加,或其组合。在特定实施例中,所述癌症是 卵巢癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、胃肠道癌、急性髓性白血病(AML)、急性淋巴性白血病(ALL)、子宫内膜癌、脑癌、头颈癌、胰腺癌和膀胱癌。所述免疫调节剂可以与疫苗或其成分同时或联合施用。

[0022] 还提供了可增加B7-H4表达、配体结合、交联、免疫抑制性信号传递 或其组合的免疫调节剂。此类药剂可用于减弱有此需要的受试者的免疫应 答,从而诱导或增强抑制性免疫B7-H4应答。示例性药剂包括功能激活型 抗B7-H4抗体或可溶性B7-H4多肽。

[0023] 减弱受试者免疫应答的方法通常包括向有此需要的受试者施用有效量 的免疫抑制剂,所述有效量可增加B7-H4表达、配体结合、交联、负信号 传递,或其组合。在一些实施例中,所述受试者患有炎症或自身免疫性疾 病。在特定实施例中,所述受试者患有类风湿性关节炎。

[0024] 在一些实施例中,所述受试者或所述疾病或病症的特征在于B7-H4的 表达降低。

[0025] 任何公开的方法可以包括向所述受试者单独或与一种或多种其他治疗 药剂联合施用免疫抑制剂。

[0026] 一个实施例提供了一种用于治疗有此需要的受试者的白血病的方法, 具体做法是通过向所述受试者施用有效量的药物组合物,所述药物组合物 包含B7-H4单克隆抗体、可溶性B7-H4多肽、B7-H4融合蛋白,或其组合 ,以抑制或减少白血病细胞中的B7-H4信号转导,从而抑制白血病细胞存活或促进对所述白血病细胞的抗肿瘤免疫应答。所述白血病可以是急性髓 性白血病。

[0027] 一个实施例提供了一种用于评估或预测使用抗B7-H4结合部分的疗效 的方法,具体做法是通过测定需要治疗的受试者的细胞来测定所述细胞是 否表达B7-H4、B7-H4的结合伴侣或这两者。待测定的示例性细胞包括但 不限于从所述受试者获取的癌细胞。示例性癌细胞包括但不限于急性髓性 白血病(AML)细胞、子宫内膜癌细胞、脑癌细胞、头颈癌细胞和胰腺癌 细胞。

[0028] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 与SEQ ID NO:3至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99% 或100%的序列同一性的轻链。

[0029] 一个实施例提供了一种核酸,编码如SEQ ID NO:3所列轻链。另一个 实施例提供了一种核酸,其与SEQ ID NO:7至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或 100%的序列同一性。

[0030] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 与SEQ ID NO:8至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99% 或100%的序列同一性的重链。

[0031] 一个实施例提供了一种编码重链SEQ ID NO:8的核酸。另一个实施例 提供了一种核酸,其与SEQ ID NO:12至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的 序列同一性。

[0032] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有所含 CDR如SEQ ID NO:4、5和6所列的轻链。

[0033] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有所含 CDR如SEQ ID NO:9、10和11所列的重链。

[0034] 在一个实施例中,一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段具有轻链和重链,其中,所述轻链含有如SEQ ID NO:4、5和6所列的CDR,所述重链含有如SEQ ID NO:9、10和11所列的CDR。

[0035] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:3至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:8至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0036] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:13至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链。

[0037] 在一个实施例中,所述抗体轻链含有氨基酸序列如SEQ ID NO:14、15和16所列的CDR。

[0038] 一个实施例提供了一种与SEQ ID NO:29至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或100%的序列同一性的抗体重链。

[0039] 另一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:9、11和30所列的CDR。

[0040] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,含有如SEQ ID NO:14、15和16所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:9、11和30所列的重链CDR。

[0041] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:13至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:29至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0042] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体轻链,与SEQ ID NO:46至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0043] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体轻链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:14、16和47所列的CDR。

[0044] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:49至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0045] 另一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:9、11和47所列的CDR。

[0046] 一个实施例提供了一种抗体或其抗原结合片段,含有如SEQ ID NO:14、16和47所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:9、11和50所列的重链CDR。

[0047] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:46至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:49至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0048] 一个实施例提供了一种抗体轻链,与SEQ ID NO:52至少有50%、60%、70%、

80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0049] 在另一个实施例中,抗体轻链含有氨基酸序列如SEQ ID NO:53、54 和55所列的CDR。

[0050] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:65至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0051] 另一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:66、67和68所列的CDR。

[0052] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有如SEQ ID NO:53、54和55所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:66、67和68所列的重链CDR。

[0053] 一个实施例提供了一种抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:52至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:65至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0054] 一个实施例提供了一种抗体轻链,与SEQ ID NO:85至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0055] 另一个实施例提供了一种抗体轻链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:4、86和87所列的CDR。

[0056] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:89至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0057] 一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:9、90和91所列的CDR。

[0058] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有如SEQ ID NO:4、86和87所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:9、90和91所列的重链CDR。

[0059] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:85至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:89至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0060] 一个实施例提供了一种抗体轻链,与SEQ ID NO:93至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0061] 另一个实施例提供了一种抗体轻链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:94、95和96所列的CDR。

[0062] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:98至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0063] 另一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:9、99和100所列的CDR。

[0064] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有如SEQ ID NO:94、95和96所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:9、99和100所列的重链CDR。

[0065] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:93至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:98至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重

链。

[0066] 一个实施例提供了一种抗体轻链,与SEQ ID NO:102至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0067] 另一个实施例提供了一种抗体轻链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:103、104和105所列的CDR。

[0068] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:107至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0069] 另一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:9、108和109的CDR。

[0070] 在一个实施例中,抗B7-H4抗体或其抗原结合片段含有如SEQ ID NO:103、104和105所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:9、108和109所列的重链CDR。

[0071] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:102至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:107至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0072] 一个实施例提供了一种抗体轻链,与SEQ ID NO:111至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0073] 另一个实施例提供了一种抗体轻链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:95、112和113所列的CDR。

[0074] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:115至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0075] 一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:116、117和118所列的CDR。

[0076] 在一个实施例中,抗B7-H4抗体或其抗原结合片段含有如SEQ ID NO:95、112和113所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:116、117和118所列的重链CDR。

[0077] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:111至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:115至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0078] 一个实施例提供了一种抗体轻链,与SEQ ID NO:120至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0079] 另一个实施例提供了一种抗体轻链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:54、55和121所列的CDR。

[0080] 一个实施例提供了一种抗体重链,与SEQ ID NO:123至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0081] 另一个实施例提供了一种抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:66、124和125所列的CDR。

[0082] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有如SEQ ID NO:54、55和121所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:66、124和125所列的重链CDR。

[0083] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:120至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:123至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0084] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体重链,与SEQ ID NO:128至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性。

[0085] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体重链,含有氨基酸序列如SEQ ID NO:9、129和130所列的CDR。

[0086] 在一个实施例中,抗B7-H4抗体或其抗原结合片段含有如SEQ ID NO:14、15和16所列的轻链CDR和如SEQ ID NO:9、129、130所列的重链CDR。

[0087] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,含有与SEQ ID NO:13至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:128至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0088] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:3、13、46、52、85、93、102、111或120中的任一项所列的轻链。

[0089] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:8、29、49、65、89、98、107、115、123或128中的任一项所列的重链。

[0090] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:3、13、46、52、85、93、102、111或120中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:8、29、49、65、89、98、107、115、123或128中的任一项所列的重链。

[0091] 还提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有三个轻链CDR,其中氨基酸序列选自SEQ ID NO:4、5、6、14、15、16、47、53、54、55、86、87、94、95、96、103、104、105、112、113或121组成的组。

[0092] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有三个重链CDR,其中氨基酸序列选自SEQ ID NO:9、10、11、30、50、66、67、68、90、91、99、100、108、109、116、117、118、124、125、129或130组成的组。

[0093] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有三个轻链CDR和三个重链CDR,其中,所述三个轻链CDR的氨基酸序列选自SEQ ID NO:4、5、6、14、15、16、47、53、54、55、86、87、94、95、96、103、104、105、112、113和121组成的组;所述三个重链CDR的氨基酸序列选自SEQ ID NO:9、10、11、30、50、66、67、68、90、91、99、100、108、109、116、117、118、124、125、129和130组成的组。

[0094] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:19、20、21、22或23中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域和与SEQ ID NO:34、35、36或37中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域。

[0095] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24、25、26、27或28中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38、39、40或41中的任一项所列的重链。

[0096] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24、25、26、27或28中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42、43、44或45中的任一项所列的重链。

[0097] 还提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:58、59、60或61中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域和与SEQ ID NO:70、71、72、73或74中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域。

[0098] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:62、63或64中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:75、76、77、78或79中的任一项所列的重链。

[0099] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:62、63或64中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:80、81、82、83或84中的任一项所列的重链。

[0100] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有六个互补决定区(CDR),其中,所述CDR包括一种选自SEQ ID NO:4、5、6、14、15、16、49、55、56、57、88、89、96、97、97、105、106、107、114、115或123组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:4、5、6、14、15、16、49、55、56、57、88、89、96、97、97、105、106、107、114、115或123至少包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体的三个轻链CDR,和一种选自SEQ ID NO:9、10、11、31、52、68、69、70、92、93、101、102、118、119、120、126、127、131或132组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:9、10、11、31、52、68、69、70、92、93、101、102、118、119、120、126、127、131或132至少包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体的三个重链CDR;且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0101] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自SEQ ID NO:24、25、26、27、28、62、63或64组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:24、25、26、27、28、62、63或64至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且所述两条重链包含一种选自SEQ ID NO:38、39、40、41、75、76、77、78或79组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:38、39、40、41、75、76、77、78或79至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0102] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自SEQ ID NO:24、25、26、27、28、62、63或64组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:24、25、26、27、28、62、63或64至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且所述两条重链包含一种选自SEQ ID NO:42、43、44、45、80、81、82、83或84组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:42、43、44、45、80、81、82、83或84至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0103] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自SEQ ID NO:24、25、26、27或28组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:24、25、26、27或28至少包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%

或更高的序列同一性的变体,所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:38、39、40或 41组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:38、39、40或41至少包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0104] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:24、25、26、27或28组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:24、25、26、27或 28至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:42、43、44 或45组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:42、43、44或45至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0105] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:62、63 或64组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:62、63或64至少包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:75、76、77、78或79组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:75、76、77、78或79至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,以及所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0106] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:62、63或64组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:62、63或64至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:80、81、82、83或84组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:80、81、82、83或84至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

具体实施方式

[0107] I. 定义

[0108] 如本文所使用的,如果分子之间的结合表现出抗体对其同源抗原的特异性和亲和力,则认为分子之间能够“免疫特异性结合”。如果这种结合涉及免疫球蛋白分子的抗原识别位点,则抗体被认为能够免疫特异性结合抗原的靶区或构象(“表位”)。免疫特异性结合特定抗原的抗体可以结合亲和力和较低的其他抗原,条件是其他抗原具有一定的序列或构象相似性,这可通过免疫测定、**BIACORE®**测定或在本领域已知的其他测定法等经由抗原识别位点识别,但不会结合完全不相关的抗原。然而,在一些实施例中,抗体(及其抗原结合片段)不会与其他抗原交叉反应。抗体也可以通过非免疫特异性的方式结合其他分子,例如通过结合其他区域的结构域/不涉及抗原识别位点的分子的结构域(例如Fc区域)与FcR受体结合。

[0109] 如本文所使用的,如果分子之间的结合表现出受体对其同源结合配体的特异性和亲和力,则认为分子之间能够“生理特异性结合”。分子能够生理特异性结合一个以上其他分子。

[0110] 如本文所使用的,术语“抗体”是指具有“可变区”抗原识别位点的免疫球蛋白分子,包括抗体的抗原结合片段。术语“可变区”意在将所述免疫球蛋白的这种结构域与抗体

广泛共有的结构域(例如抗体Fc结构域)区分开。所述可变区包括由其残基负责抗原结合的“高变区”。所述高变区包括来自“互补决定区”(“CDR”)的氨基酸残基(即,通常大约在轻链可变结构域中残基24-34(LI)、50-56(L2)和89-97(L3)处,以及在重链可变结构域中残基27-35(HI)、50-65(H2)和95-102(H3)处;Rabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD.(1991))和/或来自“高变区环”的那些残基(即,轻链可变结构域中的残基26-32(LI)、50-52(L2)和91-96(L3),以及重链可变结构域中的残基26-32(HI)、53-55(H2)和96-101(H3);Chothia and Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-917)。“骨架区”(“FR”)残基是指那些可变结构域残基,而非本文所定义的高变区残基。术语“抗体”包括单克隆抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、合成抗体、嵌合抗体、酪氨酸化抗体(参见,例如,Muyldermans等人,2001,Trends Biochem.Sci.26:230; Nuttall等人,2000,Cur.Pharm.Biotech.1:253;Reichmann and Muyldermans, 1999,J.Immunol.Meth.231:25;International Publication Nos.WO 94/04678 and WO 94/25591;U.S.Patent No.6,005,079)、单链Fv(scFv)(参见,例如,Pluckthun,The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,vol.113,Rosenburg and Moore eds.Springer-Verlag,New York,pp.269-315(1994))、单链抗体、二硫键连接Fv(sdFv)、胞内抗体、双抗体、三抗体、四抗体、Bis-scFv、微型抗体、Fab2、Fab3和抗独特型(anti-id)抗体(包括,例如,针对抗体的anti-id和抗anti-id抗体)。特别地,这类抗体包括任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、任何类别(例如,IgGi、IgG2、IgG3、IgG₄、IgAi和IgA₂)或亚类的免疫球蛋白分子。

[0111] 如本文所使用的,术语抗体的“抗原结合片段”是指抗体的一个或多个部分,其中含有所述抗体的互补决定区(“CDR”)以及可选地包括所述抗体的“可变区”抗原识别位点的骨架残基,而且表现出免疫特异性地结合抗原的能力。此类片段包括Fab'、F(ab')₂、Fv、单链(ScFv)及其突变体、天然变体,以及包括所述抗体“可变区”抗原识别位点和一种异源蛋白(例如,毒素、不同抗原的抗原识别位点、酶、受体或受体配体等)的融合蛋白。

[0112] 如本文所使用的,术语“片段”是指肽类或多肽,包含如下氨基酸序列:至少5个相邻氨基酸残基、至少10个相邻氨基酸残基、至少15个相邻氨基酸残基、至少20个相邻氨基酸残基、至少25个相邻氨基酸残基、至少40个相邻氨基酸残基、至少50个相邻氨基酸残基、至少60个相邻氨基酸残基、至少70个相邻氨基酸残基、至少80个相邻氨基酸残基、至少90个相邻氨基酸残基、至少100个相邻氨基酸残基、至少125个相邻氨基酸残基、至少150个相邻氨基酸残基、至少175个相邻氨基酸残基、至少200个相邻氨基酸残基或至少250个相邻氨基酸残基。

[0113] 如本文所使用的,术语“调节”涉及改变作用、结果或活性(例如,信号转导)的能力。这种调节可以具有激动性或拮抗性。拮抗性调节可以是部分的(即,减弱但不能消除),也可以完全消除这种活性(例如,中和)。调节作用可以包括抗体结合后受体的内化或靶细胞上受体表达的减少。激动性调节可以增强或以其他方式增加或增强活性(例如,信号转导)。在进一步的实施例中,这种调节作用可以改变配体与其同源受体之间相互作用的性质,从而改变所引发的信号转导的性质。例如,分子可以通过与配体或受体结合而改变此类分子与其他配体或受体结合的能力,从而改变其整体活性。在一些实施例中,这种调节作用将使可测量的免疫系统活性发生至少10%的变化,使此类活性发生至少50%的变化,或

至少2倍、5倍、10倍或至少100倍的变化。

[0114] 在结合作用或所表现出的作用的情况下使用时,术语“实质上”意在表示所观察到的作用在生理或治疗上是相关的。因此,例如,分子能够实质上阻断配体或受体的活性,条件是阻断程度在生理或治疗上相关(例如,如果该等程度大于60%完全阻断、大于70%完全阻断、大于75%完全阻断、大于80%完全阻断、大于85%完全阻断、大于90%完全阻断、大于95%完全阻断或大于97%完全阻断)。类似地,如果不同分子之间的免疫特异性和特征的同源性大于60%、大于70%、大于75%、大于80%、大于85%、大于90%、大于95%或大于97%,则认为所述不同分子之间具有实质上相同的免疫特异性和/或特征。

[0115] 如本文所使用的,“共刺激”信号包括正共刺激信号(例如,导致增强活性的信号)和负共刺激信号(例如,导致抑制活性的信号)。

[0116] 术语“衍生物”是指免疫特异性结合亲本或参考抗体的同一靶点的抗体或其抗原结合片段,但其与所述亲本或参考抗体或其抗原结合片段的氨基酸序列不同的是,相对于所述亲本或参考抗体或其抗原结合片段而言,包括一个、两个、三个、四个、五个或更多氨基酸取代、加成、缺失或修饰。在一些实施例中,此类衍生物将具有实质上相同的免疫特异性和/或特征,或者具有与所述亲本或参考抗体或其抗原结合片段相同的免疫特异性和特征。此类衍生物的氨基酸取代或加成可以包括天然存在的(即,DNA编码的)或非天然存在的氨基酸残基。术语“衍生物”包括,例如,嵌合或人源化变体,以及具有变异CH1区、铰链区、CH2区、CH3区或CH4区的变体,从而形成,例如,具有变体Fc区(表现出效应器或结合特性增强或减弱)的抗体等。

[0117] 如本文所使用的,“嵌合抗体”是一种分子,其中所述抗体的不同部分衍生自不同的免疫球蛋白分子,例如,具有衍生自非人源抗体的可变区和人免疫球蛋白恒定区的抗体。

[0118] 如本文所使用的,术语“人源化抗体”是指一种免疫球蛋白,包括人骨架区和源自非人源(通常是小鼠或大鼠)免疫球蛋白的一个或多个CDR。提供CDR的非人源免疫球蛋白被称为“供体”,提供骨架的人免疫球蛋白被称为“受体”。恒定区不必存在,但如果存在,则它们应与免疫球蛋白恒定区实质上相同,即,同一性至少达到约85-99%,或约95%或更高。因此,人源化免疫球蛋白的所有部分(可能CDR的除外)与天然人免疫球蛋白序列的相应部分实质上相同。人源化抗体是一种包括人源化轻链和人源化重链免疫球蛋白的抗体。例如,人源化抗体将不包括典型的嵌合抗体,因为,例如,嵌合抗体的整个可变区是非人源的。

[0119] 术语“内源浓度”是指分子被细胞(可以是正常细胞、癌细胞或受感染的细胞)天然表达(即,在没有表达载体或重组启动子的情况下)的水平。

[0120] 如本文所使用的,“治疗”和“治疗用途”等词是指消除、减轻或改善疾病或病症的一种或多种症状。如本文所使用的,“治疗有效量”是指足以介导此类症状的临床相关消除、减轻或改善的治疗药剂量。如果作用大小足以影响受体受试者的健康或预后,则作用具有临床相关性。治疗有效量可以指足以使疾病发作延迟或减至最低程度的治疗药剂量,例如,延迟癌症扩散或将其减至最低程度。治疗有效量也可以指在疾病治疗或管控中提供治疗益处的治疗药剂量。

[0121] 如本文所使用的,术语“预防药剂”是指可在检测出疾病或病症的任何症状之前

用于预防此类疾病或病症的药剂。“预防有效”量是指足以介导这种防范的预防药剂量。预防有效量也可以指在疾病预防中提供预防益处的预防药剂量。

[0122] 如本文所使用的,术语“癌症”是指由异常的细胞生长失控导致的赘生物或肿瘤。如本文所使用的,癌症明确包括白血病和淋巴瘤。术语“癌症”是指一种疾病,涉及可能转移到远端部位并表现出不同于非癌细胞的表型性状的细胞,例如,在三维基质(例如软琼脂)中形成群落,或在三维基底膜或胞外基质制剂中形成管状网络或网状基质。非癌细胞在软琼脂中不会形成群落,在三维基底膜或胞外基质制剂中不会形成球形结构。

[0123] 如本文所使用的,“免疫细胞”是指源自造血起源的任何细胞,包括但不限于T细胞、B细胞、单核细胞、树突细胞和巨噬细胞。

[0124] 如本文所使用的,“炎性分子”是指导致炎症反应的分子,包括但不限于细胞因子和金属蛋白酶,例如,包括但不限于IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IFN- γ 、IL-18、IL-17、IL-6、IL-23、IL-22、IL-21和MMP。

[0125] 如本文所使用的,“化合价”是指每个分子可用的结合位点数。

[0126] 如本文所使用的,“免疫学”或“免疫”应答等词是指形成了针对受体患者体内肽类的有益体液(由抗体介导的)和/或细胞(由抗原特异性T细胞或其分泌产物介导的)应答。此类应答可以是由施用免疫原而诱导的主动应答,或者是由施用抗体或经诱发的T细胞而诱导的被动应答。与I类或II类MHC类分子相关的多肽表位的出现引发细胞免疫应答,以激活抗原特异性CD4⁺T辅助细胞和/或CD8⁺细胞毒性T细胞。此类应答也可能涉及单核细胞、巨噬细胞、NK细胞、嗜碱性粒细胞、树突细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞或先天免疫的其他成分的活化或募集。细胞介导免疫应答的存在可以通过细胞增殖测定法(CD4⁺T细胞)或CTL(细胞毒性T淋巴细胞)测定法来测定。通过从经免疫的同基因动物中分离抗体和T细胞并在另一受试者中测量保护或治疗作用,可以区分体液应答和细胞应答对免疫原的保护或治疗作用的相对促进作用。

[0127] 选择性地与辅助剂联合施用于哺乳动物后,“免疫原性药剂”或“免疫原”能够诱发对自身的免疫应答。

[0128] 如本文所使用的,“个体”、“宿主”、“受试者”和“患者”等词在本文中可互换使用,并且是指哺乳动物,包括但不限于人、啮齿动物(例如小鼠和大鼠)和其他实验动物。

[0129] 如本文所使用的,术语“多肽”是指任何长度的氨基酸链,不论是否经过修饰(例如,磷酸化或糖基化)。术语“多肽”包括蛋白质及其片段。多肽可以是“外源性”的,意味着它们是“异源的”,即,对于所利用的宿主细胞而言是外来的,例如由细菌细胞产生的人多肽。多肽在本文中作为氨基酸残基序列公开。这些序列按从氨基到羧基端的方向从左到右书写。根据标准命名法,氨基酸残基序列以三个字母或单个字母代码表示,如下所示:丙氨酸(Ala,A)、精氨酸(Arg,R)、天冬酰胺(Asn,N)、天冬氨酸(Asp,D)、半胱氨酸(Cys,C)、谷氨酰胺(Gln,Q)、谷氨酸(Glu,E)、甘氨酸(Gly,G)、组氨酸(His,H)、异亮氨酸(Ile,I)、亮氨酸(Leu,L)、赖氨酸(Lys,K)、甲硫氨酸(Met,M)、苯丙氨酸(Phe,F)、脯氨酸(Pro,P)、丝氨酸(Ser,S)、苏氨酸(Thr,T)、色氨酸(Trp,W)、酪氨酸(Tyr,Y)和缬氨酸(Val,V)。

[0130] 如本文所使用的,术语“变体”是指不同于参考多肽或多核苷酸但保留基本特性的多肽或多核苷酸。多肽的典型变体与其他参考多肽在氨基酸序列方面有所不同。通常,差异是有限的,所以所述参考多肽和所述变体的序列总体上非常相似,而且在许多区域是

相同的。变体和参考多肽可能因一处或多处修饰(例如,取代、加成和/或缺失)而在氨基酸序列方面有所不同。取代或插入的氨基酸残基可以是或不是由遗传密码编码的氨基酸残基。多肽的变体可以是天然产生的,例如等位基因变体,也可以是不知是否天然产生的变体。

[0131] 可以对本公开的多肽的结构进行修饰和更改,并且仍然可获得具有与 所述多肽相似的特征的分子(例如,保守氨基酸取代)。例如,某些氨基酸 可以用序列中的其他氨基酸取代,而不会明显丧失活性。因为多肽的生物学功能活性由多肽的相互作用能力和性质定义,因此可以在多肽序列中进行某些氨基酸序列取代,但仍可获得具有类似性质的多肽。

[0132] 在进行此类更改时,可以考虑氨基酸的亲水指数。氨基酸的亲水指数 在赋予多肽相互作用生物学功能方面的重要性在本领域中已普遍知悉。众所周知,某些氨基酸可以用具有相似亲水指数或评分的其他氨基酸取代,并且仍然产生具有相似生物活性的多肽。每种氨基酸基于其疏水性和电荷 特性而被分配了一个亲水指数。这些指数分别为:异亮氨酸(+4.5);缬氨酸(+4.2);亮氨酸(+3.8);苯丙氨酸(+2.8);半胱氨酸/胱氨酸(+2.5);甲硫氨酸(+1.9);丙氨酸(+1.8);甘氨酸(-0.4);苏氨酸(-0.7);丝氨酸(-0.8);色氨酸(-0.9);酪氨酸(-1.3);脯氨酸(-1.6);组氨酸(-3.2);谷氨酸(-3.5);谷氨酰胺(-3.5);天冬氨酸(-3.5);天冬酰胺(-3.5);赖氨酸(-3.9);以及精氨酸(-4.5)。

[0133] 据信,氨基酸的相对亲水性决定了所产生多肽的二级结构,这继而又 限定了多肽与其他分子的相互作用,例如酶、底物、受体、抗体、抗原和辅 因子。在本领域中已知氨基酸可以用具有相似亲水指数的其他氨基酸取代,并且仍然可获得功能上等效的多肽。在此类变化中,优选使用亲水指数在 ± 2 之内的氨基酸、特别优选使用亲水指数在 ± 1 之内的氨基酸、更特别优选使用亲水指数在 ± 0.5 之内的氨基酸取代。

[0134] 也可以根据亲水性使用类似氨基酸取代,特别是在由此产生的生物学 功能等效多肽或肽类预期用于免疫学实施例的情况下。为氨基酸残基分配 了以下亲水性值:精氨酸(+3.0);赖氨酸(+3.0);天冬氨酸(+3.0 ± 1); 谷氨酸(+3.0 ± 1);丝氨酸(+0.3);天冬酰胺(+0.2);谷氨酰胺(+0.2); 甘氨酸(0);脯氨酸(-0.5 ± 1);苏氨酸(-0.4);丙氨酸(-0.5);组氨酸(-0.5);半胱氨酸(-1.0);甲硫氨酸(-1.3);缬氨酸(-1.5);亮氨酸(-1.8);异亮氨酸(-1.8);酪氨酸(-2.3);苯丙氨酸(-2.5);色氨酸(-3.4)。应当理解,氨基酸可以用具有相似亲水性值的其他氨基酸取代,并且仍然可获得生物学上等效的、特别是免疫学上等效的多肽。在此类变化中,优选使用亲水性值在 ± 2 之内的氨基酸、特别优选使用亲水性值在 ± 1 之内的氨基酸、更特别优选使用亲水性值在 ± 0.5 之内的氨基酸取代。

[0135] 如上所述,氨基酸取代通常基于氨基酸侧链取代基的相对相似性,例如它们的疏水性、亲水性、电荷、大小等。考虑了各种前述特性的示例性取代是本领域技术人员所熟知的,并且包括(原始残基:示例性取代):(Ala: Gly,Ser)、(Arg:Lys)、(Asn:Gln,His)、(Asp: Glu,Cys,Ser)、(Gln:Asn)、(Glu:Asp)、(Gly:Ala)、(His:Asn,Gln)、(Leu: Ile,Val)、(Lys:Arg)、(Met:Leu,Tyr)、(Ser: Thr)、(Thr:Ser)、(Trp:Tyr)、(Tyr:Trp,Phe)和(Val:Ile,Leu)。因此,本公开的实施例考虑了如上所述的多肽的功能性或生物学性等效物。特别地,所述多肽的实施例可以包括与目的多肽具有约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高序列同一性的变体。

[0136] 术语“序列同一性百分比(%)”的定义如下:在经过序列比对和引入空位(如需要)以实现最大序列同一性百分比之后,候选序列中与参考核酸序列中的核苷酸或氨基酸相同的核苷酸或氨基酸的百分比。可通过本领域技术范围内的多种方式实现序列比对以测定序列同一性百分比,例如,使用公开可用的BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign (DNASTAR)等计算机软件。用于测量比对的合适参数,包括在所比较序列的全长上实现最大程度比对所需的任何算法,可以通过已知方法来测定。

[0137] 为了本文的目的,给定核苷酸或氨基酸序列C到、与或对给定核酸序列D的序列同一性%(可替代性表述为:给定序列C到、与或对给定序列D具有或包含特定序列同一性%)的计算公式如下:

[0138] $100 \times \text{分数} W/Z$,

[0139] 其中,W是指在序列比对程序的C和D比对中被该程序评分为相同匹配的核苷酸或氨基酸的数量,Z是指D中核苷酸或氨基酸的总数。应当理解,序列C的长度不等于序列D的长度,C到D的序列同一性%不等于D到C的序列同一性%。

[0140] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”涵盖任何标准药物载体,例如磷酸盐缓冲盐溶液、水和乳剂(例如油/水或水/油乳剂),以及各种类型的润湿剂。

[0141] II. 组合物

[0142] 在许多肿瘤组织(例如人卵巢癌)中发现的高B7-H4表达水平表明B7-H4在介导免疫抑制中起着关键作用。同样,经发现,表达B7-H4的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)可抑制肿瘤相关抗原特异性T细胞免疫(Kryczek, I.等人(2006)“B7-H4 Expression Identifies A Novel Suppressive Macrophage Population In Human Ovarian Carcinoma,” J.Exp.Med.203(4):871-881)。TAM中B7-H4表达的强度与肿瘤中调节性T细胞数量显著相关。而且,在TAM上表达的B7-H4与患者预后不良有关(Kryczek, I.等人(2006)“B7-H4 Expression Identifies A Novel Suppressive Macrophage Population In Human Ovarian Carcinoma,” J.Exp.Med.203(4):871-881)。此外,B7-H4可以在髓样来源抑制细胞(MDSC)中表达,其中,它可能在病毒感染中发挥免疫抑制作用(Garg, A等人(2017)“Human Immunodeficiency Virus Type-1 Myeloid Derived Suppressor Cells Inhibit Cytomegalovirus Inflammation through Interleukin-27 and B7-H4” Sci.Rep.Mar 24; 7:44485)。然而,一项有关子宫癌的研究显示,肿瘤微环境中B7-H4的表达与MDSC浸润增加有关(Vanderstraeten, A.等人(2014)“Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy,” Cancer Immunol.Immunother.Jun;63(6):545-57)。因此,B7-H4可能在肿瘤细胞TAM和/或MDSC中表达,其中,它可能在癌症中发挥免疫抑制性信号传递的作用。

[0143] 嗜中性粒细胞是宿主对感染的先天防御的主要组成部分,也有助于自身免疫性发病机制和慢性炎症。在感染期间,嗜中性粒细胞迅速迁移到炎症部位,被激活,并引发一系列防御机制,包括吞噬作用、杀伤作用以及通过抗微生物蛋白和水解蛋白降解微生物,伴随有活性氧类的生成。嗜中性粒细胞还参与组织分解、重塑、伤口愈合以及其他炎性和适应性免疫成分的调节。由于嗜中性粒细胞的寿命短,因此必须在感染和炎症期间通过骨髓中的髓样祖细胞的扩增不断补充嗜中性粒细胞。体外B7-H4抑制骨髓来源嗜中性粒细胞祖细胞的生长,表明B7-H4在嗜中性粒细胞扩增中具有抑制性功能(Zhu, G.等人, Blood,

113:1759-1767(2009))。因此,提供了可调节B7-H4信号转导的组合物。

[0144] A.B7-H4序列

[0145] 一个实施例提供了B7-H4多肽。所述多肽可包括全长B7-H4的氨基酸序列,或其片段或变体,或其融合蛋白。

[0146] 一个实施例提供了人B7-H4蛋白或其多肽。人B7-H4的序列在本领域是已知的。例如,B7-H4的一个共有序列为

[0147] 1 MASLGQILFW SIISIIIIILA GAIALIIGFG ISGRHSITVT TVASAGNIGE DGILSCTFEP
61 DIKLSDIVIQ WLKEGVLGLV HEFKEGKDEL SEQDEMFRGR TAVFADQVIV GNASRLKKNV
121 QLTDAGTYKC YIITSKGKGN ANLEYKTGAF SMPWVDYN ASSETLRCEA PRWFPQPTW
181 WASQVDQGAN FSEVSNTSFE LNSENVTMKV VSVLYNVTIN NTYSCMIEND IAKATGDIKV
241 TESEIKRRSH LQLLNSKASL CVSSFFAISW ALLPLSPYLM LK

[0148] (SEQ ID NO:1,Q7Z7D3 (VTCN1_HUMAN)),其中氨基酸1-27是信号序列(下划线标示部分依据美国专利公布号2016/0039905,其全部内容通过引用结合在本申请中)。Sica等人指出,氨基酸1-20构成信号序列。UniProtKB登录号Q7Z7D3指出,胞外结构域包含氨基酸25-259。

[0149] 另一个实施例提供了小鼠B7-H4蛋白和多肽。小鼠B7-H4的序列在本领域是已知的。例如,小鼠B7-H4的一个共有序列为

[0150] MASLGQIIFWSIINIILLAGAIALIIGFGISGKHFI TTTFTSAGNIGEDGTL SCTFEP DIKLNGI
VIQWLKEGIGLVHEFKEGKDDLSQQHEMFRGRTAVFADQVWGNASRLKKNVQLTDAGTYTCYIRTSKGKGNANLE
YKTGAFSMP EINV DYNASSESLRCEAPRWFPQPTVA WASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKWSVLYNVTIN
NTYSCMIENDIAKATGDIKVTDSEVKRRSQLQLLNSGSPSPCVFSSAFVAGWALLSLSCCLMLR

[0151] (SEQ ID NO:2,Q7TSP5 (VTCN1_MOUSE),其全部内容通过引用结合在本申请中。)

[0152] 1.抗B7-H4抗体序列

[0153] a.B1A1序列

[0154] 一个实施例提供了一种由杂交瘤克隆B1A1产生的鼠源单克隆抗体,其包含两条轻链和两条重链,并且特异性结合B7-H4。

[0155] i.轻链

[0156] 一个实施例提供了一种鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

[0157] DIVMTOSHKFMSTSVGDRVSITC KASODVRTAVAW YOOKPGOSPKLLIY STSYRYT GV
PDRFTGSGSGTEFTFTISSVOAEDLAVYYCOOYYVTPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:3),

[0158] 并且特异性结合B7-H4。

[0159] CDR如SEQ ID NO:3所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0160] **CDR1 KASQDVRTAVA** (SEQ ID NO:4);

[0161] **CDR2 STSYRYT** (SEQ ID NO:5);以及

[0162] **CDR3 QQYYVTPLT** (SEQ ID NO:6)。

[0163] 另一个实施例提供了一种编码轻链(SEQ ID NO:3)的核酸。编码轻链(SEQ ID NO:3)的示例性核酸为

[0164] GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC AGTATCACCT
GCAAGGCCAGTCAGGATGTGAGAACTGCTGTAGCCTGGTATCAACA GAAACCAGGACAATCTCCTAACTACTGA

TTTACTCGACATCCTACCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGAATTCACCTT
CACCATCAG CAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGTTACTCCGCTCACGTT
CGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (SEQ ID NO:7)。

[0165] ii. 重链

[0166] 一个实施例提供了一种鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

[0167] EVOLOOSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFT SYWMH WIKORPGOGLEWI GAIYPGNSD
TKYN OKFKDKAKLTAVT SAST AYMEL SSLTNED S AVYY CT STVRNVMDYWGOGTS

VTVSS (SEQ ID NO:8), 并且特异性结合B7-H4。

[0168] CDR如SEQ ID NO:8所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0169] **CDR1 SYWMH** (SEQ ID NO:9);

[0170] **CDR2 AIYPGNSDTKYNQKFKDK** (SEQ ID NO 10); 以及

[0171] **CDR3 TVRNVMDY** (SEQ ID NO:11)。

[0172] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:8) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:8) 的示例性核酸为

[0173] GAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGT GCTGGCAAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA GATGTCCTG
CAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGATAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGG
ATTGGCGCTATTTATCCTGAAAATAGTG ATACTAAATACAACCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCAACTGACTGCA
GTCACATCT GCCAGCACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACA
TCTACGGTACGGAATGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGT CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:12)。

[0174] 一个实施例提供了一种抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:4、5和6所列的轻链,并且特异性结合B7-H4。

[0175] 一个实施例提供了一种抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:9、10和11所列的重链,并且特异性结合B7-H4。

[0176] 一个实施例提供了一种抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:4、5和6所列的轻链和CDR如SEQ ID NO:9、10和11所列的重链,并且特异性结合B7-H4。

[0177] 一个实施例提供了一种抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:3至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:8至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链,并且特异性结合B7-H4。

[0178] b. B1H1序列

[0179] 在一个实施例中,鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B1H1产生,含有两条轻链和两条重链。

[0180] i. 轻链

[0181] 一个实施例提供了一种鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

- [0182] EIOMTO SPSSMSASLGDRITITCOATODIVKSLNW YOOKPGKPP SFLIYYTAQLAEGVP S RFSGSGSGSDYSLTI SNLESEFA YY**CLOFYEFPPTE**FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:13)。
- [0183] CDR如SEQ ID NO:13所列,以粗体示出并加下划线,分别为:
- [0184] **CDR1 QATQDIVKSLN** (SEQ ID NO:14) ;
- [0185] **CDR2 YTAQLAE** (SEQ ID NO:15) ;以及
- [0186] **CDR3 LQFYEFPT** (SEQ ID NO:16) 。
- [0187] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:13) 的核酸。
- [0188] 编码轻链 (SEQ ID NO:13) 的示例性核酸为
- [0189] GAAATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATA ACCATCACTT GCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAGTTTAACTGGTATCAACAAAAACCAGGGAAACCCCTTCATTCTGAT CTATTATACAGCTCAACTGGCAGAAGGG GTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCT GACAATCAGC AACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTATGAGTTTCCTCCGACGTT CGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO:17) 。
- [0190] 一个实施例提供了一种单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100% 的序列同一性的轻链恒定结构域:
- [0191] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSL SSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:18),并且特异性结合B7-H4。
- [0192] ii.人源化轻链
- [0193] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化轻链可变结构域:
- [0194] 人源化B1H1 VL1:
- [0195] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGSGTDYTLTIS SLQSEDFATYYCLQFYEFPPTEFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:19)
- [0196] 人源化B1H1 VL2:
- [0197] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQFYEFPPTEFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:20)
- [0198] 人源化B1H1 VL3:
- [0199] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWYQQKPGKAPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQFYEFPPTEFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:21)
- [0200] 人源化B1H1 VL4:
- [0201] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQFYEFPPTEFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:22)
- [0202] 人源化B1H1 VL5:
- [0203] DIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWYQQKPGKPPKFAIYYTAQLAEGVPS RFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQFYEFPPTEFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:23)
- [0204] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下其中

一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化轻链:

[0205] 全长B1H1轻链变体1:

[0206] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQATQDIVKSLNWWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQSEDFATYYCLQFYEFPPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT TL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:24)

[0207] 全长B1H1轻链变体2:

[0208] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQATQDIVKSLNWWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQFYEFPPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT TL SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:25)

[0209] 全长B1H1轻链变体3:

[0210] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQATQDIVKSLNWWYQQKPGKAPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCLQFYEFPPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT TL SKAD YEKHK VY ACE VTHQGL S SP VTK SFNRGEC (SEQ ID NO:26)

[0211] 全长B1H1轻链变体4:

[0212] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQATQDIVKSLNWWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQFYEFPPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT TL SK AD YEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:27)

[0213] 全长B1H1轻链变体5:

[0214] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQATQDIVKSLNWWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS RFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQFYEFPPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT TL SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:28)

[0215] iii. 重链

[0216] 一个实施例提供了一种鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或 100%的序列同一性的重链:

[0217] EVOLOOSGTVLARPGASVKMSCKVSGYPFT SYWMHW VKORPGOGLEWI GAIYPGKS
DTEYNPNFKGK AKLTAVTSATTAYMELSSLTNEDSAVYYCTS TWTHYFDY WGOGTTL

TVSS (SEQ ID NO:29),并且特异性结合B7-H4。

[0218] CDR如SEQ ID NO:29所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0219] CDR1 SYWMH (SEQ ID NO:9);

[0220] CDR2 AIYPGKSDTEYNPNFKG (SEQ ID NO:30);以及

[0221] CDR3 TVRNVMDY (SEQ ID NO:11)。

[0222] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:29) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:29) 的示例性核酸为

[0223] GAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGTTCTGGCAAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATGTCCTGCA AGGTTTCTGGCTACCCCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGAT TGGCGCTATTTATCTCTGAAAAAAGTGA CACTGAATACAACCCGAACCTCAAGGGCAAGGCCAACTGACTGCAGT CACATCTGCCACCACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATT ACTGTACAAG TACCTGGACCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCA CAGTCTCCTCA (SEQ ID NO:31)。

[0224] 一个实施例提供了一种鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链恒定结构域:

[0225] ASTKGPSVFPLA SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDDSGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:32),并且特异性结合 B7-H4。

[0226] 以粗体示出并加下划线的氨基酸代表不同于突变型序列的氨基酸。

[0227] 另一个实施例提供了一种突变型重链恒定结构域,与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性:

[0228] ASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDDSGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:33)

[0229] 以粗体示出并加下划线的氨基酸代表不同于野生型序列的氨基酸。

[0230] iv. 人源化重链

[0231] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化重链可变结构域:

[0232] 人源化B1H1 VH1:

[0233] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGAIYPGKSD TEYAPKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:34)

[0234] 人源化B1H1 VH2:

[0235] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:35)

[0236] 人源化B1H1 VH3:

[0237] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:36)

[0238] 人源化B1H1 VH4:

[0239] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:37)

[0240] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化重链:

[0241] 重链B1H1变体1:

[0242] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGAIYPGKSD TEYAPKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTSTWTHYFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:38)

[0243] 重链B1H1变体2:

[0244] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTSTWTHYFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:39)

[0245] 重链B1H1变体3:

[0246] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TATYYCTSTWTHYFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:40)

[0247] 重链B1H1变体4:

[0248] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TATYYCTSTWTHYFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:41)

[0249] 在另一个实施例中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化重链:

[0250] 重链B1H1突变型变体1:

[0251] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGAIYPGKSD TEYAPKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSTWTHYFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELL GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTL PPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSL SLSPGK (SEQ ID NO:42);

[0252] 重链B1H1突变型变体2:

[0253] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMFIWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQG RVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSTWMYFDYWGGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYT LPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:43);

[0254] 重链B1H1突变型变体3:

[0255] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMFIWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQG RVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCTSTWTHYFDYWGGTTYTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS LSLSPGK (SEQ ID NO:44);以及

[0256] 重链B1H1突变型变体4:

[0257] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGVPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS DTEYAQKFQGR VTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCTSTWTHYFDYWGGTTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYT LPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQK SLSPGK (SEQ ID NO:45)。

[0258] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:14、15和16所列的轻链。

[0259] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:9、11和30所列的重链。

[0260] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:14、15和16所列的轻链和所含CDR 如SEQ ID NO:9、11和30所列的重链。

[0261] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有

与SEQ ID NO:13至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:29至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0262] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:19、20、21、22或23中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域和与SEQ ID NO:34、35、36或37中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重量可变结构域。

[0263] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24、25、26、27或28中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38、39、40或41中的任一项所列的重链。

[0264] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24、25、26、27或28中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42、43、44或45中的任一项所列的重链。

[0265] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:24、25、26、27或28组成的组的多肽或与其与SEQ ID NO:24、25、26、27或28至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:38、39、40或41组成的组的多肽或与其与SEQ ID NO:38、39、40或41至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0266] 另一个实施例提供了一种抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:24、25、26、27或28组成的组的多肽或与其与SEQ ID NO:24、25、26、27或28至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:42、43、44或45组成的组的多肽或与其与SEQ ID NO:42、43、44或45至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体,且其中所述抗体或其抗原结合片段结合B7-H4。

[0267] c.B1H3序列

[0268] 在一个实施例中,鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B1H3产生,含有两条轻链和两条重链,并且特异性结合B7-H4。

[0269] i.轻链

[0270] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

EIOMTOSPSSMSASLGDTITITC OATODIVKSLN WYOOKPGKPPSFLI YYTTOLAE GVPS
[0271] RFSGSGSGSDYSLTISNLDSEDFADYYCLOFYEFPPTEFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:46)

[0272] CDR如SEQ ID NO:46所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0273] **CDR1 QATQDIVKSLN** (SEQ ID NO:14) ;

[0274] CDR2 **YYTTQLAE** (SEQ ID NO:47) ;以及

[0275] CDR3 LQFYEPPT (SEQ ID NO:16)。

[0276] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:46) 的核酸。

[0277] 编码轻链 (SEQ ID NO:46) 的示例性核酸为

[0278] GAAATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACACAATA ACCATCACTT
GCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAGTTTAACTGGTATCAACAAAAACCAGGGAAACCCCTTCATTCTGAT
CTATTATACAACTCAACTGGCAGAAGGG GTCCCATCAAGTTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCT
GACAATCAGCAACCTGGACTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTATGAGTTTCCTC CGACGTT
CGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO:48)。

[0279] ii. 重链

[0280] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

EVOLOOSGTVLARPASVKMSCKASGYTFS SYWMH WVKORPGOGLEWI GAIYPGKS

[0281] DTSYNOKFOG KAKLTAVTSASTAEMELTSLTNEDSAVYYCTS TWTHYFDY WGOGTTL
TVSS (SEQ ID NO:49)。

[0282] CDR如SEQ ID NO:49所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0283] CDR1 SYWMH (SEQ ID NO:9);

[0284] CDR2 AIYPGKSDTEYNPNFKG (SEQ ID NO:50);以及

[0285] CDR3 TVRNVMDY (SEQ ID NO:11)。

[0286] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:49) 的核酸。

[0287] 编码重链 (SEQ ID NO:49) 的示例性核酸为

[0288] GAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGTTCTGGCAAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG ATGTCCTGCA
AGGCTTCTGGCTACACCTTTTCCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGAT
TGGCGCTATTTATCCTGGAAAAAGTGA TACTAGCTACAACCAGAAGTTCCAGGGCAAGGCCAACTGACTGCAGT
CACATCTGCCAGCACTGCCTTCATGGAGCTCACCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATT ACTGTACAAG
TACCTGGACCCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO:51)。

[0289] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:14、16和47所列的轻链。

[0290] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:9、11和50所列的重链。

[0291] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:14、16和47所列的轻链和所含CDR 如SEQ ID NO:9、11和50所列的重链。

[0292] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:46至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:49至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0293] d. B1H10序列

[0294] 在一个实施例中,抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B1H10产生,含有两条轻

链和两条重链。

[0295] i. 轻链

[0296] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段, 具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

[0297] DIOMTOTT SSL SASLGDRVTISCRASODISNYLNW YOOKPDGTIKLLIYYTSRLHS GVP S
RFSGSGSGSDYSLTISNLEOEDIATYEC OOGNTLPWT FGGGTKLEFK (SEQ ID NO:52)。

[0298] CDR如SEQ ID NO:52所列, 以粗体示出并加下划线, 分别为:

[0299] CDR1 RASQDISNYLN (SEQ ID NO:53);

[0300] CDR2 YTSRLHS (SEQ ID NO:54); 以及

[0301] CDR3 QQGNTLPWT (SEQ ID NO 55)。

[0302] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:52) 的核酸。

[0303] 编码轻链 (SEQ ID NO:52) 的示例性核酸为

[0304] GATATCCAGATGACACAACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTC
ACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGAC ATTAGCAATTATTTAACTGGT ATCAGC AGAAACCAGATGGAATA
TTAACTCCTGATCTATTACACATCAAGATTACATTCAGGA GTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAT
CAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTGCCAACAGGGTAATACGCT
TCCG T GGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATTCAAA (SEQ ID NO:56)。

[0305] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段, 具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链恒定结构域:

[0306] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTIKLLIYYTSRLHSGVPSR FSGSGS
GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ
ID NO:57)

[0307] ii. 人源化B1H10轻链

[0308] 在另一个实施例中, 所述抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化轻链可变结构域:

[0309] 人源化B1H10 VL1:

[0310] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTIKLLIYYTSRLHSGVPSR FSGSGS
GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:58)

[0311] 人源化B1H10 VL2:

[0312] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGS
GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:59)

[0313] 人源化B1H10 VL3:

[0314] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGS
GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:60)

[0315] 人源化B1H10 VL4:

[0316] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGSTLPWTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:61)

[0317] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化轻链:

[0318] 人源化B1H10轻链变体1:

[0319] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL TSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:62)

[0320] 人源化B1H10轻链变体2:

[0321] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGQTLWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTL TL SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:63)

[0322] 人源化B1H10轻链变体3:

[0323] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGSTLPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:64)

[0324] iii.重链

[0325] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

EVOLOOSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT DYYMNWVROSHGKSLEWI GRVNPSNGG

[0326] **TNYNOKFKG KATLTVDKSLSTAYMOLSSLTSEDSAVYYCA RRHNYADF WGOGTTTLTV SS** (SEQ ID NO:65)。

[0327] CDR如SEQ ID NO:65所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0328] CDR1 **DYYMN** (SEQ ID NO:66);

[0329] CDR2 **RVNPSN GGTNYN QKFKG** (SEQ ID NO:67);以及

[0330] CDR3 **RHNYADF** (SEQ ID NO:68)。

[0331] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:65) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:65) 的示例性核酸为

[0332] GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA GATGTCCTGTA AGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATGAAGTGGGTGAGGCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGAT TGGACGTGTTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACATTGACAGTAGAC AAATCC CTCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGA CGACATAACTACGCAGACTTCTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC AGTCTCCTCA (SEQ ID NO:69)。

[0333] iv. 人源化B1H10重链

[0334] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化重链可变结构域变体:

[0335] 人源化B1H10 VH1:

[0336] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWIGRVNPSNGG TNYAQKFQGR
VTLTVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:70)

[0337] 人源化B1H10 VH2:

[0338] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPAN GGTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:71)

[0339] 人源化B1H10 VH3:

[0340] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:72)

[0341] 人源化B1H10 VH4:

[0342] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:73)

[0343] 人源化B1H10 VH5:

[0344] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:74)

[0345] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下其中一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的人源化重链变体:

[0346] 人源化B1H10重链变体1:

[0347] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWIGRVNPSNGG TNYAQKFQGR
VTLTVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGN
VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:75)

[0348] 人源化B1H10重链变体2:

[0349] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPAN GGTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVS SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKS
LSLSPGK (SEQ ID NO:76)

[0350] 人源化B1H10重链变体3:

[0351] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR

VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTL PPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK (SEQ ID NO:77)

[0352] 人源化B1H10重链变体4:

[0353] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSNG GTNYAQKFQGR
VTLTVDTSKSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTL PPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:78)

[0354] 人源化B1H10重链变体5:

[0355] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR
VTLTVDTSKSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTL PPSRDELTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK (SEQ ID NO:79)

[0356] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有 与以下其中
一条氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一
性的人源化突变型重链变体:

[0357] 人源化突变型B1H10重链变体1:

[0358] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWIGRVNPSNGG TNYAQKFQGR
VTLTVDKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:80)

[0359] 人源化突变型B1H10重链变体2:

[0360] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPAN GGTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP RE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL

VKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLS
LSPGK (SEQ ID NO:81)

[0361] 人源化突变型B1H10重链变体3:

[0362] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR
VTLTVDSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGDPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR E
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL
SPGK (SEQ ID NO:82)

[0363] 人源化突变型B1H10重链变体4:

[0364] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSNG GTNYAQKFQGR
VTLTVDTSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGDPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR E
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL
SPGK (SEQ ID NO:83)

[0365] 人源化突变型B1H10重链变体5:

[0366] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG GTNYAQKFQGR
VTLTVDTSKSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARRHNYADFWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGDPVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYT LPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL
SLSPGK (SEQ ID NO:84)

[0367] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:53、54或55所列的轻链。

[0368] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:66、67或68所列的重链。

[0369] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:53、54或55所列的轻链和所含CDR 如SEQ ID NO:66、67或68所列的重链。

[0370] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:52至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:65至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0371] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:58、59、60或61中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、

95%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域和与SEQ ID NO:70、71、72、73或74中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域。

[0372] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:62、63或64中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:75、76、77、78或79中的任一项所列的重链。

[0373] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:62、63或64中的任一项所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:80、81、82、83或84中的任一项所列的重链。

[0374] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:62、63或64组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:62、63或64至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体;所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:75、76、77、78或79组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:75、76、77、78或79至少包含50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体。

[0375] 另一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体或其抗原结合片段,具有两条轻链和两条重链,其中,所述两条轻链包含一种选自由SEQ ID NO:62、63或64组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:62、63或64至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体;所述两条重链包含一种选自由SEQ ID NO:80、81、82、83或84组成的组的多肽或其与SEQ ID NO:80、81、82、83或84至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或更高的序列同一性的变体。

[0376] e.B2E6序列

[0377] 在一个实施例中,抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B2E6产生,含有两条轻链和两条重链。

[0378] i.轻链

[0379] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

ETYMTOSHKIMSTS VGDYRIT **CKASODVRTAWAYO**KPGSPKLLIS **SASYOYT** GY

[0380] PDRFTGSGSGTDFTFITIS SLOAEDLAVYY**CHOYYNTPLT**F GAGTKLELR (SEQ ID NO:85)。

[0381] CDR如SEQ ID NO:85所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0382] **CDR1 KASQDVRTAVA** (SEQ ID NO:4) ;

[0383] CDR2 SASYQYT (SEQ ID NO:86) ;以及

[0384] CDR3 HQYYNTPLT (SEQ ID NO:87) 。

[0385] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:85) 的核酸。

[0386] 编码轻链 (SEQ ID NO:85) 的示例性核酸为

[0387] GAAACTGTGATGACCCAGTCTCACAAATCATGTCCACTTCAGTAGGAGACAGGGT CACCATCACCT GCAAGGCCAGTCAGGATGTGAGAACTGCTGTGGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAATTACTAAT

TTCCTCGGCATCCTACCAATACACTG GAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCAC TTT
CACCATCAGCAGTTTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCATCAGTATTATAATACTC CGCTCACGTT
CGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAGA (SEQ ID NO:88)。

[0388] ii. 重链

[0389] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段, 具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

EVOLOOSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFT SYWMHWVKORPGOGLEWI GAIYPGKS

[0390] DTTYNOKFEG KAKLTAVTSDSTAYMDLSSLTNEDSAVYYCTS SVRNAMDY WGOGTS
VTVSS (SEQ ID NO:89)。

[0391] CDR如SEQ ID NO:89所列, 以粗体示出并加下划线, 分别为:

[0392] CDR1 SYWMH (SEQ ID NO:9);

[0393] CDR2 AIYPGKSDTT YNQKFE G (SEQ ID NO:90); 以及

[0394] CDR3 SVRNAMDY (SEQ ID NO:91)。

[0395] 另一个实施例提供了编码重链 (SEQ ID NO:89) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:89) 的示例性核酸为

[0396] GAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGT GCTGGCAAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA GATGTCCTG
CAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGG
ATTGGCGCTATTTATCCTGGAAAAAGTG ATACTACCTACAACCAGAAGTTCGAGGGCAAGGCCAACTGACTGCA
GTCACATCTGACAGCACAGCCTACATGGATCTCAGTAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTAT TACTGTACA
TCTTCGGTTCGGAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:92)。

[0397] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有所含CDR如SEQ ID NO:4、86和87所列的轻链。

[0398] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有所含CDR如SEQ ID NO:9、90和91所列的重链。

[0399] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有所含CDR如SEQ ID NO:4、86和87所列的轻链和所含CDR 如SEQ ID NO:9、90和91所列的重链。

[0400] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有与SEQ ID NO:85至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:89至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0401] f. B4B3序列

[0402] 在一个实施例中, 抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B4B3产生, 含有两条轻链和两条重链。

[0403] i. 轻链

[0404] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段, 具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

DVLMTOTPLSLPVSLGGOASISCRSSOIIIVHSNGNTYLEW YLOKPGOSPKLLIYKVSNR

[0405] FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC FOGSHVPWT FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:93)

[0406] CDR如SEQ ID NO:93所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0407] **CDR1 RSSQIIIVHSNGNTYLE** (SEQ ID NO:94);

[0408] **CDR2 KVSNRFS** (SEQ ID NO:95);以及

[0409] **CDR3 FQGSHPWT** (SEQ ID NO:96)。

[0410] 另一个实施例提供了一种编码轻链(SEQ ID NO:93)的核酸。

[0411] 编码轻链(SEQ ID NO:93)的示例性核酸为

[0412] GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGGTCAAGCCT CCATCTCTT GCAGATCTAGTCAGATCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAG AATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGT CTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGG GACAGATTTCA CACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAGGTTTACA TGTTCCGTGGACGTTCTGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:97)。

[0413] ii.重链

[0414] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

OVOLOOPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFI SYWMHW VKORPGOGLEWI GEIDPSDSY

[0415] TYYNOKFKGKATLTVDKSSSTAYMOLSSLTSEP SAVYYCARRKT WDWYFDVWGAG TTVTSS (SEQ ID NO:98)。

[0416] CDR如SEQ ID NO:98所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0417] **CDR1 SYWMH** (SEQ ID NO:9);

[0418] **CDR2 EIDPSDSYTYYNQKFKG** (SEQ ID NO:99);以及

[0419] **CDR3 RKTWDWYFDV** (SEQ ID NO:100)。

[0420] 另一个实施例提供了一种编码重链(SEQ ID NO:98)的核酸。编码重链(SEQ ID NO:98)的示例性核酸为

[0421] CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAAGTGGT GAAGCCTGGGGCTTC AGTGAA GCTGTCCTG CAAGGCTTCTGGATACACCTTCATTAGCTACTGGATGCACTGGGTGAA GCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTG GATCGGAGAGATTGATCCTTCTGATAGTTATACTTACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTA GACAAATCCT CCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT ACTGTGC AAGAAGGAAAACCTGGGACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:101)。

[0422] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:94、95和96所列的轻链。

[0423] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有

所含CDR如SEQ ID NO:9、99和100所列的重链。

[0424] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:94、95和96所列的轻链和所含CDR如SEQ ID NO:9、99和100所列的重链。

[0425] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:93至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:98至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0426] g.B4E11序列

[0427] 在一个实施例中,抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B4E11产生,含有两条轻链和两条重链。

[0428] i.轻链

[0429] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

[0430] DIVMT OSHKFMSTS VGDRYTIT CKASOD VSTA VAWY OOKPGO SPKLLIS SASYRYTGV
PDRFTGSGSGTDFTFTISSVOAEDLAVYYCOOHYSTPT FGGGTKLEIR (SEQ ID NO:102)。

[0431] CDR如SEQ ID NO:102所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0432] CDR1 KASQDVSTAVA (SEQ ID NO:103);

[0433] CDR2 SASYRYT (SEQ ID NO:104);以及

[0434] **CDR3 QQHYSTPT** (SEQ ID NO:105)。

[0435] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:102) 的核酸。

[0436] 编码轻链 (SEQ ID NO:102) 的示例性核酸为

[0437] GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC ACTATCACCT
GCAAGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAGTCTCCTAACTACTGAT
TTCCTCGGCATCCTACCGGTACACTGGA GTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCATTT
CACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCG ACGTTCGG
TGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAGA (SEQ ID NO:106)。

[0438] ii.重链

[0439] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

[0440] EVOLOOSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFT SYWMH WYKERPGOGLEWI GAIYPGDSD
TRYNOKFKG RAKLTAVTSANTAYMELSSLTNDSAVFYCTC TTAGVLDY WGOGTSV
TVSS (SEQ ID NO:107)。

[0441] CDR如SEQ ID NO:107所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0442] **CDR1 SYWMH** (SEQ ID NO:9);

[0443] **CDR2 AIYPGDS DTRYNQKFKG** (SEQ ID NO:108) ;以及

[0444] **CDR3 TTAGVLDY** (SEQ ID NO:109) 。

[0445] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:107) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:107) 的示例性核酸为

[0446] GAGGTTC AGCTCC AGCAGTCTGGGACTGT GCTGGCAAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA GATGTCC TGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAAGAGAGGCCTGGAC AGGGTCTGGAAT GGATTGGCGCTATTTATCCTGGAGAT AGTG ATACTAGGTATAATCAGAAGTT CAAGGGC AGGGCC AACTGACTGC AGTCACATCTGCCAACACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGATGACTCTGCGGTC TTC TACTGTACATGTACTACGGCTGGTGT TTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:110) 。

[0447] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:103、104和105所列的轻链。

[0448] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:9、108和109所列的重链。

[0449] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:103、104和105所列的轻链和所含CDR如SEQ ID NO:9、108和109所列的重链。

[0450] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:102至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:107至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0451] h.B6C8序列

[0452] 在一个实施例中,抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B6C8产生,含有两条轻链和两条重链。

[0453] i.轻链

[0454] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

DVVMTOTPLSLPVSLGDOASISC TSSOSIVHGNGNTYLEW YLOKPGOSPKLLI YKVSNR

[0455] FSGVPDRF SGSGSGTDFTLKI SR EAEDLGVYY**CFOGSHVPYTF** GGGTKLEIK (SEQ ID NO:111) 。

[0456] CDR如SEQ ID NO:111所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0457] CDR1 TSSQSIVHGNGNTYLE (SEQ ID NO:112) ;

[0458] CDR2 KVSNRFS (SEQ ID NO:95) ;以及

[0459] **CDR3 FQGSHPYT** (SEQ ID NO:113) 。

[0460] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:111) 的核酸。

[0461] 编码轻链 (SEQ ID NO:111) 的示例性核酸为

[0462] GATGTTGTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAGGCC TCCATCTCTT

GCACATCTAGTCAGAGCATTGTACATGGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTC
TCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCC AACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGG
GACAGATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAA GGTTCACA
TGTTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (SEQ ID NO:114)。

[0463] ii. 重链

[0464] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段, 具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

OVOLLOOPGAELVKPGASVKLSCKASGYSFTSYWMNWVKORPGRGLEWIGRIHPSDSE

[0465] **THYNOKFKSKATLTVDKSSSTAYIOL SSLTSEP SAVYFCARYGLFYGNDGYAMDHWG**
QGTSVTVSS (SEQ ID NO:115)。

[0466] CDR如SEQ ID NO:115所列, 以粗体示出并加下划线, 分别为:

[0467] **CDR1 SYWMN** (SEQ ID NO:116) ;

[0468] **CDR2 RIHPSDSETHYNQKFKS** (SEQ ID NO:117) ;以及

[0469] **CDR3 YGLFYGNDGYAMDH** (SEQ ID NO:118)

[0470] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:115) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:115) 的示例性核酸为

[0471] CAGGTCC AACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGT GAAGCCTGGGGCTTC AGTGAA GCTGTCCT
GCAAGGCTTCTGGCTACTCTTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACGAGGCCTCGAGT
GGATTGGAAGGATTC ATCCTTCTGAT AGTG AACTCACTACAATCAAAAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGAC
TGTAGACAAATCC TCCAGCACAGCCTACATCCAACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTTGTG
TGCAAGATACGGGCTCTTCTATGGTAACGACGGATATGCTATGGACCACTGG GGTCAAGGAACCTCAG (SEQ ID
NO:119)。

[0472] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有所含CDR如SEQ ID NO:97、116和117所列的轻链。

[0473] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有所含CDR如SEQ ID NO:118、119和120所列的重链。

[0474] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有所含CDR如SEQ ID NO:97、114和115所列的轻链和所含 CDR如SEQ ID NO:118、119和120所列的重链。

[0475] 一个实施例提供了一种抗体, 优选单克隆抗体, 或其抗原结合片段, 具有与SEQ ID NO:113至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:117至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0476] i. B9H1序列

[0477] 在一个实施例中, 抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B9H1产生, 含有两条轻链和两条重链。

[0478] i. 轻链

[0479] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

[0480] DIOMTOTT SLSASLGDRVTISC RASODISF YLNW YOOKPDGT VKLLIYYTSRLHS GVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEOEDIATYE COOGNTLPWTF GGGTKLEIK (SEQ ID NO:120)。

[0481] CDR如SEQ ID NO:120所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0482] CDR1 RASQDISFYLN (SEQ ID NO:121);

[0483] CDR2 YTSRLHS (SEQ ID NO:54);以及

[0484] CDR3 QQGNTLPWT (SEQ ID NO 55)。

[0485] 另一个实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:120) 的核酸。

[0486] 编码轻链 (SEQ ID NO:120) 的示例性核酸为

[0487] GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTC ACCATCAGTT
GCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCTTTTATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGAT
CTACTACACATCAAGATTACACTCAGGA GTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCT
CACCATTAGC AACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACACTTCCGTGGACGTT
CGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO:122)。

[0488] ii. 重链

[0489] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

EVOLOOSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT DYYMN WVKOSHGKSLEWI GRVNPSNG
[0490] GTSYNOKFKGK ATLTVDKSL SAAYMOLN SLTSEP SAVYY CARRHNYPD YW GOGTTL
TVSS (SEQ ID NO:123)。

[0491] CDR如SEQ ID NO:123所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0492] CDR1 DYYMN (SEQ ID NO:66);

[0493] CDR2 RVNPSN GGTS YNQKFKG (SEQ ID NO:124);以及

[0494] CDR3 RHNYPDY (SEQ ID NO:125)。

[0495] 另一个实施例提供了一种编码重链 (SEQ ID NO:125) 的核酸。编码重链 (SEQ ID NO:125) 的示例性核酸为

[0496] GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA GATGTCCTGTA
A G G C T T C T G G A T A C A C A T T C A C T G A C T A C A T G A A C T G G G T G A A G C A G A G T C
ATGGAAGAGCCTTGAGTGGATT GGACGT GTTAATCCTAGCAATGGT G GTACTAGCTACAACCAGAAGTTC
AAGGGC AAGGCC AC ATTGAC AGTAGACAAATCCCTCAGCGCAGCCTATATGCAGCTCAACAGCCTGACATCT
GAGGACTCTGCGGTCTAT TACTGTGCAAGAAGGCATAACTACCCTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC
AGTCTCCTCA (SEQ ID NO:126)。

[0497] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:54、55和121所列的轻链。

[0498] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:66、124和125所列的重链。

[0499] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:54、55和121所列的轻链和所含 CDR如SEQ ID NO:66、124和125所列的重链。

[0500] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:120至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:123至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0501] j.B10D7序列

[0502] 在一个实施例中,抗B7-H4鼠源单克隆抗体由杂交瘤克隆B10D7产生,含有两条轻链和两条重链。

[0503] i.轻链

[0504] 一个实施例提供了一种抗B7-H4单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链:

[0505] EIOMTO SPSSMSASLGDRITITCOATODIVKSLNW YOOKPGKPPSFLIYYTAOLAEGVP S
RFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFADYYCLOF YEFPTF GGGTKLEIK (SEQ ID NO:13)。

[0506] CDR如SEQ ID NO:13所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0507] CDR1 QATQDIVKSLN (SEQ ID NO:14);

[0508] CDR2 YTAQLAE (SEQ ID NO:15);以及

[0509] CDR3 LQFYEFPT (SEQ ID NO:16)。

[0510] 另一实施例提供了一种编码轻链 (SEQ ID NO:13) 的核酸。

[0511] 编码轻链 (SEQ ID NO:13) 的示例性核酸为

[0512] GAAATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATA ACCATCACTT
GCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAGTTTAACTGGTATCAACAAAAACCAGGGAAACCCCTTCATTCCTGAT
CTATTATACAGCTCAACTGGCAGAAGGG GTCCCGTCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCT
GACAATCAGCAACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTATGAGTTTCCTC CGACGTT
CGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA (SEQ ID NO:127)。

[0513] ii.重链

[0514] 一个实施例提供了一种抗B7-H4鼠源单克隆抗体或其抗原结合片段,具有与以下氨基酸序列至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链:

[0515] EVOLOOSGTVLARPGASVKMSCKASGYPFT SYWMHW VKORPGOGLEWI GAIYPGNSD
TRYNPNFKG KANLTAVTSATTAYMELSSLTNEESAVYYCTS TWTHYFDY WGOGTTLT
VSS (SEQ ID NO:128)。

[0516] CDR如SEQ ID NO:128所列,以粗体示出并加下划线,分别为:

[0517] CDR1 SYWMH (SEQ ID NO:9);

[0518] **CDR2 AIYPGNSDTRYNPNFKG** (SEQ ID NO:129);以及

[0519] **CDR3 TWTHYFDY** (SEQ ID NO:130)。

[0520] 另一个实施例提供了一种编码重链(SEQ ID NO:128)。编码重链(SEQ ID NO:130)的示例性核酸为

[0521] GAGGTTC AGCTCC AGCAGTCTGGGACTGT GCTGGC AAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA GATGTC CTGCAAGGCTTCTGGCTACCCCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAA TGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAAATAGTG ATACTAGGTACAACCCGAATTTCAAGGGCAAGGCCAACCTGACT GCAGTCACATCT GCCACCACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGAATCTGCGGTCTATTACTGT ACAAGTACCTGGACCCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCT CACAGTCTCCTCA(SEQ ID NO: 131)。

[0522] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:14、15和16所列的轻链。

[0523] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:9、129和130所列的重链。

[0524] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有所含CDR如SEQ ID NO:14、15和16所列的轻链和所含CDR 如SEQ ID NO:9、129和130所列的重链。

[0525] 一个实施例提供了一种抗B7-H4抗体,优选单克隆抗体,或其抗原结合片段,具有与SEQ ID NO:13至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的轻链和与SEQ ID NO:128至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、99%或100%的序列同一性的重链。

[0526] 2. 抗体组合物

[0527] 所公开的B7-H4结合分子可以是抗体或其抗原结合片段。所公开的抗体及其抗原结合片段包括任何类型的完整免疫球蛋白(即,全抗体)、其片段以及至少含有抗体的抗原结合可变结构域的合成蛋白。在一些实施例中,所公开的分子既含有抗体轻链,又含有至少抗体重链的可变结构域。在其他实施例中,此类分子可以进一步包括所述重链的CH₁、铰链、CH₂、CH₃和CH₄区中的一个或多个(特别是CH₁和铰链区,或CH₁、铰链及CH₂区,或CH₁、铰链、CH₂及CH₃区)。所述抗体可以选自任何类型的免疫球蛋白,包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE,以及任何亚型,包括IgG₁、IgG₂、IgG₃和IgG₄。在一些实施例中,所述恒定结构域为补体固定恒定结构域,其中,期望抗体表现出细胞毒活性,并且类型通常是IgG₁。在其他实施例中,当不期望这种细胞毒活性时,恒定结构域可为IgG₂或IgG₄类型。抗体可以包括来自一种以上类型或亚型的序列,并且选择特定恒定结构域以优化所需效应子功能是在本领域的普通技术范围内。

[0528] 可变结构域在各抗体之间的序列不同,并且用于每种特定抗体对其特定抗原的结合作用和特异性。然而,变异性通常并非均匀分布于抗体的可变结构域。它通常集中在轻链和重链可变结构域中名为“互补决定区(CDR)”或“高变区”的三个片段中。可变结构域中保守性更高的部分被称为“骨架(FR)”。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个FR区,主要采用 β -折叠构型,由三个CDR连接,其中所述三个CDR形成连接所述 β -折叠构型的环,并且在某些情况下形成所述 β -折叠构型的一部分。每条链中的CDR通过所述FR区紧密结合在一起,并且与另一条链中的CDR一起促进抗体的抗原结合位点的形成。

[0529] 还公开了具有生物活性的抗体片段。这些片段,无论是否与其他序列连接,都包

括特定区域或特定氨基酸残基的插入、缺失、取代或其他选定修饰,前提是所述片段的活性与未经修饰的抗体或抗体片段相比没有显著改变或受损。

[0530] 也可以对技术进行调适,以生产抗B7-H4的特异性单链抗体。生产单链抗体的方法是本领域技术人员所熟知的。通过使用短肽接头将重链和轻链的可变结构域融合在一起,可以创造单链抗体,从而在单个分子上重建抗原结合位点。已经开发出单链抗体可变片段(scFv),其中一个可变结构域的C端通过15至25个氨基酸肽或接头与另一个可变结构域的N端栓系,而不会显著破坏抗原结合或结合的特异性。选择的接头要让重链和轻链能以其适当的构象方向结合在一起。

[0531] 二价单链可变片段(di-scFv)可以通过连接两个scFv进行工程改造。具体做法是生成具有两个VH区和两个VL区的单肽链,从而产生串联scFv。ScFv也可以设计有连接肽,所述连接肽太短以致所述两个可变区无法折叠在一起(约五个氨基酸),从而迫使scFv二聚。这种类型被称为“双体抗体”。研究表明,双体抗体的解离常数比相应scFv低最多40倍,这意味着它们对其靶标具有更高的亲和力。但较短的接头(一个或两个氨基酸)仍会导致三聚体(三体抗体)的形成。还产生了四体抗体。与双体抗体相比,它们对其靶标的亲和力更高。

[0532] 一个实施例提供了一种从实质上同类的抗体群获得的单克隆抗体,即,除了可能天然发生的突变会存在于一小部分抗体分子中,所述抗体群内的各个抗体完全相同。单克隆抗体包括“嵌合”抗体,其中的一部分重链和/或轻链与衍生自特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体的相应序列相同或同源,而其余的抗体链与衍生自其他物种或属于其他抗体类别或亚类的抗体以及此类抗体的片段的相应序列相同或同源,只要它们表现出所需的拮抗活性即可。

[0533] 一个实施例提供了与人B7-H4特异性结合的抗体及其抗原结合片段。

[0534] 一个实施例提供了由杂交瘤产生的抗体,所述杂交瘤来自由B1A1、B1H1、B1H3、B1H10、B2E6、B4B2、B4E11、B6C8、B9H1和B10D7组成的组。

[0535] a. 抗体

[0536] 所述免疫调节剂可以是抗体。合适的抗体在本领域是已知的,或者可以由本领域技术人员制备。B7-H4的核酸和多肽序列在本领域是已知的,并且上文提供了示例性蛋白质序列。如下文更详细论述的,本领域技术人员可以使用所述序列来制备抗B7-H4的特异性抗体或其抗原结合片段。因此,所述抗体或其抗原结合片段可以是B7-H4信号传递的激动剂或拮抗剂。

[0537] 抗B7-H4的特异性抗体或其抗原结合片段的活性(即,激动剂或拮抗剂)可以使用本领域已知的功能测定法测定,包括下述测定法。通常,所述测定法包括测定所述抗体或其抗原结合片段是通过B7-H4增强(即,激动剂)还是减弱(即,拮抗剂)信号传递。因为B7-H4信号转导导致抑制性免疫应答,所以激动B7-H4会导致免疫应答受抑制或减弱。拮抗B7-H4信号传递会抑制免疫抑制应答,导致免疫应答总体增强。

[0538] 在一些实施例中,所公开的抗体及其抗原结合片段免疫特异性结合B7-H4。在一些实施例中,所述抗体与B7-H4的胞外结构域结合。

[0539] 例如,提供了可以免疫特异性结合B7-H4的分子:

[0540] (I) 排列在细胞(特别是活细胞)表面上;

- [0541] (II) 以内源性浓度排列在细胞 (特别是活细胞) 表面上;
- [0542] (III) 排列在活细胞表面上, 并且调节B7-H4与其配体之间的结 合;
- [0543] (IV) 排列在活细胞表面上, 并且减弱或抑制B7-H4产生的免疫抑 制;
- [0544] (V) 排列在活细胞表面上, 并且诱导或增强B7-H4产生的免疫抑 制;
- [0545] (VI) 排列在活细胞表面上, 其中所述细胞为肿瘤细胞;
- [0546] (VII) I-IV和VI的组合;
- [0547] (VIII) I-III和V-IV的组合; 以及
- [0548] (IX) 排列在活的骨髓或淋巴来源癌细胞 (AML或ALL) 表面上, 并且促进细胞凋亡和分化, 导致癌症干细胞的自我更新减少。
- [0549] 在一些实施例中, 所述分子能够通过其他机制诱导表达B7-H4的细胞 的抗体依赖性细胞毒性 (ADCC)、补体依赖性细胞毒性 (CDC) 或细胞凋 亡。
- [0550] 为了制备可特异性结合B7-H4的抗体或其抗原结合片段, 可以使用纯 化B7-H4蛋白、多肽、片段、融合物或表位或由其核酸序列表达的多肽。所述抗体或其抗原结合片段可以使用本领域已知的任何合适方法来制备, 例如下文更详细论述的方法。
- [0551] i. 人源抗体和人源化抗体
- [0552] 许多非人源抗体 (例如, 衍生自小鼠、大鼠或兔子的抗体) 在人类中 具有天然抗原性, 因此在施用于人类时会引起不良免疫应答。因此, 在这 些方法中使用人源抗体或人源化抗体可降低施用于人类的抗体引起不良免 疫应答的可能性。
- [0553] 在不产生内源性免疫球蛋白的情况下, 可以利用在免疫后能够产生完 整人源抗体的转基因动物可 (例如, 小鼠)。例如, 有人指出, 在嵌合和种 系突变小鼠中, 抗体重链连接区 (J (H)) 基因的纯合缺失会导致内源抗体生 成的完全抑制。如果将人种系免疫球蛋白基因阵列移植到此类种系突变小 鼠体内, 将导致抗原攻击后产生人源抗体。
- [0554] 可选地, 抗体可在其他物种中产生并“人源化”以供在人类中使用。人 源化的非人源 (例如, 鼠) 抗体形式有嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其 片段 (例如, Fv、Fab、Fab'、F (ab')₂, 或抗体的其他抗原结合亚序列), 其含有衍生自非人源免疫球蛋白的最小序列。人 源化抗体包括人免疫球蛋 白 (受体抗体), 其中来自所述受体抗体的互补决定区 (CDR) 的残 基被来 自非人类物种 (供体抗体) 的CDR的残基替代, 例如具有所需特异性、亲 和力和能力的小鼠、大鼠或兔子。在一些情况下, 人免疫球蛋白的Fv骨架 残基被相应的非人源残基替代。人源化抗体也可能含有既不存在于受体抗体也不存在于导入的CDR或骨架序列中的残 基。一般来说, 人源化抗体将 含有至少一个 (并且通常是两个) 可变结构域的实质上所有部分, 其中所 有或实质上所有CDR区都对应于非人源免疫球蛋白的CDR区, 而且所有 或实质 上所有FR区都是人免疫球蛋白共有序列的FR区。最佳情况下, 人 源化抗体还将含有至少一 部分免疫球蛋白恒定区 (Fc), 通常是人免疫球 蛋白的恒定区。
- [0555] 将非人源抗体进行人源化的方法在本领域是众所周知的。一般而言, 人源化抗体 具有从非人源引入的一个或多个氨基酸残基。这些非人源氨基 酸残基通常被称为“导入” 残基, 其通常取自“导入”可变结构域。抗体人 源化技术通常涉及使用重组DNA技术来操纵 编码抗体分子的一条或多条多肽链的DNA序列。人源化基本上可以通过用相应的人源抗体 序列取代啮 齿动物CDR或CDR序列来实施。因此, 非人源抗体 (或其片段) 的人源 化形式是 嵌合抗体或片段, 其中实质上不到一个完整人可变结构域已被来 自非人物种的相应序列

取代。在实践中,人源化抗体通常是人源抗体,其中一些CDR残基和可能某些FR残基被来自啮齿动物抗体中类似位点的残基取代。

[0556] 选择人轻链和重链可变结构域来制备人源化抗体对于减少抗原性非常重要。根据“最佳适配”法,用已知人可变结构域序列的整个文库来筛选啮齿动物抗体的可变结构域序列。然后,采用最接近啮齿动物序列的人序列作为人源化抗体的人骨架(FR)。另一种方法使用自特定轻链或重链亚组的所有人源抗体的共有序列衍生的特定骨架。相同的骨架可用于几种不同的人源化抗体。

[0557] 更重要的是使抗体人源化,同时保留对抗原的高亲和力和其他有利的生物学特性。为了实现该目标,可以使用亲代和人源化序列的三维模型,通过对亲代序列和各种概念性人源化产物的分析过程来制备人源化抗体。三维免疫球蛋白模型是普遍可用并且为本领域技术人员所熟悉的。可使用计算机程序来阐明并显示所选候选免疫球蛋白序列的可能三维构象结构。通过对显示内容进行检查,可以分析所述残基在所述候选免疫球蛋白序列的功能中可能发挥的作用,即,分析影响所述候选免疫球蛋白与其抗原结合能力的残基。这样,可以从所述共有和导入序列中选择FR残基并进行组合,从而获得所需的抗体特性,例如对靶抗原的亲和力增加。一般来说,所述CDR残基直接且大部分实质上影响抗原结合。

[0558] 所述抗体可以与底物结合或用可检测的部分进行标记,或者既结合又标记。本组合物预期的可检测部分包括荧光标记、酶标记和放射性标记。

[0559] ii. 单链抗体

[0560] 生产单链抗体的方法是本领域技术人员所熟知的。通过使用短肽接头将重链和轻链的可变结构域融合在一起创造单链抗体,从而在单个分子上重建抗原结合位点。已经开发出单链抗体可变片段(scFv),其中一个可变结构域的C端通过15至25个氨基酸肽或接头与另一个可变结构域的N端栓系,而不会显著破坏抗原结合或结合的特异性。选择的接头要让重链和轻链能以其适当的构象方向结合在一起。这些Fv缺乏存在于天然抗体重链和轻链中的恒定区(Fc)。

[0561] iii. 单价抗体

[0562] 体外方法也适用于制备单价抗体。可以使用本领域已知的常规技术来消化抗体,以产生其片段,特别是Fab片段。例如,可以使用木瓜蛋白酶进行消化。木瓜蛋白酶消化抗体后,通常会产生两个名为“Fab片段”的相同抗原结合片段,每个片段均具有单一的抗原结合位点以及残余Fc片段。胃蛋白酶处理会产生名为“F(ab')₂片段”的片段,该片段具有两个抗原结合位点,并且仍然能够与抗原交联。

[0563] 在抗体消化中产生的Fab片段还含有轻链恒定结构域和重链的第一恒定结构域。Fab'片段与Fab片段的区别在于重链结构域的羧基端加成了一些残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。所述F(ab')₂片段是二价片段,包含两个通过铰链区的二硫键连接的Fab'片段。Fab'-SH是本文中Fab'的名称,其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离巯基。抗体片段在最初生成时为成对Fab'片段,它们之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0564] iv. 杂合抗体

[0565] 所述抗体可以是杂合抗体。在杂合抗体中,一个重链和轻链对与在针对一个表位

的抗体中发现的重链和轻链对同源,而另一个重链和轻链对与 在针对另一表位的抗体中发现的重链和轻链对同源。这导致多功能化合价 的性质,即同时结合至少两个不同表位的能力。通过产生各自组分抗体的 杂交瘤融合或通过重组技术,可以形成此类杂合体。此类杂合体当然也可以使用嵌合链形成。

[0566] v. 抗体片段的偶联物或融合物

[0567] 通过将所述抗体或其片段与治疗药剂偶联,可在治疗上使用所述抗体 的靶向功能。通过制备免疫偶联物或融合蛋白(包含所述抗体或抗体片段 和所述治疗药剂),可以实现所述抗体或片段(例如,免疫球蛋白恒定区 (Fc)的至少一部分)与所述治疗药剂的这种偶联。

[0568] 通过制备免疫偶联物或融合蛋白,或者通过将所述抗体或片段连接至 例如siRNA等核酸(包含所述抗体或抗体片段和所述治疗药剂),可以实 现所述抗体或片段与所述治疗药剂的这种偶联。

[0569] 在一些实施例中,所述抗体被修饰以改变其半衰期。在一些实施例中, 宜增加所述抗体的半衰期,以使其在循环中或在治疗部位存在更长时间。例如,可能需要在循环中或待治疗的部位长时间保持所述抗体的滴度。可 以使用可延长半衰期的Fc变体工程改造抗体,例如,使用Xtend™抗体半 衰期延长技术(加利福尼亚州蒙罗维亚Xencor)。在其他实施例中,降低 抗DNA抗体的半衰期,以减少潜在的副作用。所公开的偶联物可用于修饰 给定的生物应答。药物部分不应被理解为限于传统化学治疗药剂。例如, 药物部分可以是具有所需生物活性的蛋白质或多肽。例如,此类蛋白质可 以包括诸如相思豆毒素、蓖麻毒素A、假单胞菌外毒素或白喉毒素等毒素。

[0570] vi. 示例性B7H4抗体

[0571] 本文公开了示例性B7H4抗体或抗原结合片段。所述抗体可以包括小 鼠抗人B7-H4抗体B1H1或B1H10的一条或多条重链和一条或多条轻链。在一些实施例中,所述B7H45抗体包括任何小鼠抗人B7H4抗体B1H1或 B1H10的部分或全部轻链CDR、整个轻链可变区、部分或全部重链CDR、整个重链可变区,或其组合。示例性组合在下面公开。

[0572] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38所列的重链。

[0573] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所列的重链。

[0574] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所列的重链。

[0575] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:41所列的重链。

[0576] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42所列的重链。

[0577] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:43所列的重链。

[0578] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:44所列的重链。

- [0579] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:24所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:45所列的重链。
- [0580] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38所列的重链。
- [0581] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所列的重链。
- [0582] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所列的重链。
- [0583] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:41所列的重链。
- [0584] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42所列的重链。
- [0585] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:43所列的重链。
- [0586] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:44所列的重链。
- [0587] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:25所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:45所列的重链。
- [0588] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38所列的重链。
- [0589] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所列的重链。
- [0590] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所列的重链。
- [0591] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:41所列的重链。
- [0592] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42所列的重链。
- [0593] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:43所列的重链。
- [0594] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:44所列的重链。
- [0595] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:26所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:45所列的重链。
- [0596] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38所列的重链。
- [0597] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所列的重链。
- [0598] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链

和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所列的重链。

[0599] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:41所列的重链。

[0600] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42所列的重链。

[0601] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:43所列的重链。

[0602] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:44所列的重链。

[0603] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:27所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:45所列的重链。

[0604] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:38所列的重链。

[0605] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所列的重链。

[0606] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所列的重链。

[0607] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:41所列的重链。

[0608] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:42所列的重链。

[0609] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:43所列的重链。

[0610] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:44所列的重链。

[0611] 一种抗B7H4抗体或其抗原结合片段,具有氨基酸序列如SEQ ID NO:28所列的轻链和氨基酸序列如SEQ ID NO:45所列的重链。

[0612] 2. 蛋白质和多肽

[0613] a. 蛋白质和多肽组合物

[0614] 所述免疫调节剂可以是蛋白质、多肽或融合蛋白。例如,所述免疫调节剂可以是B7-H4的分离或重组蛋白质或多肽、或其功能片段、变体或融合蛋白。

[0615] 所述蛋白质或多肽、或其功能片段、变体或融合蛋白可以是激动剂或拮抗剂。例如,在一些实施例中,B7-H4的拮抗剂是与B7-H4的配体结合的B7-H4多肽或其片段或融合蛋白。所述多肽可以是可溶性片段,例如B7-H4的胞外结构域、或其功能片段、或其融合蛋白。在一些实施例中,B7-H4的可溶性配体可以用作激动剂,增强通过B7-H4的信号转导。

[0616] B7-H4的蛋白质或多肽、或其任何片段、变体或融合蛋白的活性(即,激动剂或拮抗剂)可以使用本领域已知的功能测定法来测定,包括下述测定法。通常,所述测定法包括测定所述蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合蛋白是增强(即,激动剂)还是减弱(即,拮抗剂)通过B7-H4受体的信号传递。在一些实施例中,所述测定法包括测定所述蛋白质、多肽、

或其片段、变体或融合蛋白是增强(即,激动剂)还是减弱(即,拮抗剂)与B7-H4有关的免疫应答。通常,所述测定法包括测定所述蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合蛋白是增强(即,激动剂)还是减弱(即,拮抗剂)通过B7-H4的信号传递。在一些实施例中,所述测定法包括测定所述蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合蛋白是减弱(即,激动剂)还是增强(即,拮抗剂)由B7-H4负调节的免疫应答。在一些实施例中,所述测定法包括测定所述蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合蛋白是否增强(即,拮抗剂)急性髓性白血病细胞和急性淋巴细胞性白血病细胞的凋亡和分化,从而导致AML和ALL干细胞的自我更新能力降低。

[0617] B7-H4的核酸和多肽序列在本领域是已知的,并且上文提供了示例性蛋白质和肽序列。如下文更详细论述的,本领域技术人员可以使用所述序列来制备B7-H4的任何蛋白质或多肽、或其任何片段、变体或融合蛋白。通常,B7-H4的蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物均由核酸表达,此类核酸包含编码信号序列的序列。所述信号序列通常从未成熟的多肽上裂解,以产生缺乏所述信号序列的成熟多肽。通过标准分子生物学技术,可以用另一种多肽的信号序列替换所述信号序列,以影响多肽B7-H4蛋白(具有和不具有信号序列)的表达水平、分泌、溶解性或其他性质。应当理解,在某些情况下,如本领域中已知或描述的成熟蛋白,即不具有信号序列的蛋白序列,是公认的成熟蛋白。在正常细胞表达期间,可以通过细胞肽酶去除信号序列以产生成熟蛋白。可以使用本领域已知的方法来测定或确认所述成熟蛋白的序列。

[0618] i. 片段

[0619] 如本文所使用的,B7-H4片段是指比全长蛋白短至少一个氨基酸的多肽的任何部分。有用片段包括保留与其一个或多个天然配体结合的能力的那些片段。与全长蛋白相比,作为任何全长B7-H4片段的多肽结合其天然配体的能力至少有20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、100%或甚至超过100%。

[0620] B7-H4片段包括无细胞片段。无细胞多肽可以是全长跨膜多肽的片段,可以从生产细胞中脱落、分泌或以其他方式提取。多肽的无细胞片段可以包括所述多肽的部分或全部胞外结构域,而缺少所述全长蛋白的部分或全部胞内和/或跨膜结构域。在一个实施例中,多肽片段包括所述全长蛋白的整个胞外结构域。在其他实施例中,所述多肽的无细胞片段包括保留全长蛋白的生物学活性的胞外结构域的片段。所述胞外结构域可以包括来自跨膜结构域的1、2、3、4或5个相邻氨基酸,和/或来自所述信号序列的1、2、3、4或5个相邻氨基酸。或者,所述胞外结构域可以具有从C端、N端或两者中移除的1、2、3、4、5或更多个氨基酸。在一些实施例中,所述胞外结构域是所述片段的唯一功能性结构域(例如,配体结合域)。

[0621] ii. 变体

[0622] 还提供了B7-H4的变体及其片段。在一些实施例中,所述变体与SEQ ID NO:1中的任一项至少有50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性。如本文所述的任何测定法所示,有用变体包括增加生物学活性的变体,或增加蛋白质半衰期或稳定性的变体。可以对B7-H4的蛋白质和多肽、及其片段、变体和融合蛋白进行工程改造,以增加生物学活性。例如,在一些实施例中,B7-H4多肽、蛋白质或其片段、变体或融合物已经被修饰,具有可增强其功能的至少一个氨基酸取代、缺失或插入。

[0623] 最后,可以对变体多肽进行工程改造,以使其半衰期相对于野生型而言有所增

加。通常对这些变体进行修饰是为了抵抗酶促降解。示例性修饰 包括抗酶促降解的氨基酸残基修饰和肽键修饰。实现此目的的各种修饰在 本领域中是已知的。可以修饰所述变体，以调节在血清和内体pH时受体的亲和力对其蛋白质、多肽、片段或融合物的半衰期的影响。

[0624] iii. 融合蛋白

[0625] 融合多肽具有第一融合配偶体，包括直接与第二多肽融合或通过所述第二多肽融合的连接肽序列与第二多肽融合的多肽B7-H4的全部或部分。所述融合蛋白可选地含有结构域，所述结构域的功能是二聚或多聚两个或更多个融合蛋白。所述肽/多肽接头结构域可以是单独结构域，或者可以包含在所述融合蛋白的其中一个其他结构域（第一多肽或第二多肽）中。类似地，其功能是二聚或多聚所述融合蛋白的所述结构域可以是单独结构域，或者可以包含在所述融合蛋白的其中一个其他结构域（第一多肽、第二多肽或肽/多肽接头结构域）中。在一个实施例中，所述二聚/多聚结构域和所述肽/多肽接头结构域是相同的。

[0626] 本文公开的融合蛋白具有分子结构式I：

[0627] N-R1-R2-R3-C

[0628] 其中，“N”代表所述融合蛋白的N端，“C”代表融合蛋白的C端。在一些实施例中，“R1”是B7-H4的多肽或蛋白质或其片段或变体，“R2”是可选的肽/多肽接头结构域，“R3”是第二多肽。或者，R3可以是B7-H4的多肽或蛋白质或其片段或变体，R1可以是第二多肽。在一些实施例中，所述B7-H4多肽是胞外结构域或其片段，例如Ig样C2结构域，或者是由如上所述形成二硫键的半胱氨酸构成的区域。

[0629] 通过二聚或多聚结构域，二聚或多聚可在两个或更多个融合蛋白之间或之中发生。或者，融合蛋白的二聚或多聚可以通过化学交联发生。形成的二聚体或多聚体可以是同源二聚体/同源多聚体或异源二聚体/异源多聚体。

[0630] 在一些实施例中，所述融合蛋白包括与Ig Fc区融合的B7-H4的胞外结构域或其片段或变体。如前所述，通过将胞外域的胞外域或其片段或变体的编码区与人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4或小鼠IgG2a或其他合适的Ig结构域的Fc区融合，可以制备重组Ig融合蛋白（Chapoval, 等人, Methods Mol. Med., 45:247-255 (2000)）。

[0631] iv. 多肽修饰

[0632] 所述多肽和融合蛋白可以通过在正常细胞环境中可能存在于多肽中的化学部分来修饰，例如磷酸化、甲基化、酰胺化、硫酸化、酰化、糖基化、类泛素化和泛素化。融合蛋白也可以用能够直接或间接提供可检测信号的标记物进行修饰，包括但不限于放射性同位素和荧光化合物。

[0633] 所述多肽和融合蛋白也可以被在细胞环境中通常不添加到多肽中的化学部分修饰。例如，公开的融合蛋白也可以通过聚合物链的共价附着进行修饰，包括但不限于聚乙二醇聚合物(PEG)链（即，聚乙二醇化）。大分子与PEG结合最近已成为改变各种药物的药代动力学(PK)特征以提高其治疗潜力的有效策略。通过防止酶消化、减慢肾脏过滤和减少中和抗体的生成，PEG偶联增加了药物在循环中的保留。此外，PEG偶联物可以用于所述融合蛋白的多聚化。

[0634] 通过使所述多肽的靶向氨基酸残基与有机衍生剂（能够与所选的侧链或末端残基反应）反应，可以将修饰引入分子中。另一种修饰是环化所述蛋白质。

[0635] 所述多肽的化学衍生物的例子包括使用琥珀酸酐或其他羧酸酐衍生的 赖氨酰和氨基末端残基。用环状羧酸酐衍生化具有逆转赖氨酰残基的电荷 的作用。用于衍生含氨基残基的其他合适试剂包括亚氨基酯类,例如甲基 吡啶亚胺甲酯;磷酸吡哆醛;吡哆醛;氯硼氢化物;三硝基苯磺酸;0-甲 基异脲;2,4-戊二酮;以及转氨酶催化的乙醛酸反应。羧基侧基团、天冬氨酰基或谷氨酰基均可以通过与碳二亚胺($R-N=C=N-R'$)反应进行选择修饰,例如1-环己基-3-(2-吗啉基-(4-乙基)碳二亚胺或1-乙基-3-(4-氮阳离子-4,4-二甲基戊基)碳二亚胺。此外,天冬氨酰和谷氨酰基残基可以通过与氨 反应而转化为天冬酰胺酰基和谷氨酰胺酰基残基。融合蛋白可能还包括取代了一种或多种L-氨基酸的一种或多种D-氨基酸。

[0636] v. 修饰后的结合特性

[0637] 所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物的结合特性与要施用的 剂量和施药方案有关。在一个实施例中,所公开的蛋白质、多肽、或其片 段、变体和融合物具有与B7-H4配体结合的特性,相对于与之结合的其他 受体分子而言,占据结合位点(例如,在配体上)的时间更长或占据百分率 更高。在其他实施例中,相对于野生型蛋白质,所公开的蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物对B7-H4配体的结合亲和力下降。

[0638] 在一些实施例中,所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物对B7- H4配体具有相对较高的亲和力,因此可能具有相对较慢的解离速率。在其 他实施例中,所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物在数天、数周或 数月内间歇性施用,以减弱免疫应答,使所述免疫应答在下次给药之前恢 复,这可用于改变所述免疫应答而不会使所述免疫应答完全打开或关闭,可以避免长期副作用。

[0639] 3. 分离的核酸分子

[0640] 本文公开了编码所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物的分离 的核酸序列。如本文所使用的,“分离的核酸”是指与存在于哺乳动物基因 组中的其他核酸分子分离的核酸,包括通常位于哺乳动物基因组中核酸的 一侧或两侧的核酸。如本文所使用的,关于核酸的术语“分离”还包括与任 何非天然产生的核酸序列的组合,因为这种非天然产生的序列不存在于自 然界中,并且在天然产生的基因组中没有紧密相邻的序列。

[0641] 例如,分离的核酸可以是DNA分子,前提是通常在天然产生的基因组 中紧邻该DNA分子的核酸序列之一已被去除或不存在。因此,分离的核酸 包括但不限于作为独立于其他序列的单独分子存在的DNA分子(例如,化 学合成的核酸、或通过PCR或限制性核酸内切酶处理产生的cDNA或基因 组DNA片段),以及被结合到载体、自主复制的质粒、病毒((例如,逆 转录病毒、慢病毒、腺病毒或疱疹病毒)中或原核生物或真核生物的基因组DNA中的重组 DNA。此外,分离的核酸可以包括经工程改造的核酸,例如作为杂合或融合核酸的一部分的重组DNA分子。在例如cDNA文库或基因组文库、或含有基因组DNA限制性消化的凝胶切片中,存在于数百 至数百万其他核酸之中的核酸不被视为分离的核酸。

[0642] 可以对编码所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物的核酸进行 优化,以在选择的表达宿主中表达。密码子可以用编码相同氨基酸的替代 密码子取代,以说明产生所述核酸序列的哺乳动物与所述表达宿主在密码 子使用上的差异。以这种方式,可以使用表达宿主优选的密码子来合成所 述核酸。

[0643] 核酸可以是有义方向或反义方向,或者可以与编码B7-H4的多肽或蛋 白质的参考

序列互补。核酸可以是DNA、RNA或核酸类似物。核酸类似物可以在碱基部分、糖部分或磷酸主链接受修饰。这种修饰可以改善例如所述核酸的稳定性、杂交或溶解性。所述碱基部分修饰可以包括脱氧尿苷(对于脱氧胸苷)、和5-甲基-2'-脱氧胞苷或5-溴-2'-脱氧胞苷(对于脱氧胞苷)。所述糖部分修饰可以包括所述核糖的2'羟基的修饰,以形成2'-O-甲基糖或2'-O-烯丙基糖。可对所述脱氧核糖磷酸酯主链进行修饰,以生成吗啉代核酸,其中每个碱基部分与六元吗啉代环连接,或者生成肽核酸,其中所述脱氧磷酸酯主链被伪肽主链替代并且四个碱基均保留。请参见,例如,Summerton and Weller(1997) *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 7:187-195;和Hyrup et al. (1996) *Bioorgan. Med. Chem.* 4:5-23。此外,所述脱氧磷酸酯主链可以被例如硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯主链、亚磷酰胺或烷基磷酸三酯主链替代。

[0644] 编码多肽的核酸可以施用于有此需要的受试者。施用核酸涉及将“外源”核酸引入细胞,并最终引入活体动物。用于将核酸施用于受试者的组合和方法在本领域是已知的(请参见 *Understanding Gene Therapy*, Lemoine, N.R., ed., BIOS Scientific Publishers, Oxford, 2008)。

[0645] 4. 载体和宿主细胞

[0646] 还提供了编码所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物的载体。可以将如上所述的核酸插入载体中,以在细胞中表达。如本文所使用的,“载体”是复制子,例如质粒、噬菌体、病毒或粘粒,可向其中插入另一DNA区段,以引起所插入区段的复制。载体可以是表达载体。“表达载体”是包含一个或多个表达控制序列的载体,“表达控制序列”是控制和调节另一DNA序列的转录和/或转译的DNA序列。

[0647] 可以将载体中的核酸操作性地连接至一个或多个表达控制序列。如本文所使用的,“操作性地连接”是指被结合到遗传结构体中,使得表达控制序列可有效地控制目的编码序列的表达。表达控制序列的例子包括启动子、增强子和转录终止区。启动子是由DNA分子区域组成的表达控制序列,通常在转录起始点上游100个核苷酸内(通常在RNA聚合酶II的起始位点附近)。为了让启动子控制编码序列,必须将所述多肽的转译读取框的转译起始位点定位在所述启动子下游一至约五十个核苷酸之间。在时间、位置和水平方面,增强子具有表达特异性。与启动子不同,增强子在距转录位点不同距离的位置时可以发挥功能。增强子也可以位于转录起始位点的下游。编码序列在细胞中可以“操作性地连接”并“受控于”表达控制序列,但条件是RNA聚合酶能够将所述编码序列转录为mRNA,然后所述mRNA可以被转译为由所述编码序列编码的蛋白质。

[0648] 合适的表达载体包括但不限于质粒和病毒载体,衍生自例如噬菌体、杆状病毒、烟草花叶病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、牛痘病毒、腺病毒和腺体相关病毒等。许多载体和表达系统可从诸如Novagen(威斯康辛州麦迪逊)、Clontech(加利福尼亚州帕洛阿尔托)、Stratagene(加利福尼亚州拉霍亚)和Invitrogen Life Technologies(加利福尼亚州卡尔斯巴德)等公司购得。

[0649] 表达载体可以包括标签序列。标签序列通常表达为具有已编码多肽的融合物。此类标签可以被插入多肽内的任何地方,包括在羧基或氨基端。有用标签的例子包括但不限于绿色荧光蛋白(GFP)、谷胱甘肽S-转移酶(GST)、聚组氨酸、c-myc、血凝素、FlagTM标签(康涅狄格州纽黑文Kodak)、麦芽糖E结合蛋白和蛋白A。在一个实施例中,编码已公开的多肽

之一的核酸分子存在于含有核酸的载体中,这些核酸编码Ig重链恒定区的一个或多个结构域,例如,具有对应于人免疫球蛋白C_H1链的铰链区、C_H2区和C_H3区的氨基酸序列。

[0650] 可以将含有待表达的核酸的载体转移到宿主细胞中。术语“宿主细胞”意在包括原核细胞和真核细胞,其中可引入重组表达载体。如本文所使用的,“转化”和“转染”包括通过多种技术之一将核酸分子(例如,载体)引入细胞中。尽管不限于特定技术,但是在本领域内这些技术中有许多已经非常成熟。通过例如电穿孔或氯化钙介导转化等技术,可以用核酸转化原核细胞。通过包括例如磷酸钙共沉淀、DEAE-葡聚糖介导转染、脂转染、电穿孔或显微注射等技术,可以将核酸转染到哺乳动物细胞中。宿主细胞(例如,CHO细胞等原核细胞或真核细胞)可用于例如生成本文中所述的蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物。

[0651] 所述载体可用于在细胞中表达所述蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合物。示例性载体包括但不限于腺病毒载体。一种方法包括将核酸转移到培养物的原代细胞中,然后将离体转化的细胞自体移植到宿主中,可以进行全身性移植或移植到特定器官或组织中。离体方法可以包括例如以下步骤:从受试者身上获取细胞、培养所述细胞、用表达载体转导所述细胞,以及将所述细胞保持在适合于表达所编码多肽的条件下。这些方法在分子生物学领域是已知的。转导步骤可以通过用于离体基因治疗的任何标准方法来完成,包括例如磷酸钙、脂质转染、电穿孔、病毒感染和基因枪基因转移。或者,可以使用脂质体或聚合物微粒。然后可以选择已经成功转导的细胞,例如用于表达所述编码序列或耐药性基因。然后可以对细胞进行致死剂量照射(如需要),然后注入或植入受试者体内。在一个实施例中,将含有编码融合蛋白的核酸的表达载体转染到细胞中,所述细胞被施用于有此需要的受试者。

[0652] 体内核酸疗法可通过在体内将具有功能活性的DNA直接转移到哺乳动物躯体组织或器官中来实现。例如,可以将本文公开的编码多肽的核酸直接施用于淋巴组织。或者,可以使用淋巴组织特异性转录调节因子(TRE)来实现淋巴组织特异性靶向,例如B淋巴细胞、T淋巴细胞或树突细胞特异性TRE。淋巴组织特异性TRE在本领域是已知的。

[0653] 核酸也可以通过病毒方式体内施用。如在本领域众所周知的,通过使用产生复制缺陷型逆转录病毒的包装细胞系,可以将编码融合蛋白的核酸分子包装到逆转录病毒载体中。也可以使用其他病毒载体,包括可以不复制的重组腺病毒和牛痘病毒。除了裸露DNA或RNA或病毒载体外,经工程改造的细菌也可用作载体。

[0654] 核酸也可以经由其他载体施用,包括脂质体、聚合微粒和纳米颗粒以及聚阳离子,例如去唾液酸糖蛋白/聚赖氨酸等。

[0655] 除了体内由病毒和载体介导的基因转移外,在本领域内众所周知的物理手段也可用于直接转移DNA,包括施用质粒DNA和粒子轰击介导基因转移。

[0656] 5. 小分子

[0657] 所述免疫调节剂可以是小分子。小分子激动剂和拮抗剂B7-H4是本领域已知的,或者可以使用常规筛选方法来鉴定。

[0658] 在一些实施例中,筛选测定法可以包括对大型测试化合物文库进行随机筛选。或者,所述测定法可用于集中测定疑似可调节B7-H4水平的特定类化合物。测定可以包括对B7-H4信号传递活性或由B7-H4介导的抑制性应答的测定。其他测定可以包括测定核酸转

录或转译、mRNA水平、mRNA 稳定性、mRNA降解、转录速率和转译速率。

[0659] C. 药物组合物

[0660] 提供了包括所公开免疫调节剂的药物组合物。含有所述免疫调节剂的 药物组合物可以通过肠胃外(肌内、腹腔内、静脉内(IV)或皮下注射)、经皮(被动地或使用离子电渗疗法或电穿孔法)或经粘膜(鼻、阴道、直肠 或舌下)给药途径给药,或使用可生物蚀解的插入物,并且可以制成适合每种给药途径的剂型。

[0661] 在一些体内方法中,以治疗有效量向受试者施用本文公开的组合物。如本文所使用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以治疗、抑制或 减轻所治疗疾病的一种或多种症状或以其他方式提供想要药理和/或生理 作用的剂量。精确剂量将根据多种因素而变化,例如取决于受试者的变量(例如,年龄、免疫系统健康等)、疾病和正在进行的治疗。

[0662] 对于所公开的免疫调节剂,随着进一步研究的开展,将出现有关用于 治疗不同患者的各种不同疾病的适当剂量水平的信息,并且普通技术人员 将考虑受体的治疗背景、年龄和总体健康状况,从而能够确定适当剂量。选择的剂量取决于所需的治疗效果、给药途径和所需的治疗时长。对于所 公开的免疫调节剂,通常向哺乳动物施用0.001至20mg/kg体重/天的剂量水平。一般来说,对于静脉内注射或输注,剂量可能更低。

[0663] 在某些实施例中,所述免疫调节剂是局部施用的,例如通过直接注射 到待治疗的部位。通常,所述注射引起所述免疫调节剂组合物的局部浓度 增加,该浓度高于全身给药所能达到的浓度。如上所述,所述免疫调节剂 组合物可以与基质联合使用,通过减少多肽被动扩散到待治疗部位以外,有助于增加多肽组合物的局部浓度。

[0664] 1. 肠胃外给药制剂

[0665] 在一些实施例中,本文公开的组合物,包括含有肽类和多肽的组合物,通过肠胃外注射以水溶液的形式给药。该制剂也可以是混悬剂或乳剂形式。通常提供药物组合物,包括有效量的肽类或多肽,并且可选性地包括药学 上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体。此类组合物可选性地包括以下一种或多种:稀释剂、无菌水、具有各种不同缓冲剂 含量(例如,Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)、pH和离子强度的缓冲盐水;以及添加剂,例如去污剂和增溶剂(例如,吐温20(聚山梨醇酯-20)、吐温 80(聚山梨醇酯-80))、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、焦亚硫酸钠)和防 腐剂(例如,Thimersol、苯甲醇)以及填充物质(例如,乳糖、甘露醇)。非水溶剂或溶媒的例子有丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如,橄榄油和玉米 油)、明胶和可注射的有机酯(例如,油酸乙酯)。所述制剂可能已冻干,可在使用前重新溶解/重悬。所述制剂的灭菌方式包括,例如,通过细菌保 留过滤器过滤、将灭菌剂掺入组合物中、对组合物进行辐照或加热组合物。

[0666] 2. 口服给药制剂

[0667] 在实施例中,将所述组合物配制成适用于口服。关于口服固体剂型的 一般描述见《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)1990 年第18版(Mack Publishing Co.Easton Pa.18042)第89章。固体剂型包括 片剂、胶囊、丸剂、锭剂、扁囊剂、微丸、粉剂或颗粒剂,或将物料整合到 聚合物(如聚乳酸、聚乙醇酸等)的微粒制剂中,或整合到脂质体中。此类 组合物可能影响所公开物的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除 速率。请参见,例如,《雷明顿药物科学》(Remingtons Pharmaceutical Sciences)第18版(1990年,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.18042)第1435-1712页,其通过引用结合

在本申请中。所述组合物可以制备成液体形式,或者干粉(例如,冻干)形式。脂质体或类蛋白包封可用于配制所述组合物。可以使用脂质体包封,并且可以用各种不同的聚合物衍生脂质体(例如,第5,013,556号美国专利)。另请参见Marshall,K.In:Modem Pharmaceutics Edited by G.S.Banker and C.T.Rhodes Chapter 10,1979。通常,所述制剂将包括肽(或其经化学修饰的形式)和惰性成分,所述惰性成分在胃部环境中保护肽并在肠道中释放生物活性物质。

[0668] 可以对所述药剂进行化学修饰,以使衍生物的口服给药有效。通常,所考虑的化学修饰是指至少一个部分附着于组分分子本身,其中所述部分可以实现从胃或肠吸收到血流中,或直接吸收到肠粘膜中。还期望其中一种或多种组分的整体稳定性有所增加,并增加体内循环时间。聚乙二醇化(PEG化)是针对药物用途的典型化学修饰。可能使用的其他部分包括:丙二醇、乙二醇和丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚脯氨酸、聚-1,3-二氧戊环和聚-1,3,6-三氧辛环(请参见,例如,Abuchowski and Davis(1981)"Soluble Polymer-Enzyme Adducts,"in Enzymes as Drugs.Hocenberg and Roberts,eds.(Wiley-Interscience:New York,N.Y.)pp.367-383;以及Newmark,等人(1982)J.Appl.Biochem.4:185-189)。

[0669] 另一个实施例提供了用于口服给药的液体剂型,包括药学上可接受的乳剂、溶液、混悬剂和糖浆,其可能包含其他组分,包括惰性稀释剂;佐剂(例如润湿剂、乳化剂和助悬剂等);以及甜味剂、调味剂和香料。

[0670] 控释口服制剂可能是理想剂型。可以将所述药剂掺入惰性基质中,所述惰性基质可以实现通过扩散或浸出机制(例如,树胶)释放药剂。也可将缓慢退变的基质掺入所述制剂中。另一种形式的控释基于口服渗透泵(OROS)治疗系统(Alza Corp.),即,所述药物被包封在半透膜中,所述半透膜由于渗透作用而允许水进入并通过一个小开口将所述药物推出。

[0671] 对于口服制剂,药物释放部位可能是胃、小肠(十二指肠、空肠或回肠)或大肠。在一些实施例中,通过保护药剂(或衍生物)或通过胃环境以外(例如在肠道中等)释放药剂(或衍生物),药剂释放可以避免胃环境的有害影响。为了确保完全的抗胃液性,至少在pH 5.0条件下不可渗透的药剂包衣是必不可少的。用作肠溶衣的较常见惰性成分的例子有:偏苯三酸醋酸纤维素(CAT)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、Eudragit L30DTM、AquatericTM、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、Eudragit LTM、Eudragit STM和 ShellacTM。这些包衣可用作混合膜。

[0672] 3.局部给药制剂

[0673] 所公开的免疫调节剂可局部施用。尽管局部施用于肺、鼻、口腔(舌下、颊)、阴道或直肠粘膜尤其有效,但对于大多数肽制剂而言,局部给药效果不佳。

[0674] 当组合物以空气动力学直径小于约5 μ m的气雾剂或喷雾干燥颗粒的形式递送时,组合物可在吸入的同时递送至肺部并横穿肺上皮衬里到达血流。

[0675] 可以使用多种设计用于治疗产品肺部给药的机械器械,包括但不限于雾化器、定量吸入器和干粉吸入器,所有这些器械都是本领域技术人员所熟悉的。市售器械的一些具体实例有:Ultravent雾化器(位于密苏里州圣路易斯的Mallinckrodt Inc.);Acorn II雾化器(位于科罗拉多州恩格尔伍德的Marquest Medical Product);Ventolin定量吸入器

(位于北卡罗莱纳州 三角研究园的Glaxo Inc.);以及Spinhaler干粉吸入器(位于马萨诸塞州贝 德福德的Fisons Corp.)。Nektar、Alkermes和Mannkind均获批使用可吸入 胰岛素粉制剂,或在临床试验中将该技术应用于本文所述制剂。

[0676] 粘膜给药制剂通常是喷雾干燥药物颗粒,可将其掺入片剂、凝胶、胶 囊、混悬剂或乳剂中。标准药物赋形剂可从任意配方商处获取。

[0677] 也可制备透皮制剂。这些透皮制剂通常是软膏、洗剂、喷雾剂或贴剂,所有这些制剂均可使用标准技术进行制备。透皮制剂可能需要加入促渗剂。

[0678] 4.控释聚合物基质

[0679] 本文公开的免疫调节剂亦可以控释制剂形式给药。可以将控释聚合物 器械制造成在植入聚合物器械(杆、圆柱体、薄膜、盘状物)或注射(微 粒)后可长期全身释药。所述基质可以为诸如微球等微粒形式,其中所述 免疫调节剂分散在固体聚合物基质或微胶囊中,而微粒芯与聚合物外壳的材料不同,且肽分散或悬浮在所述微粒芯中,其本质上可以是液体或固体 形式。除非本文特别定义,否则微粒、微球和微胶囊可互换使用。此外,可 以将所述聚合物浇铸成从纳米到四厘米不等的薄板或薄膜,或通过研磨或 其他标准技术制成干粉,或甚至可制成凝胶,如水凝胶。

[0680] 不可生物降解或可生物降解基质均可以用于递送融合多肽或编码所述 融合多肽的核酸,但是在一些实施例中优选可生物降解基质。这些基质可 以是天然聚合物或合成聚合物,但是在一些实施例中会因更佳的降解和释 药特性表征而优选合成聚合物。所述聚合物可根据所需的释药周期进行选 择。在某些情况下,线性释药可能是最有用的,但是在其他情况下,脉冲释药或“批量释药”可能会提供更有效的结果。所述聚合物可以是水凝胶形式(通常吸收最多约90%的水(按重量计)),并且可选地与多价离子或 聚合物交联。

[0681] 所述基质可以通过溶剂蒸发、喷雾干燥、溶剂萃取和本领域技术人员 已知的其他方法制备。可生物溶蚀微球可以采用开发用于制造药物递送微 球的任何方法来制备,例如,如Mathiowitz and Langer, *J. Controlled Release*, 5:13-22(1987); Mathiowitz, 等人, *Reactive Polymers*, 6:275-283(1987);以 及Mathiowitz, 等人, *J. Appl. Polymer Sci.*, 35:755-774(1988)所述的。

[0682] 所述器械可配制用于局部释药以治疗植入或注射部位,递送剂量通常 远小于全身治疗或全身给药的剂量。这些器械可皮下植入或注射到肌肉和 脂肪中或吞咽。

[0683] III.生产方法

[0684] A.抗体制备方法

[0685] 可在细胞培养物、噬菌体或各种动物中制备所述抗体,包括但不限于 牛、兔、山羊、小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、绵羊、犬、猫、猴、黑猩猩、猿 猴。因此,在一个实施例中,抗体为哺乳动物抗体。噬菌体技术可用于分离 初始抗体或制备具有变异特异性或亲和力特性的变体。该技术属于常规技 术且在本领域是众所周知的。在一个实施例中,通过本领域已知的重组方式来生产所述抗体。例如,一种重组抗体可通过使用包含编码所述抗体的 DNA序列的载体转染宿主细胞来制备。一种或多种载体可用于转染在所述 宿主细胞中表达至少一个VL区和一个VH区的所述DNA序列。有关抗体 制备和产生的重组方式的示例性描述包括 Delves, *Antibody Production: Essential Techniques* (Wiley, 1997); Shephard, 等人, *Monoclonal Antibodies* (Oxford University Press, 2000); Goding, *Monoclonal*

Antibodies: Principles and Practice (Academic Press, 1993); Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, 最新版)。

[0686] 所公开的抗体可通过重组方式进行修饰,以提高所述抗体在介导所需功能方面的效力。因此,在本发明范围内,抗体可以采用重组方式通过取代来进行修饰。通常情况下,所述取代为保守性取代。例如,所述抗体的恒定区中至少有一个氨基酸可以被不同残基所替代。请参见,例如,第 5,624,821 号美国专利、第 6,194,551 号美国专利、第 W0 9958572 号申请;以及 Angal, 等人, *Mol. Immunol.* 30:105-08 (1993)。氨基酸修饰包括氨基酸缺失、加成和取代。在某些情况下,可进行此类更改以减少不利活性,例如,补体依赖性细胞毒性。通常情况下,可通过共价或非共价连接(一种提供可检测信号的物质)来标记所述抗体。各种标记物和结合技术是已知的,且在科学和专利文献中均有广泛报道。可以筛选出能够与 B7-H4 蛋白质、多肽或融合蛋白结合的抗体。请参见,例如, Antibody Engineering: A Practical Approach (Oxford University Press, 1996)。

[0687] 例如,具有所需生物学活性的适当抗体可以采用体外测定法进行鉴定,包括但不限于:增殖、迁移、粘附、软琼脂生长、血管生成、细胞间通讯、细胞凋亡、转运、信号转导和抑制肿瘤生长等体内测定法。本文提供的抗体也可用于诊断应用。作为捕获或非中和抗体,可筛选其是否具备与特定抗原结合且不会抑制所述抗原的受体结合或生物学活性的能力。作为中和抗体,其可用于竞争性结合测定。

[0688] 可用于公开组合物和方法的抗体包括任何类别的完整免疫球蛋白(即,完整抗体)、其片段以及至少含有抗体的抗原结合可变结构域的合成蛋白质。不同抗体间的可变结构域在序列方面有所不同,用于实现每种特定抗体与其特定抗原特异性结合。然而,变异性通常并非均匀分布于抗体的可变结构域。它通常集中在轻链和重链可变结构域中名为“互补决定区(CDR)”或“高变区”的三个片段中。可变结构域中保守性更高的部分被称为“骨架(FR)”。天然重链和轻链的可变结构域各自包含四个 FR 区,主要采用 β -折叠构型,由三个 CDR 连接,其中所述三个 CDR 形成连接所述 β -折叠构型的环,并且在某些情况下形成所述 β -折叠构型的一部分。每条链中的 CDR 通过所述 FR 区紧密结合在一起,并且与另一条链中的 CDR 一起促进抗体的抗原结合位点的形成。

[0689] 还公开了具有生物活性的抗体片段。这些片段,无论是否与其他序列连接,都包括特定区域或特定氨基酸残基的插入、缺失、取代或其他选定修饰,前提是所述片段的活性与未经修饰的抗体或抗体片段相比没有显著改变或受损。

[0690] 也可以对技术进行调适,以生产抗抗原肽的特异性单链抗体。生产单链抗体的方法是本领域技术人员所熟知的。通过使用短肽接头将重链和轻链的可变结构域融合在一起,可以创造单链抗体,从而在单个分子上重建抗原结合位点。已经开发出单链抗体可变片段(scFv),其中一个可变结构域的 C 端通过 15 至 25 个氨基酸肽或接头与另一个可变结构域的 N 端栓系,而不会显著破坏抗原结合或结合的特异性。选择的接头要让重链和轻链能以其适当的构象方向结合在一起。

[0691] 二价单链可变片段(di-scFv)可以通过连接两个 scFv 进行工程改造。具体做法是生成具有两个 VH 区和两个 VL 区的单肽链,从而产生串联 scFv。ScFv 也可以设计有连接肽,所述连接肽太短以致所述两个可变区无法折叠在一起(约五个氨基酸),从而迫使 scFv 二聚。这种类型被称为“双体抗体”。研究表明,双体抗体的解离常数比相应 scFv 低最多 40 倍,

这意味着 它们对其靶标具有更高的亲和力。但较短的接头(一个或两个氨基酸)仍然会导致三聚体(三体抗体)的形成。还产生了四体抗体。与双体抗体相比,它们对其靶标的亲和力更高。

[0692] 单克隆抗体是从实质上同类的抗体群获得,即,除了可能天然发生的 突变会存在于一小部分抗体分子中,所述抗体群内的各个抗体完全相同。单克隆抗体包括“嵌合”抗体,其中的一部分重链和/或轻链与衍生自特定 物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体的相应序列相同或同源,而其余的抗体链与衍生自其他物种或属于其他抗体类别或亚类的抗体以及此类抗体 的片段的相应序列相同或同源,只要它们表现出所需的拮抗活性即可。

[0693] 单克隆抗体可以采用任何可生产单克隆抗体的程序进行制备。在杂交 瘤方法中,通常使用免疫剂对小鼠或其他合适的宿主动物进行免疫,以激 发产生或能够产生与所述免疫剂特异性结合的抗体的淋巴细胞。或者,可 在体外对所述淋巴细胞进行免疫。

[0694] 抗体也可通过重组DNA方法进行制备。可采用常规程序(例如,通过 使用能够与编码鼠类抗体重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针) 轻松分离编码所公开抗体的DNA并对其进行测序。抗体或活性抗体片段文 库也可以利用噬菌体展示技术生成和筛选。

[0695] 采用蛋白质化学制备抗体的方法也是本领域已知的。产生包含所述抗 体的蛋白质的一种方法是通过蛋白质化学技术将两个或多个肽或多肽连接 在一起。例如,肽或多肽可以使用Fmoc (9- 芴甲基羰基)或Boc (叔丁氧 羰基)等化学物质以及当前可用的实验室设备化学合成。(位于加利福尼 亚州福斯特市的Applied Biosystems, Inc.)。例如,对应于所述抗体的肽或 多肽可通过标准化学反应合成,这是本领域技术人员可轻松理解的。例如,合成肽或多肽但不从其合成树脂上裂解,同时合成抗体的另一个片段,随后从树脂上裂解,从而将在另一个片段上功能性封闭的末端基团暴露出来。通过肽缩合反应,这两个片段可分别通过在其羧基和氨基端的肽键共价连 接,以形成抗体或其片段。或者,如上所述,所述肽或多肽在体内独立合 成。一旦分离,这些独立肽或多肽可通过类似的肽缩合反应连接以形成抗 体或其抗原结合片段。

[0696] 例如,克隆或合成肽段的酶促连接允许连接相对短的肽段以产生较大 肽段、多肽或全蛋白结构域。或者,可以利用合成肽的天然化学连接将短 肽段合成构建成大肽段或多肽。此方法包括两步化学反应。第一步是将未 受保护的合成肽- α -硫酯与另一个含有氨基端半胱氨酸残基的未受保护肽 段进行化学有择反应,从而得到硫酯连接中间体,作为初始共价产物。在 不改变反应条件的情况下,该中间体将经历快速自发分子内反应,从而在连接位点处形成天然肽键。

[0697] B. 蛋白质生产方法

[0698] 所公开的蛋白质、多肽、或其片段、变体和融合体均可使用本领域已 知的常规技术生产。例如,分离融合蛋白可通过化学合成或在宿主细胞中 重组生产获得。为重组产生蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体,可使 用含有编码所述蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体的核苷酸序列的 核酸来转化、转导或转染细菌或真核宿主细胞(例如,昆虫、酵母或哺乳动 物细胞)。一般情况下,核酸构建体包括操作性连接至编码所述蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体的核苷酸序列的调控序列。调控序列(在本文 中亦被称为“表达控制序列”)通常不编码基因产物,而是影响其操作性连 接的核酸序列的表达。

[0699] 用于表达和产生多肽的有效原核和真核系统是本领域所熟知的,包括 大肠杆菌

菌株,例如BL-21,以及培养的哺乳动物细胞,例如CHO细胞。

[0700] 在真核宿主细胞中,许多病毒载体表达系统可用于表达融合蛋白。病毒载体表达系统是本领域所熟知的,包括但不限于基于杆状病毒、SV40、逆转录病毒或牛痘病毒的病毒载体。

[0701] 可稳定表达蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体的哺乳动物细胞系可使用具有适当调控因子和选择标记的表达载体产生。例如,真核表达载体pCR3.1 (Invitrogen Life Technologies)和p91023(B) (请参见Wong等人(1985)Science 228:810-815)适用于在例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、COS-1细胞、人胚肾293细胞、NIH3T3细胞、BHK21细胞、MDCK细胞和人血管内皮细胞(HUVEC)中表达蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体。其他合适的表达系统包括可从Lonza Group Ltd处获取的GS Gene Expression System™。

[0702] 在通过电穿孔、脂质转染、磷酸钙或氯化钙共沉淀、DEAE葡聚糖或其他合适的转染方法引入表达载体后,可以选择稳定的细胞系(例如,通过代谢选择或对G418、卡那霉素或潮霉素的抗生素抗性)。可对转染细胞进行培养以表达目的多肽,并且可从例如细胞培养上清液或从裂解细胞中回收多肽。此外,可通过(a)将扩增序列连接到诸如pcDNA3 (Invitrogen Life Technologies)等哺乳动物表达载体中,以及(b)使用小麦胚芽萃取物或兔网织红细胞裂解物体外转录和翻译来产生蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体。

[0703] 例如,可使用诸如亲和层析法、离子交换层析法、疏水相互作用层析法、DEAE离子交换法、凝胶层析法和羟基磷灰石层析法等层析法来分离蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体。在一些实施例中,可将蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体工程改造成含有附加结构域,所述附加结构域含有可将多肽捕获到亲和基质的氨基酸序列。例如,可以使用蛋白A层析柱分离细胞培养上清液或细胞质提取物中的Fc融合多肽。此外,可以使用c-myc、血凝素、聚组氨酸或Flag™ (Kodak)等标记支持多肽纯化。此类标签可以被插入多肽内的任何地方,包括在羧基或氨基端。其他有用的融合体包括有助于检测多肽的酶,例如碱性磷酸酶。也可以使用免疫亲和层析纯化多肽。此外,可将融合蛋白工程改造成含有能够促进产生细胞分泌蛋白质、多肽、片段、或其片段、变体或融合体的分泌信号肽(如尚无分泌信号肽)。然后可以简单地从细胞培养基中分离分泌的蛋白质、多肽、或其片段、变体或融合体。

[0704] C. 分离核酸分子生产方法

[0705] 分离核酸分子可通过标准技术生产,包括但不限于普通分子克隆和化学核酸合成技术。例如,聚合酶链反应(PCR)技术可用于获得编码变体多肽的分离核酸。PCR是一种酶促扩增靶核酸的技术。通常情况下,可利用来自目标区域末端或外部的序列信息来设计与待扩增模板相对链具有相同序列的寡核苷酸引物。PCR可用于扩增来自DNA以及RNA的特定序列,包括来自总基因组DNA或总细胞RNA的序列。引物长度通常为14至40个核苷酸,但长度范围可以从10个核苷酸到数百个核苷酸不等。例如,在Dieffenbach&Dveksler, PCR Primer: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995中对常规PCR技术进行了说明。当使用RNA作为模板源时,逆转录酶可用于合成互补DNA(cDNA)链。连接酶链反应、链置换扩增、自我持续序列复制或核酸序列扩增也可用于获得分离核酸。请参见,例如, Lewis (1992) Genetic Engineering News 12:1; Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878; 以及 Weiss (1991) Science 254:1292-1293。

[0706] 分离核酸可以单核苷酸分子形式或一系列寡核苷酸形式通过化学合成（例如，利用亚磷酸胺技术在3′到5′方向上进行自动DNA合成）。例如，可以合成一对或多对含有所需序列的长寡核苷酸（例如，>100个核苷酸），每对长序列含有互补短片段（例如，约15个核苷酸），以便在所述寡核苷酸对退火时形成双链体。DNA聚合酶可用于延伸所述寡核苷酸，以使每个寡核苷酸对产生一个单双链核酸分子，然后将其连接至载体中。分离核酸亦可通过突变获得。编码蛋白质的核酸可采用标准技术进行突变，包括通过PCR进行寡核苷酸定向突变和/或定点突变。请参见Ausubel等人，*Short Protocols in Molecular Biology*，第8章，Green Publishing Associates and John Wiley&Sons,1992。

[0707] IV.测定和抗体筛选

[0708] 抗体筛选测定法包括：

[0709] 1.B7-H4-Fc与B7-H4的配体结合亲和力比较分析。

[0710] 2.确认B7-H4-Fc阻止B7-H4表达细胞信号传导的功能测定。

[0711] 报告基因细胞可用于这些测定，或者可选择利用原代B7-H4+细胞。

[0712] 可以采用专有免疫技术，使用B7-H4缺陷（“敲除”）小鼠或野生型小鼠来产生抗B7-H4的高亲和力mAb。自身免疫易发小鼠NZB/WF1可用于产生克服“耐受性”的mAb。

[0713] 1.I期筛选：能与经转染表达细胞表面B7-H4的细胞系结合的mAb。此外，mAb应具有与原代人细胞亚群表面内源表达的B7-H4结合的能力。这些mAb应对B7-H4具有高度特异性。可以使用具有纯化B7-H4蛋白的ELISA筛选抗体，以检测抗B7-H4抗体。

[0714] 2.II期筛选：B7-H4特异性mAb应能阻断B7-H4与其配体和/或靶细胞的结合。

[0715] 3.III期筛选：确认B7-H4 mAb或mAb组合调节B7-H4信号传导的功能测定。这些测定将利用表达内源性B7-H4的细胞系或原代细胞，例如人单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞亚群，以评估在B7-H4 mAb存在时的功能。此外，报告基因细胞可用于测定在使用B7-H4 mAb培养后，是否改变了信号传导通路（例如NFκB（NFκB报告基因）或NFAT（NFAT报告基因））。

[0716] 4.IV期筛选：测定B7-H4 mAb是否能够通过其他机制诱导B7-H4表达细胞系的抗体依赖性细胞毒性（ADCC）、补体依赖性细胞毒性（CDC）或细胞凋亡的功能测定。特别地，通过其中一种方法测试B7-H4 mAb消耗白血病细胞系（已知在细胞表面表达B7-H4）的能力。也可以将B7-H4 mAb工程改造成可消耗B7-H4表达细胞，并如本文后文所述通过已知方法进行测试。

[0717] 5.V期筛选：测定B7-H4 mAb是否能够通过B7-H4传递或诱导负信号（激动剂）进入B7-H4表达细胞以抑制细胞功能的功能测定。将评估内源表达B7-H4的细胞系或细胞系转染子在使用B7-H4 mAb培养后的表型和存活率变化。在其他测定中，将使用报告基因细胞系测定B7-H4 mAb中的调节正信号传导通路（例如NF-κB（NF-κB报告基因）或其他已知细胞信号传导报告基因。还将对细胞系中的凋亡诱导进行评价。

[0718] II和III期测定可用于预测在体内阻断配体生理水平所需的B7-H4 mAb浓度。

[0719] V.使用方法

[0720] B7-H4拮抗剂或激动剂可用于调节有此治疗需要的受试者的免疫应答。

[0721] 下面详细论述了示例性方法。

[0722] A.免疫应答刺激

[0723] 1. 治疗策略

[0724] 提供了在受试者中诱导或增强免疫应答的方法。一般情况下,所述方法包括向受试者施用有效量的免疫调节剂,或使用所述免疫调节剂离体激活免疫细胞。例如,所述免疫应答可以是对抗原的初次免疫应答或增强效应细胞功能,例如增加T细胞的抗原特异性增殖、增强由T细胞引起的细胞因子产生、刺激分化,或其组合。在一些实施例中,所述免疫调节剂可增加初始T细胞向分泌炎性分子或促进其他细胞分泌炎性分子的Th1、Th17、Th22或其他细胞发育,所述炎性分子包括但不限于IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IFN- γ 、IL-17、IL-6、IL-23、IL-22、IL-21和MMP。在一些实施例中,所述免疫调节剂可以减少或抑制调节性T细胞的活性、减少调节性T细胞产生细胞因子(例如IL-10)、减少调节性T细胞分化、减少调节性T细胞数量、减少免疫细胞群内调节性T细胞的比例,或降低调节性T细胞的存活率。可按有效量向有此需要的受试者施用所述免疫调节剂,以克服T细胞衰竭和/或T细胞无反应性。克服T细胞衰竭或T细胞无反应性的效力可通过采用已知技术测量T细胞功能来测定。

[0725] 所述方法可作为免疫应答刺激治疗应用在体内或离体使用。因此,在一些实施例中,直接向受试者施用所述免疫调节剂或编码所述免疫调节剂的核酸。在一些实施例中,将所述免疫调节剂或编码所述免疫调节剂的核酸与细胞(例如,免疫细胞)离体接触,并向受试者施用治疗细胞(例如,过继转移)。一般情况下,所公开的免疫调节剂可用于治疗患有或易患任何容易导致免疫系统产生免疫应答的疾病或紊乱的受试者。所述免疫调节剂可增强免疫应答。所公开的组合物有利于刺激或增强相关T细胞的免疫应答。

[0726] 所述用于增强免疫应答的免疫调节剂通常是减少B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂。例如,所述免疫调节剂可以是B7-H4拮抗剂,例如(阻断)抗B7-H4抗体或其抗原结合片段的拮抗剂。所述免疫调节剂还可以是B7-H4多肽,例如可溶多肽,或其融合蛋白,可用作一种或多种B7-H4配体或受体的诱饵受体。

[0727] B7-H4阻断剂,例如使用功能阻断性抗B7-H4抗体,可以是可溶性B7-H4多肽和融合蛋白的替代剂或互补剂。例如,在一些实施例中,将B7-H4阻断剂与诱饵受体(例如可溶性B7-H4或融合蛋白)组合使用。组合治疗(例如,B7-H4-Fc和B7-H4阻断剂)可以是互补的。

[0728] 在一些实施例中,免疫应答刺激疗法(例如,在癌症或感染治疗中)包括消耗B7-H4+细胞。

[0729] 消耗mAb的B7-H4的开发和鉴定可根据已知的构建和筛选方法(包括本文讨论的方法)进行。请参见,例如,Reff,等人,Blood.Vol183,No 2, 1994:pp 435-445,其中描述了抗CD20嵌合抗体的制备,该抗体可与人C1q结合并在人补体存在时介导补体依赖性细胞裂解(CDCC),以及使用人效应细胞介导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。利妥昔单抗能够破坏B细胞,因此用于治疗以B细胞过度活跃、功能失调或数量过多为特征性疾病。其他B细胞消耗抗体包括奥瑞珠单抗和奥法木单抗。在另一个示例中,CD3 Ab可优先靶向并消耗活化的效应T细胞,同时保留CD4+Foxp3+调节性T细胞。尽管其没有或几乎没有显示补体依赖性和抗体依赖性细胞毒性,但所述抗体会暂时消耗T细胞。然而,由于交联由两种不同细胞(一种是细胞毒性CD8+T细胞,另一种是其他靶向T细胞)表达的CD3分子的能力而导致重定向细胞裂解的结果表明,T细胞消耗主要是由AICD引起的(相关综述请参见You,Front Immunol.2015;6:242)。

[0730] 可以向需要增强其免疫应答的受试者施用抑制或阻断B7-H4抑制性免疫应答的药剂,施用量应能够有效增加抗原呈递细胞(APC)对抗原的摄取。

[0731] 2.待治疗的受试者

[0732] a.癌症治疗

[0733] 所公开的组合物和方法可用于治疗癌症。一般来说,可通过向受试者施用一定量的可减少B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂来刺激或增强受试者对癌症的免疫应答。癌细胞在其发育过程中会获得一系列特征性功能能力,但这些能力通过各种机制实现。这些能力包括回避凋亡、生长信号自给自足,抗生长信号不敏感、组织浸润/转移、无限复制潜力和持续血管生成。术语“癌细胞”涵盖癌前癌细胞和恶性癌细胞。在一些实施例中,“癌症”是指保持在局部的良性肿瘤。在其他实施例中,“癌症”是指已侵入并破坏邻近身体结构以及扩散至远端部位的恶性肿瘤。在其他实施例中,癌症与特异性癌症抗原(例如,泛癌抗原(KS 1/4)、卵巢癌抗原(CA125)、前列腺特异性抗原(PSA)、癌胚抗原(CEA)、CD 19、CD20、HER2/神经鞘等)相关。

[0734] 本文所公开的方法和组合物有利于治疗或预防多种癌症或其他异常增生性疾病,包括(但不限于)以下:癌,包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、子宫颈癌、甲状腺癌和皮肤癌;鳞状细胞癌;淋巴系统造血肿瘤,包括白血病,急性淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤;骨髓系统造血肿瘤,包括急性和慢性粒细胞性白血病和早幼粒细胞白血病;间充质源肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;其他肿瘤,包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、神经母细胞瘤和神经胶质瘤;中枢和周围神经系统肿瘤,包括星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;间充质源肿瘤,包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤和骨肉瘤;以及其他肿瘤,包括黑色素瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡状癌和畸胎瘤。

[0735] 由凋亡异常引起的癌症也可通过所公开的方法和组合物进行治疗。此类癌症包括但不限于滤泡性淋巴瘤,具有p53突变的癌、乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌等激素依赖性癌,以及诸如家族性腺瘤性息肉病和骨髓增生异常综合症等癌前病变。

[0736] 在特定实施例中,通过所述方法和组合物治疗或预防卵巢、膀胱、乳房、结肠、肺、皮肤、胰腺或子宫中的恶性或增生异常改变(例如化生和发育不良)或过度增生性疾病。在其他特定实施例中,通过所述方法和组合物治疗或预防肉瘤、黑素瘤或白血病。

[0737] 所公开的组合物和方法特别适用于治疗与表达异常高水平B7-H4的细胞相关的癌症。

[0738] 可通过本文所公开的方法和组合物治疗或预防的特定癌症和相关疾病包括但不限于:白血病,包括但不限于急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病(例如成幼粒细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红血球性白血病和骨髓增生异常综合症)、慢性白血病(例如但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病);真性红细胞增多症;淋巴瘤,例如但不限于霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤(例如,弥漫性间变性淋巴瘤激酶(ALK)阴性、大B细胞淋巴瘤(DLBCL);弥漫性间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、大B细胞淋巴瘤(DLBCL);间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALK+间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、急性髓淋巴瘤(AML));多发性骨髓瘤,例如但不限于阴燃多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、骨硬化性骨髓

瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;Waldenstrom 巨球蛋白血症;未定性单克隆丙种球蛋白病;良性单克隆丙种球蛋白病;重链病;骨骼和结缔组织肉瘤,例如但不限于骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤;脑瘤,包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室管膜瘤、少突胶质细胞瘤、非神经胶质瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、成纤维细胞瘤、原发性脑淋巴瘤;乳腺癌,包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、导管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、肾小管癌、乳头状乳腺癌、佩吉特病和炎性乳腺癌;肾上腺癌,包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌;甲状腺癌,例如但不限于乳头状或滤泡状甲状腺癌、甲状腺髓样癌和间变性甲状腺癌;胰腺癌,包括但不限于胰岛细胞瘤;胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤、分泌生长抑素肿瘤以及类癌瘤或胰岛细胞瘤;垂体癌,包括但不限于库欣氏病、分泌催乳素肿瘤、肢端肥大症和尿崩症;眼癌,包括但不限于眼黑素瘤,例如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤以及成视网膜细胞瘤;阴道癌,包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑色素瘤;外阴癌,包括但不限于鳞状细胞癌、黑色素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病;子宫颈癌,包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌;子宫癌,包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤;卵巢癌,包括但不限于卵巢上皮癌、交界性肿瘤、生殖细胞肿瘤和基质肿瘤;食道癌,包括但不限于鳞癌、腺癌、腺样囊性癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌;胃癌,包括但不限于腺癌、真菌性(息肉状)癌,溃疡性癌、浅表性扩散癌、弥散性扩散癌、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤;结肠癌;直肠癌;肝癌,包括但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤,胆囊癌,包括但不限于腺癌;胆管癌,包括但不限于乳突癌、结节癌和弥漫性癌;肺癌,包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌;睾丸癌,包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、间变性细胞瘤、经典(典型)细胞瘤、精原细胞瘤、非精原细胞瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌(卵黄囊瘤);前列腺癌,包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤;肾癌;口腔癌,包括但不限于鳞状细胞癌;基底癌;唾腺癌,包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌;咽癌,包括但不限于鳞状细胞癌和疣状癌;皮肤癌,包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤、浅表扩散性黑色素瘤、结节性黑色素瘤、扁挑体恶性黑色素瘤、肢端雀斑样黑色素瘤;肾癌,包括但不限于肾细胞癌、腺癌、肾炎、纤维肉瘤、移行细胞癌(肾盂和/或子宫);肾母细胞瘤;膀胱癌,包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、癌肉瘤。此外,癌症包括粘液肉瘤、骨肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮瘤、间皮瘤、滑膜瘤、成血管细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突癌和乳突腺癌(关于此类疾病的综述,请参见Fishman等人,1985, Medicine, 2d Ed., J.B.Lippincott Co., Philadelphia和Murphy等人,1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc. 美国)。

[0739] b. 感染治疗

[0740] 所公开的组合物和方法可用于治疗感染和传染病。一般来说,可通过向受试者施用一定量的可减少B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂来刺激或增强受试者对致感染剂的免疫应答。所述方法可减轻一种或多种感染症状。

[0741] 嗜中性粒细胞是宿主对感染的先天防御的主要组成部分,也有助于自身免疫性发病机制和慢性炎症。在感染期间,嗜中性粒细胞迅速迁移到炎症部位,被激活,并引发一系列防御机制,包括吞噬作用、杀伤作用以及通过抗微生物蛋白和水解蛋白降解微生物,伴随有活性氧类的生成。嗜中性粒细胞还参与组织分解、重塑、伤口愈合以及其他炎性和适应性免疫成分的调节。由于嗜中性粒细胞的寿命短,因此必须在感染和炎症期间通过骨髓中的髓样祖细胞的扩增不断补充嗜中性粒细胞。体外B7-H4抑制骨髓来源嗜中性粒细胞祖细胞的生长,表明B7-H4在嗜中性粒细胞扩增中具有抑制性功能(Zhu,G.等人,Blood, 113:1759-1767(2009))。

[0742] 一个实施例提供了一种用于治疗有此需要的受试者的感染的方法,具体做法是通过施用有效量的可抑制或阻断B7-H4抑制性免疫应答的药剂,所述有效量可增加嗜中性粒细胞和/或增强先天免疫力。

[0743] 感染或疾病可由进入细胞内并受到攻击(即,细胞毒性T淋巴细胞攻击)的细菌、病毒、原生动物、蠕虫或其他微生物病原体引起。

[0744] 感染或疾病可为急性的或慢性的。急性感染通常是短期感染。在急性微生物感染期间,免疫细胞开始表达免疫调节受体。因此,在一些实施例中,所述方法包括增强抗急性感染的免疫刺激应答。

[0745] 感染可由以下细菌或真菌引起:例如但不限于白色念珠菌、单核细胞增生李斯特菌、化脓链球菌、肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟氏菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、鲍氏不动杆菌、铜绿假单胞菌或分枝杆菌。

[0746] 在一些实施例中,所公开的组合物用于治疗慢性感染,例如已发生T细胞衰竭或T细胞无反应性而导致感染在宿主体内停留较长时间的感染。

[0747] 待治疗示例性感染是由肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)、人类T细胞营养淋巴细胞(HTLV)、疱疹病毒、埃-巴二氏病毒或人类乳头状瘤病毒引起的慢性感染。

[0748] 由于病毒感染主要通过T细胞清除,因此在更快速或彻底清除感染性病毒剂有益于动物或人类受试者的情况下,增强T细胞活性将具有治疗作用。因此,所公开的组合物可用于治疗局部或全身病毒感染,包括但不限于免疫缺陷(例如,HIV)、乳头状瘤(例如,HPV)、疱疹(例如,HSV)、脑炎、流行性感冒(例如,人流感病毒A)、普通感冒(例如,人鼻病毒)以及由诸如HTLV、肝炎病毒、呼吸道合胞病毒、牛痘病毒和狂犬病病毒等引起的其他病毒感染。分子可局部施用以治疗病毒性皮肤病,如疱疹损伤或带状疱疹或生殖器疣。所述分子还可全身施用以治疗全身性病毒性疾病,包括但不限于AIDS、流行性感冒、普通感冒或脑炎。

[0749] 可治疗的代表性感染包括但不限于由微生物引起的感染,包括但不限于放线菌、鱼腥藻、芽孢杆菌、拟杆菌、蛭弧菌、博德特氏菌、包柔氏螺旋体、弯曲杆菌、柄杆菌、衣原体、绿菌、着色菌、梭菌、棒状杆菌、噬细胞菌、异常球菌、埃希氏杆菌、弗朗西斯氏菌、嗜盐杆菌、螺杆菌、嗜血杆菌、B型流感嗜血杆菌(HIB)、生丝微菌、军团菌、钩端螺旋体、李斯特菌、A、B和C脑膜炎双球菌、甲烷杆菌、微球菌、分枝杆菌、支原体、粘球菌、奈瑟氏菌、硝化杆菌、颤藻、原绿藻、变形杆菌、假单胞菌、红螺菌、立克次氏体、沙门氏菌、志贺氏菌、螺旋菌、螺旋体、葡萄球菌、链球菌、链霉菌、硫化叶菌、热原体、硫杆菌和密螺旋体、弧菌、耶尔森菌、新型隐球菌、荚膜组织胞浆菌、白色念珠菌、热带念珠菌、星形奴卡氏菌、立克次氏立

克次氏体、斑疹伤寒立克次氏体、肺炎支原体、鹦鹉热衣原体、沙眼衣原体、恶性疟原虫、布氏锥虫、痢疾变形虫、刚地弓形虫,阴道毛滴虫以及曼氏血吸虫。

[0750] 可使用所公开的组合物和方法治疗的其他微生物包括细菌,例如克雷伯氏菌、沙雷氏菌、巴斯德菌;与霍乱、破伤风、肉毒杆菌病、炭疽、鼠疫和莱姆病相关的病原体;或真菌或寄生虫病原体,例如念珠菌(白色念珠菌、克柔念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等)、隐球菌、曲霉菌(烟曲霉、黑曲霉等)、毛霉菌属(毛霉菌、犁头霉、根霉)、孢子丝菌(孢子丝菌)、芽生菌(皮炎芽生菌)、副球孢子菌(巴西诺卡菌)、球孢子菌(球孢子菌)和组织胞浆菌(荚膜)、内阿米巴虫、痢疾变形虫、结肠小袋纤毛虫、福氏耐格里阿米巴原虫、棘阿米巴、鞭毛虫、隐鞭孢子虫、卡氏肺孢子虫、间日疟原虫、田鼠巴贝虫、布氏锥虫、克氏锥虫、弓形虫等,孢子丝菌、芽生菌、副球孢子菌、球孢子菌、组织胞浆菌、内阿米巴、痢疾变形虫、结肠小袋纤毛虫、双鞭毛阿米巴、棘阿米巴、贾第虫、隐孢子虫、肺孢子虫、疟原虫、巴贝西虫或锥虫等。

[0751] B. 免疫应答抑制

[0752] 1. 治疗策略

[0753] 应细胞功能,例如增加T细胞的抗原特异性增殖、增强由T细胞引起的细胞因子产生、刺激分化,或其组合。因此,在一些实施例中,所述免疫调节剂会减少T细胞增殖、T细胞细胞因子产生、T细胞分化、或其组合。在一些实施例中,所述免疫调节剂可减少初始T细胞向分泌炎性分子或促进其他细胞分泌炎性分子的Th1、Th17、Th22或其他细胞发育,所述炎性分子包括但不限于IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IFN- γ 、IL-17、IL-6、IL-23、IL-22、IL-21和MMP。在一些实施例中,所述免疫调节剂可以提高或促进调节性T细胞的活性、增加调节性T细胞产生细胞因子(例如IL-10)等、增加调节性T细胞分化、增加调节性T细胞数量、增加免疫细胞群内调节性T细胞的比例,或提高调节性T细胞的存活率。

[0754] 所述方法可作为免疫应答抑制治疗应用在体内或离体使用。因此,在一些实施例中,直接向受试者施用所述免疫调节剂或编码所述免疫调节剂的核酸。在一些实施例中,将所述免疫调节剂或编码所述免疫调节剂的核酸与细胞(例如,免疫细胞)离体接触,并向受试者施用治疗细胞(例如,过继转移)。一般情况下,所公开的免疫调节剂可用于治疗患有或易患任何容易导致免疫系统产生过度活跃或不适当免疫应答的疾病或紊乱的受试者。所述免疫调节剂可减弱免疫应答。所公开的组合物有利于降低或抑制相关T细胞的免疫应答。

[0755] 所述用于减弱免疫应答的免疫调节剂通常是减少B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂。例如,所述免疫调节剂可以是B7-H4激动剂,例如(刺激)抗B7-H4抗体或其抗原结合片段的激动剂。

[0756] a. 炎症反应

[0757] 所公开的组合物和方法可用于治疗炎症。一般来说,可通过向受试者施用一定量的可增加B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂来降低或抑制受试者的免疫应答。所述方法可减轻一种或多种炎症症状。炎症可以是急性、慢性或持续炎症。

[0758] 在一些实施例中,所述免疫调节剂减缓免疫系统应答。例如,可以使用免疫调节剂控制引起健康组织损伤的过度炎症反应。因此,在一些实施例中,向经历过度炎症反应

的受试者施用所述免疫调节剂。在这种情况下,控制过度免疫应答可能对受试者有益。

[0759] b. 炎性和自身免疫性疾病/紊乱

[0760] 增加B7-H4表达、配体结合、交联、负信号传导、或其组合的免疫调节剂也可用于治疗炎性或自身免疫性疾病和紊乱。代表性炎性或自身免疫性疾病/紊乱包括但不限于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、自身免疫性艾迪生氏病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病、自身免疫性淋巴细胞增生综合征(alps)、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、白塞病、大疱性类天疱疮、心脏病、乳糜泻性皮炎、慢性疲劳综合症免疫缺陷综合症(CFIDS)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、瘢痕性类天疱疮、冷凝集素病、肢端硬皮综合征、克罗恩病、地高氏病、皮炎、幼年皮炎、盘状狼疮、原发性冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、格雷夫病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA肾病、胰岛素依赖型糖尿病(I型)、幼年关节炎、美尼尔氏综合症、幼混合性结缔组织病、多发性硬化症、重症肌无力、寻常性天疱疮、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、多肾综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎和皮炎、原发性无丙种球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、雷诺现象、赖特综合症、风湿热、结节病、硬皮病、干燥综合征、全身肌强直综合症、大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞性动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风以及韦格纳肉芽肿。

[0761] 在一些实施例中,所述炎症或自身免疫性疾病是由病原体引起的,或者是由感染引起的。

[0762] VI. 联合疗法

[0763] 所公开的免疫调节剂可单独或与一种或多种其他治疗剂联合施用于有此需要的受试者。在一些实施例中,所述免疫调节剂与所述其他治疗剂分开但同时施用。所述免疫调节剂和所述其他治疗剂也可作为相同组合物的一部分施用。在其他实施例中,将所述免疫调节剂与第二治疗剂分开并在不同时间施用,但作为相同治疗方案的一部分。

[0764] 可在施用第二治疗剂之前1、2、3、4、5、6或更多小时、或1、2、3、4、5、6、7或更多天向受试者施用第一治疗剂。在一些实施例中,可在第一次施用第二治疗剂之前每1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35或48天向受试者施用一剂或多剂第一治疗剂。所述免疫调节剂可以是所述第一或第二治疗剂。

[0765] 所述免疫调节剂和所述其他治疗剂可作为一个治疗方案的一部分予以施用。例如,如果可以每四天向受试者施用第一治疗剂,则可在第一天、第二天、第三天或第四天、或其组合施用第二治疗剂。所述第一治疗剂或第二治疗剂可在整个治疗方案中重复施用。

[0766] 示例性分子包括但不限于细胞因子、化学治疗剂、放射性核素、其他免疫剂、酶、抗生素、抗病毒剂(尤其是单独或与核苷组合使用以治疗HIV或乙型或丙型肝炎的蛋白酶抑制剂)、抗寄生虫剂(蠕虫、原生动物)、生长因子、生长抑制剂、激素、激素拮抗剂、抗体及其生物活性片段(包括人源化、单链和嵌合抗体)、抗原和疫苗制剂(包括佐剂)、多肽药物、抗炎药、与Toll样受体(包括但不限于CpG寡脱氧核苷酸)结合以激活先天免疫系统的配体、活化和优化适应性免疫系统的分子、激活或上调细胞毒性T淋巴细胞作用的其他分子、自然杀伤细胞和辅助T细胞,以及其他使抑制性或调节性T细胞失活或下调的分子。

[0767] 根据待治疗的病征、紊乱或疾病选择所述其他治疗剂。例如,可将所述免疫调节剂与一种或多种能够增强或促进免疫应答、或降低或抑制免疫应答的其他治疗剂共同施

用。

[0768] A.增强免疫应答

[0769] 1.抗菌药

[0770] 例如,一种B7-H4免疫调节剂可用于治疗和预防上述疾病,也可用于 治疗严重创伤损伤,例如严重烧伤、开放性骨折、意外截肢或其它创伤。因 此,可将所述B7-H4免疫调节剂与诸如抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂、抗 寄生虫剂或精油等抗微生物剂组合施用于受试者。

[0771] 在一些实施例中,在受试者入院时对其施用所述B7-H4免疫调节剂和 /或所述抗微生物剂,以防止进一步细菌、真菌或病毒并发症。抗生素可靶 标定位病原体,而所述B7-H4免疫调节剂可刺激免疫系统,以增强的免疫 应答,从而治疗或预防进一步感染或疾病。

[0772] 2.化学治疗剂

[0773] 所述B7-H4免疫调节剂可与一种或多种化学治疗剂和促凋亡剂组合使 用。代表性化学治疗剂包括但不限于安吡啶、霉菌素、白消安、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、克立他酶、环 磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、道诺霉素、多西他赛、多西柔比星、阿霉素、表柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟 基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、亚叶酸、阿霉素脂质体、柔红霉 素脂质体、洛莫司汀、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米 托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、喷司他丁、甲基苄肼、雷替曲塞、沙铂、链脲菌素、优福定、替莫唑胺、替尼泊苷、噻替派、硫鸟嘌呤、托泊 替康、苏消安、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、或其组合。代表性促凋亡剂包括但不限于氟达拉滨星形孢菌素、环己酰亚胺、放线菌素 D、乳糖基神经酰胺、15d-PGJ(2),以及其组合。

[0774] 3.其他免疫调节剂

[0775] a.PD-1拮抗剂

[0776] 在一些实施例中,B7-H4免疫调节剂与PD-1拮抗剂共同施用。程序性 死亡因子-1(PD-1)是CD28受体家族中的一员,当在T细胞上诱导时,可产生负免疫应答。PD-1及其配体之一(B7-H1或B7-DC)之间的接触会 诱导抑制反应,从而降低T细胞增殖和/或T细胞反应的强度和/或持续时 间。适当的PD-1拮抗剂请参见第8,114,845号、第8,609,089号和第 8,709,416号美国专利,其全部内容通过引用结合在本申请中,并且包括与 PD-1配体结合和阻断PD-1配体干扰或抑制所述配体与PD-1受体结合,或 在不诱导通过所述PD-1受体的抑制信号转导的情况下直接与所述PD-1受 体结合和阻断所述PD-1受体的化合物或拮抗剂。

[0777] 在一些实施例中,所述PD-1受体拮抗剂可在不触发抑制信号转导的情 况下直接与所述PD-1受体结合,并且还可与所述PD-1受体的配体结合以降低或抑制所述配体触发通 过所述PD-1受体的信号转导。通过减少与PD-1受体结合并触发抑制信号转导的配体数量,少数细胞会被PD-1信号转导 传递的负信号减弱,从而增强免疫应答。

[0778] 据信,PD-1信号传导是通过与非常接近于由主要组织相容性复合物(MHC)呈递的 肽抗原的PD-1配体(例如B7-H1或B7-DC)结合而驱动 的(请参见,例如,Freeman, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A,105:10275-10276 (2008))。因此,阻止PD-1和TCR在T细胞膜 上共连接的蛋白质、抗体或 小分子也是有用的PD-1拮抗剂。

[0779] 在一些实施例中,所述PD-1受体拮抗剂是小分子拮抗剂或抗体,其可 通过与PD-1

配体或与PD-1本身结合而减少或干扰PD-1受体信号转导，特别是在PD-1与TCR的共连接不遵循此类结合方式的情况下，因此不会触发通过所述PD-1受体的抑制信号转导。

[0780] 本发明的方法设想的其他PD-1拮抗剂包括与PD-1或PD-1配体结合的抗体以及其他抗体。

[0781] 合适的抗PD-1抗体包括但不限于以下出版物中描述的抗体：

[0782] PCT/IL03/00425(Hardy等人,WO/2003/099196)

[0783] PCT/JP2006/309606(Korman等人,WO/2006/121 168)

[0784] PCT/US2008/008925(Li等人,WO/2009/0 14708)

[0785] PCT/JP03/08420(Honjo等人,WO/2004/004771)

[0786] PCT/JP04/00549(Honjo等人,WO/2004/072286)

[0787] PCT/IB2003/006304(Collins等人,WO/2004/056875)

[0788] PCT/US2007/08885 1(Ahmed等人,WO/2008/083 174)

[0789] PCT/US2006/026046(Korman等人,WO/2007/005874)

[0790] PCT/US2008/084923(Terrett等人,WO/2009/073533)

[0791] Berger等人,Clin.Cancer Res.,14:30443051(2008)。

[0792] 抗PD-1抗体的具体例子有Kosak,US 20070166281(公开日期:2007 年7月19日)第42)段中描述的抗体,其为一种人抗PD-1抗体,在一些实施例中以3mg/kg的剂量给药。

[0793] 示例性抗B7-H1抗体包括但不限于以下出版物中描述的抗体：

[0794] PCT/US06/022423(WO/2006/1 33396,公开日期:2006年12月 14日)

[0795] PCT/US07/088851(WO/2008/083 174,公开日期:2008年7月 10日)

[0796] US 2006/01 10383(公开日期:2006年5月25日)

[0797] 抗B7-H1抗体的具体例子有(WO/2007/005874,公开日期:2007年1 月11日)中所述的抗体,其为一种人抗B7-H1抗体。

[0798] 其他抗PD-1和抗B7-H1抗体在2014/0044738中公开,其全部内容通过引用结合在本申请中。

[0799] 对于抗B7-DC抗体,请参见第7,411,051号、第7,052,694号、第 7,390,888号和第2006/0099203号美国公开申请。

[0800] 其他示例性PD-1受体拮抗剂包括但不限于B7-DC多肽,包括其同系物和变体以及任何上述活性片段和掺入任何上述的融合蛋白。在一些实施例中,所述融合蛋白包括与抗体(例如人IgG)Fc部分偶联的B7-DC可溶部分,并且不掺入人B7-DC的全部或部分跨膜部分。

[0801] 所述PD-1拮抗剂也可以是哺乳动物B7-H1的片段,例如来自小鼠或灵长类动物(例如,人),其中所述片段结合和阻断PD-1,但不会导致通过PD-1的抑制信号转导。所述片段也可以是融合蛋白的一部分,例如Ig融合蛋白。

[0802] 其他有效的多肽PD-1拮抗剂包括与PD-1受体配体结合的多肽。所述多肽包括可与PD-1配体(例如B7-H1或B7-DC)结合并防止与内源PD-1受体结合、从而防止抑制信号转导的PD-1受体蛋白或其可溶性片段。研究表明,B7-H1可与B7.1蛋白结合(Butte等人,Immunity,Vol.27,pp.111- 122,(2007))。此类片段还包括PD-1蛋白的可溶性ECD部分,其中包括增加与天然配体结合的突变,例如A99L突变(Molnar等人,PNAS,105:10483-10488

(2008))。可与PD-1配体结合并防止与内源PD-1受体结合、从而防止抑制信号转导的B7-1或其可溶片段也是有用的。

[0803] DNA和RNA的PD-1和B7-H1反义核酸以及siRNA分子也可以作为PD-1拮抗剂。此类反义分子阻止T细胞上PD-1的表达以及T细胞配体产生,如B7-H1、PD-L1和/或PD-L2。例如,与诸如聚乙烯亚胺等载体复合的siRNA(例如,长度约21个核苷酸,其对编码PD-1或编码PD-1配体的基因具有特异性,且其寡核苷酸容易购买到)(请参见Cubillos-Ruiz等人, J.Clin.Invest.119(8):2231-2244(2009))容易被表达PD-1以及PD-1配体的细胞吸收并减少这些受体和配体的表达,以减少T细胞中的抑制信号转导,从而激活T细胞。

[0804] b.CTLA4拮抗剂

[0805] 其他有利于在免疫应答中介导T细胞效应的分子也可作为其他治疗剂。在一些实施例中,所述分子是CTLA4拮抗剂,例如拮抗性抗CTLA4抗体。预期用于本发明方法的抗CTLA4抗体的例子有PCT/US2006/043690(Fischkoff等人,WO/2007/056539)中所述的抗体。

[0806] 抗PD-1、抗B7-H1以及抗CTLA4抗体剂量是本领域已知的,也可在例如0.1至100mg/kg的范围内或在1至50mg/kg或10至20mg/kg的较短范围内。适用于人类受试者的剂量可以在5至15mg/kg之间,其中10mg/kg抗体(例如,人抗PD-1抗体)是特定实施例。

[0807] 可用于本发明方法的抗CTLA4抗体的具体例子有伊匹木单抗(一种人抗CTLA4抗体,例如可以约10mg/kg的剂量给药)和曲美木单抗(一种人抗CTLA4抗体,例如可以约15mg/kg的剂量给药)。另请参见Sammartino,等人,Clinical Kidney Journal,3(2):135-137(2010),在线公开日期:2009年12月。

[0808] 在其他实施例中,所述拮抗剂均为小分子。研究表明,一系列小分子有机化合物可与B7-1配体结合,以防止与CTLA4结合(请参见Erbe等人, J.Biol.Chem.,277:7363-7368(2002)。此类小分子有机物可单独施用,也可与抗CTLA4抗体一起施用,以减少T细胞的抑制信号转导。

[0809] 4.增强剂

[0810] 在一些实施例中,其他治疗剂包括增强剂。增强剂的作用是通过一种以上机制来增强免疫应答上调因子的效力,但确切的作用机制对于本发明的广泛实践并非必需。

[0811] 在一些实施例中,所述增强剂是环磷酰胺。环磷酰胺(CTX, **Cytosan®** 或 **Neosar®**)是一种氧氮杂磷类药物,其类似物包括异环磷酰胺(IFO, **Ifex**)、培磷酰胺、氯乙环磷酰胺(曲磷胺; **Ixoten**)及其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药和其代谢物(第20070202077号美国专利申请,其全部内通过引用结合在本申请中)。异环磷酰胺(**MITOXANA®**)是环磷酰胺的结构类似物,且其作用机制被认为与环磷酰胺相同或基本相似。过磷酰胺(4-氢过氧环磷酰胺)和三磷酰胺也是烷化剂,在结构上与环磷酰胺有关。例如,过磷酰胺可使DNA烷基化,从而抑制DNA复制以及RNA和蛋白质合成。对新氧氮杂磷类衍生物进行了设计和评价,以尝试增强选择性和应答,并降低宿主毒性(Liang J, Huang M, Duan W, Yu XQ, Zhou S. Design of new oxazaphosphorine anticancer drugs. Curr Pharm Des. 2007;13(9):963-78. Review)。这些衍生物包括马磷酰胺(NSC 345842)、葡萄糖酰胺铵磷(D19575, β -D-葡萄糖基异磷酰胺芥)、S-(-)-溴磷酰胺(CBM-11)、NSC 612567(醛磷酰胺全氢噻唑)和NSC 613060(醛磷酰胺噻唑)。作为氧氮杂磷类类似物的马磷酰胺是一种化学稳定的4-羟基-CPA 4-硫乙烷磺酸盐。葡萄糖酰胺是IFO衍生物,其

中异磷酰胺芥末 (IFO的烷基化代谢产物) 通过糖苷连接至 β -D-葡萄糖分子。其他环磷酰胺类似物的描述请参见标题为“Cyclophosphamide analogs useful as anti-tumor agents”(可用作抗肿瘤剂的环磷酰胺类似物)的第5,190,929号美国专利,其全部内容通过引用结合在本申请中。

[0812] 尽管CTX本身无毒,但其某些代谢产物是具有细胞毒性的烷化剂,可诱导DNA交联,并且在较高剂量时引起链断裂。许多细胞对CTX具有抗性,因为其表达高水平的解毒酶醛脱氢酶(ALDH)。CTX可靶标定位增殖淋巴细胞,因为淋巴细胞(而非造血干细胞)仅表达低水平的ALDH,而循环细胞对DNA烷化剂最为敏感。

[0813] 低剂量CTX(<200mg/kg)可以具有免疫刺激效应,包括刺激人类和 小鼠癌症模型的抗肿瘤免疫应答(Brode&Cooke CritRev.Immunol.28:109-126(2008))。这些低剂量具有亚治疗性,不具有直接抗肿瘤活性。相反,高剂量CTX会抑制抗肿瘤应答。有若干种机制可以解释CTX在增强抗肿瘤免疫应答中的作用:(a)消耗CD4+CD25+FoxP3+调节性T细胞(特别是增殖性调节性T细胞,可能特别具有抑制作用);(b)消耗B淋巴细胞;(c)诱导一氧化氮(NO),从而抑制肿瘤细胞生长;(d)活化和扩增CD11b+Gr-1+MDSC。这些主要效应具有许多次要效应;例如,在调节性T细胞消耗后,巨噬细胞产生更多IFN- γ 以及更少IL-10。研究结果表明,CTX会诱导IFN型表达并促进淋巴细胞的稳态增殖。

[0814] 调节性T细胞消耗通常被引用为CTX增强抗肿瘤免疫应答的机制。该结论部分基于过继转移实验结果。在AB1-HA肿瘤模型中,在第9天进行的CTX治疗的治愈率为75%。在第12天时,纯化调节性T细胞转移几乎完全抑制了CTX反应(van der Most等人,Cancer Immunol.Immunother.58:1219-1228(2009))。在HHD2肿瘤模型中观察到类似结果:经CTX预处理后的CD4+CD25+调节性T细胞过继转移消除了疫苗治疗反应(Taieb,J.J.Immunol.176:2722-2729(2006))。

[0815] 大量人类临床试验表明,低剂量CTX是一种安全、耐受性良好且有效的抗肿瘤免疫应答增强剂(Bas,&Mastrangelo Cancer Immunol.Immunother.47:1-12(1998))。

[0816] 增强抗肿瘤免疫应答的最佳CTX剂量是通过将调节性T细胞水平降低至正常范围以下以降低总T细胞计数、但具有亚治疗性的剂量(请参见 Machiels等人,Cancer Res.61:3689-3697(2001))。

[0817] 在将CTX用作免疫增强剂的人类临床试验中,通常使用300mg/m²的剂量。对于平均男性(6英尺,170磅(78kg),体表面积为1.98m²)而言,300mg/m²剂量为8mg/kg或624mg总蛋白。在小鼠癌症模型中,在15-150mg/kg的剂量范围内观察到疗效,该疗效与30g小鼠中的0.45-4.5mg总蛋白含量有关(Machiels等人Cancer Res.61:3689-3697(2001);Hengst等人 Cancer Res.41:2163-2167(1981);Hengst Cancer Res.40:2135-2141(1980))。

[0818] 对于大型哺乳动物,例如灵长类动物(例如,人类患者),可使用上述 mg/m²剂量,但也可以使用在有限时间间隔内施用的单位剂量。此类单位剂量可在有限时间段内每日施用,例如最多3天、或最多5天、或最多7天、或最多10天、或最多15天、或最多20天或最多25天,这些都是本发明特别考虑的因素。相同方案可应用于本文所述的其他增强剂。

[0819] 在其他实施例中,所述增强剂是可降低调节性T淋巴细胞(T-reg)活性和/或数量的药剂,例如舒尼替尼(SUTENT®)、抗TGF β 或伊马替尼(GLEEVEC®)。所述治疗方案还可包括施用佐剂。

[0820] 有用增强剂还包括有丝分裂抑制剂,例如紫杉醇、芳香酶抑制剂(例如来曲唑)和血管生成抑制剂(VEGF抑制剂,例如阿瓦斯丁、VEGF-陷阱)(请参见,例如,Li等人, Vascular endothelial growth factor blockade reduces intratumoral regulatory T cells and enhances the efficacy of a GM-CSF-secreting cancer immunotherapy.Clin Cancer Res.2006 Nov 15;12(22):6808-16.)、噁环类药物、奥沙利铂、阿霉素、TLR4拮抗剂以及IL-18拮抗剂。

[0821] B.减弱免疫应答

[0822] 1.免疫抑制剂

[0823] 在一些实施例中,通过向受试者施用B7-H4免疫调节剂和作为免疫抑制剂的第二调节剂来治疗免疫应答或炎症/自身免疫性疾病/紊乱。免疫抑制剂包括但不限于抗其他淋巴细胞表面标记物(例如,CD40、 α -4整合素或细胞因子)的抗体、融合蛋白(例如CTLA-4-Ig(Orencia®)、TNFR-Ig(Enbrel®)、TNF- α 阻滞剂(例如依那西普、英利昔单抗、赛妥珠单抗和阿达木单抗)、环磷酰胺(CTX)(即,Endoxan®、Cytosan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune™)、甲氨蝶呤(MTX)(即,Rheumatrex®、Trexall®)、贝利木单抗(即,Benlysta®)或其他免疫抑制药物(例如,环孢菌素A、FK506类化合物、雷帕霉素化合物或类固醇)、抗增殖剂、细胞毒性剂、或其他可能有助于免疫抑制的化合物。

[0824] 所述治疗剂可以是CTLA-4融合蛋白,例如CTLA-4-Ig(阿巴西普)。CTLA-4-Ig融合蛋白与T细胞上的共刺激受体CD28竞争与抗原呈递细胞上的CD80/CD86(B7-1/B7-2)结合,从而发挥抑制T细胞活化的作用。在另一个实施例中,所述治疗剂是名为“贝拉西普”的CTLA-4-Ig融合蛋白。贝拉西普包含两个可显著提高体内对CD86亲和力的氨基酸取代(L104E和A29Y)。在另一个实施例中,所述治疗剂是Maxy-4。

[0825] 在另一个实施例中,所述治疗剂是环磷酰胺(CTX)。环磷酰胺(Endoxan®、Cytosan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune™的通用名称)亦被称为环磷氮芥,是一种来自恶唑啉类基团的氮芥烷化剂。其可用于治疗各类癌症和一些自身免疫性疾病。环磷酰胺(CTX)是治疗肾狼疮患者弥漫性增生性肾小球肾炎的首选药物。

[0826] 可以有效量向有此需要的患者施用所述治疗剂,以减少血液或血清中抗双链DNA(抗ds DNA)自身抗体水平和/或减少蛋白尿。

[0827] 在另一个实施例中,所述治疗剂可增加血清中的腺苷量,请参见,例如,WO 08/147482。例如,第二治疗剂可以是CD73-Ig、重组CD73或增加CD73表达的另一种药剂(例如,细胞因子或单克隆抗体或小分子),请参见,例如,WO 04/084933。在另一个实施例中,所述治疗剂是干扰素- β 。

[0828] 所述治疗剂可以通过Th1、Th17、Th22和/或其他分泌或促进其他细胞分泌炎症分子(包括但不限于IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IFN- γ 、IL-18、IL-17、IL-6、IL-23、IL-22、IL-21和MMP)的细胞抑制或减少分化、增殖、活性和/或细胞因子产生和/或分泌的小分子。

[0829] 在另一个实施例中,所述治疗剂是与调节性T细胞相互作用、增强T细胞活性、促进或增强由调节性T细胞分泌的IL-10、增加调节性T细胞数量、提高调节性T细胞的抑制能力、或其组合的小分子。

[0830] 在一些实施例中,所述组合物能够增加T细胞活性或产生。示例性调节性T细胞增

强剂包括但不限于糖皮质激素、氟替卡松、沙美特罗、IL-12、IFN- γ 和IL-4抗体；维生素D3和地塞米松，以及其组合。

[0831] 在一些实施例中，所述治疗剂是抗体，例如针对促炎分子的功能阻断性抗体，如IL-6、IL-23、IL-22或IL-21。

[0832] 如本文所使用的，术语“雷帕霉素化合物”包括中性三环化合物雷帕霉素、雷帕霉素衍生物、雷帕霉素类似物和其他大环内酯化合物，上述化合物均被认为具有与雷帕霉素相同的作用机制（例如，抑制细胞因子功能）。术语“雷帕霉素化合物”包括与雷帕霉素具有结构相似性的化合物（例如，具有类似大环结构的化合物），其经修饰以增强其治疗效果。示例性雷帕霉素化合物是本领域已知的（请参见，例如，WO 95122972、WO 95116691、WO 95104738、第6,015,809号美国专利；第5,989,591号美国专利；第5,567,709号美国专利；第5,559,112号美国专利；第5,530,006号美国专利；第5,484,790号美国专利；5,385,908号美国专利；第5,202,332号美国专利；第5,162,333号美国专利；5,780,462号美国专利；第5,120,727号美国专利）。

[0833] 术语“FK506类化合物”包括FK506和FK506衍生物和类似物，例如，与FK506具有结构相似性的化合物（例如，具有类似大环结构的化合物），其经修饰以增强其治疗效果。FK506类化合物例子包括，例如，WO 00101385中所述的化合物。在一些实施例中，如本文所使用的术语“雷帕霉素化合物”不包括FK506类化合物。

[0834] 2. 抗炎药

[0835] 其他适当治疗剂包括但不限于抗炎剂。抗炎剂可以是非甾体、甾体、或其组合。一个实施例提供了含有约1% (w/w) 至5% (w/w)（通常约2.5% (w/w)）或抗炎剂的口服组合物。非甾体抗炎剂的代表性例子包括但不限于昔康，例如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康；水杨酸盐，例如阿司匹林、双水杨酸、扑炎痛、三水杨酸胆碱镁、痛热宁、阿司匹林、二氟尼柳和芬度柳；乙酸衍生物，例如双氯芬酸、芬氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、伊索克酸、呋罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、克林奈克、奥昔平酸、联苯乙酸和酮咯酸；芬那酸，例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟那酸和托芬那酸；丙酸衍生物，例如布洛芬、萘普生、苯恶洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚普芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、疏恶洛芬、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬；吡唑，例如苯基丁氮酮、羟保松、非普拉宗、阿扎丙宗和三甲保泰松。也可使用这些非甾体抗炎剂的混合物。

[0836] 甾体抗炎药的代表性例子包括但不限于皮质类固醇，例如氢化可的松、羟基去炎松、 α -甲基地塞米松、地塞米松磷酸、二丙酸氯地米松、氯倍戊酸酯、地奈德、去羟米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、醋酸双氟拉松、双氟可龙戊酸酯、氟氯安奈德、氟氯奈德、氟氢化可的松、特戊酸氟美松、肤轻松醋酸酯、醋酸肤轻松、氟轻松醋酸酯、氟氨基甲酸叔丁酯、氟考龙、醋酸氟泼尼定（氟强的松）、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、甲基强的松龙、曲安奈德、可的松、可托多松、氟西奈德、氟氢可的松、双醋二氟拉松（difluorosone diacetate）、氟氢缩松（fluradrenolone）、氟氢可的松、双醋二氟拉松（difluorosone diacetate）、氟氢奈德（fluradrenolone acetonide）、甲羟松、安西法尔（amcinafel）、安西非特、倍他米松及其剩余酯类、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可特龙（clocortelone）、克辛诺龙（clescinolone）、二氯松、二氟泼尼酯（diflurprednate）、氟二

氯松、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟强的松龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊基丙酸酯、氢化可的松、氢可松氨酯、甲泼尼松、对氟米松、氢化泼尼松、泼尼龙、二丙酸氯地米松、二丙酸氯地米松,以及其混合物。

[0837] VII. 药剂盒

[0838] 所公开的B7-H4免疫调节剂可包装在气密容器中,例如安瓿或小药囊,并标明数量。所述调节剂可在气密容器中以干燥无菌冻干粉或无水浓缩物的形式供应,并且可用水或盐水重构至适当浓度以向受试者施用。例如,所述调节剂可以至少5mg、10mg、15mg、25mg、35mg、45mg、50mg或75mg的单位剂量在气密容器中以干燥无菌冻干粉的形式供应。冻干剂可在其原始容器中储存于2至8℃下,并且通常应在重构后的12小时、6小时、5小时、3小时或1小时内施用。

[0839] 在一个可选实施例中,所述调节剂可在气密容器中以液体形式供应,并标明数量和浓度。在一些实施例中,所述调节剂可以至少1mg/ml、2.5mg/ml、5mg/ml、8mg/ml、10mg/ml、15mg/ml、25mg/ml、50mg/ml、100mg/ml、150mg/ml、200mg/ml的单位剂量在气密容器中以液体形式供应。

[0840] 还提供包括一个或多个装有调节剂的容器的药包和药剂盒。此外,用于治疗疾病的一种或多种其他预防或治疗剂也可包含在药包或药剂盒中。药包或药剂盒还可包含一个或多个装有一种或多种所公开药物组合物成分的容器。可选地,与此类容器相关可以是监管药品或生物制品生产、使用或销售的政府机构规定形式的通知,所述通知反映了上述政府机构对供人体施用的生产、使用或销售的批准。

[0841] 还提供了设计用于上述方法药剂盒。实施例通常包括一种或多种B7-H4免疫调节剂。在特定实施例中,一种药剂盒还可包含放置在一个或多个容器中的一种或多种可用于治疗癌症的其他预防或治疗剂。在其他实施例中,一种药剂盒还可包含放置在一个或多个容器中的一种或多种可用于治疗炎性和自身免疫性疾病的抗炎剂。

[0842] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语均具有与本公开发明所属领域的技术人员所通常理解的相同含义。本文中引用的出版物及其引用材料均通过引用特别结合到本申请中。

[0843] 本领域技术人员将认识到或仅使用常规实验就能确定许多与本文所述发明的特定实施例等效的实施例。此类等效实施例意欲包含在以下权利要求的范围内。

[0001]	序列表															
[0002]	<110> 奈斯科尔公司															
[0003]	S·朗格曼															
[0004]	L·刘															
[0005]	D·B·法尔斯															
[0006]	<120> B7-H4 抗体及其使用方法															
[0007]	<130> 064467.005PCT															
[0008]	<150> 62/620,545															
[0009]	<151> 2018-01-23															
[0010]	<160> 131															
[0011]	<170> PatentIn version 3.5															
[0012]	<210> 1															
[0013]	<211> 282															
[0014]	<212> PRT															
[0015]	<213> 智人															
[0016]	<400> 1															
[0017]	Met	Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Ile	Leu	Phe	Trp	Ser	Ile	Ile	Ser	Ile	Ile
[0018]	1				5					10					15	
[0019]	Ile	Ile	Leu	Ala	Gly	Ala	Ile	Ala	Leu	Ile	Ile	Gly	Phe	Gly	Ile	Ser
[0020]				20					25					30		
[0021]	Gly	Arg	His	Ser	Ile	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Ala	Ser	Ala	Gly	Asn	Ile
[0022]			35					40					45			
[0023]	Gly	Glu	Asp	Gly	Ile	Leu	Ser	Cys	Thr	Phe	Glu	Pro	Asp	Ile	Lys	Leu
[0024]		50					55					60				
[0025]	Ser	Asp	Ile	Val	Ile	Gln	Trp	Leu	Lys	Glu	Gly	Val	Leu	Gly	Leu	Val
[0026]	65					70					75				80	
[0027]	His	Glu	Phe	Lys	Glu	Gly	Lys	Asp	Glu	Leu	Ser	Glu	Gln	Asp	Glu	Met
[0028]				85					90					95		
[0029]	Phe	Arg	Gly	Arg	Thr	Ala	Val	Phe	Ala	Asp	Gln	Val	Ile	Val	Gly	Asn
[0030]				100					105					110		
[0031]	Ala	Ser	Leu	Arg	Leu	Lys	Asn	Val	Gln	Leu	Thr	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr
[0032]			115					120					125			
[0033]	Lys	Cys	Tyr	Ile	Ile	Thr	Ser	Lys	Gly	Lys	Gly	Asn	Ala	Asn	Leu	Glu
[0034]		130						135				140				
[0035]	Tyr	Lys	Thr	Gly	Ala	Phe	Ser	Met	Pro	Glu	Val	Asn	Val	Asp	Tyr	Asn
[0036]	145					150				155				160		
[0037]	Ala	Ser	Ser	Glu	Thr	Leu	Arg	Cys	Glu	Ala	Pro	Arg	Trp	Phe	Pro	Gln
[0038]				165					170					175		

[0039]	Pro	Thr	Val	Val	Trp	Ala	Ser	Gln	Val	Asp	Gln	Gly	Ala	Asn	Phe	Ser
[0040]				180				185						190		
[0041]	Glu	Val	Ser	Asn	Thr	Ser	Phe	Glu	Leu	Asn	Ser	Glu	Asn	Val	Thr	Met
[0042]				195				200						205		
[0043]	Lys	Val	Val	Ser	Val	Leu	Tyr	Asn	Val	Thr	Ile	Asn	Asn	Thr	Tyr	Ser
[0044]			210					215						220		
[0045]	Cys	Met	Ile	Glu	Asn	Asp	Ile	Ala	Lys	Ala	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Val
[0046]	225						230					235				240
[0047]	Thr	Glu	Ser	Glu	Ile	Lys	Arg	Arg	Ser	His	Leu	Gln	Leu	Leu	Asn	Ser
[0048]					245					250					255	
[0049]	Lys	Ala	Ser	Leu	Cys	Val	Ser	Ser	Phe	Phe	Ala	Ile	Ser	Trp	Ala	Leu
[0050]				260					265						270	
[0051]	Leu	Pro	Leu	Ser	Pro	Tyr	Leu	Met	Leu	Lys						
[0052]				275					280							
[0053]	<210> 2															
[0054]	<211> 283															
[0055]	<212> PRT															
[0056]	<213> 小家鼠															
[0057]	<400> 2															
[0058]	Met	Ala	Ser	Leu	Gly	Gln	Ile	Ile	Phe	Trp	Ser	Ile	Ile	Asn	Ile	Ile
[0059]	1				5					10					15	
[0060]	Ile	Ile	Leu	Ala	Gly	Ala	Ile	Ala	Leu	Ile	Ile	Gly	Phe	Gly	Ile	Ser
[0061]				20					25					30		
[0062]	Gly	Lys	His	Phe	Ile	Thr	Val	Thr	Thr	Phe	Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ile
[0063]				35					40					45		
[0064]	Gly	Glu	Asp	Gly	Thr	Leu	Ser	Cys	Thr	Phe	Glu	Pro	Asp	Ile	Lys	Leu
[0065]		50					55					60				
[0066]	Asn	Gly	Ile	Val	Ile	Gln	Trp	Leu	Lys	Glu	Gly	Ile	Lys	Gly	Leu	Val
[0067]	65					70					75					80
[0068]	His	Glu	Phe	Lys	Glu	Gly	Lys	Asp	Asp	Leu	Ser	Gln	Gln	His	Glu	Met
[0069]					85					90					95	
[0070]	Phe	Arg	Gly	Arg	Thr	Ala	Val	Phe	Ala	Asp	Gln	Val	Val	Val	Gly	Asn
[0071]				100					105						110	
[0072]	Ala	Ser	Leu	Arg	Leu	Lys	Asn	Val	Gln	Leu	Thr	Asp	Ala	Gly	Thr	Tyr
[0073]				115					120					125		
[0074]	Thr	Cys	Tyr	Ile	Arg	Thr	Ser	Lys	Gly	Lys	Gly	Asn	Ala	Asn	Leu	Glu
[0075]			130					135					140			
[0076]	Tyr	Lys	Thr	Gly	Ala	Phe	Ser	Met	Pro	Glu	Ile	Asn	Val	Asp	Tyr	Asn
[0077]	145					150					155					160

[0078]	Ala Ser Ser Glu Ser Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln
[0079]	165 170 175
[0080]	Pro Thr Val Ala Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser
[0081]	180 185 190
[0082]	Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met
[0083]	195 200 205
[0084]	Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser
[0085]	210 215 220
[0086]	Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val
[0087]	225 230 235 240
[0088]	Thr Asp Ser Glu Val Lys Arg Arg Ser Gln Leu Gln Leu Leu Asn Ser
[0089]	245 250 255
[0090]	Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Val Ala Gly Trp Ala
[0091]	260 265 270
[0092]	Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg
[0093]	275 280
[0094]	<210> 3
[0095]	<211> 107
[0096]	<212> PRT
[0097]	<213> 小家鼠
[0098]	<400> 3
[0099]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[0100]	1 5 10 15
[0101]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ala
[0102]	20 25 30
[0103]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[0104]	35 40 45
[0105]	Tyr Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[0106]	50 55 60
[0107]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
[0108]	65 70 75 80
[0109]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Val Thr Pro Leu
[0110]	85 90 95
[0111]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[0112]	100 105
[0113]	<210> 4
[0114]	<211> 11
[0115]	<212> PRT
[0116]	<213> 小家鼠

74

[0156] Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe
 [0157] 50 55 60
 [0158] Lys Asp Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
 [0159] 65 70 75 80
 [0160] Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0161] 85 90 95
 [0162] Thr Ser Thr Val Arg Asn Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 [0163] 100 105 110
 [0164] Val Thr Val Ser Ser
 [0165] 115
 [0166] <210> 9
 [0167] <211> 5
 [0168] <212> PRT
 [0169] <213> 小家鼠
 [0170] <400> 9
 [0171] Ser Tyr Trp Met His
 [0172] 1 5
 [0173] <210> 10
 [0174] <211> 18
 [0175] <212> PRT
 [0176] <213> 小家鼠
 [0177] <400> 10
 [0178] Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Lys Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 [0179] 1 5 10 15
 [0180] Asp Lys
 [0181] <210> 11
 [0182] <211> 8
 [0183] <212> PRT
 [0184] <213> 小家鼠
 [0185] <400> 11
 [0186] Thr Val Arg Asn Val Met Asp Tyr
 [0187] 1 5
 [0188] <210> 12
 [0189] <211> 351
 [0190] <212> DNA
 [0191] <213> 小家鼠
 [0192] <400> 12
 [0193] gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60
 [0194] tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc agctactgga tgcactggat aaaacagagg 120

[0195] cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactaaatac 180
 [0196] aaccagaagt tcaaggacaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac 240
 [0197] atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac atctacggta 300
 [0198] cggaatgtta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351
 [0199] <210> 13
 [0200] <211> 107
 [0201] <212> PRT
 [0202] <213> 小家鼠
 [0203] <400> 13
 [0204] Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
 [0205] 1 5 10 15
 [0206] Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
 [0207] 20 25 30
 [0208] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
 [0209] 35 40 45
 [0210] Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0211] 50 55 60
 [0212] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
 [0213] 65 70 75 80
 [0214] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro
 [0215] 85 90 95
 [0216] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0217] 100 105
 [0218] <210> 14
 [0219] <211> 11
 [0220] <212> PRT
 [0221] <213> 小家鼠
 [0222] <400> 14
 [0223] Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser Leu Asn
 [0224] 1 5 10
 [0225] <210> 15
 [0226] <211> 7
 [0227] <212> PRT
 [0228] <213> 小家鼠
 [0229] <400> 15
 [0230] Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu
 [0231] 1 5
 [0232] <210> 16
 [0233] <211> 9

[0234]	<212>	PRT
[0235]	<213>	小家鼠
[0236]	<400>	16
[0237]	Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro Thr	
[0238]	1	5
[0239]	<210>	17
[0240]	<211>	321
[0241]	<212>	DNA
[0242]	<213>	小家鼠
[0243]	<400>	17
[0244]	gaaatccaga tgaccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc	60
[0245]	atcacttgcc aggcaactca agacattggt aagagtttaa actggtatca acaaaaacca	120
[0246]	gggaaacccc cttcattcct gatctattat acagctcaac tggcagaagg ggtcccatca	180
[0247]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggagtct	240
[0248]	gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttctccgac gttcgggtga	300
[0249]	ggcaccaagc tggaaatcaa a	321
[0250]	<210>	18
[0251]	<211>	107
[0252]	<212>	PRT
[0253]	<213>	小家鼠
[0254]	<400>	18
[0255]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
[0256]	1	5 10 15
[0257]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
[0258]	20	25 30
[0259]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
[0260]	35	40 45
[0261]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
[0262]	50	55 60
[0263]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
[0264]	65	70 75 80
[0265]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
[0266]	85	90 95
[0267]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[0268]	100	105
[0269]	<210>	19
[0270]	<211>	107
[0271]	<212>	PRT
[0272]	<213>	人工序列

[0273]	<220>
[0274]	<223> 合成的
[0275]	<400> 19
[0276]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0277]	1 5 10 15
[0278]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
[0279]	20 25 30
[0280]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile
[0281]	35 40 45
[0282]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0283]	50 55 60
[0284]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[0285]	65 70 75 80
[0286]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro
[0287]	85 90 95
[0288]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0289]	100 105
[0290]	<210> 20
[0291]	<211> 107
[0292]	<212> PRT
[0293]	<213> 人工序列
[0294]	<220>
[0295]	<223> 合成的
[0296]	<400> 20
[0297]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0298]	1 5 10 15
[0299]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
[0300]	20 25 30
[0301]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile
[0302]	35 40 45
[0303]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0304]	50 55 60
[0305]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0306]	65 70 75 80
[0307]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro
[0308]	85 90 95
[0309]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0310]	100 105
[0311]	<210> 21

[0312]	<211>	107
[0313]	<212>	PRT
[0314]	<213>	人工序列
[0315]	<220>	
[0316]	<223>	合成的
[0317]	<400>	21
[0318]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0319]	1 5 10 15	
[0320]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser	
[0321]	20 25 30	
[0322]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile	
[0323]	35 40 45	
[0324]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0325]	50 55 60	
[0326]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0327]	65 70 75 80	
[0328]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro	
[0329]	85 90 95	
[0330]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0331]	100 105	
[0332]	<210>	22
[0333]	<211>	107
[0334]	<212>	PRT
[0335]	<213>	人工序列
[0336]	<220>	
[0337]	<223>	合成的
[0338]	<400>	22
[0339]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0340]	1 5 10 15	
[0341]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser	
[0342]	20 25 30	
[0343]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile	
[0344]	35 40 45	
[0345]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0346]	50 55 60	
[0347]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0348]	65 70 75 80	
[0349]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro	
[0350]	85 90 95	

[0351]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0352]	100 105
[0353]	<210> 23
[0354]	<211> 107
[0355]	<212> PRT
[0356]	<213> 人工序列
[0357]	<220>
[0358]	<223> 合成的
[0359]	<400> 23
[0360]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0361]	1 5 10 15
[0362]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
[0363]	20 25 30
[0364]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Ala Ile
[0365]	35 40 45
[0366]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0367]	50 55 60
[0368]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0369]	65 70 75 80
[0370]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro
[0371]	85 90 95
[0372]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0373]	100 105
[0374]	<210> 24
[0375]	<211> 214
[0376]	<212> PRT
[0377]	<213> 人工序列
[0378]	<220>
[0379]	<223> 合成的
[0380]	<400> 24
[0381]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0382]	1 5 10 15
[0383]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
[0384]	20 25 30
[0385]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile
[0386]	35 40 45
[0387]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0388]	50 55 60
[0389]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

[0390]	65	70	75	80
[0391]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro			
[0392]	85	90	95	
[0393]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[0394]	100	105	110	
[0395]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[0396]	115	120	125	
[0397]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[0398]	130	135	140	
[0399]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[0400]	145	150	155	160
[0401]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[0402]	165	170	175	
[0403]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[0404]	180	185	190	
[0405]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[0406]	195	200	205	
[0407]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0408]	210			
[0409]	<210> 25			
[0410]	<211> 214			
[0411]	<212> PRT			
[0412]	<213> 人工序列			
[0413]	<220>			
[0414]	<223> 合成的			
[0415]	<400> 25			
[0416]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0417]	1	5	10	15
[0418]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser			
[0419]	20	25	30	
[0420]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile			
[0421]	35	40	45	
[0422]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[0423]	50	55	60	
[0424]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[0425]	65	70	75	80
[0426]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro			
[0427]	85	90	95	
[0428]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			

[0429]	100	105	110
[0430]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0431]	115	120	125
[0432]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[0433]	130	135	140
[0434]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0435]	145	150	155
[0436]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[0437]	165	170	175
[0438]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[0439]	180	185	190
[0440]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[0441]	195	200	205
[0442]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0443]	210		
[0444]	<210> 26		
[0445]	<211> 214		
[0446]	<212> PRT		
[0447]	<213> 人工序列		
[0448]	<220>		
[0449]	<223> 合成的		
[0450]	<400> 26		
[0451]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0452]	1	5	10
[0453]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser		
[0454]	20	25	30
[0455]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile		
[0456]	35	40	45
[0457]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0458]	50	55	60
[0459]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0460]	65	70	75
[0461]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro		
[0462]	85	90	95
[0463]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[0464]	100	105	110
[0465]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0466]	115	120	125
[0467]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		

[0468]	130	135	140
[0469]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0470]	145	150	155
[0471]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[0472]	165	170	175
[0473]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[0474]	180	185	190
[0475]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[0476]	195	200	205
[0477]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0478]	210		
[0479]	<210> 27		
[0480]	<211> 214		
[0481]	<212> PRT		
[0482]	<213> 人工序列		
[0483]	<220>		
[0484]	<223> 合成的		
[0485]	<400> 27		
[0486]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0487]	1	5	10
[0488]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser		
[0489]	20	25	30
[0490]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile		
[0491]	35	40	45
[0492]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0493]	50	55	60
[0494]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0495]	65	70	75
[0496]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro		
[0497]	85	90	95
[0498]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[0499]	100	105	110
[0500]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0501]	115	120	125
[0502]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[0503]	130	135	140
[0504]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0505]	145	150	155
[0506]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		

[0507]		165		170		175
[0508]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
[0509]		180		185		190
[0510]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					
[0511]		195		200		205
[0512]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
[0513]	210					
[0514]	<210> 28					
[0515]	<211> 214					
[0516]	<212> PRT					
[0517]	<213> 人工序列					
[0518]	<220>					
[0519]	<223> 合成的					
[0520]	<400> 28					
[0521]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[0522]	1	5		10		15
[0523]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser					
[0524]		20		25		30
[0525]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile					
[0526]		35		40		45
[0527]	Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[0528]	50		55		60	
[0529]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[0530]	65		70		75	
[0531]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro					
[0532]		85		90		95
[0533]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
[0534]		100		105		110
[0535]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					
[0536]		115		120		125
[0537]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala					
[0538]		130		135		140
[0539]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln					
[0540]	145		150		155	
[0541]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser					
[0542]		165		170		175
[0543]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
[0544]		180		185		190
[0545]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					

[0546]	195	200	205
[0547]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0548]	210		
[0549]	<210> 29		
[0550]	<211> 117		
[0551]	<212> PRT		
[0552]	<213> 小家鼠		
[0553]	<400> 29		
[0554]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala		
[0555]	1	5	10 15
[0556]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr		
[0557]	20	25	30
[0558]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0559]	35	40	45
[0560]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Asn Pro Asn Phe		
[0561]	50	55	60
[0562]	Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr		
[0563]	65	70	75 80
[0564]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0565]	85	90	95
[0566]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[0567]	100	105	110
[0568]	Leu Thr Val Ser Ser		
[0569]	115		
[0570]	<210> 30		
[0571]	<211> 17		
[0572]	<212> PRT		
[0573]	<213> 小家鼠		
[0574]	<400> 30		
[0575]	Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Asn Pro Asn Phe Lys		
[0576]	1	5	10 15
[0577]	Gly		
[0578]	<210> 31		
[0579]	<211> 351		
[0580]	<212> DNA		
[0581]	<213> 小家鼠		
[0582]	<400> 31		
[0583]	gaggttcagc tccagcagtc tgggactggt ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60		
[0584]	tcctgcaagg tttctggcta cccctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120		

[0585] cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttattcctg gaaaaagtga cactgaatac 180
 [0586] aacccgaact tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccac cactgcctac 240
 [0587] atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagtacctgg 300
 [0588] acccactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351
 [0589] <210> 32
 [0590] <211> 330
 [0591] <212> PRT
 [0592] <213> 小家鼠
 [0593] <400> 32
 [0594] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 [0595] 1 5 10 15
 [0596] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 [0597] 20 25 30
 [0598] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 [0599] 35 40 45
 [0600] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 [0601] 50 55 60
 [0602] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 [0603] 65 70 75 80
 [0604] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 [0605] 85 90 95
 [0606] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 [0607] 100 105 110
 [0608] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 [0609] 115 120 125
 [0610] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 [0611] 130 135 140
 [0612] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 [0613] 145 150 155 160
 [0614] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 [0615] 165 170 175
 [0616] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 [0617] 180 185 190
 [0618] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 [0619] 195 200 205
 [0620] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 [0621] 210 215 220
 [0622] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 [0623] 225 230 235 240

[0624]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[0625]		245	250 255
[0626]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[0627]		260	265 270
[0628]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[0629]		275	280 285
[0630]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[0631]		290	295 300
[0632]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[0633]	305	310	315 320
[0634]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0635]		325	330
[0636]	<210> 33		
[0637]	<211> 330		
[0638]	<212> PRT		
[0639]	<213> 小家鼠		
[0640]	<400> 33		
[0641]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[0642]	1	5	10 15
[0643]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[0644]		20	25 30
[0645]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[0646]		35	40 45
[0647]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[0648]		50	55 60
[0649]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[0650]	65	70	75 80
[0651]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[0652]		85	90 95
[0653]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[0654]		100	105 110
[0655]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[0656]		115	120 125
[0657]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[0658]		130	135 140
[0659]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[0660]	145	150	155 160
[0661]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[0662]		165	170 175

[0663]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0664]	180 185 190
[0665]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0666]	195 200 205
[0667]	Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0668]	210 215 220
[0669]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[0670]	225 230 235 240
[0671]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0672]	245 250 255
[0673]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[0674]	260 265 270
[0675]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0676]	275 280 285
[0677]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[0678]	290 295 300
[0679]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[0680]	305 310 315 320
[0681]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0682]	325 330
[0683]	<210> 34
[0684]	<211> 117
[0685]	<212> PRT
[0686]	<213> 人工序列
[0687]	<220>
[0688]	<223> 合成的
[0689]	<400> 34
[0690]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0691]	1 5 10 15
[0692]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
[0693]	20 25 30
[0694]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0695]	35 40 45
[0696]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
[0697]	50 55 60
[0698]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0699]	65 70 75 80
[0700]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0701]	85 90 95

[0702]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[0703]	100 105 110
[0704]	Val Thr Val Ser Ser
[0705]	115
[0706]	<210> 35
[0707]	<211> 117
[0708]	<212> PRT
[0709]	<213> 人工序列
[0710]	<220>
[0711]	<223> 合成的
[0712]	<400> 35
[0713]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0714]	1 5 10 15
[0715]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
[0716]	20 25 30
[0717]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0718]	35 40 45
[0719]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
[0720]	50 55 60
[0721]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0722]	65 70 75 80
[0723]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0724]	85 90 95
[0725]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[0726]	100 105 110
[0727]	Val Thr Val Ser Ser
[0728]	115
[0729]	<210> 36
[0730]	<211> 117
[0731]	<212> PRT
[0732]	<213> 人工序列
[0733]	<220>
[0734]	<223> 合成的
[0735]	<400> 36
[0736]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0737]	1 5 10 15
[0738]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
[0739]	20 25 30
[0740]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0741]	35	40	45
[0742]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe		
[0743]	50	55	60
[0744]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0745]	65	70	75
[0746]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
[0747]	85	90	95
[0748]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[0749]	100	105	110
[0750]	Val Thr Val Ser Ser		
[0751]	115		
[0752]	<210> 37		
[0753]	<211> 117		
[0754]	<212> PRT		
[0755]	<213> 人工序列		
[0756]	<220>		
[0757]	<223> 合成的		
[0758]	<400> 37		
[0759]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0760]	1	5	10
[0761]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr		
[0762]	20	25	30
[0763]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0764]	35	40	45
[0765]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe		
[0766]	50	55	60
[0767]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[0768]	65	70	75
[0769]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
[0770]	85	90	95
[0771]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[0772]	100	105	110
[0773]	Val Thr Val Ser Ser		
[0774]	115		
[0775]	<210> 38		
[0776]	<211> 447		
[0777]	<212> PRT		
[0778]	<213> 人工序列		
[0779]	<220>		

[0780]	<223> 合成的															
[0781]	<400> 38															
[0782]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0783]	1				5					10					15	
[0784]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr	Ser	Tyr
[0785]					20					25					30	
[0786]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[0787]					35					40					45	
[0788]	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ser	Asp	Thr	Glu	Tyr	Ala	Pro	Lys	Phe
[0789]					50					55					60	
[0790]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0791]	65					70					75					80
[0792]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0793]					85					90						95
[0794]	Thr	Ser	Thr	Trp	Thr	His	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[0795]					100					105					110	
[0796]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[0797]					115					120					125	
[0798]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[0799]					130					135					140	
[0800]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[0801]	145					150					155					160
[0802]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[0803]					165					170						175
[0804]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[0805]					180					185					190	
[0806]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[0807]					195					200					205	
[0808]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[0809]					210					215					220	
[0810]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[0811]	225					230					235					240
[0812]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[0813]					245					250						255
[0814]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[0815]					260					265					270	
[0816]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[0817]					275					280					285	
[0818]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser

[0819]	290	295	300
[0820]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0821]	305	310	315
[0822]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		320
[0823]		325	330
[0824]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		335
[0825]		340	345
[0826]	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		350
[0827]		355	360
[0828]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		365
[0829]		370	375
[0830]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		380
[0831]		385	390
[0832]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		395
[0833]		405	410
[0834]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		415
[0835]		420	425
[0836]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		430
[0837]		435	440
[0838]	<210> 39		445
[0839]	<211> 447		
[0840]	<212> PRT		
[0841]	<213> 人工序列		
[0842]	<220>		
[0843]	<223> 合成的		
[0844]	<400> 39		
[0845]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0846]	1	5	10
[0847]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr		15
[0848]		20	25
[0849]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		30
[0850]		35	40
[0851]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe		45
[0852]		50	55
[0853]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		60
[0854]		65	70
[0855]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		75
[0856]		85	90
[0857]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		95

[0858]	100							105							110				
[0859]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu			
[0860]	115							120							125				
[0861]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys			
[0862]	130							135							140				
[0863]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser			
[0864]	145							150							155				
[0865]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser			
[0866]	165							170							175				
[0867]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser			
[0868]	180							185							190				
[0869]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn			
[0870]	195							200							205				
[0871]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His			
[0872]	210							215							220				
[0873]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val			
[0874]	225							230							235				
[0875]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr			
[0876]	245							250							255				
[0877]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu			
[0878]	260							265							270				
[0879]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys			
[0880]	275							280							285				
[0881]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser			
[0882]	290							295							300				
[0883]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys			
[0884]	305							310							315				
[0885]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile			
[0886]	325							330							335				
[0887]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro			
[0888]	340							345							350				
[0889]	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu			
[0890]	355							360							365				
[0891]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn			
[0892]	370							375							380				
[0893]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser			
[0894]	385							390							395				
[0895]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg			
[0896]	405							410							415				

[0897]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[0898]				420					425					430		
[0899]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[0900]				435					440					445		
[0901]	<210> 40															
[0902]	<211> 447															
[0903]	<212> PRT															
[0904]	<213> 人工序列															
[0905]	<220>															
[0906]	<223> 合成的															
[0907]	<400> 40															
[0908]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0909]	1				5					10					15	
[0910]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr	Ser	Tyr
[0911]				20					25					30		
[0912]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0913]				35					40					45		
[0914]	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ser	Asp	Thr	Glu	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[0915]		50					55					60				
[0916]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0917]	65					70					75					80
[0918]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
[0919]					85					90					95	
[0920]	Thr	Ser	Thr	Trp	Thr	His	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[0921]				100						105					110	
[0922]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[0923]				115						120					125	
[0924]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[0925]		130					135						140			
[0926]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[0927]	145					150					155					160
[0928]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[0929]					165					170					175	
[0930]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[0931]				180						185					190	
[0932]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[0933]				195					200					205		
[0934]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[0935]		210						215								220

[0936]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0937]	225	230	235 240
[0938]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0939]		245	250 255
[0940]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
[0941]		260	265 270
[0942]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0943]		275	280 285
[0944]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0945]		290	295 300
[0946]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0947]	305	310	315 320
[0948]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
[0949]		325	330 335
[0950]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[0951]		340	345 350
[0952]	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[0953]		355	360 365
[0954]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0955]		370	375 380
[0956]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0957]	385	390	395 400
[0958]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0959]		405	410 415
[0960]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0961]		420	425 430
[0962]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0963]		435	440 445
[0964]	<210>	41	
[0965]	<211>	447	
[0966]	<212>	PRT	
[0967]	<213>	人工序列	
[0968]	<220>		
[0969]	<223>	合成的	
[0970]	<400>	41	
[0971]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0972]	1	5	10 15
[0973]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr		
[0974]		20	25 30

[0975]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0976]			35					40					45			
[0977]	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ser	Asp	Thr	Glu	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[0978]			50				55					60				
[0979]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0980]	65					70					75					80
[0981]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
[0982]					85					90					95	
[0983]	Thr	Ser	Thr	Trp	Thr	His	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[0984]				100					105					110		
[0985]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[0986]				115					120					125		
[0987]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[0988]			130					135					140			
[0989]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[0990]	145					150					155					160
[0991]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[0992]					165					170					175	
[0993]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[0994]				180					185					190		
[0995]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[0996]			195					200					205			
[0997]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[0998]			210				215					220				
[0999]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[1000]	225					230					235					240
[1001]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[1002]					245					250					255	
[1003]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[1004]				260					265				270			
[1005]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[1006]			275					280					285			
[1007]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[1008]			290				295					300				
[1009]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[1010]	305					310					315					320
[1011]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[1012]					325					330				335		
[1013]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro

[1014]	340	345	350
[1015]	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[1016]	355	360	365
[1017]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[1018]	370	375	380
[1019]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[1020]	385	390	395
[1021]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[1022]	405	410	415
[1023]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[1024]	420	425	430
[1025]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1026]	435	440	445
[1027]	<210> 42		
[1028]	<211> 447		
[1029]	<212> PRT		
[1030]	<213> 人工序列		
[1031]	<220>		
[1032]	<223> 合成的		
[1033]	<400> 42		
[1034]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[1035]	1	5	10
[1036]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr		
[1037]	20	25	30
[1038]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[1039]	35	40	45
[1040]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe		
[1041]	50	55	60
[1042]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[1043]	65	70	75
[1044]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1045]	85	90	95
[1046]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[1047]	100	105	110
[1048]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[1049]	115	120	125
[1050]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
[1051]	130	135	140
[1052]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		

[1053]	145	150	155	160
[1054]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
[1055]		165	170	175
[1056]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
[1057]		180	185	190
[1058]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
[1059]		195	200	205
[1060]	Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
[1061]		210	215	220
[1062]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val			
[1063]	225	230	235	240
[1064]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
[1065]		245	250	255
[1066]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
[1067]		260	265	270
[1068]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
[1069]		275	280	285
[1070]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
[1071]		290	295	300
[1072]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
[1073]	305	310	315	320
[1074]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile			
[1075]		325	330	335
[1076]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
[1077]		340	345	350
[1078]	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
[1079]		355	360	365
[1080]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
[1081]		370	375	380
[1082]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
[1083]	385	390	395	400
[1084]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
[1085]		405	410	415
[1086]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
[1087]		420	425	430
[1088]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[1089]		435	440	445
[1090]	<210> 43			
[1091]	<211> 447			

[1092]	<212> PRT															
[1093]	<213> 人工序列															
[1094]	<220>															
[1095]	<223> 合成的															
[1096]	<400> 43															
[1097]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[1098]	1				5					10					15	
[1099]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr	Ser	Tyr
[1100]				20					25					30		
[1101]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1102]			35					40					45			
[1103]	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ser	Asp	Thr	Glu	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1104]		50					55					60				
[1105]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1106]	65					70					75				80	
[1107]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1108]				85					90					95		
[1109]	Thr	Ser	Thr	Trp	Thr	His	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[1110]				100					105					110		
[1111]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[1112]			115					120					125			
[1113]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[1114]		130					135					140				
[1115]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[1116]	145					150				155				160		
[1117]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[1118]				165					170					175		
[1119]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[1120]			180						185					190		
[1121]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[1122]			195					200					205			
[1123]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[1124]		210					215					220				
[1125]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Asp	Val
[1126]	225					230					235				240	
[1127]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[1128]				245					250					255		
[1129]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[1130]			260						265					270		

[1131]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[1132]			275					280					285			
[1133]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[1134]			290					295					300			
[1135]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[1136]	305						310					315				320
[1137]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Leu	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile
[1138]					325					330					335	
[1139]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[1140]				340					345					350		
[1141]	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[1142]				355					360					365		
[1143]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[1144]				370					375					380		
[1145]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[1146]	385						390					395				400
[1147]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[1148]					405					410					415	
[1149]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[1150]				420						425				430		
[1151]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[1152]				435					440					445		
[1153]	<210> 44															
[1154]	<211> 447															
[1155]	<212> PRT															
[1156]	<213> 人工序列															
[1157]	<220>															
[1158]	<223> 合成的															
[1159]	<400> 44															
[1160]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[1161]	1				5					10					15	
[1162]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr	Ser	Tyr
[1163]				20						25				30		
[1164]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1165]				35						40				45		
[1166]	Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ser	Asp	Thr	Glu	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1167]				50						55				60		
[1168]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1169]	65					70					75					80

[1170]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
[1171]					85					90					95	
[1172]	Thr	Ser	Thr	Trp	Thr	His	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr
[1173]					100					105					110	
[1174]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[1175]					115					120					125	
[1176]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[1177]					130					135					140	
[1178]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[1179]	145					150					155					160
[1180]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[1181]					165					170						175
[1182]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[1183]					180					185					190	
[1184]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[1185]					195					200					205	
[1186]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[1187]					210					215					220	
[1188]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Asp	Val
[1189]	225					230					235					240
[1190]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[1191]					245					250						255
[1192]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[1193]					260					265					270	
[1194]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[1195]					275					280					285	
[1196]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[1197]					290					295					300	
[1198]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[1199]	305					310					315					320
[1200]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Leu	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile
[1201]					325					330					335	
[1202]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[1203]					340					345					350	
[1204]	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[1205]					355					360					365	
[1206]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[1207]					370					375					380	
[1208]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser

[1209]	385	390	395	400
[1210]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
[1211]		405	410	415
[1212]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
[1213]		420	425	430
[1214]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[1215]		435	440	445
[1216]	<210> 45			
[1217]	<211> 447			
[1218]	<212> PRT			
[1219]	<213> 人工序列			
[1220]	<220>			
[1221]	<223> 合成的			
[1222]	<400> 45			
[1223]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[1224]	1	5	10	15
[1225]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr			
[1226]		20	25	30
[1227]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1228]		35	40	45
[1229]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe			
[1230]		50	55	60
[1231]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[1232]	65	70	75	80
[1233]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys			
[1234]		85	90	95
[1235]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr			
[1236]		100	105	110
[1237]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
[1238]		115	120	125
[1239]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
[1240]		130	135	140
[1241]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
[1242]	145	150	155	160
[1243]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
[1244]		165	170	175
[1245]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
[1246]		180	185	190
[1247]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			

[1248]	195	200	205
[1249]	Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
[1250]	210	215	220
[1251]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val		
[1252]	225	230	235
[1253]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[1254]	245	250	255
[1255]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
[1256]	260	265	270
[1257]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[1258]	275	280	285
[1259]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[1260]	290	295	300
[1261]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[1262]	305	310	315
[1263]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile		
[1264]	325	330	335
[1265]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[1266]	340	345	350
[1267]	Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[1268]	355	360	365
[1269]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[1270]	370	375	380
[1271]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[1272]	385	390	395
[1273]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[1274]	405	410	415
[1275]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[1276]	420	425	430
[1277]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1278]	435	440	445
[1279]	<210> 46		
[1280]	<211> 107		
[1281]	<212> PRT		
[1282]	<213> 小家鼠		
[1283]	<400> 46		
[1284]	Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly		
[1285]	1	5	10
[1286]	Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser		

[1287]	20	25	30
[1288]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile		
[1289]	35	40	45
[1290]	Tyr Tyr Thr Thr Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[1291]	50	55	60
[1292]	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Asp Ser		
[1293]	65	70	75
[1294]	Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro		
[1295]	85	90	95
[1296]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1297]	100	105	
[1298]	<210> 47		
[1299]	<211> 8		
[1300]	<212> PRT		
[1301]	<213> 小家鼠		
[1302]	<400> 47		
[1303]	Tyr Tyr Thr Thr Gln Leu Ala Glu		
[1304]	1	5	
[1305]	<210> 48		
[1306]	<211> 321		
[1307]	<212> DNA		
[1308]	<213> 小家鼠		
[1309]	<400> 48		
[1310]	gaaatccaga tgaccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cacaataacc 60		
[1311]	atcacttgcc aggcaactca agacattggt aagagtttaa actggtatca acaaaaacca 120		
[1312]	gggaaacccc cttcattcct gatctattat acaactcaac tggcagaagg ggtcccatca 180		
[1313]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggactct 240		
[1314]	gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttcctccgac gttcgggtgga 300		
[1315]	ggcaccaagc tggaaatcaa a 321		
[1316]	<210> 49		
[1317]	<211> 117		
[1318]	<212> PRT		
[1319]	<213> 小家鼠		
[1320]	<400> 49		
[1321]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala		
[1322]	1	5	10
[1323]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr		
[1324]	20	25	30
[1325]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		

[1326]	35	40	45
[1327]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
[1328]	50	55	60
[1329]	Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe		
[1330]	65	70	75
[1331]	Met Glu Leu Thr Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1332]	85	90	95
[1333]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
[1334]	100	105	110
[1335]	Leu Thr Val Ser Ser		
[1336]	115		
[1337]	<210> 50		
[1338]	<211> 17		
[1339]	<212> PRT		
[1340]	<213> 小家鼠		
[1341]	<400> 50		
[1342]	Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Asn Pro Asn Phe Lys		
[1343]	1	5	10
[1344]	Gly		
[1345]	<210> 51		
[1346]	<211> 351		
[1347]	<212> DNA		
[1348]	<213> 小家鼠		
[1349]	<400> 51		
[1350]	gaggttcagc tccagcagtc tgggactggt ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg	60	
[1351]	tcctgcaagg cttctggcta caccttttcc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg	120	
[1352]	cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatacctg gaaaaagtga tactagctac	180	
[1353]	aaccagaagt tccagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgccttc	240	
[1354]	atggagctca ccagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagtacctgg	300	
[1355]	accactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a	351	
[1356]	<210> 52		
[1357]	<211> 107		
[1358]	<212> PRT		
[1359]	<213> 小家鼠		
[1360]	<400> 52		
[1361]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly		
[1362]	1	5	10
[1363]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr		
[1364]	20	25	30

[1365]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
[1366]	35 40 45
[1367]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1368]	50 55 60
[1369]	Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
[1370]	65 70 75 80
[1371]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
[1372]	85 90 95
[1373]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Phe Lys
[1374]	100 105
[1375]	<210> 53
[1376]	<211> 11
[1377]	<212> PRT
[1378]	<213> 小家鼠
[1379]	<400> 53
[1380]	Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[1381]	1 5 10
[1382]	<210> 54
[1383]	<211> 7
[1384]	<212> PRT
[1385]	<213> 小家鼠
[1386]	<400> 54
[1387]	Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[1388]	1 5
[1389]	<210> 55
[1390]	<211> 9
[1391]	<212> PRT
[1392]	<213> 小家鼠
[1393]	<400> 55
[1394]	Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
[1395]	1 5
[1396]	<210> 56
[1397]	<211> 321
[1398]	<212> DNA
[1399]	<213> 小家鼠
[1400]	<400> 56
[1401]	gatatccaga tgacacaaac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
[1402]	atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
[1403]	gatggaacta ttaaactcct gatctattac acatcaagat tacattcagg agtcccatca 180

[1404] aggttcagtg gcagtgggtc tggatcagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
 [1405] gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcggtgga 300
 [1406] ggcaccaagc tggaattcaa a 321
 [1407] <210> 57
 [1408] <211> 214
 [1409] <212> PRT
 [1410] <213> 小家鼠
 [1411] <400> 57
 [1412] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1413] 1 5 10 15
 [1414] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 [1415] 20 25 30
 [1416] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Ile Lys Leu Leu Ile
 [1417] 35 40 45
 [1418] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1419] 50 55 60
 [1420] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1421] 65 70 75 80
 [1422] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 [1423] 85 90 95
 [1424] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [1425] 100 105 110
 [1426] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [1427] 115 120 125
 [1428] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [1429] 130 135 140
 [1430] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [1431] 145 150 155 160
 [1432] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [1433] 165 170 175
 [1434] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [1435] 180 185 190
 [1436] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [1437] 195 200 205
 [1438] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [1439] 210
 [1440] <210> 58
 [1441] <211> 107
 [1442] <212> PRT

[1443]	<213> 人工序列															
[1444]	<220>															
[1445]	<223> 合成的															
[1446]	<400> 58															
[1447]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1448]	1				5					10					15	
[1449]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[1450]				20					25					30		
[1451]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr	Ile	Lys	Leu	Leu	Ile
[1452]				35					40				45			
[1453]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[1454]		50					55					60				
[1455]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[1456]	65					70				75					80	
[1457]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Trp
[1458]					85				90					95		
[1459]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
[1460]				100					105							
[1461]	<210> 59															
[1462]	<211> 107															
[1463]	<212> PRT															
[1464]	<213> 人工序列															
[1465]	<220>															
[1466]	<223> 合成的															
[1467]	<400> 59															
[1468]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1469]	1				5					10					15	
[1470]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[1471]				20					25					30		
[1472]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1473]				35					40				45			
[1474]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[1475]		50					55					60				
[1476]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[1477]	65					70				75					80	
[1478]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asn	Thr	Leu	Pro	Trp
[1479]					85				90					95		
[1480]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
[1481]				100					105							

[1482]	<210> 60															
[1483]	<211> 107															
[1484]	<212> PRT															
[1485]	<213> 人工序列															
[1486]	<220>															
[1487]	<223> 合成的															
[1488]	<400> 60															
[1489]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1490]	1				5					10					15	
[1491]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[1492]				20					25					30		
[1493]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1494]			35					40					45			
[1495]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[1496]		50					55					60				
[1497]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[1498]	65					70					75					80
[1499]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Gln	Thr	Leu	Pro	Trp
[1500]					85					90					95	
[1501]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys					
[1502]				100					105							
[1503]	<210> 61															
[1504]	<211> 107															
[1505]	<212> PRT															
[1506]	<213> 人工序列															
[1507]	<220>															
[1508]	<223> 合成的															
[1509]	<400> 61															
[1510]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1511]	1				5					10					15	
[1512]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[1513]				20					25					30		
[1514]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1515]			35					40					45			
[1516]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[1517]		50					55					60				
[1518]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[1519]	65					70					75					80
[1520]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Ser	Thr	Leu	Pro	Trp

[1521]		85		90		95
[1522]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys					
[1523]		100		105		
[1524]	<210> 62					
[1525]	<211> 214					
[1526]	<212> PRT					
[1527]	<213> 人工序列					
[1528]	<220>					
[1529]	<223> 合成的					
[1530]	<400> 62					
[1531]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[1532]	1	5		10		15
[1533]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr					
[1534]		20		25		30
[1535]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					
[1536]		35		40		45
[1537]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[1538]		50		55		60
[1539]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
[1540]	65	70		75		80
[1541]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp					
[1542]		85		90		95
[1543]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
[1544]		100		105		110
[1545]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					
[1546]		115		120		125
[1547]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala					
[1548]		130		135		140
[1549]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln					
[1550]	145	150		155		160
[1551]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser					
[1552]		165		170		175
[1553]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
[1554]		180		185		190
[1555]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					
[1556]		195		200		205
[1557]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
[1558]		210				
[1559]	<210> 63					

[1560]	<211>	214
[1561]	<212>	PRT
[1562]	<213>	人工序列
[1563]	<220>	
[1564]	<223>	合成的
[1565]	<400>	63
[1566]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1567]	1 5 10 15	
[1568]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr	
[1569]	20 25 30	
[1570]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1571]	35 40 45	
[1572]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1573]	50 55 60	
[1574]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1575]	65 70 75 80	
[1576]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp	
[1577]	85 90 95	
[1578]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[1579]	100 105 110	
[1580]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[1581]	115 120 125	
[1582]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[1583]	130 135 140	
[1584]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[1585]	145 150 155 160	
[1586]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[1587]	165 170 175	
[1588]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[1589]	180 185 190	
[1590]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[1591]	195 200 205	
[1592]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[1593]	210	
[1594]	<210>	64
[1595]	<211>	214
[1596]	<212>	PRT
[1597]	<213>	人工序列
[1598]	<220>	

[1599]	<223> 合成的															
[1600]	<400> 64															
[1601]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1602]	1				5					10					15	
[1603]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[1604]				20					25					30		
[1605]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1606]			35					40					45			
[1607]	Tyr	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[1608]		50					55					60				
[1609]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[1610]	65					70					75				80	
[1611]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Ser	Thr	Leu	Pro	Trp
[1612]					85					90				95		
[1613]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[1614]				100					105					110		
[1615]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[1616]			115					120					125			
[1617]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[1618]		130					135					140				
[1619]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[1620]	145					150					155				160	
[1621]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[1622]				165					170					175		
[1623]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[1624]			180						185					190		
[1625]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[1626]			195					200					205			
[1627]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[1628]		210														
[1629]	<210> 65															
[1630]	<211> 116															
[1631]	<212> PRT															
[1632]	<213> 小家鼠															
[1633]	<400> 65															
[1634]	Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
[1635]	1				5					10					15	
[1636]	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[1637]				20					25					30		

[1638]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[1639]	35 40 45
[1640]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[1641]	50 55 60
[1642]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Leu Ser Thr Ala Tyr
[1643]	65 70 75 80
[1644]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1645]	85 90 95
[1646]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[1647]	100 105 110
[1648]	Thr Val Ser Ser
[1649]	115
[1650]	<210> 66
[1651]	<211> 5
[1652]	<212> PRT
[1653]	<213> 小家鼠
[1654]	<400> 66
[1655]	Asp Tyr Tyr Met Asn
[1656]	1 5
[1657]	<210> 67
[1658]	<211> 17
[1659]	<212> PRT
[1660]	<213> 小家鼠
[1661]	<400> 67
[1662]	Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[1663]	1 5 10 15
[1664]	Gly
[1665]	<210> 68
[1666]	<211> 7
[1667]	<212> PRT
[1668]	<213> 小家鼠
[1669]	<400> 68
[1670]	Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe
[1671]	1 5
[1672]	<210> 69
[1673]	<211> 348
[1674]	<212> DNA
[1675]	<213> 小家鼠
[1676]	<400> 69

[1677] gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
 [1678] tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaggcagagt 120
 [1679] catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta gcaatgggtg tactaactac 180
 [1680] aaccagaaat tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cacagcctac 240
 [1681] atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacgacat 300
 [1682] aactacgcag acttctgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348
 [1683] <210> 70
 [1684] <211> 116
 [1685] <212> PRT
 [1686] <213> 人工序列
 [1687] <220>
 [1688] <223> 合成的
 [1689] <400> 70
 [1690] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1691] 1 5 10 15
 [1692] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [1693] 20 25 30
 [1694] Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [1695] 35 40 45
 [1696] Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [1697] 50 55 60
 [1698] Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [1699] 65 70 75 80
 [1700] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1701] 85 90 95
 [1702] Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 [1703] 100 105 110
 [1704] Thr Val Ser Ser
 [1705] 115
 [1706] <210> 71
 [1707] <211> 116
 [1708] <212> PRT
 [1709] <213> 人工序列
 [1710] <220>
 [1711] <223> 合成的
 [1712] <400> 71
 [1713] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [1714] 1 5 10 15
 [1715] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

[1716]		20		25		30													
[1717]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[1718]			35					40					45						
[1719]	Gly	Arg	Val	Asn	Pro	Ala	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe			
[1720]		50					55					60							
[1721]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[1722]	65					70				75						80			
[1723]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[1724]				85				90					95						
[1725]	Ala	Arg	Arg	His	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val			
[1726]				100				105					110						
[1727]	Thr	Val	Ser	Ser															
[1728]			115																
[1729]	<210>	72																	
[1730]	<211>	116																	
[1731]	<212>	PRT																	
[1732]	<213>	人工序列																	
[1733]	<220>																		
[1734]	<223>	合成的																	
[1735]	<400>	72																	
[1736]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[1737]	1			5				10					15						
[1738]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr			
[1739]			20					25					30						
[1740]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[1741]			35					40					45						
[1742]	Gly	Arg	Val	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe			
[1743]		50					55					60							
[1744]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[1745]	65					70				75						80			
[1746]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[1747]				85				90					95						
[1748]	Ala	Arg	Arg	His	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val			
[1749]				100				105					110						
[1750]	Thr	Val	Ser	Ser															
[1751]			115																
[1752]	<210>	73																	
[1753]	<211>	116																	
[1754]	<212>	PRT																	

[1755]	<213> 人工序列															
[1756]	<220>															
[1757]	<223> 合成的															
[1758]	<400> 73															
[1759]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[1760]	1				5					10					15	
[1761]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[1762]				20					25					30		
[1763]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1764]			35					40					45			
[1765]	Gly	Arg	Val	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1766]		50					55				60					
[1767]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1768]	65					70				75					80	
[1769]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1770]				85					90					95		
[1771]	Ala	Arg	Arg	His	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
[1772]				100				105						110		
[1773]	Thr	Val	Ser	Ser												
[1774]				115												
[1775]	<210> 74															
[1776]	<211> 116															
[1777]	<212> PRT															
[1778]	<213> 人工序列															
[1779]	<220>															
[1780]	<223> 合成的															
[1781]	<400> 74															
[1782]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[1783]	1				5					10					15	
[1784]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[1785]				20					25					30		
[1786]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1787]			35					40					45			
[1788]	Gly	Arg	Val	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1789]		50					55				60					
[1790]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1791]	65					70				75					80	
[1792]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1793]				85					90					95		

[1794]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
[1795]	100 105 110
[1796]	Thr Val Ser Ser
[1797]	115
[1798]	<210> 75
[1799]	<211> 446
[1800]	<212> PRT
[1801]	<213> 人工序列
[1802]	<220>
[1803]	<223> 合成的
[1804]	<400> 75
[1805]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1806]	1 5 10 15
[1807]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[1808]	20 25 30
[1809]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1810]	35 40 45
[1811]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[1812]	50 55 60
[1813]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1814]	65 70 75 80
[1815]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1816]	85 90 95
[1817]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
[1818]	100 105 110
[1819]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[1820]	115 120 125
[1821]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[1822]	130 135 140
[1823]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[1824]	145 150 155 160
[1825]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[1826]	165 170 175
[1827]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[1828]	180 185 190
[1829]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[1830]	195 200 205
[1831]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[1832]	210 215 220

[1833]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[1834]	225	230	235 240
[1835]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[1836]		245	250 255
[1837]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[1838]		260	265 270
[1839]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[1840]		275	280 285
[1841]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[1842]		290	295 300
[1843]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[1844]	305	310	315 320
[1845]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[1846]		325	330 335
[1847]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[1848]		340	345 350
[1849]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[1850]		355	360 365
[1851]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[1852]		370	375 380
[1853]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[1854]	385	390	395 400
[1855]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[1856]		405	410 415
[1857]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[1858]		420	425 430
[1859]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1860]		435	440 445
[1861]	<210> 76		
[1862]	<211> 446		
[1863]	<212> PRT		
[1864]	<213> 人工序列		
[1865]	<220>		
[1866]	<223> 合成的		
[1867]	<400> 76		
[1868]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[1869]	1	5	10 15
[1870]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[1871]		20	25 30

[1872]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[1873]			35					40					45			
[1874]	Gly	Arg	Val	Asn	Pro	Ala	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[1875]			50				55					60				
[1876]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1877]	65					70					75				80	
[1878]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1879]					85					90					95	
[1880]	Ala	Arg	Arg	His	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
[1881]				100					105					110		
[1882]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[1883]			115					120					125			
[1884]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[1885]		130					135					140				
[1886]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[1887]	145					150					155				160	
[1888]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[1889]				165					170					175		
[1890]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[1891]			180					185					190			
[1892]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[1893]			195				200					205				
[1894]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[1895]		210					215				220					
[1896]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[1897]	225				230					235				240		
[1898]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[1899]			245					250				255				
[1900]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[1901]			260					265				270				
[1902]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[1903]			275					280				285				
[1904]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[1905]		290					295				300					
[1906]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[1907]	305				310					315				320		
[1908]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[1909]				325				330				335				
[1910]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro

[1950]	145	150	155	160
[1951]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[1952]		165	170	175
[1953]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[1954]		180	185	190
[1955]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
[1956]		195	200	205
[1957]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
[1958]		210	215	220
[1959]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
[1960]	225	230	235	240
[1961]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[1962]		245	250	255
[1963]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
[1964]		260	265	270
[1965]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[1966]		275	280	285
[1967]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[1968]		290	295	300
[1969]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[1970]	305	310	315	320
[1971]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
[1972]		325	330	335
[1973]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[1974]		340	345	350
[1975]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
[1976]		355	360	365
[1977]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
[1978]		370	375	380
[1979]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
[1980]	385	390	395	400
[1981]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[1982]		405	410	415
[1983]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[1984]		420	425	430
[1985]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[1986]		435	440	445
[1987]	<210> 78			
[1988]	<211> 446			

[1989]	<212>	PRT
[1990]	<213>	人工序列
[1991]	<220>	
[1992]	<223>	合成的
[1993]	<400>	78
[1994]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1995]	1	5 10 15
[1996]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[1997]	20	25 30
[1998]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[1999]	35	40 45
[2000]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2001]	50	55 60
[2002]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr	
[2003]	65	70 75 80
[2004]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2005]	85	90 95
[2006]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val	
[2007]	100	105 110
[2008]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
[2009]	115	120 125
[2010]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	
[2011]	130	135 140
[2012]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
[2013]	145	150 155 160
[2014]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	
[2015]	165	170 175
[2016]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu	
[2017]	180	185 190
[2018]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr	
[2019]	195	200 205
[2020]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr	
[2021]	210	215 220
[2022]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe	
[2023]	225	230 235 240
[2024]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro	
[2025]	245	250 255
[2026]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val	
[2027]	260	265 270

[2028]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[2029]			275					280					285			
[2030]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[2031]			290					295					300			
[2032]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[2033]	305					310					315				320	
[2034]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[2035]					325					330					335	
[2036]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[2037]				340					345					350		
[2038]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
[2039]			355					360					365			
[2040]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[2041]		370					375					380				
[2042]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[2043]	385					390					395				400	
[2044]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[2045]				405						410					415	
[2046]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
[2047]				420						425				430		
[2048]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
[2049]			435					440					445			
[2050]	<210> 79															
[2051]	<211> 446															
[2052]	<212> PRT															
[2053]	<213> 人工序列															
[2054]	<220>															
[2055]	<223> 合成的															
[2056]	<400> 79															
[2057]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[2058]	1				5					10					15	
[2059]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[2060]				20					25					30		
[2061]	Tyr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2062]			35					40					45			
[2063]	Gly	Arg	Val	Asn	Pro	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[2064]		50					55					60				
[2065]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2066]	65					70					75				80	

[2067]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2068]					85					90					95	
[2069]	Ala	Arg	Arg	His	Asn	Tyr	Ala	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
[2070]				100					105					110		
[2071]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[2072]			115					120					125			
[2073]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[2074]		130					135					140				
[2075]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[2076]	145					150					155					160
[2077]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[2078]				165					170						175	
[2079]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[2080]			180						185				190			
[2081]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[2082]		195						200					205			
[2083]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[2084]		210					215					220				
[2085]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[2086]	225					230					235					240
[2087]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[2088]				245					250						255	
[2089]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[2090]			260						265					270		
[2091]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[2092]		275						280					285			
[2093]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[2094]		290					295					300				
[2095]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[2096]	305					310					315					320
[2097]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[2098]				325					330						335	
[2099]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[2100]			340						345					350		
[2101]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
[2102]			355						360					365		
[2103]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[2104]		370						375				380				
[2105]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp

[2106]	385	390	395	400
[2107]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[2108]	405	410	415	
[2109]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[2110]	420	425	430	
[2111]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[2112]	435	440	445	
[2113]	<210> 80			
[2114]	<211> 446			
[2115]	<212> PRT			
[2116]	<213> 人工序列			
[2117]	<220>			
[2118]	<223> 合成的			
[2119]	<400> 80			
[2120]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[2121]	1	5	10	15
[2122]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
[2123]	20	25	30	
[2124]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[2125]	35	40	45	
[2126]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[2127]	50	55	60	
[2128]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[2129]	65	70	75	80
[2130]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2131]	85	90	95	
[2132]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val			
[2133]	100	105	110	
[2134]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
[2135]	115	120	125	
[2136]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
[2137]	130	135	140	
[2138]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
[2139]	145	150	155	160
[2140]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[2141]	165	170	175	
[2142]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[2143]	180	185	190	
[2144]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			

[2145]	195	200	205
[2146]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[2147]	210	215	220
[2148]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe		
[2149]	225	230	235
[2150]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[2151]	245	250	255
[2152]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[2153]	260	265	270
[2154]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[2155]	275	280	285
[2156]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[2157]	290	295	300
[2158]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[2159]	305	310	315
[2160]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser		
[2161]	325	330	335
[2162]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[2163]	340	345	350
[2164]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[2165]	355	360	365
[2166]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[2167]	370	375	380
[2168]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[2169]	385	390	395
[2170]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[2171]	405	410	415
[2172]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[2173]	420	425	430
[2174]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2175]	435	440	445
[2176]	<210> 81		
[2177]	<211> 446		
[2178]	<212> PRT		
[2179]	<213> 人工序列		
[2180]	<220>		
[2181]	<223> 合成的		
[2182]	<400> 81		
[2183]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

[2184]	1	5	10	15
[2185]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
[2186]	20	25	30	
[2187]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[2188]	35	40	45	
[2189]	Gly Arg Val Asn Pro Ala Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[2190]	50	55	60	
[2191]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[2192]	65	70	75	80
[2193]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2194]	85	90	95	
[2195]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val			
[2196]	100	105	110	
[2197]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
[2198]	115	120	125	
[2199]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
[2200]	130	135	140	
[2201]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
[2202]	145	150	155	160
[2203]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[2204]	165	170	175	
[2205]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[2206]	180	185	190	
[2207]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
[2208]	195	200	205	
[2209]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
[2210]	210	215	220	
[2211]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe			
[2212]	225	230	235	240
[2213]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[2214]	245	250	255	
[2215]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
[2216]	260	265	270	
[2217]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[2218]	275	280	285	
[2219]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[2220]	290	295	300	
[2221]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[2222]	305	310	315	320

[2223]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
[2224]	325 330 335
[2225]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[2226]	340 345 350
[2227]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[2228]	355 360 365
[2229]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[2230]	370 375 380
[2231]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[2232]	385 390 395 400
[2233]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[2234]	405 410 415
[2235]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[2236]	420 425 430
[2237]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2238]	435 440 445
[2239]	<210> 82
[2240]	<211> 446
[2241]	<212> PRT
[2242]	<213> 人工序列
[2243]	<220>
[2244]	<223> 合成的
[2245]	<400> 82
[2246]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2247]	1 5 10 15
[2248]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[2249]	20 25 30
[2250]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2251]	35 40 45
[2252]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[2253]	50 55 60
[2254]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2255]	65 70 75 80
[2256]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2257]	85 90 95
[2258]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
[2259]	100 105 110
[2260]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[2261]	115 120 125

[2262]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[2263]	130 135 140
[2264]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[2265]	145 150 155 160
[2266]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[2267]	165 170 175
[2268]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[2269]	180 185 190
[2270]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[2271]	195 200 205
[2272]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[2273]	210 215 220
[2274]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
[2275]	225 230 235 240
[2276]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[2277]	245 250 255
[2278]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[2279]	260 265 270
[2280]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[2281]	275 280 285
[2282]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[2283]	290 295 300
[2284]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[2285]	305 310 315 320
[2286]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
[2287]	325 330 335
[2288]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[2289]	340 345 350
[2290]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[2291]	355 360 365
[2292]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[2293]	370 375 380
[2294]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[2295]	385 390 395 400
[2296]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[2297]	405 410 415
[2298]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[2299]	420 425 430
[2300]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[2301]	435	440	445
[2302]	<210> 83		
[2303]	<211> 446		
[2304]	<212> PRT		
[2305]	<213> 人工序列		
[2306]	<220>		
[2307]	<223> 合成的		
[2308]	<400> 83		
[2309]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2310]	1 5 10 15		
[2311]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		
[2312]	20 25 30		
[2313]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[2314]	35 40 45		
[2315]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[2316]	50 55 60		
[2317]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		
[2318]	65 70 75 80		
[2319]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2320]	85 90 95		
[2321]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val		
[2322]	100 105 110		
[2323]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[2324]	115 120 125		
[2325]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[2326]	130 135 140		
[2327]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[2328]	145 150 155 160		
[2329]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[2330]	165 170 175		
[2331]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[2332]	180 185 190		
[2333]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[2334]	195 200 205		
[2335]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[2336]	210 215 220		
[2337]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe		
[2338]	225 230 235 240		
[2339]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		

[2340]		245		250		255
[2341]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val					
[2342]		260		265		270
[2343]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr					
[2344]		275		280		285
[2345]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val					
[2346]		290		295		300
[2347]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys					
[2348]	305		310		315	320
[2349]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser					
[2350]		325		330		335
[2351]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro					
[2352]		340		345		350
[2353]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val					
[2354]		355		360		365
[2355]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly					
[2356]		370		375		380
[2357]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp					
[2358]	385		390		395	400
[2359]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp					
[2360]		405		410		415
[2361]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His					
[2362]		420		425		430
[2363]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[2364]		435		440		445
[2365]	<210> 84					
[2366]	<211> 446					
[2367]	<212> PRT					
[2368]	<213> 人工序列					
[2369]	<220>					
[2370]	<223> 合成的					
[2371]	<400> 84					
[2372]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
[2373]	1	5		10		15
[2374]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr					
[2375]		20		25		30
[2376]	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
[2377]		35		40		45
[2378]	Gly Arg Val Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe					

[2379]	50	55	60
[2380]	Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		
[2381]	65	70	75
[2382]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2383]	85	90	95
[2384]	Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val		
[2385]	100	105	110
[2386]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[2387]	115	120	125
[2388]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[2389]	130	135	140
[2390]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[2391]	145	150	155
[2392]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[2393]	165	170	175
[2394]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[2395]	180	185	190
[2396]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[2397]	195	200	205
[2398]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[2399]	210	215	220
[2400]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe		
[2401]	225	230	235
[2402]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[2403]	245	250	255
[2404]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[2405]	260	265	270
[2406]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[2407]	275	280	285
[2408]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[2409]	290	295	300
[2410]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[2411]	305	310	315
[2412]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser		
[2413]	325	330	335
[2414]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[2415]	340	345	350
[2416]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[2417]	355	360	365

[2418]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[2419]	370 375 380
[2420]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[2421]	385 390 395 400
[2422]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[2423]	405 410 415
[2424]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[2425]	420 425 430
[2426]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2427]	435 440 445
[2428]	<210> 85
[2429]	<211> 107
[2430]	<212> PRT
[2431]	<213> 小家鼠
[2432]	<400> 85
[2433]	Glu Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
[2434]	1 5 10 15
[2435]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ala
[2436]	20 25 30
[2437]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[2438]	35 40 45
[2439]	Ser Ser Ala Ser Tyr Gln Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[2440]	50 55 60
[2441]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
[2442]	65 70 75 80
[2443]	Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Leu
[2444]	85 90 95
[2445]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
[2446]	100 105
[2447]	<210> 86
[2448]	<211> 7
[2449]	<212> PRT
[2450]	<213> 小家鼠
[2451]	<400> 86
[2452]	Ser Ala Ser Tyr Gln Tyr Thr
[2453]	1 5
[2454]	<210> 87
[2455]	<211> 9
[2456]	<212> PRT

[2457] <213> 小家鼠
 [2458] <400> 87
 [2459] His Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
 [2460] 1 5
 [2461] <210> 88
 [2462] <211> 321
 [2463] <212> DNA
 [2464] <213> 小家鼠
 [2465] <400> 88
 [2466] gaaactgtga tgaccagtc tcacaaaatc atgtccactt cagtaggaga cagggtcacc 60
 [2467] atcacctgca aggccagtc g gatgtgaga actgctgtgg cctggtatca acagaaacca 120
 [2468] ggacaatctc ctaaattact aatttctctg gcacacctacc aatacactgg agtccctgat 180
 [2469] cgcttctactg gcagtggatc tgggacggat ttcaactttca ccatcagcag tttgcaggct 240
 [2470] gaagacctgg cagtttatta ctgtcatcag tattataata ctccgctcac gttcgggtgct 300
 [2471] gggaccaagc tggagctgag a 321
 [2472] <210> 89
 [2473] <211> 117
 [2474] <212> PRT
 [2475] <213> 小家鼠
 [2476] <400> 89
 [2477] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 [2478] 1 5 10 15
 [2479] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 [2480] 20 25 30
 [2481] Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [2482] 35 40 45
 [2483] Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 [2484] 50 55 60
 [2485] Glu Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Asp Ser Thr Ala Tyr
 [2486] 65 70 75 80
 [2487] Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2488] 85 90 95
 [2489] Thr Ser Ser Val Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 [2490] 100 105 110
 [2491] Val Thr Val Ser Ser
 [2492] 115
 [2493] <210> 90
 [2494] <211> 17
 [2495] <212> PRT

[2496]	<213>	小家鼠
[2497]	<400>	90
[2498]	Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Glu	
[2499]	1	5 10 15
[2500]	Gly	
[2501]	<210>	91
[2502]	<211>	8
[2503]	<212>	PRT
[2504]	<213>	小家鼠
[2505]	<400>	91
[2506]	Ser Val Arg Asn Ala Met Asp Tyr	
[2507]	1	5
[2508]	<210>	92
[2509]	<211>	351
[2510]	<212>	DNA
[2511]	<213>	小家鼠
[2512]	<400>	92
[2513]	gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60	
[2514]	tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120	
[2515]	cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaaaagtga tactacctac 180	
[2516]	aaccagaagt tcgagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgacag cacagcctac 240	
[2517]	atggatctca gtagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac atcttcggtt 300	
[2518]	cggaatgcta tggactactg ggttcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351	
[2519]	<210>	93
[2520]	<211>	112
[2521]	<212>	PRT
[2522]	<213>	小家鼠
[2523]	<400>	93
[2524]	Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly	
[2525]	1	5 10 15
[2526]	Gly Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser	
[2527]	20	25 30
[2528]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[2529]	35	40 45
[2530]	Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	
[2531]	50	55 60
[2532]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[2533]	65	70 75 80
[2534]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly	

[illegible]

[2574]	<400> 98
[2575]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[2576]	1 5 10 15
[2577]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Ser Tyr
[2578]	20 25 30
[2579]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2580]	35 40 45
[2581]	Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
[2582]	50 55 60
[2583]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[2584]	65 70 75 80
[2585]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2586]	85 90 95
[2587]	Ala Arg Arg Lys Thr Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
[2588]	100 105 110
[2589]	Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2590]	115
[2591]	<210> 99
[2592]	<211> 17
[2593]	<212> PRT
[2594]	<213> 小家鼠
[2595]	<400> 99
[2596]	Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[2597]	1 5 10 15
[2598]	Gly
[2599]	<210> 100
[2600]	<211> 10
[2601]	<212> PRT
[2602]	<213> 小家鼠
[2603]	<400> 100
[2604]	Arg Lys Thr Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val
[2605]	1 5 10
[2606]	<210> 101
[2607]	<211> 357
[2608]	<212> DNA
[2609]	<213> 小家鼠
[2610]	<400> 101
[2611]	caggtccagc tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60
[2612]	tcctgcaagg cttctggata caccttcatt agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

[2613] cctggacaag gccttgagtg gatcggagag attgatcctt ctgatagtta tacttactac 180
 [2614] aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 [2615] atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaggaaa 300
 [2616] acctgggact ggtacttcga tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ctcctca 357
 [2617] <210> 102
 [2618] <211> 106
 [2619] <212> PRT
 [2620] <213> 小家鼠
 [2621] <400> 102
 [2622] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 [2623] 1 5 10 15
 [2624] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 [2625] 20 25 30
 [2626] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 [2627] 35 40 45
 [2628] Ser Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 [2629] 50 55 60
 [2630] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 [2631] 65 70 75 80
 [2632] Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Thr
 [2633] 85 90 95
 [2634] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
 [2635] 100 105
 [2636] <210> 103
 [2637] <211> 11
 [2638] <212> PRT
 [2639] <213> 小家鼠
 [2640] <400> 103
 [2641] Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
 [2642] 1 5 10
 [2643] <210> 104
 [2644] <211> 7
 [2645] <212> PRT
 [2646] <213> 小家鼠
 [2647] <400> 104
 [2648] Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
 [2649] 1 5
 [2650] <210> 105
 [2651] <211> 8

[2652]	<212>	PRT
[2653]	<213>	小家鼠
[2654]	<400>	105
[2655]	Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Thr	
[2656]	1	5
[2657]	<210>	106
[2658]	<211>	318
[2659]	<212>	DNA
[2660]	<213>	小家鼠
[2661]	<400>	106
[2662]	gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcact	60
[2663]	atcacctgca aggccagtc g gatgtgagt actgctgtag cctggatatca acagaaacca	120
[2664]	ggacagtctc ctaaactact gatttctctg gcatectacc ggtacactgg agtccctgat	180
[2665]	cgcttctactg gcagtggatc tgggacggat ttcaatttca ccatcagcag tgtgcaggct	240
[2666]	gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa cattatagta ctccgacgtt cgggtggaggc	300
[2667]	accaagctgg aaatcaga	318
[2668]	<210>	107
[2669]	<211>	116
[2670]	<212>	PRT
[2671]	<213>	小家鼠
[2672]	<400>	107
[2673]	Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser	
[2674]	1	5 10 15
[2675]	Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp	
[2676]		20 25 30
[2677]	Met His Trp Val Lys Glu Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly	
[2678]		35 40 45
[2679]	Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe Lys	
[2680]		50 55 60
[2681]	Gly Arg Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr Met	
[2682]	65	70 75 80
[2683]	Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys Thr	
[2684]		85 90 95
[2685]	Cys Thr Thr Ala Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val	
[2686]		100 105 110
[2687]	Thr Val Ser Ser	
[2688]		115
[2689]	<210>	108
[2690]	<211>	17

140

[2730]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly		
[2731]		85	90
[2732]	Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		95
[2733]		100	105
[2734]	<210> 112		110
[2735]	<211> 16		
[2736]	<212> PRT		
[2737]	<213> 小家鼠		
[2738]	<400> 112		
[2739]	Thr Ser Ser Gln Ser Ile Val His Gly Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu		
[2740]	1	5	10
[2741]	<210> 113		15
[2742]	<211> 9		
[2743]	<212> PRT		
[2744]	<213> 小家鼠		
[2745]	<400> 113		
[2746]	Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr		
[2747]	1	5	
[2748]	<210> 114		
[2749]	<211> 336		
[2750]	<212> DNA		
[2751]	<213> 小家鼠		
[2752]	<400> 114		
[2753]	gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaggcctcc 60		
[2754]	atctcttgca catctagtca gagcattgta catggtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120		
[2755]	tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180		
[2756]	tctggggtcc cagacagggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240		
[2757]	agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300		
[2758]	tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336		
[2759]	<210> 115		
[2760]	<211> 123		
[2761]	<212> PRT		
[2762]	<213> 小家鼠		
[2763]	<400> 115		
[2764]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[2765]	1	5	10
[2766]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr		15
[2767]		20	25
[2768]	Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile		30

[2769]	35	40	45
[2770]	Gly Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe		
[2771]	50	55	60
[2772]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[2773]	65	70	75
[2774]	Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
[2775]	85	90	95
[2776]	Ala Arg Tyr Gly Leu Phe Tyr Gly Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp His		
[2777]	100	105	110
[2778]	Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
[2779]	115	120	
[2780]	<210> 116		
[2781]	<211> 5		
[2782]	<212> PRT		
[2783]	<213> 小家鼠		
[2784]	<400> 116		
[2785]	Ser Tyr Trp Met Asn		
[2786]	1	5	
[2787]	<210> 117		
[2788]	<211> 17		
[2789]	<212> PRT		
[2790]	<213> 小家鼠		
[2791]	<400> 117		
[2792]	Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys		
[2793]	1	5	10
[2794]	Ser		
[2795]	<210> 118		
[2796]	<211> 14		
[2797]	<212> PRT		
[2798]	<213> 小家鼠		
[2799]	<400> 118		
[2800]	Tyr Gly Leu Phe Tyr Gly Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp His		
[2801]	1	5	10
[2802]	<210> 119		
[2803]	<211> 355		
[2804]	<212> DNA		
[2805]	<213> 小家鼠		
[2806]	<400> 119		
[2807]	caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60		

[2808] tcctgcaagg cttctggcta ctctttcacc agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
 [2809] cctggacgag gcctcgagtg gattggaagg attcatcctt ctgatagtga aactcactac 180
 [2810] aatcaaaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 [2811] atccaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttttgtgc aagatacggg 300
 [2812] ctcttctatg gtaacgacgg atatgctatg gaccactggg gtcaaggaac ctcag 355
 [2813] <210> 120
 [2814] <211> 107
 [2815] <212> PRT
 [2816] <213> 小家鼠
 [2817] <400> 120
 [2818] Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [2819] 1 5 10 15
 [2820] Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Phe Tyr
 [2821] 20 25 30
 [2822] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 [2823] 35 40 45
 [2824] Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [2825] 50 55 60
 [2826] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
 [2827] 65 70 75 80
 [2828] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 [2829] 85 90 95
 [2830] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [2831] 100 105
 [2832] <210> 121
 [2833] <211> 11
 [2834] <212> PRT
 [2835] <213> 小家鼠
 [2836] <400> 121
 [2837] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Phe Tyr Leu Asn
 [2838] 1 5 10
 [2839] <210> 122
 [2840] <211> 321
 [2841] <212> DNA
 [2842] <213> 小家鼠
 [2843] <400> 122
 [2844] gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
 [2845] atcagttgca gggcaagtca ggacattagc ttttatTTaa actggtatca gcagaaacca 120
 [2846] gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

[2847] aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240
 [2848] gaagatatgt ccacttactt ttgccaacag ggtaatacac ttccgtggac gttcgggtgga 300
 [2849] ggcaccaagc tggaaatcaa a 321
 [2850] <210> 123
 [2851] <211> 116
 [2852] <212> PRT
 [2853] <213> 小家鼠
 [2854] <400> 123
 [2855] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 [2856] 1 5 10 15
 [2857] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [2858] 20 25 30
 [2859] Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 [2860] 35 40 45
 [2861] Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 [2862] 50 55 60
 [2863] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Leu Ser Ala Ala Tyr
 [2864] 65 70 75 80
 [2865] Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2866] 85 90 95
 [2867] Ala Arg Arg His Asn Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 [2868] 100 105 110
 [2869] Thr Val Ser Ser
 [2870] 115
 [2871] <210> 124
 [2872] <211> 17
 [2873] <212> PRT
 [2874] <213> 小家鼠
 [2875] <400> 124
 [2876] Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 [2877] 1 5 10 15
 [2878] Gly
 [2879] <210> 125
 [2880] <211> 7
 [2881] <212> PRT
 [2882] <213> 小家鼠
 [2883] <400> 125
 [2884] Arg His Asn Tyr Pro Asp Tyr
 [2885] 1 5

[2886]	<210> 126
[2887]	<211> 348
[2888]	<212> DNA
[2889]	<213> 小家鼠
[2890]	<400> 126
[2891]	gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60
[2892]	tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagt 120
[2893]	catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta gcaatggtgg tactagctac 180
[2894]	aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cgcagcctat 240
[2895]	atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaaggcat 300
[2896]	aactaccctg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348
[2897]	<210> 127
[2898]	<211> 320
[2899]	<212> DNA
[2900]	<213> 小家鼠
[2901]	<400> 127
[2902]	gaaatccaga tgaccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc 60
[2903]	atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagagtttaa actggtatca acaaaaacca 120
[2904]	gggaaacccc cttcattcct gatctattat acagctcaac tggcagaagg ggtcccgtca 180
[2905]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggagtct 240
[2906]	gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttctccgac gttcgggtgga 300
[2907]	ggcaccaagc tggaaatcaa 320
[2908]	<210> 128
[2909]	<211> 117
[2910]	<212> PRT
[2911]	<213> 小家鼠
[2912]	<400> 128
[2913]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
[2914]	1 5 10 15
[2915]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
[2916]	20 25 30
[2917]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[2918]	35 40 45
[2919]	Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Pro Asn Phe
[2920]	50 55 60
[2921]	Lys Gly Lys Ala Asn Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Thr Thr Ala Tyr
[2922]	65 70 75 80
[2923]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[2924]	85 90 95

[2925]	Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[2926]	100 105 110
[2927]	Leu Thr Val Ser Ser
[2928]	115
[2929]	<210> 129
[2930]	<211> 17
[2931]	<212> PRT
[2932]	<213> 小家鼠
[2933]	<400> 129
[2934]	Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Pro Asn Phe Lys
[2935]	1 5 10 15
[2936]	Gly
[2937]	<210> 130
[2938]	<211> 8
[2939]	<212> PRT
[2940]	<213> 小家鼠
[2941]	<400> 130
[2942]	Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr
[2943]	1 5
[2944]	<210> 131
[2945]	<211> 351
[2946]	<212> DNA
[2947]	<213> 小家鼠
[2948]	<400> 131
[2949]	gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60
[2950]	tcctgcaagg cttctggcta cccctttacc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
[2951]	cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactaggtac 180
[2952]	aacccgaatt tcaagggcaa ggccaacctg actgcagtca catctgccac cactgcctac 240
[2953]	atggagctca gcagcctgac aaatgaggaa tctgcggtct attactgtac aagtacctgg 300
[2954]	accactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351