I640536

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I640536 B

(45)公告日： 中華民國 107 (2018) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：106120564 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 06 月 20 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/24 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)* *C12N15/63 (2006.01)*

(30)優先權：

2016/06/20	美國	62/352,291
2016/07/15	美國	15/211,504
2016/08/09	英國	GB1613683.0
2016/09/07	英國	GB1615224.1
2016/09/09	英國	GB1615335.5
2016/11/17	美國	15/354,971
2016/12/01	英國	GB1620414.1
2016/12/20	英國	GB1621782.0
2017/02/13	英國	GB1702338.3
2017/02/13	英國	GB1702339.1
2017/02/24	英國	GB1703071.9
2017/04/06	美國	15/480,525

(71)申請人：克馬伯有限公司 (英國) KYMAB LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：坎佩貝爾，傑米 伊恩 CAMPBELL, JAMIE IAIN (GB)；珊蒂 妮可 SANDY, NIKOLE (US)；凡 克瑞恩克斯 卡珊德拉 VAN KRINKS, CASSANDRA (GB)；阿奇恩斯塔爾，史蒂芬 約翰 ARKINSTALL, STEPHEN JOHN (GB)；格曼史切奇 唯克爾 GERMASCHEWSKI, VOLKER (DE)；可畢 伊恩 KIRBY, IAN (GB)；寇馬克 米哈 KOSMAC, MIHA (SI)；格拉赫 湯瑪斯 GALLAGHER, THOMAS (GB)；狄恩提尼歐 西西里亞 DEANTONIO, CECILIA (IT)；吉爾斯，史蒂芬 道格拉斯 GILLIES, STEPHEN DOUGLAS (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

EP 2935329A1

NCBI Reference Sequence: NP_054862.1 programmed cell death 1 ligand 1 isoform a precursor [Homo sapiens] [online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_054862.1 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105 (8), 3011-3016 (2008)

Lin, David Yin-wei, et al. "The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors." Proceedings of the National Academy of Sciences105.8 (2008): 3011-3016.

審查人員：劉建宏

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：37 共 960 頁

TW I640536 B

(54)名稱

抗體

ANTIBODIES

(57)摘要

本發明係關於抗 PD-L1 抗體、含有一個具有針對 PD-L1 的專一性的域的雙專一性抗體、和關於包含與細胞介素(諸如 IL-2)融合的抗 PD-L1 抗體的免疫細胞介素。本發明亦提供包含該等抗體、雙專一性抗體和免疫細胞介素的治療方法、用途和醫藥組成物。

The present invention relates to anti-PD-L1 antibodies,bispecific antibodies containing one domain with specificity to PD-L1, and to immunocytokines comprising an anti-PD-L1 antibody fused to a cytokine, such as IL-2. The present invention also provides methods of treatment, uses and pharmaceutical compositions comprising the antibodies, bispecific antibodies and immunocytokines.

指定代表圖：

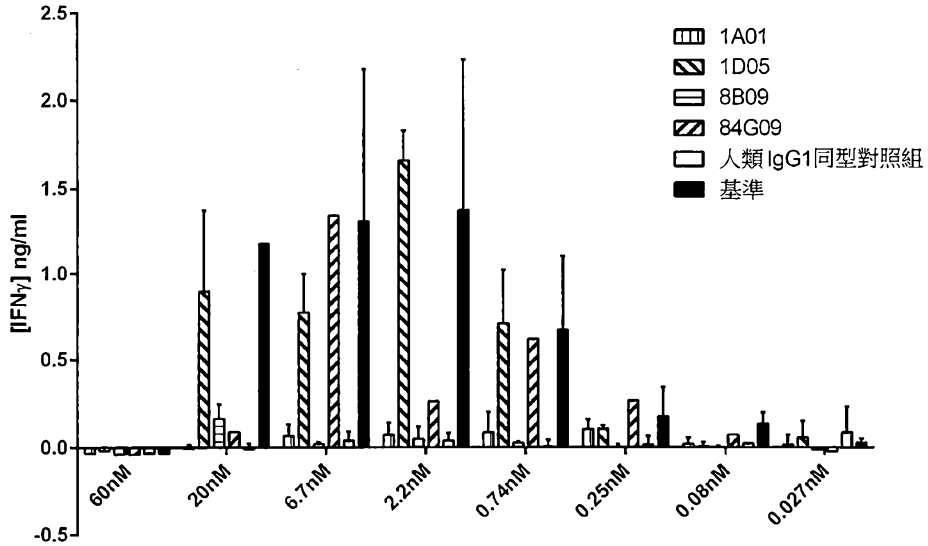

圖 1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

抗體

ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 描述抗體和使用該等抗體的方法。尤其，描述專一性地結合人類 PD-L1 抗原的抗體和其於治療多種疾病之用途。

【先前技術】

【0002】 免疫細胞介素（抗體-細胞介素融合蛋白質）於 1990 年代晚期首先在文獻中被報導且係由與諸如淋巴毒素（TNF-α）或介白素 2（IL-2）的細胞介素融合的完整抗體所組成。隨後於小鼠的 GD2 表現性腫瘤模型中之研究顯示 ch14.18 抗體和 ch14.18-IL2 免疫細胞介素兩者皆具有抗腫瘤活性但該免疫細胞介素相較於該抗體遠更有效，即使是在與自由 IL-2 組合時，（參見 Sabzevari H 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91:9626-30；Pancook JD、等人，Cancer Immunol. Immunother., 1996, 42:88-92；Becker JC、等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93:2702-7）。此外，以免疫細胞介素（但非其抗體加上 IL-2）治療的免疫勝任小鼠發展出依賴 $CD8^+$ T 細胞的適應性免疫反應，其預防隨後的腫瘤攻擊（Becker JC、等人，J. Exp. Med., 1996, 183:2361-6；Becker JC、等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93:7826-31）。因此，IL-2 往腫瘤微環境的靶向會誘導抗腫瘤疫苗功效，其在使用抗體（無

論是單獨或與自由細胞介素一起）時是不可能的。一種相關的經人類化免疫細胞介素（hu 14.18-IL2）於再發性非大體積（non-bulky）神經胚細胞瘤中作為單一療法達到了臨床概念驗證，於該治療中其在沒有其他治療選項的患者中誘導了可觀數目的完全反應（參見 Shusterman 等人，Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(33), 4969 – 4975）。一些出版品描述此分子活化若干免疫系統之組分（特別是 NK 細胞和 $CD8^+$ T 細胞）以殺死腫瘤細胞、和發展 T 細胞記憶以抵抗之後的腫瘤攻擊的能力（Yamane 等人 2009; Expert Opi, Investig. Drugs, 18(7): 991 – 1000；Neal 等人，2004, Clin. Cancer Res., 1010, 4839 – 4847）。

【0003】 由於基於 IL-2 的免疫細胞介素可具有顯著的副作用，近期的努力已聚焦於減少毒性同時維持效力。一個實例為 Selectikine（EMD 521873），其具有取代 IL-2 之位置 20 的蘇胺酸（對於 IL-2Rβ 之結合而言為關鍵的殘基）的天門冬胺酸（Gillies 等人，Clinical Cancer Research, 2011, 17(11), 3673 – 3685）。已顯示 Selectikine（其結合壞死的組織）具有良好的抗腫瘤活性（儘管相較於中度 IL-2R，其對高親和力 IL-2R 有選擇性）且在第 I 期研究中有良好的耐受性（Laurent 等人，Journal of Translational Medicine, 2013, 11(1), 5. http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-5）

【0004】 WO2012/178137（Gillies）和相關的期刊文章（Gilles, Protein Engineering, Design and Selection, 2013, 26(10), 561-569）描述與腫瘤靶向性抗體融合的輕鏈免疫細胞介素，和藉由在該細胞介素之 N 端部分導入截短（其減少透過 IL-2R$\beta\gamma$ 的訊息傳導）來調節 IL-2 活性。已顯示相較於野生型，專一性地靶向 IL-2R$\beta\gamma$ 的 IL-2 融合蛋白質具有增加的毒性（Vasquez-Lombardi 等人 Nat Comm, 2017, DOI: 10.1038/ncomms15373），支持

以下概念：減少 IL-2R$\beta\gamma$ 結合在副作用方面可能有益。

【0005】 適應性免疫反應涉及稱為 T 細胞和 B 細胞的兩種主要類型的淋巴球之活化、選擇、和殖株增殖。在遭遇抗原後，T 細胞增殖並分化成抗原專一性效應細胞，而 B 細胞增殖並分化成抗體分泌性細胞。T 細胞活化為多步驟過程，其需要若干在 T 細胞和抗原呈現細胞（APC）間的訊息傳導事件。為使 T 細胞活化發生，兩種類型的訊號必須被遞送至休眠 T 細胞。第一類係由抗原專一性 T 細胞受體（TcR）介導，且將專一性賦予免疫反應。第二種訊號（共刺激型訊號）調節反應之強度且係透過 T 細胞上的輔助受體遞送。

【0006】 原發的共刺激性訊號是在活化性 CD28 受體接觸其配體 B7-1 或 B7-2 後透過其遞送。相反地，相同的 B7-1 或 B7-2 配體接觸抑制性 CTLA-4 受體造成 T 細胞反應弱化。因此，CTLA-4 訊號拮抗由 CD28 介導的共刺激。在高抗原濃度下，CD28 共刺激超越 CTLA-4 抑制性功效。CD28 和 CTLA-4 表現之時間性調節維持在活化性和抑制性訊號間的平衡並確保有效的免疫反應之發展，同時避免發展出自體免疫。

【0007】 計畫性死亡-1（PD-1）為 50-55 kDa 第 I 型跨膜受體，其為 CD28 家族之成員。PD-1 涉及 T 細胞活化之調節且在 T 細胞、B 細胞、和骨髓細胞上表現。已鑑認兩種 PD-1 之配體（PD 配體 1（PD-L1）和配體 2（PD-L2））且其具有共刺激性特徵。

【0008】 計畫性細胞死亡 1 配體 1（PD-L1）（亦稱為分化群（CD274）或 B7 同源物 1（B7-H1））為 B7 家族之成員，其調節 PD-1 受體之活化或抑制。PD-L1 之開讀框編碼 290 個胺基酸的推定的第 1 型跨膜蛋白質，其包括

二個胞外 Ig 域（N 端類 V 域和類 Ig C 域）、疏水性跨膜域和 30 個胺基酸的細胞質尾巴。該 30 個胺基酸的胞內（細胞質）域不含明顯的訊息傳導模體，但確實具有潛在的蛋白質激酶 C 磷酸化位置。

【0009】 PD-L1 之完整胺基酸序列可在以下者中找到：NCBI 參考序列：NP_054862.1（Seq ID NO: 1），其提及許多期刊文章，包括（例如）Dong, H.、等人(1999), "PD-L1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion," Nat. Med. 5 (12), 1365-1369。PD-L1 基因在黑猩猩、恆河猴、狗、乳牛、小鼠、大鼠、雞、和斑馬魚中是保守的。PD-L1 之鼠類形式與 PD-L1 之人類形式有 69%胺基酸一致性，且亦共有保守性結構。

【0010】 在人類中，PD-L1 表現在一些免疫細胞類型（包括經活化和無反應性／經耗盡 T 細胞）上、在初始和經活化 B 細胞上、以及在骨髓樹突細胞（DC）、單核球和肥大細胞上。其亦在非免疫細胞上表現，該等非免疫細胞包括胰島、肝臟之庫弗細胞、血管內皮和選擇的上皮，例如氣道上皮和腎小管上皮，於該等位置其表現於發炎性發作期間被增強。亦發現 PD-L1 表現程度在一些腫瘤上增加，該等腫瘤包括（但不限於）乳癌（包括但不限於三重陰性乳癌和發炎性乳癌）、卵巢癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、肺癌，包括非小細胞肺癌、腎臟癌，包括腎細胞癌、胃癌、食道癌、膀胱、肝細胞癌、頭頸鱗狀細胞癌（SCCHN）和胰臟癌、黑色素瘤和葡萄膜黑色素瘤。

【0011】 咸相信 PD-1/PD-L1 訊息傳導藉由負向調節 T 細胞反應而在免疫系統內提供關鍵性非冗餘功能。此調節涉及胸腺中的 T 細胞發育、慢

性發炎反應之調節和周邊耐受性和免疫赦免（immune privilege）兩者之維持。似乎 PD-L1 之上調可使癌症得以逃過宿主免疫系統且（在許多癌症中）PD-L1 之表現與減少的存活及不佳的預後有關。能夠封阻 PD-1/PD-L1 途徑的治療性單株抗體可在患有癌症的患者中增強抗腫瘤免疫反應。已公開的臨床數據暗示在臨床反應與 PD-L1 之腫瘤膜表現間有關連（Brahmer 等人，Journal of Clinical Oncology, 2010、Topalian 等人，NEJM, 2012）且在臨床反應之缺乏與定位至膜的 PD-L1 蛋白質之缺乏間有更強的關連（Brahmer 等人，Journal of Clinical Oncology, 2010、Topalian 等人，NEJM, 2012）。因此，腫瘤或腫瘤浸潤性白血球中的 PD-L1 表現（Herbst RS、等人，“Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients”, Nature, 2014, Nov 27, 515(7528):563-7, doi: 10.1038/nature14011）是用於選擇免疫療法（例如使用抗 PD-L1 抗體的免疫療法）之患者的候選分子標記。基於 PD-L1 之表面表現的患者富集可顯著地增加使用靶向 PD-1/PD-L1 途徑的藥物之治療的臨床成功率。亦有證據證實持續的免疫反應（諸如腫瘤浸潤性 $CD8^+$ T 細胞）或細胞介素活化特徵之存在（諸如 IFNγ）。

【0012】 PD-L1 表現之其他證據和與疾病之關連會自為數眾多進行中的臨床試驗浮現。阿特珠單抗（Atezolizumab）為最先進的，且近期來自第 II 期試驗的數據顯示在轉移性泌尿上皮癌和 NSCLC 的治療功效，特別是在具有腫瘤微環境中之 $PD\text{-}L1^+$免疫細胞的患者（參見 Fehrenbacher 等人，2016, The Lancet, http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0；Rosenberg 等人，2016, The Lancet, http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4）。近期來自 1225 名患有 NSCLC 的患者之第 III 期試驗的結果顯示無論 PD-L1 之腫瘤表

現為何，相較於化學療法，使用阿特珠單抗的患者有改善之存活（Rittmeyer 等人，2017, The Lancet, 389(10066), 255－265）。

【發明內容】

抗體

【0013】 本文中揭露專一性地與 PD-L1 結合的抗體和其抗原結合片段。在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段專一性地與表面表現的 PD-L1 結合。

【0014】 於第一形態中，提供了抗體或其片段，其專一性地與由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$，其中 X_1、X_2 和 X_3 獨立地為任何胺基酸，且 X_4 存在或不存在，且若存在，則可為任何胺基酸。

【0015】 於第二形態中，提供了抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列。

【0016】 於第三形態中，提供了抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 1D05 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0017】 於第四形態中，提供了抗體或其片段，其與抗體 1D05 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0018】 於第五形態中，提供了雙專一性抗體或融合蛋白質，其包含

如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或其片段。

【0019】 於第六形態中，提供了如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段，其用於治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況。

【0020】 於第七形態中，提供了如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段之用途，其係用於製造供投予至人類以於該人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品。

【0021】 於第八形態中，提供了於人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況的方法，其包含將治療有效量的如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段投予至該人類，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況藉此被治療或預防。

【0022】 於第九形態中，提供了醫藥組成物，其包含如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的片段之抗體和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0023】 於第十形態中，提供了套組，其包含醫藥組成物，該醫藥組成物包含如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的片段之抗體和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0024】 於第十一形態中，提供了在患者中調節 PD-1/PD-L1 交互作用的方法，其包含將有效量的如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段投予至該患者。

【0025】 於第十二形態中，提供了在患者中抑制 PD-L1 活性的方法，其包含將有效量的如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段投予至該患者。

【0026】 於第十三形態中，提供了在動物（例如人類）中治療增生性疾病的方法，其包含將有效量的如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段投予至該患者。

【0027】 於第十四形態中，提供了在樣本中偵測 PD-L1 表現的方法，其包含使該樣本與如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段接觸。

【0028】 於第十五形態中，提供了一種方法，其包含將生物樣本與如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段接觸以與存在於該樣本中的 PD-L1 形成複合體並測量該生物樣本中的複合體之存在、不存在或水平。

【0029】 於第十六形態中，提供了在樣本中偵測 PD-L1 表現的方法，其包含使該樣本與如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段接觸。

【0030】 於第十七形態中，提供了一種方法，其包含將生物樣本與如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段接觸以與存在於該樣本中的 PD-L1 形成複合體並測量該生物樣本中的複合體之存在、不存在或水平。

【0031】 於第十八形態中，提供了用於鑑認 PD-L1 之結合伙伴的方法，該方法包含使用如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段免疫沈澱包含 PD-L1 的完整蛋白質複合體。

【0032】 於第十九形態中，提供了於與改變的 PD-L1 表現有關聯的人類個體中診斷疾病的方法，其包含以下步驟：使來自該人類個體的生物

樣本與如於其他形態、具體實例或概念中界定的抗體接觸以在該抗體與存在於該樣本中的 PD-L1 間形成複合體；和偵測該複合體之量。

【0033】 於第二十形態中，提供了核酸，其編碼如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段之 CDRH3。

【0034】 於第二十一形態中，提供了核酸，其編碼如於任何其他形態、具體實例或概念中界定的抗體或片段之 VH 域及／或 VL 域。

【0035】 於第二十二形態中，提供了載體，其包含根據任何其他形態、具體實例或概念的核酸；視情況其中該載體為 CHO 或 HEK293 載體。

【0036】 於第二十三形態中，提供了宿主，其包含根據任何其他形態、具體實例或概念的核酸或根據任何其他形態、具體實例或概念的載體。

免疫細胞介素

【0037】 於第一形態中，提供了免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與如

由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合；且

其中該免疫細胞介素包含 V_H 域，該 V_H 域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$，其中 X_1、X_2 和 X_3 獨立地為任何胺基酸，且 X_4 存在或不存在，且若存在，則可為任何胺基酸。

【0038】 於第二形態中，提供了免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列。

【0039】 於第三形態中，提供了免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H域和 V_L域包含在專一性地與 hPD-L1 結合的抗原結合位置中；且其中該 V_H域包含 12 至 20 個胺基酸的 CDRH3，且其係衍生自人類 V_H基因節段、人類 D 基因節段和人類 J_H基因節段之重組，其中該人類 J_H基因節段為 IGHJ5（例如 IGHJ5*02）。

【0040】 於第四形態中，提供了免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H域和 V_L域包含在專一性地與抗原決定基結合的抗原結合位置中，該抗原決定基與抗體 1D05 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0041】 於第五形態中，提供了免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在與抗體 1D05 競爭與 hPD-L1 的結合的抗原結合位置中。

【0042】 於第六形態中，提供了如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素，其係用於治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況。

【0043】 於第七形態中，提供了如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素之用途，其係用於製造供投予至人類以於該人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品。

【0044】 於第八形態中，提供了於人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況的方法，其包含將治療有效量的如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素投予至該人類，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況藉此被治療或預防。

【0045】 於第九形態中，提供了醫藥組成物，其包含如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素、和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0046】 於第十形態中，提供了套組，其包含醫藥組成物，該醫藥組

成物包含如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素、和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0047】 於第十一形態中，提供了核酸，其編碼如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素之重鏈及／或輕鏈。

【0048】 於第十二形態中，提供了載體，其包含編碼如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的免疫細胞介素之重鏈及／或輕鏈的核酸。

【0049】 於第十三形態中，提供了宿主，其包含根據任何其他形態、具體實例或方面的核酸或如於任何其他形態、具體實例或方面中界定的載體。

抗 ICOS 雙專一性抗體

【0050】 於第一形態中，提供了多重專一性抗體（例如雙專一性抗體或雙重結合性抗體），其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原（且視情況對 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原具有專一性）。

【0051】 於第二形態中，提供了組成物，其包含如於本文中描述的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑。

【0052】 於第三形態中，提供了如於本文中描述的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其用於治療或預防疾病或病況，該疾病或病況係選自神經性疾病、贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤；諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮

頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0053】 於第四形態中，提供了如於本文中描述的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體之用途，其係用於製造供投予至人類以於該人類中治療或預防疾病或病況之用的醫藥品，該疾病或病況係選自神經性疾病、贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0054】 於第五形態中，提供了於人類中治療或預防疾病或病況的方法，該疾病或病況係選自神經性疾病、贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組

織肉瘤），其包含將治療有效量的如於本文中描述的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體投予至該人類，其中該疾病或病況藉此被治療或預防。

【0055】 於第六形態中，提供了核酸，其編碼如於本文中描述的多重專一性抗體之重鏈及／或輕鏈。

【0056】 於第七形態中，提供了載體，其包含編碼如於本文中描述的多重專一性抗體之重鏈及／或輕鏈的核酸。

【圖式簡單說明】

【0057】 **圖 1**：所選抗體於樹突細胞－T 細胞混合淋巴球反應中的分析。以 GM-CSF 和 IL-4 培養單核球七日，之後加入同種異體的經純化 $CD3^+$ T 細胞並測定抗體力價。於第 5 日取上清液以用於 IFN γ 生產之分析。數據從一個實驗顯示。注意對於 84G09 而言，每個濃度有單一點，因為一個重複失敗

【0058】 **圖 2**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 PD-1 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的 1D05 和 84G09 之中和特性。代表三個獨立的實驗的數據

【0059】 **圖 3**：人類 PD-L1 CHO-S FACS 中和，其使用 PD-1 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的 1D05 和 84G09 之中和特性。代表三個獨立的實驗的數據

【0060】 **圖 4**：人類 PD-L1 CHO FACS 中和，其使用 CD80 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的 1D05 和 84G09 之中和特性。代表三個獨立的實驗的數據

【0061】 **圖 5**：先導抗體（lead antibody）與 PD-L1 但非 PD-L2 的結合。先導抗體與和盤結合的 PD-L1（圖 5a）但非 PD-L2（圖 5b）結合。使用抗 PD-L2 抗體作為對照組。數據係以於 615 nm 下的時間解析螢光單位表現。代表二個獨立的實驗的數據

【0062】 **圖 6**：先導抗體於樹突細胞-T 細胞混合淋巴球反應中誘導 IFNγ 生產。未成熟的樹突細胞在抗體之存在下與同種異體的 $CD4^+$ T 細胞共培養 5 日。藉由 ELISA 在上清液中測量 IFNγ。數據代表三個獨立的實驗。B1 係指基準抗體

【0063】 **圖 7**：先導抗體與在樹突細胞上天然表現的 PD-L1 結合。樹突細胞係使用 GM-CSF 和 IL-4 自單核球前驅細胞產生並以直接以 AlexaFluor647 標記的先導抗體(a)1D05 和(b)84G09、和同型對照組染色。所顯示的數據來自一個供血者，其代表四個供者

【0064】 **圖 8a**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 PD-1 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的 KM121 命中之中和特性。代表三個獨立的實驗的數據

【0065】 **圖 8b**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 PD-1 受體。與基準抗 PD-L1 抗體比較的 KM122 先導候選分子之中和特性。數據來自單一實驗

【0066】 **圖 8c**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 PD-1 受體。與基準抗 PD-L1 抗體比較的 KM122 先導候選分子 416E01 之中和特性。數據來自單一實驗

【0067】 **圖 9a**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 CD80 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的 KM121 命中之中和特性。代表三個獨立

的實驗的數據

【0068】 **圖 9b**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 CD80 受體。與基準抗 PD-L1 抗體比較的 KM122 先導候選分子之中和特性。數據來自單一實驗

【0069】 **圖 9c**：PD-L1 直接中和 ELISA，其使用 CD80 受體。與基準抗 PD-L1 抗體比較的 KM122 先導候選分子 416E01 之中和特性。數據來自單一實驗

【0070】 **圖 10**：如由 SPR 測量的雙專一性結合，其使用 PD-L1 作為第一抗原、和 TIGIT 作為第二抗原。A)雙專一性 1，B)雙專一性 2，C)雙專一性 3，D)雙專一性 4。對於各個雙專一性構築體之詳細構築資訊，參見表 6

【0071】 **圖 11**：如由 SPR 測量的雙專一性結合，其使用 TIGIT 作為第一抗原、和 PD-L1 作為第二抗原。A)雙專一性 1，B)雙專一性 2，C)雙專一性 3，D)雙專一性 4。對於各個雙專一性構築體之詳細構築資訊，參見表 6

【0072】 **圖 12(a)**：相較於等莫耳濃度的自由 IL-2，免疫細胞介素構築體於 IL-2Rαβγ表現性 TF-1 細胞誘導增殖的能力。所顯示的數據來自單一實驗，其代表三個實驗

【0073】 **圖 12(b)**：相較於等莫耳濃度的自由 IL-2，免疫細胞介素構築體於 IL-2Rβγ表現性 TF-1 細胞誘導增殖的能力。所顯示的數據來自單一實驗，其代表四個實驗

【0074】 **圖 13(a)**：1D05 抗體中和 PD-1 和 PD-L1 間的交互作用之能力不受 IL-2 與該抗體之融合影響，如於中和 ELISA 中測量的。所顯示的數

據來自單一實驗，其代表三個實驗

【0075】 **圖 13(b)**：1D05 抗體中和 CD80 和 PD-L1 間的交互作用之能力不受 IL-2 與該抗體之融合影響，如於中和 ELISA 中測量的。所顯示的數據來自單一實驗，其代表三個實驗

【0076】 **圖 14**：NOD/SCID 之平均群組和個別動物生長曲線：異種移植物活體內效力研究

【0077】 **圖 14(a)**：顯示組平均（n=8/9）腫瘤生長曲線，對於此圖，當一隻動物由於腫瘤大小而自研究移除時，將最後的讀數用於研究之剩下的部分。加陰影的區域顯示其中使用最後讀數的區域

【0078】 **圖 14(b)至(e)**：顯示各個群組之個別的動物腫瘤生長曲線。(b)單獨 A375 腫瘤；(c) A375 腫瘤，其以 6：1 的比例與 $CD4^+/8^+$ T 細胞共注射。對於組(d)和(e)，A375 腫瘤細胞係以 6：1 的比例與 $CD4^+/8^+$ T 細胞共注射；(d) 10 mg/kg 的同型對照組抗體及(e) 10 mg/kg 的抗 PD-L1 抗體 1D05。給藥係於腫瘤／T 細胞移植後 1 小時和於第 3、6、8 和 10 日，於上圖以虛線顯示

【0079】 **圖 15**：NOD/SCID 之卡本-麥爾（Kaplan-Meier）圖：異種移植物活體內效力研究顯示仍在研究中的動物之數目。此圖顯示當與單獨腫瘤細胞 A375 組（n=9）比較時，當 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞係與腫瘤細胞共注射（T 細胞／A375）（n=9）時於研究之時間的些微增加。當與和腫瘤細胞而無抗體共注射的 T 細胞比較時，以同型對照組治療（T 細胞／A375 – 同型（n=8））對於存活不具功效。當與同型對照組比較時，以 10 mg/kg 的抗 PD-L1 抗體 1D05 治療（T 細胞／A375 – 抗 PD-L1）（n=8））顯著地增加於研究之時間。

給藥係於 T 細胞／腫瘤細胞注射後 1 小時和於第 3、6、8 和 10 日，在圖上由虛線顯示

【0080】 圖 16：對以免疫細胞介素給藥起反應的淋巴球之擴增。於治療前（0）、和治療後 2、5 和 7 日取禁食血液樣本置入經 EDTA 處理的管子。藉由 Bayer Advia 120 測量細胞計數。結果係以淋巴球計數之改變倍數表現

【0081】 圖 17：對以免疫細胞介素給藥反應的標準血液參數之分析。於治療前和治療後 7 日取禁食血液樣本置入經 EDTA 處理的管子。使用 Bayer Advia 120 進行血紅素、血球比容、紅血球計數和血小板計數之分析。結果係以給藥後 7 日參數之百分比改變表現

【0082】 圖 18：以免疫細胞介素分子給藥的食蟹獼猴之血漿中的細胞介素水平。於治療前（PT）和給藥後 3 日（D3）獲得血漿樣本並藉由 MSD 分析以下者之水平 a) TNF-α；b) IL-8；c) IL-6；d) IFNγ；e) G-CSF 和 f) IL-2。當不包括長條時，細胞介素水平低於分析之定量極限。IL4、IL-5 和 IL-1β 在任何樣本中於任一時間點皆無法偵測且因此未被包括在圖中

【0083】 圖 19：以免疫細胞介素分子給藥的食蟹獼猴之血漿中的可溶性 CD25 之水平。於治療前（PT）和給藥後 3 日（D3）獲得血漿樣本並使用商業 ELISA 套組分析。*指示高於定量之極限（20,000 pg/mL）的水平

【0084】 圖 20：PBMC 子群之流式細胞測量術分析。在紅血球溶胞和固定前，針對以下者之標記染色全血：a) T 細胞和 b) B 細胞、NK 細胞、嗜中性球和單核球。數據係以給藥後 5 日的細胞數目之改變倍數表現。因為樣本無法使用，所以缺少 1D05 LC D9-7 ICK 之數據

【0085】 **圖 21**：免疫細胞介素之藥物動力學（PK）分析。自在 96 個小時的期間之多個時間點取得的血液樣本製備血清。在組 a)和 b)，將血清培養在經 PD-L1 塗覆的盤上且免疫細胞介素係以經生物素化的抗人類 Fc 偵測抗體、和經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪偵測。在組 c)和 d)，將血清培養在經 PD-L1 塗覆的盤上且免疫細胞介素係以經生物素化的抗人類 IL-2 抗體、和經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪偵測。結果以 ng/mL 表現

【0086】 **圖 22a**：單核球－T 細胞共培養分析中透過呈人類 IgG1 形式的抗 PD-L1 抗體的 IFNγ生產之誘導。各個數據點代表來自至少三個獨立的實驗之平均誘導倍數，±平均之標準差

【0087】 **圖 22b**：單核球－T 細胞共培養分析中透過呈人類 IgG4（PE）形式的抗 PD-L1 抗體的 IFNγ生產之誘導。各個數據點代表來自二個獨立的實驗之平均誘導倍數，±標準差

【0088】 **圖 23(a)**：鼠類 T 細胞融合瘤分析中 IL-2 之誘導。經人類 PD-L1 轉染的 LK35.2 細胞係以卵白蛋白胜肽裝載並在抗 PD-L1 抗體或對照組之存在下與 DO-11-10 T 細胞融合瘤細胞共培養過夜，之後收集上清液並分析 IL-2 釋放。各個數據點指示來自三個獨立的實驗的基於背景校正的平均 IL-2 釋放±標準差

【0089】 **圖 23(b)**：鼠類 T 細胞融合瘤分析中 IL-2 之誘導。經人類 PD-L1 轉染的 LK35.2 細胞係以卵白蛋白胜肽裝載並在 ICOS/PD-L1 雙專一性分子、或個別的抗體之存在下與 DO-11-10 T 細胞融合瘤細胞共培養過夜，之後收集上清液和分析 IL-2 釋放。各個數據點指示來自三個獨立的實驗的基於背景校正的平均 IL-2 釋放±標準差

【0090】 **圖 24(a)**：DC－T 細胞 MLR 分析中 IFNγ之誘導。單核球衍生性樹突細胞(DC)係以大腸桿菌 LPS 活化並以 1:1 的比例與同種異體 $CD3^+$ T 細胞共培養。於共培養 5 日後藉由 DELFIA 分析測量 IFNγ。數據來自單一實驗

【0091】 **圖 24(b)**：DC－T 細胞 MLR 分析中 IL-2 之誘導。單核球衍生性樹突細胞(DC)係以大腸桿菌 LPS 活化並以 1:1 的比例與同種異體 $CD3^+$ T 細胞共培養。於共培養 3 日後藉由 DELFIA 分析測量 IL-2。數據來自單一實驗

【0092】 **圖 25**：於 PD-L1/TIGIT AlphaScreen®結合分析中使用方法一的 FIT-Ig 分子、親本單專一性抗體、和對照組抗體之力價滴定。以 PD-L1 和 TIGIT 蛋白質培養抗體一個小時，之後加入 AlphaScreen®接受體珠粒一個小時，然後加入 AlphaScreen®供體珠粒另一個小時，之後偵測螢光。A) FIT-Ig 分子之力價滴定；B)單專一性抗體之力價滴定。所顯示的數據代表一個獨特的實驗

【0093】 **圖 26**：於 PD-L1/TIGIT AlphaScreen®結合分析中使用方法二的 FIT-Ig 分子、親本單專一性抗體、和對照組抗體之力價滴定。分別以 PD-L1 和 TIGIT 蛋白質塗覆 AlphaScreen®供體和接受體珠粒一個小時，之後加入抗體一個小時，然後偵測螢光。A) FIT-Ig 分子之力價滴定；B)單專一性抗體之力價滴定。所顯示的數據代表一個獨特的實驗

【0094】 **圖 27**：於 PD-L1/TIGIT 細胞募集（cell recruitment）分析中藉由流式細胞測量術的 FIT-Ig 分子、和對照組抗體之力價滴定。CHO 人類 PD-L1 和 HEK 人類 TIGIT 分別以 CellTrace™ Far Red 和 CellTrace™ Violet 染

色並在抗體之存在下共培養一個小時，之後偵測螢光和鑑認雙重陽性族群。所顯示的數據代表一個獨特的實驗

【0095】 **圖 28**：對以免疫細胞介素給藥反應的淋巴球之擴增。於治療前（0）、和治療後 2、5 和 7、10、14 和 23 日取禁食血液樣本置入經 EDTA 處理的管子。藉由 Bayer Advia 120 測量細胞計數。結果以淋巴球計數之改變倍數表現

【0096】 **圖 29**：以免疫細胞介素分子給藥的食蟹獼猴之血漿中可溶性 CD25 之水平。於治療前（0）和給藥後 3、7 和 10 日獲得血漿樣本並使用商業 ELISA 套組分析

【0097】 **圖 30**：對以免疫細胞介素給藥反應的標準血液參數之分析。於治療前（0）和治療後 2、5、7、10、14 和 23 日取禁食血液樣本置入經 EDTA 處理的管子。使用 Bayer Advia 120 進行 A)血紅素、B)血球比容、C)紅血球計數和 D)血小板計數之分析。結果以於各個時間點參數之改變倍數表現

【0098】 **圖 31**：以免疫細胞介素分子給藥的食蟹獼猴之血漿中的細胞介素水平。於治療前（0）和給藥後 1、3、7、10、14 和 23 日獲得血漿樣本並藉由 MSD 分析以下者之水平：a) TNF-α；b) IL-8；c) IL-6；d) IFNγ；e) G-CSF、f) IL-2、g) IL-4 和 h) IL-5。當不包括長條時，細胞介素水平低於分析之定量極限。IL-1β 在任何樣本中皆無法偵測且因此未被包括在圖中

【0099】 **圖 32**：免疫細胞介素之藥物動力學（PK）分析。自在 96 個小時的期間之多個時間點取得的血液樣本製備血清。將血清培養在經 PD-L1 塗覆的盤上且免疫細胞介素係以經生物素化的抗人類 Fc 偵測抗體、和經鏈

徵抗生物素蛋白標記的銪偵測。結果以%尖峰濃度表現

【0100】 **圖 33**：藉由 ICK 分子的專一性 T 細胞子群之擴增。以抗體培養全血以染色，之後進行紅血球溶胞、固定和藉由流式細胞測量術分析。結果係以於各個時間點的絕對(a) $CD4^+$ T 細胞和(b) $CD8^+$ T 細胞數目之改變倍數表現。

【0101】 **圖 34**：報導細胞分析中的先導抗體之效應功能。PD-L1 表現性目標細胞（ES2）在 PD-L1 抗體之存在下與 Jurkat 細胞（經工程改造以表現 NFAT 誘導的螢光素酶和 Fcγ RIIIa）共培養過夜。各個數據點指示相對光單位之平均誘導倍數±標準差。數據來自三個獨立的實驗之一個代表性實驗

【0102】 **圖 35**：先導抗體與由細胞表現的食蟹獼猴 PD-L1 的結合。對表現食蟹獼猴 PD-L1 的 CHO 細胞測定抗體力價，且結合的抗體係以抗人類 IgG AlexaFluor 647 偵測。數據來自單一實驗

【0103】 **圖 36(a)**：人類 PD-L1 CHO-S FACS 中和，使用 PD-1 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的先導抗體之中和特性。代表二個獨立的實驗的數據

【0104】 **圖 36(b)**：人類 PD-L1 CHO-S FACS 中和，使用 CD80 受體。與基準抗 PD-L1 抗體和同型對照組比較的先導抗體之中和特性。代表二個獨立的實驗的數據

【0105】 **圖 37**：單核球－T 細胞共培養分析中透過呈人類 IgG1 形式的抗 PD-L1 抗體的 IFNγ生產之誘導。各個數據點代表來自至少三個獨立的實驗的 IFNγ 之平均誘導倍數，±平均之標準差

【實施方式】

1.定義

【0106】 除非於本文中另加界定，科學和技術術語應具有所屬技術領域中具有通常知識者所一般瞭解的意義。此外，除非前後文另外需要，單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

【0107】 單數術語「一（a）」、「一（an）」、和「該」包括複數所指示物，除非前後文另加清楚指出。同樣地，字詞「或」意欲包括「和」，除非前後文另加清楚指出。雖然於實施或測試本文之揭露內容時可使用與於本文中描述者類似或等效的方法和材料，適合的方法和材料係於以下描述。縮寫「例如（e.g.）」衍生自拉丁文例如（exempli gratia），且於本文中使用以指出非限制性實例。因此，縮寫「例如」與術語「例如（for example）」同義。

【0108】 於本說明書和申請專利範圍中，術語「約」用於修飾（例如）組成物中的成分之量、濃度、體積、方法溫度、方法時間、產量、流速、壓力、和類似的值、和其範圍，其用於描述本文之揭露內容之具體實例。術語「約」係指可（例如）經由以下者發生的數量之變化：用於製造化合物、組成物、濃縮物或使用調配物的典型測量和處理程序；在這些程序中的非故意錯誤；用於進行該等方法的起始材料或成分之製造、來源、或純度之差異、和類似的近似考量。術語「約」亦涵蓋由於具有特定起始濃度或混合物之調配物之老化而不同的量、和由於混合或加工具有特定起始濃度或混合物之調配物而不同的量。當以術語「約」修飾時，本文所附申請

專利範圍包括這些量之等效值。

【0109】 用於本文中，「投予（administer）」或「投予（administration）」係指將存在於身體之外的物質（例如本文中提供的抗 hPD-L1 抗體）注射或否則物理遞送至患者中的行為，其係諸如藉由黏膜、皮內、靜脈內、肌肉內遞送及／或任何其他於本文中描述或所屬技術領域中已知的物理遞送方法。當一疾病或其症狀正被治療時，該物質之投予典型是在該疾病或其症狀之發病後發生。當一疾病或其症狀正被預防時，該物質之投予典型是在該疾病或其症狀之發病前發生。

【0110】 術語「抗體」、「免疫球蛋白」或「Ig」於本文中可互換地使用且意謂辨識一目標並專一性地與其結合的免疫球蛋白分子（此係透過該免疫球蛋白分子之可變區內的至少一個抗原辨識位置），該目標為諸如蛋白質、多肽、胜肽、碳水化合物、多核苷酸、脂質、或前述者之組合。用於本文中，術語「抗體」涵蓋完整的多株抗體、完整的單株抗體、抗體片段（諸如 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、和 Fv 片段）、單鏈 Fv（scFv）突變體、多重專一性抗體，諸如雙專一性抗體（包括雙重結合性抗體）、嵌合性抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分的融合蛋白質、和任何包含抗原辨識位置的其他經修飾的免疫球蛋白分子，只要該等抗體展現所欲的生物活性。術語「抗體」亦可論及分子量大約 150 kDa 且由四個多肽鏈（二個輕（L）鏈和二個重（H）鏈）構成的 Y 形醣蛋白。存在有五種類型的哺乳動物 Ig 重鏈同型，其係以希臘字母阿爾法（α）、德爾塔（δ）、艾普西龍（ε）、伽瑪（γ）、和繆（μ）表示。重鏈之類型界定抗體之類型，即分別為 IgA、IgD、IgE、IgG、和 IgM。γ 和 α 類型係基於恆定域序列和功

能之差異進一步分成子類型，例如 IgG1、hIgG2、mIgG2A、mIgG2B、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2。在哺乳動物中，有二個類型的免疫球蛋白輕鏈，λ 和 κ。抗體之「可變區」或「可變域」係指抗體之重鏈或輕鏈之胺基端域。重鏈和輕鏈之可變域可被分別稱為「V_H」和「V_L」。這些域一般是該抗體最多變的部分（相較於相同類型的其他抗體）且含有其抗原結合位置。

【0111】 於本文中描述的抗體可為寡株、多株、單株（包括全長單株抗體）、駱駝化、嵌合、經移植 CDR、多重專一性、雙專一性（包括雙重結合性抗體）、催化性、嵌合性、人類化、完全人類、抗個體遺傳型，包括可經標記呈可溶性或結合形式的抗體以及其片段、變體或衍生物，係單獨的或與其他已知技術提供的胺基酸序列組合。抗體可來自任何物種。於本文中描述的抗體可為裸抗體或與諸如毒素、放射性同位素、等等的其他分子共軛。

【0112】 術語「抗原結合域」、「抗原結合區」、「抗原結合片段」、和類似的術語係指抗體之部分，其包含與抗原交互作用和賦予該結合劑其對該抗原的專一性和親和力的胺基酸殘基（例如互補決定區（CDR））。該抗原結合區可衍生自任何動物物種，諸如齧齒動物（例如兔、大鼠或倉鼠）和人類。較佳地，該抗原結合區係源自人類。

【0113】 於本文中描述的抗原結合片段可包括單鏈 Fv（scFv）、單鏈抗體、單域抗體、域抗體、Fv 片段、Fab 片段、F(ab’)片段、$F(ab')_2$片段、展現所欲的生物活性的抗體片段、經雙硫穩定化的可變區（dsFv）、二聚可變區（雙鏈體（diabody））、抗個體遺傳型（抗 Id）抗體（包括（例如）針對抗體的抗 Id 抗體）、胞內抗體（intrabody）、線性抗體、單鏈抗體分子和由

以上者之任一者之抗體片段和抗原決定基結合片段形成的多重專一性抗體。尤其，於本文中描述的抗體和抗體片段可包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子之免疫活性片段，即含有抗原結合位置的分子。以酵素（木瓜酵素）消化抗體產生二個相同的抗原結合片段（其亦稱為「Fab」片段）、和「Fc」片段，其不具有抗原結合活性但具有結晶的能力。當於本文中使用時，「Fab」係指抗體之片段，其包括重鏈和輕鏈之各者之一個恆定域和一個可變域。術語「Fc 區」於本文中係用於界定免疫球蛋白重鏈之 C 端區域，其包括天然序列 Fc 區和變體 Fc 區。「Fc 片段」係指藉由雙硫綁在一起的兩個 H 鏈之羧基端部分。抗體之效應功能是由 Fc 區中的序列決定，該區域亦被在某些種類的細胞上發現的 Fc 受體（FcR）辨識。以酵素（胃蛋白酶）消化抗體產生 $F(ab')_2$ 片段，其中該抗體分子之二個臂仍被連在一起且包含二個抗原結合位置。$F(ab')_2$ 片段具有交聯抗原的能力。

【0114】 當於本文中使用時，「Fv」係指保留抗原辨識位置和抗原結合位置兩者的抗體之最小片段。此區域是由緊密地非共價或共價連結的一個重鏈可變域和一個輕鏈可變域之二聚體所組成。正是於此形態中各個可變域之三個 CDR 交互作用以決定在該 V_H-V_L 二聚體之表面上的抗原結合位置。該六個 CDR 一起賦予該抗體抗原結合專一性。然而，即使是單一可變域（或僅僅包含對抗原具有專一性的三個 CDR 的 Fv 之一半）亦具有辨識並結合抗原的能力，雖然相較於整個結合位置親和力較低。

【0115】 術語「單株抗體」用於本文中係指自實質上同質的抗體之族群獲得的抗體，即該族群所包含的個別的抗體是相同的，除了可能可少量存在的天然存在的突變及／或轉譯後修飾（例如異構化、醯胺化）。單株抗

體是高度專一性的，且係針對單一抗原決定位或抗原決定基。相反地，多株抗體製劑典型包括針對不同的抗原決定位（或抗原決定基）的不同抗體。術語「單株抗體」用於本文中涵蓋完整和全長單株抗體兩者以及抗體片段（諸如 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv）、單鏈（scFv）突變體、包含抗體部分的融合蛋白質、和任何包含抗原辨識位置的其他經修飾的免疫球蛋白分子。此外，「單株抗體」係指以任何數目的包括（但不限於）融合瘤、噬菌體選擇、重組表現、和基因轉殖動物的方法製造的這類抗體。

【0116】 本文之單株抗體可包括「嵌合」抗體（免疫球蛋白），其中其重鏈及／或輕鏈之部分與衍生自特定的物種或屬於特定的抗體類型或子類型的抗體中之相對應序列相同或同源，而該（等）鏈之剩下的部分係與衍生自另一物種或屬於另一種抗體類型或子類型的抗體中之相對應序列相同或同源，以及展現所欲的生物活性之這類抗體之片段。

【0117】 術語「人類化抗體」係指一個嵌合性抗體之子群，其中來自非人類免疫球蛋白（供體抗體）之「高度可變區」取代來自人類免疫球蛋白（接受體抗體）之高度可變區的殘基。一般而言，人類化抗體會包括至少一個且典型二個可變域之實質上所有者，其中其高度可變環之所有或實質上所有者對應於非人類免疫球蛋白序列者，且雖然該架構區可包括一或多個改善抗體性能（諸如結合親和力、異構化、免疫原性、等等）的取代，所有或實質上所有的架構區係人類免疫球蛋白序列的。

【0118】 術語「雙專一性抗體」意謂一種抗體，其包含對於二種目標分子的專一性，且包括（但不限於）諸如以下者的形式：DVD-Ig（參見 DiGiammarino 等人，“Design and generation of DVD-Ig™ molecules for

dual-specific targeting”, Meth. Mo. Biol., 2012, 889, 145-156）、mAb^2（參見 WO2008/003103，其關於 mAb^{2}形式的描述以引用的方式併入本文中）、FIT-Ig（參見 WO2015/103072，其關於 FIT-Ig 支架的描述以引用的方式併入本文中）、mAb-dAb、塢與鎖（dock and lock）、Fab-臂交換（arm exchange）、股交換工程改造體（SEEDbody）、三功能抗體（Triomab）、LUZ-Y、Fcab、κλ-體（κλ-body）、正交 Fab、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體（TandAb）、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH3、雙鏈體-CH3、三重體（Triple body）、微型抗體（Miniantibody）、微型體（minibody）、TriBi 微型體、scFv-CH3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab’)2-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HCab、ImmTAC、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig 和 zybody。對於雙專一性形式之回顧，參見 Spiess, C.、等人，Mol. Immunol. (2015)。於另一個具體實例中，該雙專一性分子包含與以下者融合的抗體：另一個非 Ig 形式，例如 T 細胞受體結合域；免疫球蛋白超家族域；無頜類可變淋巴球受體；纖維接合素域（例如 Adnectin™）；抗體恆定域（例如 CH_3域，例如 Fcab™之 CH_2及／或 CH_3），其中該恆定域不是功能性 CH_1域；scFv；$(scFv)_2$；sc-雙鏈體；scFab；centyrin 和衍生自選自 CTLA-4 的支架的抗原決定基結合域（Evibody™）；lipocalin 域；蛋白質 A，諸如蛋白質 A 之 Z 域（例如 Affibody™或 SpA）；A

域(例如 Avimer™或 Maxibody™);熱休克蛋白(諸如和衍生自 GroEI 和 GroES 的抗原決定基結合域);運鐵蛋白域(例如穿膜抗體(trans-body));錨蛋白重複蛋白(例如 DARPin™);胜肽適配體;C 型凝集素域(例如 Tetranectin™);人類 γ 晶體蛋白或人類泛素(affilin);PDZ 域;蠍毒素;和人類蛋白酶抑制子之 kunitz 型域。

【0119】 在一個具體實例中,該雙專一性抗體是 mAb^2。mAb^2包含與經修飾的恆定區融合的來自完整抗體的 V_H和 V_L域,其已經工程改造以形成抗原結合位置,稱為「Fcab」。Fcab/mAb^2形式背後的技術在 WO2008/003103 中更詳細描述,且其關於 mAb^2形式之描述以引用的方式併入本文中。

【0120】 在一個具體實例中,「雙專一性抗體」不包括 FIT-Ig 形式。在一個具體實例中,「雙專一性抗體」不包括 mAb^2 形式。在一個具體實例中,「雙專一性抗體」不包括 FIT-Ig 形式或 mAb^2形式之任一者。

【0121】 於另一個具體實例中,該雙專一性抗體是「雙重結合性抗體」。用於本文中,術語「雙重結合性抗體」是雙專一性抗體,其中兩個抗原結合域皆係由 V_H/V_L配對形成,且包括 FIT-Ig(參見 WO2015/103072,其以引用的方式併入本文中)、mAb-dAb、塢與鎖、Fab-臂交換、股交換工程改造體、三功能抗體、LUZ-Y、Fcab、κλ-體、正交 Fab、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH3、雙鏈體-CH3、三重體、微型抗體、微型體、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HCab、ImmTAC、洞中癤(knobs-in-holes)、具有共同輕鏈的洞中癤(knobs-in-holes)、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤

（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv 和 scFv4-Ig。

【0122】 術語「高度可變區」、「CDR 區」或「CDR」係指抗體可變域之區域，其在序列方面是高度可變的及／或形成結構上地明確的環。一般而言，抗體之抗原結合位置包括六個高度可變區：三個在 V_H 中（CDRH1、CDRH2、CDRH3）、和三個在 V_L 中（CDRL1、CDRL2、CDRL3）。抗體之重鏈和輕鏈之這些區域將抗原結合專一性賦予該抗體。CDR 可根據 Kabat 系統界定（參見 Kabat, E. A.等人，1991, “Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第 5 版，NIH 出版編號 91-3242，美國衛生與人群服務部）。可使用其他系統以界定 CDR，其例如為由 Chothia 等人設計的系統（參見 Chothia, C. & Lesk, A. M., 1987, “Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins”, J. Mol. Biol., 196, 901-917）和 IMGT 系統（Lefranc, M. P., 1997, “Unique database numbering system for immunogenetic analysis”, Immunol. Today, 18, 50）。抗體典型含有 3 個重鏈 CDR 和 3 個輕鏈 CDR。術語 CDR 或 CDRs 於本文中係用於指出這些區域之一或若干者。所屬技術領域中具有通常知識者能夠輕易地比較不同的命名法系統並決定一特定的序列是否可被界定成是 CDR。

【0123】 「人類抗體」是一種抗體，其具有對應於由人類所產生的抗體之胺基酸序列的胺基酸序列及／或已使用任何用於製作人類抗體的技術製作且特別排除包含非人類抗原結合殘基的人類化抗體。術語「專一性地

與…結合」係指可測量且可再現的交互作用，諸如目標與抗體間的結合，其在包括生物分子的分子非均質族群之存在下對該目標之存在而言是有限定性的。例如，專一性地與目標（其可為抗原決定基）結合的抗體為相較於其與其他目標之結合以較大的親和力、強結合性、更輕易地、及／或以較長的持續期間與此目標結合的抗體。在一個具體實例中，抗體與不相關的目標之結合之程度小於該抗體與其目標之結合之約 10%，例如藉由放射免疫分析（RIA）所測量。

【0124】 專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體或其片段可與相關的抗原交叉反應。較佳地，專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體或其片段不與其他抗原交叉反應（但可視情況與不同物種（例如恆河猴、或鼠類）之 PD-L1 交叉反應）。專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體或其片段可（例如）藉由免疫分析（BIAcore™）或所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他技術鑑認。當相較於任何交叉反應性抗原其以較高的親和力與 hPD-L1 抗原結合（如使用實驗技術（諸如放射免疫分析（RIA）和酵素結合免疫吸附分析（ELISA））測定的）時，抗體或其片段與 PD-L1 抗原專一性地結合。典型地，專一性或選擇性反應會是背景訊號或雜訊之至少兩倍且更典型是背景之超過 10 倍（諸如超過 15 倍、超過 20 倍、超過 50 倍或超過 100 倍）。對於關於抗體專一性之討論，參見（例如）Paul, ed., 1989, Fundamental Immunology 第二版，Raven Press, New York at pages 332-336。

【0125】 術語「脂肪族胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團是非極性和疏水性的。疏水性隨著烴鏈中的 C 原子之數目增加而增加。甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸和異白胺酸是脂肪族胺基酸。

【0126】 術語「芳香族胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團含有芳香族環系統。苯丙胺酸、酪胺酸和色胺酸是芳香族胺基酸。

【0127】 術語「含羥基胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團含有羥基基團，且是親水性的。絲胺酸、半胱胺酸、蘇胺酸和甲硫胺酸為含羥基胺基酸。

【0128】 術語「鹼性胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團是含氮的且於中性 pH 下是鹼性的。組胺酸、離胺酸和精胺酸為鹼性胺基酸。

【0129】 術語「環狀胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團具有脂肪族環結構。脯胺酸是唯一的環狀脂肪族胺基酸。

【0130】 術語「酸性胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團是極性的且於生理 pH 下帶負電。天門冬胺酸和麩胺酸是酸性胺基酸。

【0131】 術語「醯胺胺基酸」意謂該胺基酸之 R 基團含有醯胺基團。天門冬醯胺酸和麩醯胺酸是醯胺胺基酸。

【0132】 用於本文中，「許可編號」或「上市許可編號」係指於管制機關判定特定的醫藥產品及／或組成物在該機關之管轄地區可銷售及／或要約販賣後由該機關授予的編號。用於本文中，「管制機關」係指負責評估（例如）醫藥產品及／或組成物之安全性和效力並控制這類產品及／或組成物在給定地區的販賣／銷售的機關之一。美國之食品和藥物管理局(FDA）和歐洲之歐洲藥品管理局（EPA）僅僅係這類管理機關之二個實例。其他非限制性實例可包括 SDA、MPA、MHPRA、IMA、ANMAT、香港衛生署藥物辦公室、CDSCO、Medsafe、和 KFDA。

【0133】 用於本文中，術語「生物標記」係指一種基因，其在具有目

標疾病的個體中差異性地表現，例如在具有癌症的個體中差異性地表現的基因。在一個具體實例中，PD-L1 是其在腫瘤中的表現可作為患者對特定的治療類型是否會有反應之指標（特別是患者對靶向 PD-L1 的治療（例如使用抗 PD-L1 抗體的免疫療法）是否會有反應）的生物標記。在一個具體實例中，PD-L1 是其在腫瘤中的表現可作為患者對特定的治療之類型是否會有反應之指標（特別是患者對靶向 PD-1 的治療（例如使用抗 PD-1 抗體的免疫療法）是否會有反應）的生物標記。於另一個具體實例中，PD-L1 可以是自由的或與膜結合的。於另一個具體實例中，PD-L1 可以是經固定的或未經固定的。

【0134】 用於本文中，「緩衝液」係指能夠吸收某種量的酸或鹼而不會經歷 pH 之強烈變化的化學劑。

【0135】 用於本文中，術語「載劑」係指治療劑與其一起投予的稀釋劑、佐劑（例如 Freund 氏佐劑（完全和不完全））、賦形劑、或媒劑。這類醫藥載劑可以是無菌的液體，諸如水和油，包括該等來自石油、動物、植物或合成者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油和類似者。當該醫藥組成物係靜脈內地投予時，水是較佳的載劑。亦可利用食鹽水溶液和右旋糖和甘油水溶液作為液體載劑，特別是用於可注射的溶液。

【0136】 術語「化學治療劑」或「化學療法」係指一種治療劑，其主要目的是摧毀癌細胞，典型係藉由干擾該等腫瘤細胞生長或倍增的能力。存在有許多不同類型的化學治療劑，且有超過 50 種經核准的化學療法藥物。化學治療藥物可基於其如何作用而分類。烷化藥物藉由直接攻擊 DNA（基因之遺傳材料）殺死癌細胞。環磷醯胺為烷化藥物。抗代謝物干擾 DNA

之製造和避免細胞生長和倍增。抗代謝物之一個實例為 5-氟尿嘧啶（5-FU）。抗腫瘤抗生素係自天然物質（諸如土壤中的真菌）製造。其干擾重要的細胞功能，包括 DNA 和細胞蛋白質之製造。多柔比星（Doxorubicin）和博萊黴素屬於此化學療法藥物之群組。植物生物鹼防止細胞正常地分裂。長春花鹼和長春新鹼係獲自長春花植物的植物生物鹼。類固醇激素減緩一些依賴激素的癌症之生長。例如，他莫昔芬（tamoxifen）係用於治療依賴激素動情素以生長的乳癌。DNA 損壞反應（DDR）抑制劑（諸如 PARP 抑制劑）在單股或雙股破裂後封阻 DNA 修復機制。

【0137】 化學治療劑之實例包括阿黴素、多柔比星、5-氟尿嘧啶、胞嘧啶阿拉伯醣苷（Ara-C）、環磷醯胺、沙奧特帕（Thiotepa）、剋癌易（Taxotere）（歐洲紫杉醇（docetaxel））、白消安（Busulfan）、細胞毒素、紫杉醇、胺甲喋呤、順鉑、黴法蘭、長春花鹼、博萊黴素、依妥普賽（Etoposide）、依弗醯胺（Ifosfamide）、絲裂黴素 C、米托蒽醌（Mitoxantrone）、長春新鹼、溫諾平（Vinorelbine）、卡鉑、坦尼坡賽（Teniposide）、道諾黴素（Daunomycin）、洋紅黴素（Carminomycin）、胺基喋呤、放線菌素、絲裂黴素、Esperamicin（參見美國專利編號 4,675,187）、黴法蘭、和其他相關的氮芥。適合的毒素和化學治療劑描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences，第 19 版（Mack Publishing Co. 1995）以及 Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics，第 7 版（MacMillan Publishing Co. 1985）中。化學治療劑之另一個實例為與抗體共軛的毒素之類型，其包括（但不限於）吡咯并苯并二氮呼、maytansanoid、卡奇黴素（calicheamicin）、等等。其他適合的毒素及／或化學治療劑為所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

【0138】 用於本文中，術語「組成物」意欲涵蓋含有（視情況）所指明的量之所指明的成分（例如本發明之抗體）的產品、以及任何（直接或間接地）由（視情況）所指明的量之所指明的成分之組合所得的產品。

【0139】 用於本文中，術語「包含（comprising）」或「包含（comprises）」係用於提及對於該方法或組成物而言為必要的抗體、片段、用途、組成物、方法、和其個別的組分，但開放包括未指明的元件（無論是否為必要的）。

【0140】 術語「由…所組成」係指如於本文中描述的抗體、片段、用途、組成物、方法、和其個別的組分，其排除任何該具體實例之描述中未敘述的元件。

【0141】 用於本文中，術語「基本上由…組成」係指該等對給定具體實例而言為所需的元件。此術語允許不實質上地影響該具體實例之基本和新穎或功能性的特徵的元件之存在。

【0142】 在多肽之前後文中，術語「衍生物」用於本文中係指包含 hPD-L1 多肽、hPD-L1 多肽之片段、或專一性地與 hPD-L1 多肽結合的抗體之胺基酸序列的多肽，其已藉由導入胺基酸殘基取代、缺失或添加而改變。術語「衍生物」用於本文中亦指 hPD-L1 多肽、hPD-L1 多肽之片段、或專一性地與 hPD-L1 多肽結合的抗體，其已經化學修飾，例如藉由將任何類型的分子共價接附至該多肽。例如（但非以限制之方式），hPD-L1 多肽、hPD-L1 多肽之片段、或 hPD-L1 抗體可被化學修飾，例如藉由醣化、乙醯化、peg 化、磷酸化、醯胺化、衍生化，其係藉由已知的保護性／封阻性基團、蛋白分解性切割、與細胞配體或其他蛋白質的連接、等等。該等衍生物是以在所接附的分子之種類或位置方面與天然存在或起始胜肽或多肽不同的方

式修飾。衍生物進一步包括一或多個天然在該胜肽或多肽上存在的化學基團之缺失。hPD-L1 多肽、hPD-L1 多肽之片段、或 hPD-L1 抗體之衍生物可經化學修飾，其係藉由使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的技術之化學修飾，該等技術包括（但不限於）專一性化學切割、乙醯化、調配、衣黴素（tunicamycin）之代謝性合成、等等。此外，hPD-L1 多肽、hPD-L1 多肽之片段、或 hPD-L1 抗體之衍生物可含有一或多個非典型的胺基酸。多肽衍生物具有與在本文中描述的 hPD-L1 多肽、hPD-L1 多肽之片段、或 hPD-L1 抗體類似或相同的功能。

【0143】 術語「效應功能」用於本文中意欲論及抗體依賴性細胞介導的細胞毒性活性（ADCC）、補體依賴性細胞毒性活性（CDC）介導的反應、Fc 介導的吞噬作用或抗體依賴性細胞吞噬作用（ADCP）和抗體回收（通過 FcRn 受體）之一或多者。

【0144】 「有效量」係指一種量，其（於所需劑量和時段）有效於達成所欲的功效，包括治療性或預防性結果。「治療有效量」係指達成特定失調之可測量的改善或預防所需的最小濃度。本文之治療有效量可根據諸如以下者的因子變化：疾病狀態、患者之年齡、性別、和重量、和抗體在個體中引發所欲的反應之能力。治療有效量亦為其中抗體之毒性或有害效果被治療上有益的功效超過者。「預防有效量」係指一種量，其（於所需劑量和時段）有效於達成所欲的預防性結果。於一些具體實例中，本發明之抗體之有效量為約 0.1 mg/kg（mg 抗體每 kg 個體重量）至約 100 mg/kg。於某些具體實例中，其中提供的抗體之有效量為約 0.1 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg、3 mg/kg、5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 15 mg/kg、約 20 mg/kg、約 25 mg/kg、

約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg、約 50 mg/kg、約 60 mg/kg、約 70 mg/kg、約 80 mg/kg 約 90 mg/kg 或約 100 mg/kg（或其中的範圍）。於一些具體實例中，「有效量」用於本文中亦指本發明之抗體達到所指明的結果（例如細胞之 hPD-L1 生物活性之抑制）的量。

【0145】 術語「抗原決定基」用於本文中係指抗原（諸如 hPD-L1 多肽或 hPD-L1 多肽片段）之表面上的局部區域，其能夠與抗體之一或多個抗原結合區結合，且在動物中（較佳為哺乳動物，且最佳在人類中）具有能夠引發免疫反應的抗原性或免疫原性活性。具有免疫原性活性的抗原決定基是在動物中引發抗體反應的多肽之部分。具有抗原性活性的抗原決定基是抗體專一性地與其結合的多肽之部分，該結合是如由任何所屬技術領域中廣為人知的方法（例如由在本文中描述的免疫分析）測定的。抗原性抗原決定基並非必定為免疫原性的。抗原決定基通常由諸如胺基酸或糖側鏈的分子之化學活性表面群組所組成且具有特定的三度空間結構特徵以及特定的電荷特徵。對抗原決定基有貢獻的多肽之區域可為該多肽之連續的胺基酸或該抗原決定基可從該多肽之二或多個非連續的區域聚集在一起。該抗原決定基可以是或可以不是該抗原之三度空間表面特徵。於某些具體實例中，hPD-L1 抗原決定基是 hPD-L1 多肽之三度空間表面特徵（例如呈 hPD-L1 多肽之三聚形式）。於其他具體實例中，hPD-L1 抗原決定基是 hPD-L1 多肽之線性特徵（例如呈該 hPD-L1 多肽之三聚形式或單體形式）。本文中提供的抗體可專一性地與 hPD-L1 之單體（變性）形式的抗原決定基、hPD-L1 之三聚（天然）形式的抗原決定基、或 hPD-L1 之單體（變性）形式和三聚（天然）形式兩者結合。於特定的具體實例中，本文中提供的抗體專一性

地與 hPD-L1 之三聚形式的抗原決定基結合但不專一性地結合 hPD-L1 之單體形式。

【0146】 術語「賦形劑」用於本文中係指一般用作為用於藥物的稀釋劑、媒劑、防腐劑、黏合劑、或穩定劑的惰性物質且包括（但不限於）蛋白質（例如血清白蛋白、等等）、胺基酸（例如天門冬胺酸、麩胺酸、離胺酸、精胺酸、甘胺酸、組胺酸、等等）、脂肪酸和磷脂（例如磺酸烷酯、辛酸酯、等等）、界面活性劑（例如 SDS、聚山梨糖醇酯、非離子性界面活性劑、等等）、醣（例如蔗糖、麥芽糖、海藻糖、等等）和多元醇（例如甘露糖醇、山梨糖醇、等等）。亦參見 Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa.，其特此以其完整內容以引用的方式併入。

【0147】 用於本文中，術語「固定的」或「固定」係指一種化學程序，使得生物組織被保存以免腐爛、以預防自溶或腐敗。一般而言，固定涉及將該組織暴露至諸如醇或醛（諸如甲醛）的化學化合物以終止持續的生物化學反應。於一些實例中，固定亦可增加所處理的組織之機械強度或穩定性。術語「未固定的」係指尚未經受化學程序以預防組織腐爛的組織。用於本文中，術語「表面表現的」意謂該蛋白質包埋在細胞膜中或橫跨細胞膜的或與包埋在細胞膜中或橫跨細胞膜的蛋白質締合（即膜締合的蛋白質）。在一個具體實例中，表面表現的蛋白質包括一或多個跨膜域。於另一個具體實例中，該蛋白質通過與另一個跨膜蛋白質締合而間接地與細胞膜之外或內表面締合（即該表面表現的蛋白質本身並不橫跨細胞膜）。一般而言，整合至細胞膜中或在細胞內內源表現的表面表現的蛋白質相較於相同蛋白質之重組產生的自由形式較可能折疊成正確的構形。

【0148】 在胜肽或多肽之前後文中，術語「片段」用於本文中係指包含小於全長胺基酸序列的胜肽或多肽。這類片段可來自（例如）胺基酸序列之位於胺基端的截短、位於羧基端的截短、及／或一或多個殘基之內部缺失。片段可（例如）來自選擇性 RNA 剪接或來自活體內蛋白酶活性。於某些具體實例中，PD-L1 片段包括多肽，該多肽包含 hPD-L1 多肽或專一性地與 hPD-L1 多肽結合的抗體之胺基酸序列之至少 5 個連續的胺基酸殘基、至少 10 個連續的胺基酸殘基、至少 15 個連續的胺基酸殘基、至少 20 個連續的胺基酸殘基、至少 25 個連續的胺基酸殘基、至少 40 個連續的胺基酸殘基、至少 50 個連續的胺基酸殘基、至少 60 個連續的胺基殘基、至少 70 個連續的胺基酸殘基、至少 80 個連續的胺基酸殘基、至少 90 個連續的胺基酸殘基、至少 100 個連續的胺基酸殘基、至少 125 個連續的胺基酸殘基、至少 150 個連續的胺基酸殘基、至少 175 個連續的胺基酸殘基、至少 200 個連續的胺基酸殘基、或至少 250 個連續的胺基酸殘基的胺基酸序列。在一個特定的具體實例中，hPD-L1 多肽或專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體之片段保留至少 1 個、至少 2 個、或至少 3 個該多肽或抗體之功能。

【0149】 術語「自由」係指與緩衝液組合的多肽（例如 PD-L1）或其片段和變體，其中該多肽不與細胞表面或細胞膜締合。就其本身而論，術語「自由」可指能夠表面表現（即包括一或多個跨膜域或膜締合域）但不（於其目前的狀態下）在細胞之表面上表現或與在細胞之表面上表現的蛋白質結合的多肽。自由多肽亦可指自由重組或天然或未結合的多肽。在噬菌體展示之前後文中，自由抗原可在溶液中選擇（在本文中稱為「可溶性選擇」）或被吸附至表面，例如吸附至 96 孔盤之表面（在本文中稱為「生

物淘洗選擇」)。

【0150】 術語「融合蛋白質」用於本文中係指包含抗體之胺基酸序列和異源性多肽或蛋白質（即正常並非該抗體之部分的多肽或蛋白質（例如非抗 hPD-L1 抗原抗體））之胺基酸序列的多肽。術語「融合」當於敘述 hPD-L1 或抗 hPD-L1 抗體時係指使胜肽或多肽、或其片段、變體及／或衍生物與異源性胜肽或多肽連接。較佳地，該融合蛋白質保留該 hPD-L1 或抗 hPD-L1 抗體之生物活性。於某些具體實例中，該融合蛋白質包含 hPD-L1 抗體 VH 域、VL 域、VH CDR（一個、二個或三個 VH CDR）、及／或 VL CDR（一個、二個或三個 VL CDR），其中該融合蛋白質專一性地與 hPD-L1 抗原決定基結合。

【0151】 術語「重鏈」當用於提及抗體時係指五個不同的類型，稱為阿爾法（α）、德爾塔（δ）、艾普西龍（ε）、伽瑪（γ）和繆（μ），基於重鏈恆定域之胺基酸序列。這些不同的重鏈之類型是廣為人知的且分別產生五種抗體之類型：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，且包括四個 IgG 之子類型，即 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4。較佳地，該重鏈是人類重鏈。於人類族群中，存在多種（各免疫球蛋白或免疫球蛋白子類型之）重鏈恆定區對偶基因。這些對偶基因變體之核苷酸和胺基酸序列可於諸如 IMGT、ENSEMBL Swiss-Prot 和 Uniprot 的公眾可得的資料庫輕易獲得。對偶基因變體亦可在多種基因體定序計畫中鑑認。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體和抗體片段包含由包括（但不限於）以下者的 IgG1 恆定區對偶基因編碼的重鏈：人類 IGHG1*01（Seq ID No:340、341 & 537）、IGHG1*02（Seq ID No:340、341 &537）、IGHG1*03（Seq ID No:523 & 524）、IGHG1*04（Seq ID No:525 & 526）

和 IGHG1*05（Seq ID No:340、341 & 537）。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體和抗體片段包含由包括（但不限於）以下者的 IgG2 恆定區對偶基因編碼的蛋白質：人類 IGHG2*01（Seq ID No:527 & 528）、IGHG2*02（Seq ID No:529 & 530）、IGHG2*03（Seq ID No:527 & 528）、IGHG2*04（Seq ID No:531 & 532）、IGHG2*05（Seq ID No:527 & 528）和 IGHG2*06（Seq ID No:533 & 534）。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段包含由包括但不限於以下者的 IgG3 恆定區對偶基因編碼的蛋白質：人類 IGHG3*01、IGHG3*02、IGHG3*03、IGHG3*04、IGHG3*05、IGHG3*06、IGHG3*07、IGHG3*08、IGHG3*09、IGHG3*10、IGHG3*11、IGHG3*12、IGHG3*13、IGHG3*14、IGHG3*15、IGHG3*16、IGHG3*17、IGHG3*18 和 IGHG3*19。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段包含由包括但不限於以下者的 IgG4 恆定區對偶基因編碼的蛋白質：人類 IGHG4*01（Seq ID No:192 & 193）、IGHG4*02（Seq ID No:194 & 195）、IGHG4*03（Seq ID No:196 & 197）和 IGHG4*04（Seq ID No:192 & 193）。於另一個實例中，該重鏈是失能（disabled）IgG 同型，例如失能 IgG4。於某些具體實例中，本發明之抗體包含人類 γ 4 恆定區。於另一個具體實例中，該重鏈恆定區不結合 Fc-γ 受體，且例如包含 Leu235Glu 突變。於另一個具體實例中，該重鏈恆定區包含 Ser228Pro 突變以增加穩定性。於另一個具體實例中，該重鏈恆定區是 IgG4-PE（Seq ID No:199。於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體和抗體片段包含由包括但不限於以下者的鼠類 IgG1 恆定區對偶基因編碼的重鏈恆定區：小鼠 IGHG1*01 或 IGHG1*02。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體和抗體片段包含由包括（但不限於）以下者的鼠類 IgG2 恆定區對偶基因

編碼的重鏈恆定區：小鼠 IGHG2A*01、IGHG2A*02、IGHG2B*01、IGHG2B*02、IGHG2C*01、IGHG2C*02 或 IGHG2C*03。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段包含由包括但不限於小鼠 IGHG3*01 的鼠類 IgG3 恆定區對偶基因編碼的蛋白質。

【0152】 術語「宿主」用於本文中係指動物，較佳是哺乳動物，且最佳是人類。

【0153】 術語「宿主細胞」用於本文中係指以核酸分子轉染的特定對象細胞和這類細胞之子代或潛在的子代。這類細胞之子代可能不與以該核酸分子轉染的親本細胞相同，而此係由於可能繼核酸分子之產生或整合至宿主細胞基因體之後發生的突變或環境的影響。

【0154】 術語「IL-2 細胞介素」用於本文中係指與野生型 IL-2 具有類似的活性的類細胞介素分子。其可於在高（αβγ）親和力 IL-2 受體及／或中親和力（αβ）IL-2 受體有活性。該細胞介素可具有一或多個胺基酸缺失、取代或添加的變體 IL-2 細胞介素。變體細胞介素在下文中更詳細地描述。

【0155】 術語「免疫調節劑（immunomodulatory agent）」和其變體（包括（但不限於）免疫調節劑（immunomodulatory agents））用於本文中係指調節宿主之免疫系統的藥劑。於某些具體實例中，免疫調節劑是免疫抑制劑。於某些其他具體實例中，免疫調節劑是免疫刺激劑。根據本發明，於本發明之組合療法中使用的免疫調節劑不包括抗 hPD-L1 抗體或抗原結合片段。免疫調節劑包括（但不限於）小分子、胜肽、多肽、蛋白質、融合蛋白質、抗體、無機分子、模擬劑、和有機分子。

【0156】 術語「組合」在其他療法之投予之前後文中係指使用超過一種療法。使用術語「組合」不限制其中療法被投予至具有疾病的個體之順序。第一療法可於將第二療法投予至曾患有、患有、或易患有 hPD-L1 介導的疾病的個體之前（例如 1 分鐘、45 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週、或 12 週）、同時、或之後（例如 1 分鐘、45 分鐘、30 分鐘、45 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時、12 小時、24 小時、48 小時、72 小時、96 小時、1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、8 週、或 12 週）投予。任何另外的療法可與其他另外的療法以任何順序投予。於某些具體實例中，本發明之抗體可與一或多個療法（例如並非該等目前正被投予以預防、治療、控制、及／或改善 hPD-L1 介導的疾病的本發明之抗體的療法）組合投予。可與本發明之抗體組合投予的療法之非限制性實例包括鎮痛劑、麻醉劑、抗生素、或免疫調節劑或任何其他在美國藥典及／或醫生桌上參考手冊中列舉的藥劑。

【0157】 術語「免疫細胞介素」用於本文中係指與細胞介素分子融合的抗體形式。該抗體形式可為於本文中描述者之任一者，且該細胞介素可與該抗體形式之重鏈或輕鏈之 N 端或 C 端直接融合或藉由連接子或化學共軛之方式融合。

【0158】 用於本文中，「注射裝置」係指被設計成用於進行注射的裝置，該注射包括使該注射裝置與人類之組織（典型地為皮下組織）暫時地流體連結的步驟。注射進一步包括將某種量的液體藥物投予至該組織和自該組織斷開連結或移除該注射裝置。於一些具體實例中，注射裝置可為靜

脈內裝置或 IV 裝置，其為在目標組織是循環系統內的血液（例如靜脈內的血液）時使用的注射裝置類型。注射裝置之一個普通但非限制性實例為針和注射器。

【0159】 用於本文中，「說明」係指在物品之直接容器上的寫成文字、列印或用圖表示的內容之展示，例如展示在含有醫藥活性劑的小瓶上的寫成文字的資料、或包括在含有目標組成物的套組中的關於目標產品之組成和使用的細節。說明提出如所設想地欲投予或進行的治療之方法。

【0160】 「經分離的」或「經純化的」抗體或蛋白質為已從其製造環境（例如天然或重組的）之組分鑑認、分離及／或回收者。例如，該抗體或蛋白質實質上不含來自該抗體從其衍生的細胞或組織來源的細胞物質或其他污染性蛋白質、或當被化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學品。敘述「實質上不含細胞物質」包括抗體之製備，其中該抗體從該抗體自其分離或重組製造的細胞之細胞組分分離。因此，實質上不含細胞物質的抗體包括具有小於約 30%、20%、10%、或 5%（以乾重計）的異源性蛋白質（在本文中亦稱為「污染性蛋白質」）的抗體製劑。當該抗體是重組製造時，較佳其亦實質上不含培養基，即培養基佔該蛋白質製劑之體積之小於約 20%、10%、或 5%。當該抗體是藉由化學合成製造時，其較佳實質上不含化學前驅物或其他化學品，即其係自涉及該蛋白質之合成的化學前驅物或其他化學品分離。據此，這類抗體製劑除了目標抗體外具有小於約 30%、20%、10%、5%（以乾重計）的化學前驅物或化合物。於一個較佳的具體實例中，本發明之抗體是經分離的或經純化的。

【0161】 術語「Kabat 編號」、和類似的術語為所屬技術領域中認可的

且係指編號抗體、或其抗原結合部分之重鏈可變區中相較於其他胺基酸殘基更可變的（即高度可變）胺基酸殘基之系統（Kabat 等人，(1971) Ann. NY Acad. Sci., 190:382-391 和、Kabat 等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，美國衛生與人群服務部，NIH 出版編號 91-3242）。對於重鏈可變區，該高度可變區對於 CDR1 典型是在胺基酸位置 31 至 35 的範圍、對於 CDR2 典型是在胺基酸位置 50 至 65 的範圍、且對於 CDR3 典型是在胺基酸位置 95 至 102 的範圍。

【0162】 「標記」或「經標記的」用於本文中係指將可偵測的部分添加至多肽，例如放射性標記、螢光標記、酵素性標記、化學發光標記或生物素基基團或金。放射性同位素或放射性核種可包括 ^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{115}In、^{125}I、^{131}I，螢光標記可包括玫瑰紅、鑭系元素燐光體或 FITC 且酵素性標記可包括辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶。其他標記包括（以闡明而非限制方式）：酵素，諸如葡萄糖-6 磷酸脫氫酶（「G6PDH」）、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖澱粉酶、碳酸酐酶、乙醯膽鹼酯酶、溶菌酶、蘋果酸脫氫酶和過氧化酶；染料（例如花青染料，例如 Cy5™、Cy5.5™.或 Cy7™）；其他螢光標記或螢光劑包括（諸如）螢光素和其衍生物、螢光染料（fluorochrome）、GFP（GFP 指「綠螢光蛋白」）、其他螢光蛋白（例如 mCherry、mTomato）、丹磺醯基（dansyl）、繖形酮、藻紅素、藻藍素、異藻藍素、o-酞醛、和螢咔明；螢光團，諸如鑭系元素穴狀化合物和螯合物，例如銪等等（Perkin Elmer and Cisbio Assays）；化學發光標記或化學發光劑（chemiluminescer），諸如異流明諾、流明諾和二氧咀；敏化劑；輔酶；酵素受質；粒子，諸如乳膠或碳粒子；金屬溶膠；微晶；脂質

體；細胞、等等，其可進一步以染料、催化劑或其他可偵測的基團標記；分子，諸如生物素、地谷新配質（digoxygenin）或 5-溴去氧尿嘧啶；毒素部分，諸如例如選自以下者之群組的毒素部分：假單孢菌外毒素（PE 或其細胞毒性片段或突變體）、白喉毒素（Diptheria）或其細胞毒性片段或突變體、肉毒桿菌毒素 A、B、C、D、E 或 F、蓖麻毒素或其細胞毒性片段，例如蓖麻毒素 A、相思子素或其細胞毒性片段、皂草素（saporin）或其細胞毒性片段、商陸抗病毒毒素或其細胞毒性片段和 bryodin 1 或其細胞毒性片段。

【0163】 術語「輕鏈」當用於提及抗體時係指免疫球蛋白輕鏈，對其而言在哺乳動物中有二個類型：拉目達（λ）和卡帕（κ）。較佳地，該輕鏈是人類輕鏈。較佳地，該輕鏈恆定區是人類恆定區。在人類族群中，存在有多種輕鏈恆定區對偶基因。這些對偶基因變體之核苷酸和胺基酸序列可於諸如 IMGT、ENSEMBL、Swiss-Prot 和 Uniprot 的公眾可得的資料庫輕易獲得。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段包含由包括（但不限於）以下者的人類 κ 恆定區對偶基因編碼的蛋白質：IGKC*01（Seq ID No:206 & 207）、IGKC*02（Seq ID No:208 & 209）、IGKC*03（Seq ID No:210 & 211）、IGKC*04（Seq ID No:212 & 213）和 IGKC*05（Seq ID No:214 & 215）。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段包含由包括但不限於以下者的人類 λ 恆定區對偶基因編碼的蛋白質：IGLC1*01（Seq ID No:216 & 217）、IGLC1*02（Seq ID No:218、219 & 220）、IGLC2*01（Seq ID No:221、222 & 538）、IGLC2*02（Seq ID No:224 & 225）、IGLC2*03（Seq ID No:224 & 225）、IGLC3*01（Seq ID No:226 & 227）、IGLC3*02（Seq ID No:228 & 229）、IGLC3*03（Seq ID No:230 & 231）、IGLC3*04（Seq ID No:232 & 233）、IGLC6*01

（Seq ID No:234 & 235）、IGLC7*01（Seq ID No:236 & 237）、IGLC7*02（Seq ID No:236 & 237）、IGLC7*03（Seq ID No:535 & 536）。於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體和抗體片段包含由包括（但不限於）以下者的小鼠 κ 恆定區對偶基因編碼的輕鏈恆定區：IGKC*01、IGKC*03 或 IGKC*03。於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體和抗體片段包含由包括（但不限於）以下者的小鼠 λ 恆定區對偶基因編碼的輕鏈恆定區：IGLC1*01、IGLC2*01 或 IGLC3*01。

【0164】 關於胜肽、多肽或抗體序列的「百分比（%）胺基酸序列一致性」和「同源性」係界定成於比對候選序列和特定胜肽或多肽序列且若需要導入間隙以達到最大百分比序列一致性後（且不將任何保守性取代視為序列一致性之部分），該候選序列中的胺基酸殘基與該特定胜肽或多肽序列中的胺基酸殘基相同的百分比。為了測定百分比胺基酸序列一致性之目的的比對可利用多種落入所屬技術領域中的技藝內的方式達成，該等方式例如使用公眾可得的電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 MEG ALIGN™（DNASTAR）軟體。在一個具體實例中，該%同源性為約 70%。在一個具體實例中，該%同源性為約 75%。在一個具體實例中，該%同源性為約 80%。在一個具體實例中，該%同源性為約 85%。在一個具體實例中，該%同源性為約 90%。在一個具體實例中，該%同源性為約 92%。在一個具體實例中，該%同源性為約 95%。在一個具體實例中，該%同源性為約 97%。在一個具體實例中，該%同源性為約 98%。在一個具體實例中，該%同源性為約 99%。在一個具體實例中，該%同源性為 100%。

【0165】 術語「天然存在的」或「天然」當連結諸如核酸分子、多肽、

宿主細胞、和類似者的生物材料使用時係指該等在自然中找到且未經人類操作者。

【0166】 用於本文中，「包裝」係指組分被如何組織及／或限制在適用於散佈及／或使用的單位中。包裝可包括（例如）用於維持無菌、標記、等等的盒子、袋子、注射器、安瓿、小瓶、管子、蛤殼式包裝、障壁及／或容器。

【0167】 術語「醫藥上可接受的」用於本文中意謂經聯邦或州政府之管制機關核准、或在美國藥典、歐洲藥典或其他一般認可藥典中列出於動物中（且更特別是於人類中）使用。

【0168】 用於本文中，術語「多核苷酸」、「核苷酸」、核酸」「核酸分子」和其他類似的術語係可互換地使用且包括 DNA、RNA、mRNA 和類似者。

【0169】 用於本文中，術語「預防（prevent）」、「預防（preventing）」、和「預防（prevention）」係指 hPD-L1 介導的疾病及／或與其相關的症狀之發展、復發、發病或散佈之完全或部分抑制，其導因於本文中提供的療法或療法之組合（例如預防劑或治療劑（諸如本發明之抗體）之組合）之投予。

【0170】 術語「可溶性」係指缺乏一或多個在天然或膜締合形式中找到的跨膜或細胞質域的多肽，諸如 PD-L1 和其變體或片段。在一個具體實例中，PD-L1 之「可溶性」形式缺乏跨膜域和細胞質域兩者。

【0171】 術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括（但不限於）哺乳動物。用於本文中，術語「哺乳動物」係指任何以下脊椎動物：哺乳

其幼體且生下活的幼體（真獸類或胎盤哺乳動物）或生蛋（後獸類或非胎盤哺乳動物）。哺乳動物物種之實例包括（但不限於）人類和其他靈長類，包括非人類靈長類，諸如黑猩猩和其他猿和猴物種；農場動物，諸如牛、綿羊、豬、山羊和馬；家養哺乳動物，諸如狗和貓；實驗室動物，包括齧齒動物，諸如小鼠、大鼠（包括棉花鼠）和天竺鼠；鳥類，包括家養、野生和比賽用鳥類，諸如雞、火雞和其他鶉雞類鳥、鴨、鵝、和類似者。

【0172】 用於本文中，「實質上所有」係指至少約 60%、至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%、或約 100%。

【0173】 術語「實質上不含界面活性劑」用於本文中係指專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體之調配物，該調配物含有小於 0.0005%、小於 0.0003%、或小於 0.0001%的界面活性劑及／或小於 0.0005%、小於 0.0003%、或小於 0.0001%的界面活性劑。

【0174】 術語「實質上不含鹽」用於本文中係指專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體之調配物，該調配物含有小於 0.0005%、小於 0.0003%、或小於 0.0001%的無機鹽。

【0175】 術語「界面活性劑」用於本文中係指具有兩親性結構的有機物質；即其係由具有相反的溶解傾向之基團構成，該等基團典型為油可溶性烴鏈和水可溶性離子基團。界面活性劑可（基於表面活性部分之電荷）被分類成陰離子性、陽離子性、和非離子性界面活性劑。界面活性劑往往被用作為用於多種醫藥組成物和生物材料之製劑的潤溼劑、乳化劑、溶解劑、和分散劑。

【0176】 用於本文中，術語「標籤」係指任何類型的被接附至（例如）多肽及／或編碼 hPD-L1 或 hPD-L1 抗體或其抗原結合片段的多核苷酸的部分。例如，編碼 hPD-L1、hPD-L1 抗體或其抗原結合片段的多核苷酸可含有一或多個外加的編碼標籤的核苷酸序列，其編碼例如可偵測的部分或協助親和力純化的部分。當被轉譯時，該標籤和該抗體可呈融合蛋白質的形式。術語「可偵測的」或「偵測」在提及標籤時係指任何標籤，其能夠被顯像或否則其中標籤之存在能夠被測定及／或測量（例如藉由定量）。可偵測的標籤之非限制性實例為螢光標籤。

【0177】 用於本文中，術語「治療劑」係指任何可用於 hPD-L1 介導的疾病及／或與其相關的症狀之治療、控制或改善的藥劑。於某些具體實例中，術語「治療劑」係指本發明之抗體。於某些其他具體實例中，術語「治療劑」係指除了本發明之抗體外的藥劑。較佳地，治療劑係已知可用於、或已用於或目前正用於 hPD-L1 介導的疾病或一或多個與其相關的症狀之治療、控制或改善的藥劑。於特定的具體實例中，該治療劑是完全人類抗 hPD-L1 抗體，諸如完全人類抗 hPD-L1 單株抗體。

【0178】 用於本文中，術語「療法」係指任何可用於 hPD-L1 介導的疾病（例如癌症）之預防、控制、治療及／或改善的方案、方法及／或藥劑。於某些具體實例中，術語「療法（therapies）」和「療法（therapy）」係指所屬技術領域中具有通常知識者（諸如醫療人員）已知的可用於 hPD-L1 介導的疾病之預防、控制、治療及／或改善的生物療法、支持性療法、及／或其他療法。

【0179】 術語「治療（treat）」、「治療（treatment）」和「治療（treating）」

係指 hPD-L1 介導的疾病（例如癌症）之進展、嚴重性、及／或持續期間之減輕或改善，其係導因於一或多種療法之投予（包括（但不限於）一或多種預防劑或治療劑（諸如本發明之抗體）之投予）。於特定的具體實例中，這種術語係指 hPD-L1 與 PD-1 的結合之減少或抑制、hPD-L1 與 CD80 的結合之減少或抑制、及／或一或多種與 hPD-L1 介導的疾病（諸如癌症）有關的症狀之抑制或減輕。於特定的具體實例中，這種術語係指 hPD-L1 與 PD-1 及／或 CD80 的結合之減少或抑制、及／或一或多種與 hPD-L1 介導的疾病（諸如癌症）有關的症狀的抑制或減輕。於一個實例中，該細胞是人類細胞。於特定的具體實例中，預防劑係完全人類抗 hPD-L1 抗體，諸如完全人類抗 hPD-L1 單株抗體。

【0180】 術語「可變區」或「可變域」係指輕鏈和重鏈之部分，其典型為重鏈之約胺基端 120 至 130 個胺基酸和輕鏈之約 100 至 110 個胺基酸，其在抗體間序列差異很大且係用於各個特別的抗體對其特別的抗原之結合和專一性。序列之變化性集中在該等稱為互補決定區（CDR）的區域，而該可變域中更高度保守性的區域被稱為架構區（FR）。PD-L1 和重鏈之 CDR 主要負責抗體與抗原之交互作用。於本文中使用的胺基酸位置之編號是根據 EU 索引，如於 Kabat 等人(1991) Sequences of proteins of immunological interest.（美國衛生與人群服務部，華盛頓特區）第 5 版（「Kabat 等人」）中者。於較佳的具體實例中，該可變區是人類可變區。

【0181】 細胞生物和分子生物中的普通術語之定義可在以下者中找到：“The Merck Manual of Diagnosis and Therapy”，第 19 版，由 Merck Research Laboratories 出版，2006（ISBN 0-911910-19-0）；Robert S. Porter 等人（編輯），

The Encyclopedia of Molecular Biology，由 Blackwell Science Ltd.出版，1994（ISBN 0-632-02182-9）；Benjamin Lewin, Genes X，由 Jones & Bartlett Publishing 出版，2009（ISBN-10: 0763766321）；Kendrew 等人（編輯），Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference，由 VCH Publishers, Inc.出版，1995（ISBN 1-56081-569-8）和 Current Protocols in Protein Sciences 2009, Wiley Intersciences, Coligan 等人，編輯。

【0182】 除非另加陳述，本發明係使用如在例如以下者中描述的標準程序進行：Sambrook 等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual（第 4 版），Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012)；Davis 等人，Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc.，紐約，USA (1995)；或 Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques Vol.152, S. L. Berger 和 A. R. Kimmel 編輯，Academic Press Inc.，聖地牙哥，USA (1987)；Current Protocols in Protein Science (CPPS)（John E. Coligan、等人，編輯，John Wiley and Sons, Inc.）、Current Protocols in Cell Biology (CPCB)（Juan S. Bonifacino 等人編輯，John Wiley and Sons, Inc.）、和 R. Ian Freshney 之 Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique，出版商：Wiley-Liss；第 5 版(2005), Animal Cell Culture Methods（Methods in Cell Biology, Vol. 57, Jennie P. Mather 和 David Barnes 編輯，Academic Press，第 1 版，1998），其每一者皆將其完整內容以引用的方式併入本文中。

【0183】 其他術語於本文中在本發明之各種方面之描述內界定。

2. PD-L1 抗體

【0184】 許多腫瘤細胞表現對癌症為專一性的且可作為診斷性及／或治療性抗體目標的表面分子。可用作為生物標記之由腫瘤分子表現的細胞表面蛋白質之實例包括（例如）以下者之成員：蛋白質之 B7 家族、主要組織相容性複合體分子（MHC）、細胞介素和生長因子受體，諸如表皮生長因子之受體（EGFR）。B7 家族為細胞表面蛋白質之免疫球蛋白（Ig）超家族之成員且與淋巴球上的受體結合以調節免疫反應的蛋白質之族群。該家族包括特徵在於胞外類 Ig 域（與免疫球蛋白之可變域和恆定域有關的 IgV 和 IgC 域）的跨膜或醣苷基磷脂酸肌醇（GPI）連結性蛋白質。所有的成員皆具有短細胞質域。存在有七種已知的 B7 家族之成員：B7-1、B7-2、PD-L1（B7-H1）、PD-L2、B7-H2、B7-H3、和 B7-H4。

【0185】 PD-L1 之完整胺基酸序列可在以下者中找到：NCBI 參考序列：NP_054862.1（Seq ID No:1），其提及許多期刊文章，包括（例如）Dong, H.、等人(1999), "PD-L1, a third member of the B7 family, co-stimulates T- cell proliferation and interleukin-10 secretion," Nat. Med. 5 (12), 1365-1369，其揭露內容特此以其完整內容以引用的方式併入本文中。PD-L1 之胺基酸序列包括 30 個胺基酸長的細胞質域，其是 PD-L1 獨有的，其與其他分子（包括其他 B7 家族成員）顯示極小的同源性。

【0186】 在一個具體實例中，該抗體是多株抗體。用於製造多株抗體的方法為已知的，且包括（例如）以抗原接種適合的哺乳動物以誘導該動物之免疫系統以產生專一性地結合所注射的抗原的免疫球蛋白（IgG）。適合的哺乳動物之實例包括（例如）小鼠、天竺鼠、倉鼠、大鼠、兔綿羊或山羊。該多株 IgG 接著典型地自該哺乳動物之血清純化。在一個具體實例

中，該抗體是與表面表現的蛋白質結合的多株抗體。於另一個具體實例中，該抗體是專一性地與蛋白質之 B7 家族之成員結合的多株抗體。於一個更特定的具體實例中，該抗體是專一性地結合 PD-L1 的多株抗體。於另一個具體實例中，該抗體是專一性地結合表面表現的 PD-LI 的多株抗體。在一個更特定的具體實例中，該多株抗體或其抗原結合片段專一性地結合人類 PD-L1。於另一個具體實例中，該抗體是專一性地結合可溶性 PD-L1 的多株抗體。術語「可溶性」亦指蛋白質，諸如缺乏一或多個跨膜域或細胞質域的 PD-L1。在一個具體實例中，PD-L1 之「可溶性」形式缺乏跨膜域和細胞質域兩者。在一個具體實例中，該抗體是結合「自由」PD-L1（即不與細胞膜或表面直接或間接地締合的 PD-L1）的多株抗體。

【0187】 於另一個具體實例中，該抗體可以是單株抗體。製造單株抗體的方法是已知的且包括（例如）融合骨髓瘤細胞與來自以所欲抗原免疫接種的動物的細胞。於另一個具體實例中，該單株抗體可使用重組 DNA 技術製造。在一個具體實例中，該抗體是專一性地結合表面表現的蛋白質的單株抗體。在一個具體實例中，該抗體是完全人類單株抗體。於另一個具體實例中，該抗體是專一性地與蛋白質之 B7 家族之成員結合的單株抗體。於一個更特定的具體實例中，該抗體是專一性地結合 PD-L1 的單株抗體。於另一個具體實例中，該抗體是專一性地結合表面表現的 PD-L1 的單株抗體。在一個更特定的具體實例中，該單株抗體或其抗原結合片段專一性地結合人類PD-L1。於另一個具體實例中，該抗體是專一性地結合可溶性PD-L1的單株抗體。在一個具體實例中，該抗體是專一性地結合缺乏一或多個跨膜域或細胞質域的可溶性 PD-L1 的單株抗體。在一個具體實例中，該抗體

是專一性地結合缺乏跨膜域和細胞質域兩者的可溶性 PD-L1 的單株抗體。在一個具體實例中，該抗體是結合「自由」PD-L1（即不與細胞膜或表面直接或間接地締合的 PD-L1）的單株抗體。

【0188】 於一個實例中，該抗體或片段之結合位置係選自結合位置之複數群組（plurality）（例如庫（library））。例如，該結合位置之複數群組包含 4 鏈抗體或其片段（例如 dAb、Fab 或 scFv）之複數群組或係由該複數群組所組成。用於產生供篩選之用的結合位置之複數群組的適合方法包括噬菌體展示（產生抗體結合位置之噬菌體展示庫）、核糖體展示（產生抗體結合位置之核糖體展示庫）、酵母菌展示（產生抗體結合位置之酵母菌展示庫）、或以 hPD-L1 或 hPD-L1 抗原決定基免疫接種非人類脊椎動物（例如齧齒動物，例如小鼠或大鼠，例如 Velocimouse™、Kymouse™、Xenomouse™、Aliva Mouse™、HuMab Mouse™、Omnimouse™、Omnirat™ 或 MeMo Mouse™）並分離全套抗體製造細胞之（例如全套 B 細胞、漿細胞或漿母細胞）及／或全套經分離的抗體、片段或結合位置。

【0189】 PD-L1 結合能力、專一性和親和力（Kd、K_{off} 及／或 K_{on}）可藉由任何所屬技術領域中的例行方法（例如藉由表面電漿子共振（SPR））測定。術語「Kd」或「K_D」用於本文中欲指特定抗體-抗原交互作用之平衡解離常數。這種結合測量可使用各式各樣所屬技術領域中已知的結合分析（例如使用表面電漿子共振（SPR），諸如藉由 Biacore™ 或使用 ProteOn XPR36™（Bio-Rad®）、使用 KinExA®（Sapidyne Instruments, Inc）、或使用 ForteBio Octet（Pall ForteBio Corp.））進行。

【0190】 在一個具體實例中，該表面電漿子共振（SPR）係於 25°C

下進行。於另一個具體實例中，該 SPR 係於 37°C 下進行。

【0191】 在一個具體實例中，該 SPR 係於生理 pH 下（諸如約 pH7 或於 pH7.6 下（例如使用 pH 7.6 的 Hepes 緩衝食鹽水（亦稱為 HBS-EP））進行。

【0192】 在一個具體實例中，該 SPR 係於生理的鹽水平下（例如 150 mM NaCl）進行。

【0193】 在一個具體實例中，該 SPR 是在以體積計不大於 0.05%的清潔劑水平下（例如在 0.05%的 P20（聚山梨糖醇酯 20；例如 Tween 20™）和 3 mM 的 EDTA 之存在下）進行。

【0194】 於一個實例中，該 SPR 係於 25°C 或 37°C 下在 pH 7.6 之緩衝液、150 mM NaCl、0.05%清潔劑（例如 P20）和 3mM EDTA 中進行。該緩衝液含有 10 mM Hepes。於一個實例中，該 SPR 係於 25°C 或 37°C 下在 HBS-EP 中進行。HBS-EP 可得自 Teknova Inc.（加利福尼亞；目錄編號 H8022）。

【0195】 於一個實例中，該抗體或片段之親和力係使用 SPR 藉由以下者測定：

1.將抗小鼠（或經匹配的其他相關的人類、大鼠或非人類脊椎動物抗體恆定區物種的）IgG（例如 Biacore™ BR-1008-38）偶合至生物感應晶片（例如 GLM 晶片），諸如藉由一級胺偶合；

2.使該抗小鼠 IgG（或其他經匹配物種抗體）暴露至測試 IgG 抗體以在該晶片上捕捉測試抗體；

3.以 1024 nM、256 nM、64 nM、16 nM、4 nM 以及 0 nM（即單獨緩衝液）使該測試抗原通過該晶片之捕捉表面；並

4.並使用表面電漿子共振（例如在以上討論的 SPR 條件下（例如於 25°C 下在生理緩衝液中）測定測試抗體與測試抗原之結合之親和力。SPR 可使用任何標準 SPR 裝置（諸如藉由 Biacore™ 或使用 ProteOn XPR36™（Bio-Rad®））進行。

【0196】 捕捉表面之再生可使用 10 mM 甘胺酸於 pH 1.7 下進行。此移除所捕捉的抗體並允許該表面用於另一個交互作用。可使用標準技術固有模式將結合數據擬合至 1:1（例如使用 ProteOn XPR36™ 分析軟體所固有的模式）。

【0197】 本案之發明人已鑑認出一些對 hPD-L1 具有專一性的抗體，其相較於現存的抗體具有一些潛在的用途和益處。例如，於本文中描述的抗體可具有以下特性之一或多者：

a.對於封阻僅僅一種 PD-L1 之配體的專一性（例如封阻 CD80/PD-L1 交互作用，但不封阻 PD-1/PD-L1 交互作用）

b.免疫原性／缺乏副作用

c.溶解度

d.穩定性

e.調配之容易性

f.給藥之頻率及／或投予之途徑，例如由於相較於現存的抗 PDL1 抗體之改善的半衰期

g.可製造性（例如表現、純化之容易性、同型）

【0198】 1D05 具有 SEQ ID No:33 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序

列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 Seq ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:34。1D05 具有 SEQ ID NO:43 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:38（IMGT）或 Seq ID No:41（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:44。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:35（重鏈核酸序列 Seq ID No:36）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:45（輕鏈核酸序列 Seq ID No:46）。

【0199】 84G09 具有 SEQ ID No:13 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:7（IMGT）或 Seq ID No:10（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:8（IMGT）或 Seq ID No:11（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:9（IMGT）或 Seq ID No:12（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:14。84G09 具有 SEQ ID No:23 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:17（IMGT）或 Seq ID No:20（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:18（IMGT）或 Seq ID No:21（Kabat）之

CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:19（IMGT）或 Seq ID No:22（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:24。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:15（重鏈核酸序列 Seq ID No:16）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:25（輕鏈核酸序列 Seq ID No:26）。

【0200】 1D05 HC 突變體 1 具有 SEQ ID No:47 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。1D05 HC 突變體 1 具有 SEQ ID NO:43 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:38（IMGT）或 Seq ID No:41（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:44。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID

No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:45（輕鏈核酸序列 Seq ID No:46）。

【0201】 1D05 HC 突變體 2 具有 SEQ ID No:48 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。1D05 HC 突變體 2 具有 SEQ ID NO:43 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:38（IMGT）或 Seq ID No:41（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:44。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:45（輕鏈核酸序列 Seq ID No:46）。

【0202】 1D05 HC 突變體 3 具有 SEQ ID No:49 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1

胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。1D05 HC 突變體 3 具有 SEQ ID NO:43 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:38（IMGT）或 Seq ID No:41（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:44。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:45（輕鏈核酸序列 Seq ID No:46）。

【0203】 1D05 HC 突變體 4 具有 SEQ ID No:342 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。1D05 HC 突變體 4 具有 SEQ ID NO:43 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:38（IMGT）或 Seq ID No:41（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺

基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:44。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:45（輕鏈核酸序列 Seq ID No:46）。

【0204】 1D05 LC 突變體 1 具有 SEQ ID No:33 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:34。1D05 LC 突變體 1 具有 SEQ ID No:50 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。1D05 LC 突變體 1 之 CDRL2 序列是如由 Kabat 或 IMGT 系統所界定的來自 Seq ID No:50 之 V_L 序列。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID

No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:35（重鏈核酸序列 Seq ID No:36）。

【0205】 1D05 LC 突變體 2 具有 SEQ ID No:33 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:34。1D05 LC 突變體 2 具有 SEQ ID No:51 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:38（IMGT）或 Seq ID No:41（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:35（重鏈核酸序列 Seq ID No:36）。

【0206】 1D05 LC 突變體 3 具有 SEQ ID No:33 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:27（IMGT）或 Seq ID No:30（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:28（IMGT）或 Seq ID No:31（Kabat）之 CDRH2 胺

基酸序列、和 SEQ ID No:29（IMGT）或 Seq ID No:32（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:34。1D05 LC 突變體 3 具有 SEQ ID No:298 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:37（IMGT）或 Seq ID No:40（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、和 SEQ ID No:39（IMGT）或 Seq ID No:42（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。1D05 LC 突變體 3 之 CDRL2 序列是如由 Kabat 或 IMGT 系統所界定的來自 Seq ID No:298 之 V_L序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:44。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:35（重鏈核酸序列 Seq ID No:36）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:45（輕鏈核酸序列 Seq ID No:46）。

【0207】 411B08 具有 SEQ ID No:58 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:52（IMGT）或 Seq ID No:55（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:53（IMGT）或 Seq ID No:56（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:54（IMGT）或 Seq ID No:57（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:59。411B08 具有 SEQ ID No:68 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:62（IMGT）或 Seq ID No:65（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:63（IMGT）或 Seq ID No:66（Kabat）

之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:64（IMGT）或 Seq ID No:67（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:69。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:60（重鏈核酸序列 Seq ID No:61）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:70（輕鏈核酸序列 Seq ID No:71）。

【0208】 411C04 具有 SEQ ID No:78 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:72（IMGT）或 Seq ID No:75（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:73（IMGT）或 Seq ID No:76（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:74（IMGT）或 Seq ID No:77（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:79。411C04 具有 SEQ ID No:88 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:82（IMGT）或 Seq ID No:85（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:83（IMGT）或 Seq ID No:86（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:84（IMGT）或 Seq ID No:87（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:89。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID

No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:80（重鏈核酸序列 Seq ID No:81）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:90（輕鏈核酸序列 Seq ID No:91）。

【0209】 411D07 具有 SEQ ID No:98 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:92（IMGT）或 Seq ID No:95（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:93（IMGT）或 Seq ID No:96（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 Seq ID No:94（IMGT）或 Seq ID No:97（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:99。411D07 具有 SEQ ID No:108 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:102（IMGT）或 Seq ID No:105（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:103（IMGT）或 Seq ID No:106（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:104（IMGT）或 Seq ID No:107（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:109。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:100（重鏈核酸序列 Seq ID No:101）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:110（輕鏈核酸序

列 Seq ID No:111）。

【0210】 385F01 具有 SEQ ID No:118 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:112（IMGT）或 Seq ID No:115（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:113（IMGT）或 Seq ID No:116（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:114（IMGT）或 Seq ID No:117（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:119。385F01 具有 Seq ID No:128 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:122（IMGT）或 Seq ID No:125（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:123（IMGT）或 Seq ID No:126（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:124（IMGT）或 Seq ID No:127（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:129。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:120（重鏈核酸序列 Seq ID No:121）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:130（輕鏈核酸序列 Seq ID No:131）。

【0211】 386H03 具有 SEQ ID No:158 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:152（IMGT）或 Seq ID No:155（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:153（IMGT）或 Seq ID No:156（Kabat）之 CDRH2 胺基酸

序列、和 SEQ ID No:154（IMGT）或 Seq ID No:157（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:159。386H03 具有輕鏈可變區（V_L）SEQ ID No:168 之胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:162（IMGT）或 Seq ID No:165（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:163（IMGT）或 Seq ID No:166（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:164（IMGT）或 Seq ID No:167（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:169。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:160（重鏈核酸序列 Seq ID No:161）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:170（輕鏈核酸序列 Seq ID No:171）。

【0212】 389A03 具有 SEQ ID No:178 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:172（IMGT）或 Seq ID No:175（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:173（IMGT）或 Seq ID No:176（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:174（IMGT）或 Seq ID No:177（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:179。389A03 具有 SEQ ID No:188 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:182（IMGT）或 Seq ID No:185（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:183（IMGT）或

Seq ID No:186（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:184（IMGT）或 Seq ID No:187（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:189。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:180(重鏈核酸序列 Seq ID No:181)。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:190（輕鏈核酸序列 Seq ID No:191）。

【0213】 413D08 具有 SEQ ID No:138 之重鏈可變(V_H)區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:132（IMGT）或 Seq ID No:135（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:133（IMGT）或 Seq ID No:136（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:134（IMGT）或 Seq ID No:137（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:139。413D08 具有 SEQ ID No:148 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:142（IMGT）或 Seq ID No:145（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:143（IMGT）或 Seq ID No:146（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:144（IMGT）或 Seq ID No:147（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:149。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID

No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:140(重鏈核酸序列 Seq ID No:141)。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:150（輕鏈核酸序列 Seq ID No:151）。

【0214】 413G05 具有 SEQ ID No:244 之重鏈可變(V_H)區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:238（IMGT）或 Seq ID No:241（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:239（IMGT）或 Seq ID No:242（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:240（IMGT）或 Seq ID No:243（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:245。413G05 具有輕鏈可變區（V_L）SEQ ID No:254 之胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:248（IMGT）或 Seq ID No:251（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:249（IMGT）或 Seq ID No:252（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:250（IMGT）或 Seq ID No:253（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:255。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、

233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:246（重鏈核酸序列 Seq ID No:247）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:256（輕鏈核酸序列 Seq ID No:257）。

【0215】 413F09 具有 SEQ ID No:264 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:258（IMGT）或 Seq ID No:261（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:259（IMGT）或 Seq ID No:262（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:260（IMGT）或 Seq ID No:263（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:265。413F09 具有 SEQ ID No:274 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:268（IMGT）或 Seq ID No:271（Kabat）之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:269（IMGT）或 Seq ID No:272（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:270（IMGT）或 Seq ID No:273（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:275。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:266（重鏈核酸序列 Seq ID No:267）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:276（輕鏈核酸序列 Seq ID No:277）。

【0216】 414B06 具有 SEQ ID No:284 之重鏈可變（V_H）區胺基酸序列，

其包含 SEQ ID No:278（IMGT）或 Seq ID No:281（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:279（IMGT）或 Seq ID No:282（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:280（IMGT）或 Seq ID No:283（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:285。414B06 具有 SEQ ID No:294 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:288（IMGT）或 Seq ID No:291(Kabat)之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:289(IMGT)或 Seq ID No:292（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:290（IMGT）或 Seq ID No:293（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:295。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:286（重鏈核酸序列 Seq ID No:287）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:296（輕鏈核酸序列 Seq ID No:297）。

【0217】 416E01 具有 SEQ ID No:349 之重鏈可變區(V_H)胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:343（IMGT）或 Seq ID No:346（Kabat）之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:344（IMGT）或 Seq ID No:347（Kabat）之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:345（IMGT）或 Seq ID No:348（Kabat）之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:350。416E01 具有 SEQ ID No:359

之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:353（IMGT）或 Seq ID No:356(Kabat)之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:354(IMGT)或 Seq ID No:357（Kabat）之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:355（IMGT）或 Seq ID No:358（Kabat）之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:360。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:351（重鏈核酸序列 Seq ID No:352）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:361（輕鏈核酸序列 Seq ID No:362）。

【0218】 本發明之該等抗體係就以下概念、方面、文句、配置和具體實例描述。除非另外陳述，所有的概念、具體實例、文句、配置和方面應被解讀成能夠與任何其他概念、方面、文句、配置或具體實例組合，除非這種組合在技術上會是無意義的或被明確地另外陳述。

【0219】 概念第 1 項.一種抗體或其片段，其專一性地與如由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$，其中 X_1、X_2 和 X_3 獨立地為任何胺基酸，且 X_4 存在或不存在，且若存在，則可為任何胺基酸。

【0220】 在這些概念中，抗體或片段可包括或可不包括雙專一性抗體。在一個具體實例中，在這些概念中，抗體或片段包括雙專一性抗體。在一個具體實例中，雙專一性抗體不包括 FIT-Ig 形式。在一個具體實例中，雙專一性抗體不包括 mAb^2 形式。在一個具體實例中，雙專一性抗體不包括 FIT-Ig 形式或 mAb^2 形式。在一個具體實例中，在這些概念中的抗體或片段包括雙專一性抗體，但不包括具有 FIT-Ig 形式的雙專一性抗體。在一個具體實例中，在這些概念中的抗體或片段包括雙專一性抗體，但不包括具有 mAb^2 形式的雙專一性抗體。在一個具體實例中，在這些概念中的抗體或片段包括雙專一性抗體，但不包括具有 FIT-Ig 形式或 mAb^2 形式的雙專一性抗體。於另一個具體實例中，在這些概念中，抗體或片段包括雙重結合性抗體。

【0221】 較佳地，專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體或其片段不與其他抗原交叉反應（但可視情況與不同物種（例如恆河猴、食蟹獼猴、或鼠類）之 PD-L1 交叉反應）。專一性地與 hPD-L1 抗原結合的抗體或其片段可（例如）藉由免疫分析、BIAcore™、或所屬技術領域中具有通常知識者已知的其他技術鑑認。當相較於與任何交叉反應性抗原的結合，抗體或其片段與 hPD-L1 抗原以較高的親和力結合（如使用實驗技術（諸如放射免疫分析（RIA）和酵素結合免疫吸附分析（ELISA））測定的）時，該抗體或其片段專一性地與 hPD-L1 抗原結合。典型地，專一性或選擇性反應會是至少兩倍的背景訊號或雜訊且更典型會超過 10 倍的背景。關於抗體專一性的討論，參見（例如）Paul，編輯，1989, Fundamental Immunology 第二版，Raven Press，紐約，第 332-336 頁。

【0222】 在一個具體實例中，該抗體或片段是人類抗體。在一個具體實例中，該抗體或片段是人類抗體或片段。在一個具體實例中，該抗體或片段是完全人類抗體或片段。在一個具體實例中，該抗體或片段是完全人類單株抗體或片段。

【0223】 亦提供概念第 1a 項：一種抗體或其片段，其專一性地與如由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，並與抗體 411B08 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 $ARX_1RX_2X_3SDX_4X_5D$，其中 X_1、X_2、X_3、X_4 和 X_5 獨立地為任何胺基酸。

【0224】 亦提供概念第 1b 項：一種抗體或其片段，其專一性地與如由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，並與抗體 411B08 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 $X_1RDGSGSY$，其中 X_1 為任何胺基酸。

【0225】 如在本文中的概念或方面提供的，抗 PD-L1 抗體或免疫細胞介素可以小於 50 nM、小於 40 nM、小於 30 nM 的 K_D 與 PD-L1（例如人類 PD-L1）結合，如藉由表面電漿子共振測定的。另一個具體實例，抗 PD-L1 抗體或免疫細胞介素可以小於 20 nM、小於 15 nM、小於 10 nM 的 K_D 與 PD-L1（例如人類 PD-L1）結合，如藉由表面電漿子共振測定的。抗 PD-L1 抗體或免疫細胞介素可以小於 8 nM、小於 5 nM、小於 4 nM、小於 3 nM、小於 2 nM 或小於 1 nM 的 K_D 與 PD-L1（例如人類 PD-L1）結合，如藉由表面電漿子共振測定的。該 K_D 可以是 0.9 nM 或更小、0.8 nM 或更小、0.7 nM 或更小、0.6 nM 或更小、0.5 nM 或更小、0.4 nM 或更小、0.3 nM 或更小、0.2 nM 或更小、

或 0.1 nM 或更小。

【0226】 於另一個具體實例中，該 K_D是在 0.01 至 1 nM 之範圍、或 0.05 至 2 nM 之範圍、或 0.05 至 1nM 之範圍內。該 K_D可以是關於 hPD-L1、食蟹獼猴 PD-L1 及／或小鼠 PD-L1。

【0227】 於另一個具體實例中，於本文中描述的抗 PD-L1 抗體具有大約 0.5 至 10 μM（例如大約 1 至 8 μM 或大約 1 至 7 μM）之 K_{ON}速率（例如由 SPR 測量的，例如於 25°C 下或於 37°C 下）。於另一個具體實例中，該 K_{ON}速率為大約 1 至 5 μM，例如大約 1 μM、大約 1.5 μM、大約 2 μM、大約 2.5μM 或大約 3 μM。於另一個具體實例中，該 K_{ON}速率為大約 3.5 μM、大約 4 μM、大約 4.5 μM、大約 5 μM 或大約 5.5 μM。

【0228】 於另一個具體實例中，於本文中描述的抗 PD-L1 抗體具有大約 0.01 至 100 mM（例如大約 0.1 至 50 mM 或大約 0.5 至 50 mM）的 K_{OFF}速率（例如由 SPR 測量的，例如於 25°C 下或於 37°C 下）。於另一個具體實例中，該 K_{OFF}速率為大約 0.5 至 10 mM、或大約 0.5 至 10 mM，例如大約 1 mM、大約 2 mM、大約 3 mM、大約 4 mM 或大約 5 mM。於另一個具體實例中，該 K_{OFF}速率為大約 0.6 mM、大約 0.7 mM、大約 0.8 mM 或大約 0.9 mM。

【0229】 於另一個具體實例中，在本文中的概念和方面描述的抗 PD-L1 抗體（和免疫細胞介素）相較於其他抗 PD-L1 抗體和免疫細胞介素提供改善的暫時表現水平。因此，在一個具體實例中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）在 HEK293 細胞（例如 HEK293T 細胞）中以大約 100 μg/mL、或範圍在大約 100 至 350 μg/mL 的表現水平表現。於另一個具體實例中，該表現水平在大約 350 μg/mL 之上。

【0230】 於另一個具體實例中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）在 CHO 細胞（例如 Expi-CHO 細胞）中以大約 100 μg/mL、或範圍在大約 100 至 350 μg/mL 的表現水平表現。於另一個具體實例中，該表現水平在大約 350 μg/mL 之上。

【0231】 於另一個具體實例中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）在 CHO 細胞（例如 Expi-CHO 細胞或 CHO-E7 EBNA 細胞）中以大約 100 μg/mL、或範圍在大約 100 至 350 μg/mL 的表現水平表現。於另一個具體實例中，該表現水平在大約 350 μg/mL 之上。於本文中以 1D05 描述、形式為人類 IgG1（Seq ID No:340 的抗體於 2L 體積在 CHO-E7 EBNA 細胞中具有大約 115 μg/mL 的表現水平。於本文中以 416E01 描述、形式為人類 IgG1（Seq ID No:340）的抗體於 2L 體積在 CHO-E7 EBNA 細胞中具有大約 160 μg/mL 的表現水平。於本文中以 1414B06 描述、形式為人類 IgG1（Seq ID No:340）的抗體於 2L 體積在 CHO-E7 EBNA 細胞中具有大約 783 μg/mL 的表現水平。於本文中以 413G05 描述、形式為人類 IgG1（Seq ID No:340）的抗體於 2L 體積在 CHO-E7 EBNA 細胞中具有大約 383 μg/mL 的表現水平。

【0232】 在這些表現系統之任一者中，表現係在介於大約 0.5 mL 和 3 mL 之間（例如介於大約 0.5 mL 和 2 mL 之間）的規模進行。在這些表現系統之任一者中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可自 pTT5 載體表現。在這些表現系統之任一者中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可連結脂質轉染試劑表現，且可視情況在 CHO 細胞（例如 Expi-CHO 細胞）中表現。在這些表現系統之任一者中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可連結 PEI 轉染試劑表現，且可視情況在 CHO 細胞（例如 CHO-E7 EBNA 細

胞）中表現。在這些表現系統之任一者中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可連結輔助質體（例如 AKT 輔助質體）表現，且可視情況在 CHO 細胞（例如 CHO-E7 EBNA 細胞）中表現。

【0233】 在這些表現系統之任一者中，該表現水平介於大約 100 μg/mL 和大約 1500 μg/mL 之間，例如介於大約 100 μg/mL 和大約 1000 μg/mL 之間、或介於大約 200 μg/mL 和大約 1000 μg/mL 之間、或介於大約 350 μg/mL 和大約 1000 μg/mL 之間。在這些表現系統之任一者中，表現之下限可以是大約 100 μg/mL、大約 200 μg/mL、大約 300 μg/mL、或大約 400 μg/mL。於另一個具體實例中，表現之下限可以是大約 500 μg/mL、大約 600 μg/mL、大約 700 μg/mL、或大約 800 μg/mL。在這些表現系統之任一者中，表現之上限可以是大約 2000 μg/mL、大約 1800 μg/mL、大約 1600 μg/mL、或大約 1500 μg/mL。於另一個具體實例中，表現之上限可以是大約 1250 μg/mL、大約 1000 μg/mL、大約 900 μg/mL、或大約 800 μg/mL。

【0234】 於另一個具體實例中，該表現系統為 Lonza 表現系統，例如 Lonza X-Ceed®系統。於該 Lonza 表現系統中，表現可以大約 30 mL 至 2 L（例如 50 mL 至 1 L、或 1 L 至 2 L）的規模進行。於該 Lonza 表現系統中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可連結電穿孔表現，且視情況無任何輔助質體。於該 Lonza 表現系統中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可以大約 1 g/L、或大約 900 mg/L、或大約 800 mg/L、或大約 700 mg/L 的水平表現。於另一個具體實例中，於該 Lonza 表現系統中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可以大約 600 mg/L 或大約 500 mg/L 或大約 400 mg/L 的水平表現。於該 Lonza 表現系統中，該抗 PD-L1 抗體（或免疫細胞介素）可以介於大

約 400 mg/L 和大約 2 g/L 之間的水平表現，例如介於大約 500 mg/L 和大約 1.5 g/L 之間、或介於大約 500 mg/L 和大約 1 g/L 之間。於另一個具體實例中，該表現水平高於 1 g/L。於另一個具體實例中，於該等概念中描述的抗 PD-L1 抗體相較於其他抗 PD-L1 抗體提供改善的半衰期，如在下文之方面第 1 項中進一步描述的。

【0235】 概念第 2 項.根據概念第 1 項的抗體或片段，其中 X_1 為含羥基胺基酸，其視情況為 T。

【0236】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為半胱胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為蘇胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為甲硫胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸或半胱胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸或蘇胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸或甲硫胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為半胱胺酸或蘇胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為半胱胺酸或甲硫胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為蘇胺酸或甲硫胺酸。

【0237】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自絲胺酸、半胱胺酸、蘇胺酸和甲硫胺酸。

【0238】 概念第 2a 項.根據概念第 1a 項的抗體或片段，其中 X_1 為脂肪族胺基酸或醯胺胺基酸。

【0239】 在一個具體實例中，X_1 係選自天門冬醯胺酸（N）和纈胺酸（V）。在一個具體實例中，X_1 為纈胺酸。在一個具體實例中，X_1 為天門冬醯胺酸。

【0240】 概念第 2b 項.根據概念第 1b 項的抗體或片段，其中 X_1 為脂肪族胺基酸。

【0241】 在一個具體實例中，X_1 係選自丙胺酸（A）或纈胺酸（V）。在一個具體實例中，X_1 為纈胺酸。在一個具體實例中，X_1 為丙胺酸。

【0242】 概念第 3 項.根據概念第 1 項或概念第 2 項的抗體或片段，其中 X_2 為鹼性胺基酸，其視情況為 K。

【0243】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為組胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為離胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為精胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為組胺酸或離胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為組胺酸或精胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為離胺酸或精胺酸。

【0244】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自組胺酸、離胺酸和精胺酸。

【0245】 概念第 3a 項.根據概念第 1a 項或概念第 2a 項的抗體或片段，其中 X_2 為脂肪族胺基酸或醯胺胺基酸。

【0246】 在一個具體實例中，X_2 係選自白胺酸（L）、異白胺酸（I）、纈胺酸（V）、天門冬醯胺酸（N）和麩醯胺酸（Q）。在一個具體實例中，X_2 係選自白胺酸（L）、異白胺酸（I）和纈胺酸（V）。在一個具體實例中，X_2 係選自天門冬醯胺酸（N）和麩醯胺酸（Q）在一個具體實例中，X_2 係選自白胺酸（L）和麩醯胺酸（Q）。在一個具體實例中，X_2 為白胺酸（L）。在一個具體實例中，X_2 為麩醯胺酸（Q）。

【0247】 概念第 4 項.根據概念第 1 至 3 項中任一項的抗體或片段，

其中 X_2 為含羥基胺基酸，其視情況為 S 或 T。

【0248】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為半胱胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為蘇胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為甲硫胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸或半胱胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸或蘇胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為絲胺酸或甲硫胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為半胱胺酸或蘇胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為半胱胺酸或甲硫胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為蘇胺酸或甲硫胺酸。

【0249】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自絲胺酸、半胱胺酸、蘇胺酸和甲硫胺酸。

【0250】 概念第 4a 項.根據概念第 1a、2a 或 3a 項中任一項的抗體或片段，其中 X_3 為芳香族胺基酸。

【0251】 在一個具體實例中，X_3 係選自苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）和色胺酸（W）。在一個具體實例中，X_3 係選自酪胺酸（Y）和色胺酸（W）。在一個具體實例中，X_3 為酪胺酸（Y）。在一個具體實例中，X_3 為色胺酸（W）。

【0252】 概念第 5 項.根據概念第 1 至 4 項中任一項的抗體或片段，其中 X_3 為芳香族胺基酸，其視情況為 W。

【0253】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為苯丙胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為酪胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為色胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為苯丙胺酸或酪胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸為苯丙胺酸或色胺酸。在一個具體實

例中，該含羥基胺基酸為酪胺酸或色胺酸。

【0254】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自苯丙胺酸、酪胺酸和色胺酸。

【0255】 概念第 5a 項.根據概念第 1a、2a、3a 或 4a 項中任一項的抗體或片段，其中 X_4 為芳香族胺基酸。

【0256】 在一個具體實例中，X_4 係選自苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）和色胺酸（W）。在一個具體實例中，X_4 係選自酪胺酸（Y）和苯丙胺酸（F）。在一個具體實例中，X_4 為酪胺酸（Y）。在一個具體實例中，X_4 為苯丙胺酸（F）。

【0257】 概念第 6 項.根據概念第 1 至 5 項中任一項的抗體或片段，其中 X_4 不存在。

【0258】 概念第 6a 項.根據概念第 1a、2a、3a、4a 或 5a 項中任一項的抗體或片段，其中 X_5 為脂肪族胺基酸或含羥基胺基酸。

【0259】 在一個具體實例中，X_5 係選自白胺酸（L）、異白胺酸（I）、纈胺酸（V）、絲胺酸（S）、半胱胺酸（C）和蘇胺酸（T）。在一個具體實例中，X_5 係選自白胺酸（L）、異白胺酸（I）和纈胺酸（V）。在一個具體實例中，X_5 係選自絲胺酸（S）、半胱胺酸（C）和蘇胺酸（T）。在一個具體實例中，X_5 係選自白胺酸（L）和絲胺酸（S）。在一個具體實例中，X_5 為絲胺酸（S）。在一個具體實例中，X_5 為白胺酸（L）。

【0260】 概念第 7 項.根據概念第 1 至 5 項中任一項的抗體或片段，其中 X_4 存在。

【0261】 概念第 8 項.根據概念第 7 項的抗體或片段，其中 X_4 為脂肪

族胺基酸，其視情況為 G。

【0262】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸和異白胺酸。

【0263】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自甘胺酸和丙胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自甘胺酸和纈胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自甘胺酸和白胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自甘胺酸和異白胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自丙胺酸和纈胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自丙胺酸和白胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自丙胺酸和異白胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自纈胺酸和白胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自纈胺酸和異白胺酸。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸係選自，白胺酸和異白胺酸。

【0264】 在一個具體實例中，該含羥基胺基酸選自甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸和異白胺酸之各者之三者。在一個具體實例中，該含羥基胺基酸選自甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸和異白胺酸之各者之四者。

【0265】 概念第 9 項.一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列。

【0266】 概念第 9a 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體

84G09 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:9 或 12 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:9 或 12 之 CDRH3 序列。

【0267】 概念第 9b 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 411B08 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:54 或 57 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:54 或 57 之 CDRH3 序列。

【0268】 概念第 9c 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 411C04 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID No:74 或 77 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID No:74 或 77 之 CDRH3 序列。

【0269】 概念第 9d 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 411D07 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:94 或 97 之 CDRH3 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:94 或 97 之 CDRH3 序列。

【0270】 概念第 9e 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 385F01 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:114 或 117 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代

的 SEQ ID NO:114 或 117 之 CDRH3 序列。

【0271】 概念第 9f 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 386H03 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:144 或 147 之 CDRH3 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:144 或 147 之 CDRH3 序列。

【0272】 概念第 9g 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 389A03 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:174 或 177 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:174 或 177 之 CDRH3 序列。

【0273】 概念第 9h 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 413D08 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:134 或 137 之 CDRH3 序列、或包含 5 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:134 或 137 之 CDRH3 序列。

【0274】 概念第 9i 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 413G05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:240 或 243 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:240 或 243 之 CDRH3 序列。

【0275】 概念第 9j 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1

至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 413F09 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:260 或 263 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:260 或 263 之 CDRH3 序列。

【0276】 概念第 9k 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 414B06 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:280 或 283 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:280 或 283 之 CDRH3 序列。

【0277】 概念第 9l 項：一種抗體或其片段，其視情況為根據概念第 1 至 8 項中任一項的抗體或其片段，其專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 416E01 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID No:345 或 348 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID No:345 或 348 之 CDRH3 序列。

【0278】 於概念第 9、9a 至 l、17、17a 至 l、18、18a 至 l、19、19a 至 l、22、22a 至 l、23、23a 至 l、24 和 24a 至 l 項之每一項中，在一個具體實例中，該 CDR 包含一個胺基酸取代，其可以是保守性胺基酸取代。於概念第 9、9a 至 l、17、17a 至 l、18、18a 至 l、19、19a 至 l、22、22a 至 l、23、23a、24 和 24a 至 l 項之每一項中，在一個具體實例中，該 CDR 包含二個胺基酸取代，其可以是保守性胺基酸取代。於概念第 9、9a 至 l、17、17a 至 l、18、18a 至 l、19、19a 至 l、22、22a、22b、22d、22f、22g、24 和 24a 至 l 項之每一項中，在一個具體實例中，該 CDR 包含三個胺基酸取代，其可以

是保守性胺基酸取代。於概念第 9、9a 至 c、9e、9g 至 l、17、17a 至 c、17e、17g 至 l、19、19a、22、22d、22f、22g、24 和 24a 至 l 項之每一項中，在一個具體實例中，該 CDR 包含四個胺基酸取代，其可以是保守性胺基酸取代。於概念第 9、9a 至 c、9e、9g 至 l、17、17a 至 c、17e、17g 至 l、22d、22f 和 22g 項之每一項中，在一個具體實例中，該 CDR 包含五個胺基酸取代，其可以是保守性胺基酸取代。於概念第 9、9a 至 c、9e、9g、9i 至 l、17、17a 至 c、17e、17g 和 17i 至 l 項之每一項中，在一個具體實例中，該 CDR 包含六個胺基酸取代，其可以是保守性胺基酸取代。

【0279】 胺基酸取代包括其中胺基酸是以不同的天然存在的胺基酸殘基置換的改變。這種取代可被歸類成「保守性」，於該例子中多肽中所含的胺基酸殘基是以另一個在極性、側鏈官能性或大小方面的特徵類似之天然存在的胺基酸置換。這種保守性取代在所屬技術領域中是廣為人知的。本發明所涵蓋的取代亦可以是「非保守性」，其中胜肽中存在的胺基酸殘基是以具有不同的特性之胺基酸（諸如來自不同群組的天然存在的胺基酸）取代（例如以丙胺酸取代帶電的或疏水性胺基；酸），或可替代地，其中天然存在的胺基酸是以非常規胺基酸取代。

【0280】 在一個具體實例中，該保守性胺基酸取代係如於本文中描述的。例如，該取代可以是以 F 取代 Y、以 S 或 K 取代 T、以 A 取代 P、以 D 或 Q 取代 E、以 D 或 G 取代 N、以 K 取代 R、以 N 或 A 取代 G、以 S 或 K 取代 T、以 N 或 E 取代 D、以 L 或 V 取代 I、以 Y 取代 F、以 T 或 A 取代 S、以 K 取代 R、以 N 或 A 取代 G、以 R 取代 K、以 S、K 或 P 取代 A。於另一個具體實例中，該保守性胺基酸取代可以是其中 Y 是以 F 取代、T 是以 A

或S取代、I是L或V以取代、W是以Y取代、M是以L取代、N是以D取代、G是以A取代、T是以A或S取代、D是以N取代、I是以L或V取代、F是以Y或L取代、S是以A或T取代以及A是以S、G、T或V取代。

【0281】 概念第10項.一種抗體或片段，其專一性地與hPD-L1結合且包含V_H域，該V_H域包含12至20個胺基酸的CDRH3，且其係衍生自人類V_H基因節段、人類D基因節段和人類J_H基因節段之重組，其中該人類J_H基因節段是IGHJ5（例如IGHJ5*02）。

【0282】 在一個具體實例中，該CDRH3為14至17個胺基酸且該人類J_H基因節段是IGHJ5（例如IGHJ5*02）。

【0283】 亦以概念第10a項提供一種抗體或片段，其專一性地與hPD-L1結合且包含V_H域，該V_H域包含8至16個胺基酸的CDRH3，且其係衍生自人類V_H基因節段、人類D基因節段和人類J_H基因節段之重組，其中該人類J_H基因節段係選自IGHJ4（例如IGHJ4*02）、IGHJ5（例如IGHJ5*02）和IGHJ6（例如IGHJ6*02）。

【0284】 於另一個具體實例中，該人類J_H基因節段是IGHJ6（例如IGHJ6*02）。於另一個具體實例中，該CDRH3為10至17個胺基酸且該人類J_H基因節段是IGHJ6（例如IGHJ6*02）。

【0285】 於另一個具體實例中，該人類J_H基因節段是IGHJ4（例如IGHJ4*02）。於另一個具體實例中，該CDRH3為7至17個胺基酸且該人類J_H基因節段是IGHJ4（例如IGHJ4*02）。

【0286】 視情況，概念第10或10a項之抗體具有概念第1至9項之

特徵之任一者，包括結合親和力、K_{on}和 K_{OFF}速率、表現水平、半衰期、等等。

【0287】 概念第 11 項.根據概念第 10 或 10a 項的抗體或片段，其中該人類 V_H基因節段是 IGHV3（例如 IGHV3-9，諸如 IGHV3-9*01）。

【0288】 亦以概念第 11a 項提供根據概念第 10 或 10a 項的抗體或片段，其中該人類 V_H 基因節段係選自 IGHV3（例如 IGHV3-9，諸如 IGHV3-9*01、或例如 IGHV3-7，諸如 IGHV3-7*01、或例如 IGHV3-33，諸如 IGHV3-33*01、或例如 IGHV3-11，諸如 IGHV3-11*01、或例如 IGHV3-23，諸如 IGHV3-23*04）、或 IGHV4（例如 IGHV4-4，諸如 IGHV4-4*02、或例如 IGHV4-39，諸如 IGHV4-39*01）。

【0289】 在一個具體實例中，該人類 V_H 基因節段是 IGHV3（例如 IGHV3-7，諸如 IGHV3-7*01）。在一個具體實例中，該人類 V_H 基因節段是 IGHV3（例如 IGHV3-33，諸如 IGHV3-33*01）。在一個具體實例中，該人類 V_H基因節段是 IGHV3（例如 IGHV3-11，諸如 IGHV3-11*01）。在一個具體實例中，該人類 V_H基因節段是 IGHV3（例如 IGHV3-23，諸如 IGHV3-23*04）。

【0290】 在一個具體實例中，該人類 V_H基因節段是 IGHV4（例如例如 IGHV4-4，諸如 IGHV4-4*02）。在一個具體實例中，該人類 V_H基因節段是 IGHV4（例如 IGHV4-39，諸如 IGHV4-39*01）。

【0291】 亦以概念第 11b 項提供根據概念第 10、10a、11 或 11a 項的抗體或片段，其中該人類 D 基因節段係選自 IGHD1（例如 IGHD1-20，諸如 IGHD1-20*01）、IGHD3（例如 IGHD3-10，諸如 IGHD3-10*01）、IGHD4（例如 IGHD4-11，諸如 IGHD4-11*01）、IGHD5（例如 IGHD5-7，諸如

IGHD5-18*01）、和 IGHD6（例如 IGHD6-13，諸如 IGHD6-13*01）。

【0292】 在一個具體實例中，該人類 D 基因節段是 IGHD1（例如 IGHD1-20，諸如 IGHD1-20*01）。在一個具體實例中，該人類 D 基因節段是 IGHD3（例如 IGHD3-10，諸如 IGHD3-10*01）。在一個具體實例中，該人類 D 基因節段是 IGHD4（例如 IGHD4-11，諸如 IGHD4-11*01）。在一個具體實例中，該人類 D 基因節段是 IGHD5（例如 IGHD5-18，諸如 IGHD5-19*01）。在一個具體實例中，該人類 D 基因節段是 IGHD6（例如 IGHD6-13，諸如 IGHD6-13*01）。

【0293】 於概念第 10、11 和 11a 項中任一項中，該 V_H、D_H和 J_H基因節段係如在針對下文之表 5 中的抗體之組合中描述的。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV3（例如 IGHV3-7，諸如 IGHV3-7*01）、IGHD4（例如 IGHD4-11，諸如 IGHD4-11*01）和 IGHJ4（例如 IGHJ4*02）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV4（例如 IGHV4-4，諸如 IGHV4-4*02）、IGHD3（例如 IGHD3-10，諸如 IGHD3-10*01）和 IGHJ4（例如 IGHJ4*02）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV4（例如 IGHV4-39，諸如 IGHV4-39*01）、IGHD6（例如 IGHD6-13，諸如 IGHD6-13*01）和 IGHJ1（例如 IGHJ1*01）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV3（例如 IGHV3-33，諸如 IGHV3-33*01）、IGHD5（例如 IGHD5-18，諸如 IGHD5-18*01）和 IGHJ6（例如 IGHJ6*02）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV3（例如 IGHV3-11，諸如 IGHV3-11*01）、IGHD1（例如 IGHD1-20，諸如 IGHD1-20*01）和 IGHJ6（例如 IGHJ6*02）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV3（例

如 IGHV3-23，諸如 IGHV3-23*04）、IGHD5（例如 IGHD5-18，諸如 IGHD5-18*01）和 IGHJ4（例如 IGHJ4*02）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV3（例如 IGHV3-7，諸如 IGHV3-7*01）、IGHD5（例如 IGHD5-24，諸如 IGHD5-24*01）和 IGHJ4（例如 IGHJ4*02）之組合。在一個具體實例中，該抗體重鏈係衍生自 IGHV3（例如 IGHV3-23，諸如 IGHV3-23*04）、IGHD6（例如 IGHD6-13，諸如 IGHD6-13*01）和 IGHJ4（例如 IGHJ4*02）之組合。

【0294】 概念第 12 項.根據概念第 10、10a、11、11a 或 11b 項的抗體或片段，其中該抗體或片段包含衍生自人類 Vκ 基因節段、和人類 Jκ 基因節段之重組的 V_L 域，其中該人類 Vκ 基因節段是 IGκV1D（例如 IGκV1D-39，諸如 IGκV1D-39*01）。

【0295】 亦以概念第 12a 項提供根據概念第 10、10a、11、11a 或 11b 項中任一項的抗體或片段，其中該人類 Vκ 基因節段係選自 IGκV1（例如 IGκV1-17，諸如 IGκV1-17*01、或例如 IGκV1-9，諸如 IGκV1-9*d01、或例如 IGκV1D-12，諸如 IGκV1D-12*02、或例如 IGκV1D-39，諸如 IGκV1D-39*01）、和 IGκV4（例如 IGκV4-1，諸如 IGκV4-1*01）。

【0296】 在一個具體實例中，該人類 Vκ 基因節段是 IGκV1（例如 IGκV1-17，諸如 IGκV1-17*01）。在一個具體實例中，該人類 Vκ 基因節段是 IGκV1（例如 IGκV1-9，諸如 IGκV1-9*d01）。在一個具體實例中，該人類 Vκ 基因節段是 IGκV1（例如 IGκV1D-12，諸如 IGκV1D-12*02）。在一個具體實例中，該人類 Vκ 基因節段是 IGκV1（例如 IGκV1D-39，諸如 IGκV1D-39*01）。

【0297】 在一個具體實例中，該人類 Vκ 基因節段是 IGκV1 IGκV4（例如 IGκV4-1，諸如 IGκV4-1*01）

【0298】 亦以概念第 12b 項提供根據概念第 10、10a、11 或 11a 項的抗體或片段，其中該人類 Jκ 基因節段係選自 IGκJ1（例如 IGκJ1*01）、IGκJ2（例如 IGκJ2*04）、IGκJ3（例如 IGκJ3*01）、IGκJ4（例如 IGκJ4*01）或 IGκJ5（例如 IGκJ5*01）。

【0299】 在一個具體實例中，該人類 Jκ 基因節段是 IGκJ1（例如 IGκJ1*01）。在一個具體實例中，該人類 Jκ 基因節段是 IGκJ2（例如 IGκJ2*04）。在一個具體實例中，該人類 Jκ 基因節段是 IGκJ3（例如 IGκJ3*01）。在一個具體實例中，該人類 Jκ 基因節段是 IGκJ4（例如 IGκJ4*01）。在一個具體實例中，該人類 Jκ 基因節段是 IGκJ5（例如 IGκJ5*01）。

【0300】 於概念第 12 和 12a 項中任一項中，該 Vκ 和 Jκ 基因節段係如在針對下文之表 5 中的抗體之組合中描述的。在一個具體實例中，該抗體輕鏈係衍生自 IGKV1D（例如 IGKV1D-12，諸如 IGKV1D-12*02）和 IGKJ3（例如 IGKJ3*01）之組合。在一個具體實例中，該抗體輕鏈係衍生自 IGKV4（例如 IGKV4-1，諸如 IGKV14-1*01）和 IGKJ2（例如 IGKJ2*04）之組合。在一個具體實例中，該抗體輕鏈係衍生自 IGKV1（例如 IGKV1-17，諸如 IGKV1-17*01）和 IGKJ1（例如 IGKJ1*01）之組合。在一個具體實例中，該抗體輕鏈係衍生自 IGKV1D（例如 IGKV1D-12，諸如 IGKV1D-12*02）和 IGKJ4（例如 IGKJ4*01）之組合。在一個具體實例中，該抗體輕鏈係衍生自 IGKV1（例如 IGKV1-9，諸如 IGKV1-9*d01）和 IGKJ5（例如 IGKJ5*01）之組合。

在一個具體實例中，該抗體輕鏈係衍生自 IGKV1D（例如 IGKV1D-12，諸如 IGKV1D-12*02）和 IGKJ5（例如 IGKJ5*01）之組合。

【0301】 概念第 13 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 1D05 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0302】 概念第 13a 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 84G09 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0303】 概念第 13b 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 411B08 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0304】 概念第 13c 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 411C04 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0305】 概念第 13d 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 411D07 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0306】 概念第 13e 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 385F01 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0307】 概念第 13f 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 386H03 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0308】 概念第 13g 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 389A03 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0309】 概念第 13h 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 413D08 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0310】 概念第 13i 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 413G05 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0311】 概念第 13j 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 413F09 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0312】 概念第 13k 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 414B06 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0313】 概念第 13l 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 416E01 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【0314】 在這些概念中描述的抗體具有如以上描述的序列。

【0315】 在一個具體實例中，提供了抗體，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與概念第 13、13a 至 13l 項中的抗體之任一者所結合的抗原決定基實質上類似。

【0316】 涉及抗體與抗原之交互作用的接觸胺基酸殘基可藉由多種所屬技術領域中具有通常知識者已知的方法測定。

【0317】 在一個具體實例中，抗原序列之胺基酸之循序取代（使用標準分子生物技術以突變該抗原之編碼序列之 DNA）（於此例子中為 hPD-L1）（使用丙胺酸（即丙胺酸掃描）或另一個無關胺基酸）可提供其突變會減低或消除該抗體辨認所探討的抗原之能力的殘基。結合可使用標準技術評估，該等技術諸如（但不限於）SPR、HTRF、ELISA（其係於本文之其他部分描述）。可作其他取代以增強結合之瓦解，諸如改變在抗原序列胺基酸之側鏈上的電荷（例如將離胺酸改變成麩胺酸）、轉換極性和非極性殘基（例如將絲胺酸改變成白胺酸）。丙胺酸掃描或其他胺基取代方法可以重組可溶性抗原進行，或當目標是細胞膜目標時，直接在細胞上使用經突變版本之暫時或穩定表現進行。

【0318】 在一個具體實例中，可使用蛋白質結晶學以測定抗體和抗原間的接觸殘基（即以測定該抗體與之結合的抗原決定基），結晶學使得涉及該抗體-抗原交互作用的接觸殘基可以直接顯像。除了標準 X 射線結晶學之外，已使用冷凍電子顯微鏡法以測定抗體與 HIV 殼體蛋白質間的接觸殘基（參見 Lee, Jeong Hyun、等人"Antibodies to a conformational epitope on gp41 neutralize HIV-1 by destabilizing the Env spike.", Nature communications, 6, (2015)）。

【0319】 在一個具體實例中，若該抗體辨認線性抗原決定基，可產生基於該抗原序列的短胜肽且該抗體與這些胜肽之結合可使用標準技術評估，該等技術諸如（但不限於）SPR、HTRF、ELISA（其係於本文之其他部分描述）。該抗原決定基之進一步研究可藉由對任何顯示結合的胜肽進行丙胺酸掃描來提供。作為線性胜肽之替代，構形性掃描可使用 Pepscan 技術（http://www.pepscan.com/）使用其之胜肽與支架的化學連結來進行，該技術已用於測定 CD20 靶向性抗體上的不連續的抗原決定基（Niederfellner, Gerhard、等人"Epitope characterization and crystal structure of GA101 provide insights into the molecular basis for type I/II distinction of CD20 antibodies.", Blood, 118.2, (2011), 358-367）。

【0320】 在一個具體實例中，可使用限制性蛋白分解消化和質量光譜光度測定以鑑認結合抗原決定基。抗體-抗原複合體係藉由蛋白酶（諸如（但不限於）胰蛋白酶）消化。經消化的複合體胜肽係與單獨抗體和單獨抗原的消化質量光譜光度測定比較以判定特定的抗原決定基是否被該複合體保護。可接著利用涉及胺基酸取代、競爭結合的進一步工作以縮小至涉及該

交互作用的個別胺基酸殘基（參見（例如）Suckau, Detlev、等人"Molecular epitope identification by limited proteolysis of an immobilized antigen-antibody complex and mass spectrometric peptide mapping.", Proceedings of the National Academy of Sciences, 87.24, (1990), 9848-9852）。

【0321】 因此，在一個具體實例中，該抗原決定基之接觸殘基係以無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）鑑認。於另一個具體實例中，無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）係使用選自以下者的技術進行：SPR、HTRF、ELISA、X 射線結晶學、冷凍電子顯微鏡法和限制性蛋白分解消化和質譜測定法之組合。在一個具體實例中，該無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）係使用 HTRF 進行。在一個具體實例中，該無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）係使用 ELISA 進行。

【0322】 當該丙胺酸掃描係以 ELISA 或 HTRF 進行時，若訊號之減少為至少 25%，則認定胺基酸殘基為對該抗原決定基有貢獻。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 30%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 35%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 40%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 45%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 50%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 55%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 60%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 70%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 75%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 80%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 85%。在一個具體實例中，該訊號之減少為至少 90%。

【0323】 當該丙胺酸掃描係以 SPR 進行時，若有至少 10 倍的親和力

之減少，則認定胺基酸殘基為對該抗原決定基有貢獻。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 15 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 20 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 30 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 40 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 50 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 100 倍。

【0324】 在一個具體實例中，該抗原決定基之接觸殘基係藉由 X 射線結晶學鑑認。在一個具體實例中，該抗原決定基之接觸殘基係藉由冷凍電子顯微鏡法鑑認。在一個具體實例中，該抗原決定基之接觸殘基係藉由限制性蛋白分解消化和質譜測定法之組合鑑認。

【0325】 概念第 14 項.根據概念第 13 項的抗體或片段，其中該抗原決定基係藉由無關胺基酸掃描、或藉由 X 射線結晶學鑑認。

【0326】 概念第 15 項.根據概念第 14 項的抗體或片段，其中該抗原決定基之接觸殘基係由在無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）中如由 SPR 測定的至少 10 倍的親和力之減低所定義。

【0327】 在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 15 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 20 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 30 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 40 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 50 倍。在一個具體實例中，該親和力之減少為至少 100 倍。

【0328】 SPR 可如以上描述地進行。

【0329】 概念第 16 項.一種抗體或其片段，其與抗體 1D05 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0330】 競爭可藉由表面電漿子共振（SPR）測定，這種技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是顯而易見的。SPR 可使用 Biacore™、Proteon™或另一種標準 SPR 技術進行。這種競爭可以是導因（例如）於該抗體或片段與相同的或重疊的 hPD-L1 之抗原決定基結合。在一個具體實例中，競爭係藉由 ELISA 測定，這種技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是顯而易見的。在一個具體實例中，競爭係藉由均相時間解析螢光（HTRF）測定，這種技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是顯而易見的。在一個具體實例中，競爭係藉由螢光活化細胞分選（FACS）測定，這種技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是顯而易見的。在一個具體實例中，競爭係藉由 ForteBio Octet®生物膜干涉術（Bio-Layer Interferometry，BLI）測定，這種技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是顯而易見的。

【0331】 在一個具體實例中，該抗體或片段與 hPD-1（或其融合蛋白質）競爭（例如以劑量依賴性方式）與細胞表面表現的 hPD-L1 之結合。在一個具體實例中，該抗體或片段與 hPD-1（或其融合蛋白質）競爭（例如以劑量依賴性方式）與可溶性 hPDL-1 之結合。

【0332】 在一個具體實例中，該抗體或片段部分地或完全地抑制 PD-1 及／或 CD80 與細胞表面表現的 PD-L1（諸如 hPD-L1）之結合。於另一個具體實例中，該抗體或片段部分地或完全地抑制 hPD-1 及／或 CD80 與可溶性 hPD-L1 之結合。於一些具體實例中，該抗體或片段部分地或完全地增加 IFNγ、CD25 和 IL-2 自具有細胞表面表現的 PD-1 的細胞之分泌。在一個具體實例中，該抗體或片段部分地或完全地抑制 CD80 與可溶性 hPD-L1

之結合，但不顯示任何可偵測的 PD-1 與細胞表面表現的 PD-L1 之結合的抑制。在一個具體實例中，該抗體或片段部分地或完全地抑制 CD80 與可溶性 hPD-L1 之結合，但不顯示任何可偵測的 PD-1 與可溶性 PD-L1 之結合的抑制。

【0333】 用於本文中，「抑制（inhibits）」、「抑制（inhibition）」、「抑制（inhibiting）」和類似者用於本文中係指拮抗劑（例如抗體或其片段）與抗原決定基結合的能力，其部分地或完全地防止該受體（例如 CD80 或 PD-1）與該配體（例如 PD-L1）之結合。若該拮抗劑所結合的抗原決定基完全封阻該配體之結合位置，則該配體結合被完全防止（其可以是物理封阻（在重疊的抗原決定基之例子中）或立體封阻（其中該拮抗劑是巨大的而使得其預防該配體與其獨特的抗原決定基結合）），且該配體未從循環移除。循環性配體之濃度可能因此似乎增加。若該拮抗劑所結合的抗原決定基部分地封阻該配體之結合位置，則該配體可能能夠結合，但僅僅微弱地結合（在部分抑制之例子中）、或以與天然的結合交互作用不同的方向結合。於此例子中，該配體中的一些可自循環移除，但沒有與該配體結合位置是完全自由且可用於結合時一樣多。抑制因此係指配體與受體之物理交互作用。抑制可藉由 HTRF 測量，其在本文之其他部分和在 Mathis (1995) Clinical Chemistry 41(9), 1391-1397 中更詳細地描述。抑制亦可藉由流式細胞測量術（其中受體表現在細胞上）或藉由 ELISA（其中受體被吸附至盤上）測量。

【0334】 概念第 16a 項.一種抗體或其片段，其與抗體 84G09 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0335】 概念第 16b 項.一種抗體或其片段，其與抗體 411B08 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0336】 概念第 16c 項.一種抗體或其片段，其與抗體 411C04 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0337】 概念第 16d 項.一種抗體或其片段，其與抗體 411D07 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0338】 概念第 16e 項.一種抗體或其片段，其與抗體 385F01 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0339】 概念第 16f 項.一種抗體或其片段，其與抗體 386H03 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0340】 概念第 16g 項.一種抗體或其片段，其與抗體 389A03 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0341】 概念第 16h 項.一種抗體或其片段，其與抗體 413D08 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0342】 概念第 16i 項.一種抗體或其片段，其與抗體 413G05 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0343】 概念第 16j 項.一種抗體或其片段，其與抗體 413F09 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0344】 概念第 16k 項.一種抗體或其片段，其與抗體 414B06 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0345】 概念第 16l 項.一種抗體或其片段，其與抗體 416E01 競爭與 hPD-L1 的結合。

【0346】 該等抗體具有如以上描述的序列。

【0347】 概念第 17 項.根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或片

段，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列。

【0348】 概念第 17a 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:9 或 12 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:9 或 12 之 CDRH3 序列。

【0349】 概念第 17b 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:54 或 57 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:54 或 57 之 CDRH3 序列。

【0350】 概念第 17c 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:74 或 77 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID No:74 或 77 之 CDRH3 序列。

【0351】 概念第 17d 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:94 或 97 之 CDRH3 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:94 或 97 之 CDRH3 序列。

【0352】 概念第 17e 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:114 或 117 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:114 或 117 之 CDRH3 序列。

【0353】 概念第 17f 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:144 或 147 之 CDRH3 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:144 或 147 之 CDRH3 序列。

【0354】 概念第 17g 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:174 或 177 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:174 或 177 之 CDRH3 序列。

【0355】 概念第 17h 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:134 或 137 之 CDRH3 序列、或包含 5 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:134 或 137 之 CDRH3 序列。

【0356】 概念第 17i 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，且當依附於

概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:240 或 243 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:240 或 243 之 CDRH3 序列。

【0357】 概念第 17j 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:260 或 263 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:260 或 263 之 CDRH3 序列。

【0358】 概念第 17k 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13k 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:280 或 283 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:280 或 283 之 CDRH3 序列。

【0359】 概念第 17l 項：根據概念第 10 至 16 項中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，且當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:345 或 348 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID No:345 或 348 之 CDRH3 序列。

【0360】 概念第 18 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:27 或 30 之 CDRH1 序列或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:27 或 30 之 CDRH1 序列。

【0361】 概念第 18a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但

當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:7 或 10 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:7 或 10 之 CDRH1 序列。

【0362】 概念第 18b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:52 或 55 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:52 或 55 之 CDRH1 序列。

【0363】 概念第 18c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:72 或 75 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:72 或 75 之 CDRH1 序列。

【0364】 概念第 18d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:92 或 95 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的

SEQ ID NO:92 或 95 之 CDRH1 序列。

【0365】 概念第 18e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:112 或 115 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:112 或 115 之 CDRH1 序列。

【0366】 概念第 18f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:142 或 145 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:142 或 145 之 CDRH1 序列。

【0367】 概念第 18g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:172 或 175 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:172 或 175 之 CDRH1 序列。

【0368】 概念第 18h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h

項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:132 或 135 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:132 或 135 之 CDRH1 序列。

【0369】 概念第 18i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:238 或 241 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:238 或 241 之 CDRH1 序列。

【0370】 概念第 18j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:258 或 261 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:258 或 261 之 CDRH1 序列。

【0371】 概念第 18k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:278 或 281 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:278 或 281 之 CDRH1 序列。

【0372】 概念第 18l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但

當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l 項，且當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:343 或 346 之 CDRH1 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:343 或 346 之 CDRH1 序列。

【0373】 概念第 19 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:28 或 31 之 CDRH2 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:28 或 31 之 CDRH2 序列。

【0374】 概念第 19a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18a 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:8 或 11 之 CDRH2 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:8 或 11 之 CDRH2 序列。

【0375】 概念第 19b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18b 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:53 或 56 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:53 或 56 之 CDRH2 序列。

【0376】 概念第 19c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18c 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:73 或 76 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:73 或 76 之 CDRH2 序列。

【0377】 概念第 19d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18d 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:93 或 96 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:93 或 96 之 CDRH2 序列。

【0378】 概念第 19e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18e 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:113 或 116 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:113 或 116 之 CDRH2 序列。

【0379】 概念第 19f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但

當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18f 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:143 或 146 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:143 或 146 之 CDRH2 序列。

【0380】 概念第 19g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18g 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:173 或 176 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:173 或 176 之 CDRH2 序列。

【0381】 概念第 19h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18h 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:133 或 136 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:133 或 136 之 CDRH2 序列。

【0382】 概念第 19i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，

其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18i 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:239 或 242 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:239 或 242 之 CDRH2 序列。

【0383】 概念第 19j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18j 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:259 或 262 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:259 或 262 之 CDRH2 序列。

【0384】 概念第 19k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18k 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:279 或 282 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:279 或 282 之 CDRH2 序列。

【0385】 概念第 19l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l

項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項，且當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18l 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:344 或 347 之 CDRH2 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:344 或 347 之 CDRH2 序列。

【0386】 概念第 20 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其中該 V_H域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:33 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0387】 概念第 20a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18a 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19a 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID No:13 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:13 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0388】 概念第 20b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18b 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19b 項），其中該 V_H域包含 SEQ ID No:58 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:58 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基

酸序列。

【0389】 概念第 20c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18c 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19c 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:78 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:78 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0390】 概念第 20d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18d 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19d 項），其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:98 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:98 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0391】 概念第 20e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18e 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附

於概念第 19e 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:118 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:118 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0392】 概念第 20f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18f 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19f 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:158 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:158 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0393】 概念第 20g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18g 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19g 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:178 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:178 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0394】 概念第 20h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h

項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18h 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19h 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:138 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:138 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0395】 概念第 20i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18i 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19i 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:244 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:244 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0396】 概念第 20j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18j 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19j 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:264 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:264 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0397】 概念第 20k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但

當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18k 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19k 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:284 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:284 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0398】 概念第 20l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18l 項，且當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19l 項)，其中該 V_H 域包含 SEQ ID No:349 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:349 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【0399】 在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 70%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一

個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0400】 概念第 21 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其包含該 V_H域之第一和第二複本。

【0401】 概念第 22 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:37 或 40 之 CDRL1 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:37 或 40 之 CRDL1 序列。

【0402】 概念第 22a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18a 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19a 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20a 項），其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:17 或 20 之 CDRL1 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:17 或 20 之 CDRL1 序列。

【0403】 概念第 22b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18b 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19b 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20b 項），其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:62 或 65 之 CDRL1 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:62 或 65 之 CDRL1 序列。

【0404】 概念第 22c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18c 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19c 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20c 項），其包含 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:82 或 85 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:82 或 85 之 CDRL1 序列。

【0405】 概念第 22d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18d 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19d 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20d 項），其包含 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:102 或 105 之 CDRL1 序列、或包含 5 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:102 或 105 之 CDRL1 序列。

【0406】 概念第 22e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18e 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19e 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20e 項），其

包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:122 或 125 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:122 或 125 之 CDRL1 序列。

【0407】 概念第 22f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18f 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19f 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20f 項），其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:162 或 165 之 CDRL1 序列、或包含 5 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:162 或 165 之 CDRL1 序列。

【0408】 概念第 22g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18g 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19g 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20g 項），其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:182 或 185 之 CDRL1 序列、或包含 5 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:182 或 185 之 CDRL1 序列。

【0409】 概念第 22h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項，當依附於概念第

18 項時，其係依附於概念第 18h 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19h 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20h 項)，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:142 或 145 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:142 或 145 之 CDRL1 序列。

【0410】 概念第 22i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18i 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19i 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20i 項)，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:248 或 251 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:248 或 251 之 CDRL1 序列。

【0411】 概念第 22j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18j 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19j 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20j 項)，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:268 或 271 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:268 或 271 之 CDRL1 序列。

【0412】 概念第 22k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，

其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18k 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19k 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20k 項），其包含 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:288 或 291 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:288 或 291 之 CDRL1 序列。

【0413】 概念第 22l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18l 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19l 項，且當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20l 項），其包含 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:353 或 356 之 CDRL1 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:353 或 356 之 CDRL1 序列。

【0414】 概念第 23 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:38 或 41 之 CDRL2 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:38 或 41 之 CRDL2 序列，例如 Seq ID No:50 之 CDRL2 序列。

【0415】 概念第 23a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項，當依附於概念第

18 項時，其係依附於概念第 18a 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19a 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20a 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22a 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:18 或 21 之 CDRL2 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:18 或 21 之 CDRL2 序列。

【0416】 概念第 23b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18b 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19b 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20b 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22b 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:63 或 66 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:63 或 66 之 CDRL2 序列。

【0417】 概念第 23c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18c 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19c 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20c 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22c 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:83 或 86 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的

SEQ ID NO:83 或 86 之 CDRL2 序列。

【0418】 概念第 23d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18d 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19d 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20d 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22d 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:103 或 106 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:103 或 106 之 CDRL2 序列。

【0419】 概念第 23e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18e 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19e 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20e 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22e 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:123 或 126 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:123 或 126 之 CDRL2 序列。

【0420】 概念第 23f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f

項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18f 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19f 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20f 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22f 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:153 或 156 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:153 或 156 之 CDRL2 序列。

【0421】 概念第 23g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段(但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18g 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19g 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20g 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22g 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:183 或 186 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:183 或 186 之 CDRL2 序列。

【0422】 概念第 23h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段(但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18h 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19h 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20h 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22h 項)，其包含一或該 V_L 域，

該 V_L 域包含 SEQ ID NO:143 或 146 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:143 或 146 之 CDRL2 序列。

【0423】 概念第 23i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18i 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19i 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20i 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22i 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:249 或 252 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:249 或 252 之 CDRL2 序列。

【0424】 概念第 23j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18j 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19j 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20j 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22j 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:269 或 272 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:269 或 272 之 CDRL2 序列。

【0425】 概念第 23k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，

其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18k 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19k 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20k 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22k 項)，其包含一或該 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:289 或 292 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:289 或 292 之 CDRL2 序列。

【0426】 概念第 23l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18l 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19l 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20l 項，且當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22l 項)，其包含一或該 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:354 或 357 之 CDRL2 序列、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:354 或 357 之 CDRL2 序列。

【0427】 概念第 24 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其包含一或該 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:39 或 42 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:39 或 42 之 CRDL3 序列。

【0428】 概念第 24a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a

項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18a 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19a 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20a 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22a 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23a 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:19 或 22 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:19 或 22 之 CDRL3 序列。

【0429】 概念第 24b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18b 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19b 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20b 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22b 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23b 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:64 或 67 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:64 或 67 之 CDRL3 序列。

【0430】 概念第 24c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18c 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於

概念第 19c 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20c 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22c 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23c 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:84 或 87 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:84 或 87 之 CDRL3 序列。

【0431】 概念第 24d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18d 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19d 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20d 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22d 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23d 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:104 或 107 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:104 或 107 之 CDRL3 序列。

【0432】 概念第 24e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18e 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19e 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20e 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22e 項，且當依附於概念第 23 項時，

其係依附於概念第 23e 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:124 或 127 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:124 或 127 之 CDRL3 序列。

【0433】 概念第 24f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18f 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19f 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20f 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22f 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23f 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:164 或 167 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:164 或 167 之 CDRL3 序列。

【0434】 概念第 24g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18g 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19g 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20g 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22g 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23g 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:184 或 187 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:184

或 187 之 CDRL3 序列。

【0435】 概念第 24h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18h 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19h 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20h 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22h 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23h 項），其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:144 或 147 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:144 或 147 之 CDRL3 序列。

【0436】 概念第 24i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18i 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19i 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20i 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22i 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23i 項），其包含一或該 VL 域，該 VL 域包含 SEQ ID NO:250 或 253 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:250 或 253 之 CDRL3 序列。

【0437】 概念第 24j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但

當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18j 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19j 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20j 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22j 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23j 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:270 或 273 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:270 或 273 之 CDRL3 序列。

【0438】 概念第 24k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18k 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19k 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20k 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22k 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23k 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:290 或 293 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:290 或 293 之 CDRL3 序列。

【0439】 概念第 24l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l

項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18l 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19l 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20l 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22l 項，且當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23l 項)，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:355 或 358 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:355 或 358 之 CDRL3 序列。

【0440】 概念第 25 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:43 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列（例如 Seq ID No:50、51 或 298 之輕鏈序列中的 V_L 域序列）。

【0441】 概念第 25a 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9a 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13a 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16a 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17a 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18a 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19a 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20a 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22a 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23a 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24a 項)，其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:23 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:23 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0442】 概念第 25b 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但

當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9b 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13b 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16b 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17b 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18b 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19b 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20b 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22b 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23b 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24b 項），其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:68 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:68 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0443】 概念第 25c 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9c 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13c 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16c 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17c 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18c 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19c 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20c 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22c 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23c 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24c 項），其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:88 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:88 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0444】 概念第 25d 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9d 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13d 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16d

項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17d 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18d 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19d 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20d 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22d 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23d 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24d 項），其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:108 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:108 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0445】 概念第 25e 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9e 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13e 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16e 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17e 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18e 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19e 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20e 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22e 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23e 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24e 項），其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:128 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:128 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0446】 概念第 25f 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9f 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13f 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16f 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17f 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18f 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於

概念第 19f 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20f 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22f 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23f 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24f 項)，其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:168 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:168 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0447】 概念第 25g 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9g 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13g 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16g 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17g 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18g 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19g 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20g 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22g 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23g 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24g 項)，其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:188 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:188 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0448】 概念第 25h 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9h 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13h 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16h 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17h 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18h 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19h 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20h 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22h 項，當依附於概念第 23 項時，

其係依附於概念第 23h 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24h 項)，其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:148 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:148 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0449】 概念第 25i 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9i 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13i 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16i 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17i 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18i 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19i 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20i 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22i 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23i 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24i 項)，其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:254 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:254 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0450】 概念第 25j 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9j 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13j 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16j 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17j 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18j 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19j 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20j 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22j 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23j 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24j 項)，其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:274 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:274

至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0451】 概念第 25k 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9k 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13k 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16k 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17k 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18k 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19k 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20k 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22k 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23k 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24k 項），其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:294 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:294 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0452】 概念第 25l 項：根據前述概念中任一項的抗體或其片段（但當依附於概念第 9 項時，其係依附於概念第 9l 項，當依附於概念第 13 項時，其係依附於概念第 13l 項，當依附於概念第 16 項時，其係依附於概念第 16l 項，當依附於概念第 17 項時，其係依附於概念第 17l 項，當依附於概念第 18 項時，其係依附於概念第 18l 項，當依附於概念第 19 項時，其係依附於概念第 19l 項，當依附於概念第 20 項時，其係依附於概念第 20l 項，當依附於概念第 22 項時，其係依附於概念第 22l 項，當依附於概念第 23 項時，其係依附於概念第 23l 項，且當依附於概念第 24 項時，其係依附於概念第 24l 項），其中該 V_L 域包含 SEQ ID No:359 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:359 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【0453】 在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至

少 70%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0454】 概念第 26 項.根據概念第 12 至 21 項中任一項的抗體或片段，其包含一或該 V_L 域之第一和第二複本。

【0455】 概念第 27 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其專一性地與如由 Seq ID No:2 所界定的食蟹獼猴 PD-L1 結合。

【0456】 在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 1 nM（例如 1 nM 至 0.01 pM 或 1 nM 至 0.1 pM、或 1 nM 至 1pM）的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 10 nM（例如 10 nM 至 0.01 pM 或 10 nM 至 0.1 pM、或 10 nM 至 1pM)的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 0.1 nM（例如 0.1 nM 至 0.01 pM 或 0.1 nM 至 0.1 pM、或 0.1 nM 至 1pM）的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 0.01 nM（例如 0.011 nM 至 0.01 pM 或 0.01 nM 至 0.1 pM）的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。

【0457】 在一個具體實例中，該抗體或片段以在對 hPD-L1 的親和力之 2 倍內的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以在對 hPD-L1 的親和力之 4 倍內的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在

一個具體實例中，該抗體或片段以在對 hPD-L1 的親和力之 5 倍內的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以在對 hPD-L1 的親和力之 6 倍內的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以在對 hPD-L1 的親和力之 8 倍內的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以在對 hPD-L1 的親和力之 10 倍內的親和力與食蟹獼猴 PD-L1 結合。

【0458】 在一個具體實例中，該抗體或片段不可偵測地與食蟹獼猴 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段不可偵測地與鼠類 PD-L1 結合。

【0459】 在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 1 nM（例如 1 nM 至 0.01 pM 或 1 nM 至 0.1 pM、或 1 nM 至 1pM)的親和力與鼠類 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 10 nM（例如 10 nM 至 0.01 pM 或 10 nM 至 0.1 pM、或 10 nM 至 1pM）的親和力與鼠類 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 0.1 nM（例如 0.1 nM 至 0.01 pM 或 0.1 nM 至 0.1 pM、或 0.1 nM 至 1pM）的親和力與鼠類 PD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗體或片段以小於 0.01 nM（例如 0.011 nM 至 0.01 pM 或 0.01 nM 至 0.1 pM）的親和力與鼠類 PD-L1 結合。

【0460】 概念第 28 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其中該抗體或片段包含 κ 輕鏈。

【0461】 κ 輕鏈恆定區胺基酸和核苷酸序列可在 Seq ID No:206 至 215 中找到。

【0462】 在一個具體實例中，該輕鏈可以是 λ 輕鏈。λ 輕鏈恆定區

胺基酸和核苷酸序列可在 Seq ID No:216 至 237 和 Seq ID No:535、Seq ID No:536 和 Seq ID No:538 中找到。

【0463】 概念第 29 項.根據概念第 9 至 28 項中任一項的抗體或片段，其中該等胺基酸取代是保守性胺基酸取代，視情況其中該等保守性取代來自選自以下者的六個群組（各個群組含有對於彼此係保守性取代的胺基酸）之一：

1)丙胺酸（A）、絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；

2)天門冬胺酸（D）、麩胺酸（E）；

3)天門冬醯胺酸（N）、麩醯胺酸（Q）；

4)精胺酸（R）、離胺酸（K）；

5)異白胺酸（I）、白胺酸（L）、甲硫胺酸（M）、纈胺酸（V）；和

6)苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）、色胺酸（W）。

【0464】 保守性取代可以是如以上於概念第 9 項中描述的。

【0465】 概念第 30 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其中該抗體或片段包含恆定區，諸如人類恆定區，例如無功效的（effector-null）人類恆定區，例如 IgG4 恆定區或 IgG1 恆定區，視情況其中該恆定區是 IgG4-PE（Seq ID No:199）、或如於 Seq ID No:205 界定的失能 IgG1。

【0466】 於另一個具體實例中，該抗體或片段係如以上於本文中界定的同型或恆定區之任一者。在一個具體實例中，該恆定區是野生型人類 IgG1（Seq ID No:340）。例如，該恆定區是效應經啟動的（effector-enabled）IgG1 恆定區，其視情況具有 ADCC 及／或 CDC 活性。在一個具體實例中，該恆定區經工程改造以增強 ADCC 及／或 CDC 及／或 ADCP。於另一個具體實

例中，該恆定區經工程改造以增強效應功能。

【0467】 該 IgG4 恆定區可以是該等 IgG4 恆定區胺基酸序列之任一者、或係由 Seq ID No:192 至 203 之核酸序列之任一者編碼。重鏈恆定區可以是包含 Leu235Glu 突變和 Ser228Pro 突變兩者的 IgG4。此「IgG4-PE」重鏈恆定區（Seq ID No:198，由 Seq ID No:199、200 和 201 編碼）是無功效的。

【0468】 供選擇的無功效的人類恆定區為 IgG1*01 對偶基因的失能 IgG1，其包含 L235A 及／或 G237A 突變（例如 LAGA，Seq ID No:204，由 Seq ID No:205 編碼）。在一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段包含 IgG1 重鏈恆定區，其中該序列於位置 235 及／或 237（EU 索引編號）含有丙胺酸。

【0469】 該抗體依賴性細胞吞噬作用（ADCP）機制於 Gül 等人，“Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages: A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer”, Cancer Res., 75(23), December 1, 2015 中討論。

【0470】 Fc 介導的功效之效力可藉由多種已建立的技術通過工程改造 Fc 域來增強。這類方法增加針對某種 Fc-受體的親和力，因此創造出潛在多變的活化增強之特性。此可藉由一或若干個胺基酸殘基之修飾達成（例如在 Lazar 等人，2006, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Mar 14; 103(11):4005-10 中描述的；在該文獻中揭露的修飾以引用的方式併入本文中）。

【0471】 已顯示在殘基 Asn297 上含有特定的突變或經改變的醣化（例如 N297Q，EU 索引編號）之人類 IgG1 恆定區會增強與 Fc 受體的結合。在一個具體實例中，這種突變對於人類 IgG1 恆定區係選自 239、332 和 330

的殘基（或在其他 IgG 同型中之等效的位置）之一或多者。在一個具體實例中，該抗體或片段包含具有一或多個獨立地選自 N297Q、S239D、I332E 和 A330L（EU 索引編號）的突變的人類 IgG1 恆定區。

【0472】 於另一個具體實例中，針對 Fc-受體之親和力的增加係藉由改變該 Fc 域之天然醣化特性達成，其係藉由（例如）產生海藻糖化不足的（under fucosylated）或去海藻糖化的（defucosylated）變體（如在 Natsume 等人，2009, Drug Des. Devel. Ther., 3:7 – 16 中描述的或由 Zhou Q., Biotechnol. Bioeng., 2008, Feb 15, 99(3):652-65 描述的，在該等文獻中描述的修飾以引用的方式併入本文中）。非海藻糖化的（non-fucosylated）抗體帶有 Fc 之複合型 N-聚糖之三-甘露糖基核心結構而無海藻糖殘基。由於 FcγRIIIa 結合能力之增強，這些缺乏來自 Fc N-聚糖的核心海藻糖殘基的經糖工程改造的抗體相較於經海藻糖化的（fucosylated）等效物可展現較強的 ADCC。例如，為增加 ADCC，可改變在鉸鏈區中的殘基以增加與 Fc-γRIII 的結合（參見（例如）Shields 等人，2001, J. Biol. Chem., Mar 2; 276(9):6591-604；在該文獻中描述的修飾以引用的方式併入本文中）。因此，在一個具體實例中，該抗體或片段包含人類 IgG 重鏈恆定區，其為野生型人類 IgG 重鏈恆定區之變體，其中該變體人類 IgG 重鏈恆定區相較於野生型人類 IgG 重鏈恆定區與選自由 FcγRIIB 和 FcγRIIA 所組成的群組的人類 Fcγ受體之結合是以較高的親和力與該等人類 Fcγ受體結合。在一個具體實例中，該抗體或片段包含人類 IgG 重鏈恆定區，其為野生型人類 IgG 重鏈恆定區之變體，其中該變體人類 IgG 重鏈恆定區相較於野生型人類 IgG 重鏈恆定區與人類 FcγRIIB 之結合是以較高的親和力與人類 FcγRIIB 結合。在一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈

恆定區為變體人類 IgG1、變體人類 IgG2、或變體人類 IgG4 重鏈恆定區。在一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈恆定區包含一或多個選自 G236D、P238D、S239D、S267E、L328F、和 L328E（EU 索引編號系統）的胺基酸突變。於另一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈恆定區包含選自由以下者所組成的群組之胺基酸突變組：S267E 和 L328F；P238D 和 L328E；P238D 和一或多個選自由 E233D、G237D、H268D、P271G、和 A330R 所組成的群組的取代；P238D、E233D、G237D、H268D、P271G、和 A330R；G236D 和 S267E；S239D 和 S267E；V262E、S267E、和 L328F；和 V264E、S267E、和 L328F（EU 索引編號系統）。於另一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈恆定區進一步包含一或多個減少 IgG 對於人類 FcγRIIIA、人類 FcγRIIA、或人類 FcγRI 的親和力之胺基酸突變。在一個具體實例中，該 FcγRIIB 表現在選自由巨噬細胞、單核球、B 細胞、樹突細胞、內皮細胞細胞、和經活化 T 細胞所組成的群組的細胞上。在一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈恆定區包含以下胺基酸突變之一或多者：G236A、S239D、F243L、T256A、K290A、R292P、S298A、Y300L、V305I、A330L、I332E、E333A、K334A、A339T、和 P396L（EU 索引編號系統）。在一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈恆定區包含選自由以下者所組成的群組的胺基酸突變組：S239D；T256A；K290A；S298A；I332E；E333A；K334A；A339T；S239D 和 I332E；S239D、A330L、和 I332E；S298A、E333A、和 K334A；G236A、S239D、和 I332E；和 F243L、R292P、Y300L、V305I、和 P396L（EU 索引編號系統）。在一個具體實例中，該變體人類 IgG 重鏈恆定區包含 S239D、A330L、或 I332E 胺基酸突變（EU 索引編號系統）。在一個具體實例中，該變體人類 IgG 重

鏈恆定區包含 S239D 和 I332E 胺基酸突變（EU 索引編號系統）。在一個具體實例中，該變體人類IgG重鏈恆定區為包含S239D和I332E胺基酸突變(EU索引編號系統）的變體人類 IgG1 重鏈恆定區。在一個具體實例中，該抗體或片段包含無海藻糖化的（afucosylated）Fc 區。於另一個具體實例中，該抗體或其片段是經去海藻糖化的。於另一個具體實例中，該抗體或片段是海藻糖化不足的。

【0473】 於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體和片段可包含三重突變(M252Y/S254T/T256E)，其增強與 FcRn 之結合。參見 Dall 等人，Immunol 2002; 169:5171-5180 之表 2 中的突變影響 FcRn 結合之討論，該文獻中描述的突變以引用的方式併入本文中。

【0474】 同樣地，CDC 之增強可藉由增加針對 C1q（傳統補體活化級聯之第一組分）的親和力之胺基酸改變達成（參見 Idusogie 等人，J. Immunol., 2001, 166:2571－2575；該文獻中描述的修飾以引用的方式併入本文中）。另一個方法是創造嵌合性 Fc 域，其係自人類 IgG1 和人類 IgG3 節段創造，其利用 IgG3 對於 C1q 之較高的親和力（Natsume 等人，2008, Cancer Res., 68: 3863－3872；該等修飾以引用的方式併入本文中）。於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段於殘基 329、331 及／或 322 可包含經突變的胺基酸以改變 C1q 結合及／或減少或消除 CDC 活性。於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體或抗體片段可含有於殘基 231 和 239 具有修飾的 Fc 區，藉此該等胺基酸被置換以改變該抗體固定補體的能力。在一個具體實例中，該抗體或片段具有包含一或多個選自 E345K、E430G、R344D 和 D356R 的突變（特別是包含 R344D 和 D356R 的雙重突變）（EU 索引編號系統）的

恆定區。

【0475】 抗體可具有結合一或多個類型的 Fc 受體但不誘導細胞效應功能（即其不介導 ADCC、CDC 或 ADCP 活性）的重鏈恆定區。這種恆定區可能無法結合負責觸發 ADCC、CDC 或 ADCP 活性的特定 Fc 受體。抗體可具有不結合 Fcγ受體的重鏈恆定區。因此，在一個具體實例中，該恆定區可包含 Leu235Glu 突變（EU 索引編號系統）。

【0476】 於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體和片段經修飾以增長或減短血清半衰期。在一個具體實例中，以下突變之一或多者被導入以增長該抗體之生物半衰期：T252L、T254S 或 T256F。生物半衰期亦可藉由改變重鏈恆定區 CH_1 域或 CL 區以含有取自 IgG 之 Fc 區之 CH_2 域之二個環的補救受體（salvage receptor）結合抗原決定基來增長，如在美國專利編號 5,869,046 和 6,121,022 中描述的（在該等文獻中描述的修飾以引用的方式併入本文中）。於另一個具體實例中，本發明之抗體或抗原結合片段之 Fc 鉸鏈區係經突變以減短該抗體或片段之生物半衰期。一或多個胺基酸突變被導入至該 Fc-鉸鏈片段之 CH_2-CH_3 域界面區域中以使得該抗體或片段相對於天然 Fc-鉸鏈域 SpA 結合具有削弱的葡萄球菌蛋白質 A（SpA）結合。其他增長血清半衰期的方法對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是已知的。因此，在一個具體實例中，該抗體或片段經 PEG 化。於另一個具體實例中，該抗體或片段係與白蛋白結合域融合，例如白蛋白結合單域抗體（dAB)。於另一個具體實例中，該抗體或片段經 PAS 化（即含有 PAS（其形成具有大流體動力學體積之不帶電的無規則捲曲結構）的多肽序列（XL-Protein GmbH）之基因融合）。於另一個具體實例中，該抗體或片段經

XTEN 化®/rPEG 化（即非精確重複胜肽序列（Amunix, Versartis）與該治療性胜肽之基因融合）。於另一個具體實例中，該抗體或片段經 ELP 化（即與 ELP 重複序列(PhaseBio)的基因融合）。這些多種半衰期延伸性融合在 Strohl, BioDrugs (2015) 29:215－239 中更詳細地描述，其中的融合（例如在表 2 和 6 中的）以引用的方式併入本文中。

【0477】 該抗體可具有增加穩定性的經修飾的恆定區。因此，在一個具體實例中，該重鏈恆定區包含 Ser228Pro 突變。於另一個具體實例中，本文中揭露的抗體和片段包含已經修飾以改變半胱胺酸殘基之數目的重鏈鉸鏈區。此修飾可用於促進輕鏈和重鏈之集合或用於增加或減少該抗體之穩定性。

【0478】 概念第 31 項.根據概念第 30 項的抗體或片段，其中該恆定區是鼠類恆定區。

【0479】 於另一個具體實例中，該恆定區可以是來自任何非人類哺乳動物，例如大鼠、小鼠、倉鼠、天竺鼠、狗、貓、馬、雞、駱馬、單峰駱駝、等等。在一個具體實例中，該恆定區是大鼠恆定區。於另一個具體實例中，該恆定區是駱馬恆定區。該鼠類恆定區可以是以上描述的同型或對偶基因之任一者。

【0480】 概念第 32 項.根據概念第 30 項或概念第 31 項的抗體或片段，其中該恆定區具有 CDC 及／或 ADCC 活性。

【0481】 概念第 33 項.根據前述概念中任一項的抗體，其中：

a)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

b)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:33 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:43 至少 85%相同的胺基酸序列；

c)該 V_H 域包含 SEQ ID No:47 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

d)該 V_H 域包含 SEQ ID No:48 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

e)該 V_H 域包含 SEQ ID No:49 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

f)該 V_H 域包含 SEQ ID No:342 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

g)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

h)該 V_H 域包含 SEQ ID No:47 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

i)該 V_H 域包含 SEQ ID No:48 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

j)該 V_H 域包含 SEQ ID No:49 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

k)該 V_H 域包含 SEQ ID No:342 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

l)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:51 之 V_L 域之胺基酸序列；

m)該 V_H域包含 SEQ ID No:47 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

n)該 V_H域包含 SEQ ID No:48 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

o)該 V_H域包含 SEQ ID No:49 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

p)該 V_H域包含 SEQ ID No:342 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

q)該 V_H域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

r)該 V_H域包含 SEQ ID No:47 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

s)該 V_H域包含 SEQ ID No:48 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

t)該 V_H域包含 SEQ ID No:49 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

u)該 V_H域包含 SEQ ID No:342 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

v)該 V_H域包含 SEQ ID No:58 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:68 之胺基酸序列；

w)該 V_H域包含與 SEQ ID No:58 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:68 至少 85%相同的胺基酸序列；

x)該 V_H 域包含 SEQ ID No:78 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:88 之胺基酸序列；

y)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:78 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:88 至少 85%相同的胺基酸序列；

z)該 V_H 域包含 SEQ ID No:98 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:108 之胺基酸序列；

aa)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:98 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:108 至少 85%相同的胺基酸序列；

bb)該 V_H 域包含 SEQ ID No:118 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:128 之胺基酸序列；

cc)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:118 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:128 至少 85%相同的胺基酸序列；

dd)該 V_H 域包含 SEQ ID No:158 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:168 之胺基酸序列；

ee)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:158 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:168 至少 85%相同的胺基酸序列；

ff)該 V_H 域包含 SEQ ID No:178 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:188 之胺基酸序列；

gg)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:178 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:188 至少 85%相同的胺基酸序列；

hh)該 V_H 域包含 SEQ ID No:138 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:148 之胺基酸序列；

ii)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:138 至少 85%相同的胺基酸序列且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:148 至少 85%相同的胺基酸序列；

jj)該 V_H 域包含 SEQ ID No:244 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:254 之胺基酸序列；

kk)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:244 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:254 至少 85%相同的胺基酸序列；

ll)該 V_H 域包含 SEQ ID No:264 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:274 之胺基酸序列；

mm)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:264 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:274 至少 85%相同的胺基酸序列；

nn)該 V_H 域包含 SEQ ID No:284 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:294 之胺基酸序列；和

oo)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:284 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:294 至少 85%相同的胺基酸序列；

pp)該 V_H 域包含 SEQ ID No:349 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:359 之胺基酸序列；和

qq)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:349 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:359 至少 85%相同的胺基酸序列。

【0482】 在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 70%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相

同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0483】 概念第 34 項.根據前述概念中任一項的抗體，其中該抗體包含重鏈和輕鏈，且

a)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

b)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:35 至少 85%相同的胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:45 至少 85%相同的胺基酸序列；

c)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

d)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

e)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

f)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

g)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

h)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

i)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

j)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

k)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

l)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

m)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

n)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

o)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

p)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

q)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

r)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

s)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

t)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

u)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

v)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:60 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:70 之胺基酸序列；

w)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:60 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:70 至少 85%相同的胺基酸序列；

x)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:80 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:90 之胺基酸序列；

y)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:80 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:90 至少 85%相同的胺基酸序列；

z)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:100 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:110 之胺基酸序列；

aa)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:100 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:110 至少 85%相同的胺基酸序列；

bb)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:120 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:130 之胺基酸序列；

cc)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:120 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:130 至少 85%相同的胺基酸序列；

dd)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:160 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:170 之胺基酸序列；

ee)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:160 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:170 至少 85%相同的胺基酸序列；

ff)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:180 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:190 之胺基酸序列；

gg)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:180 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:190 至少 85%相同的胺基酸序列

hh)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:140 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:150 之胺基酸序列；

ii)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:140 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:150 至少 85%相同的胺基酸序列；

jj)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:246 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:256 之胺基酸序列；

kk)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:246 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:256 至少 85%相同的胺基酸序列；

ll)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:266 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:276 之胺基酸序列；

mm)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:266 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:276 至少 85%相同的胺基酸序列；

nn)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:286 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:296 之胺基酸序列；和

oo)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:286 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:296 至少 85%相同的胺基酸序列；

pp)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:351 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:361 之胺基酸序列；和

qq)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:351 至少 85%相同的胺基酸序列，且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:361 至少 85%相同的胺基酸序列。

【0484】 在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 70%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0485】 概念第 35 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其與抗體 1D05 競爭與 hPD-L1 的結合，視情況其中該針對與 hPD-L1 結合的競爭係使用 SPR 進行。

【0486】 SPR 可如以上描述地進行、或如在概念第 16 項中描述地進行。

【0487】 概念第 36 項.根據前述概念中任一項的抗體或片段，其中該抗體或片段能夠抑制 T 細胞之 PD-L1 介導的抑制，視情況其中該 T 細胞之抑制係藉由於分析中 IFNγ、IL-2、CD25 或 T 細胞之增殖之一或多者的增加來測量，該分析藉由直接 CD3/CD28 刺激、超抗原刺激來提供共刺激或藉由以能夠誘導 T 細胞反應的細胞共培養來提供共刺激。

【0488】 該等測量可使用任何適合的技術進行。例如，該等測量可使用 ELISA、HTRF、BRDU 併入（增殖）、電化學發光（ECL）或流式細胞測量術（例如 FACS）獲取。這些技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的且於本文之其他部分描述。在一個具體實例中，該分析是流式細胞測量術。在一個具體實例中，該分析是 ELISA。在一個具體實例中，該分析是 HTRF。

【0489】 在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 IFNγ之增加測量。在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 IL-2 之增加測量。在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 CD25 之增加測量。在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 IFNγ和 IL-2 之增加測量。在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 IFNγ和 CD25 之增加測量。在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 CD25 和 IL-2 之增加測量。在一個具體實例中，T 細胞之抑制係藉由 IFNγ、IL-2 和 CD25 之增加測量。

【0490】 在一個具體實例中，該共刺激係藉由直接 CD3/CD28 刺激提供。

【0491】 在一個具體實例中，該共刺激係藉由超抗原（諸如葡萄球菌腸毒素 B（SEB））提供。

【0492】 在一個具體實例中，該分析藉由以能夠誘導 T 細胞反應的細胞共培養來提供共刺激。這種細胞可以是抗原呈現細胞（APC），例如單核球、B 細胞或樹突細胞。在一個具體實例中，該分析藉由以 APC 共培養來提供共刺激。在一個具體實例中，該分析藉由以單核球共培養來提供共刺激。在一個具體實例中，該分析藉由以 B 細胞共培養來提供共刺激。在

一個具體實例中，該分析藉由以樹突細胞共培養來提供共刺激。

【0493】 概念第 37 項.一種雙專一性抗體或融合蛋白質，其包含如在前述概念中任一項中界定的抗體或其片段。

【0494】 概念第 37a 項.一種雙重結合性抗體或融合蛋白質，其包含如在前述概念中任一項中界定的抗體或其片段。

【0495】 雙重結合性抗體具有如以上提出的意義。

【0496】 概念第 38 項.根據概念第 37 項的雙專一性抗體，其中該雙專一性形式係選自 DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、股交換工程改造體、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、微型體、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對，特別是 mAb^2、洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）及 FIT-Ig，例如 mAb^2 和 FIT-Ig。

【0497】 在一個具體實例中，該雙專一性形式係選自 DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、Fab-臂交換、股交換工程改造體、三功能抗體、LUZ-Y、Fcab、κ λ-體、正交 Fab、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、三重體、微型抗體、微型體、TriBi 微型體、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、$F(ab')_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HCab、ImmTAC、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕

鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和 zybody。

【0498】 在一個具體實例中，該雙專一性形式係選自 DVD-Ig、FIT-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、Fab-臂交換、股交換工程改造體、三功能抗體、LUZ-Y、Fcab、κλ-體、正交 Fab、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、三重體、微型抗體、微型體、TriBi 微型體、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、$F(ab')_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HCab、ImmTAC、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig和 zybody，例如 DVD-Ig、FIT-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、股交換工程改造體、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、微型體、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對，特別是洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤

（knob-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）和 FIT-Ig，例如 FIT-Ig。

【0499】 在一個具體實例中，該雙專一性形式係選自 DVD-Ig、mAb^2、mAb-dAb、塢與鎖、Fab-臂交換、股交換工程改造體、三功能抗體、LUZ-Y、Fcab、κ λ-體、正交 Fab、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、三重體、微型抗體、微型體、TriBi 微型體、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HCab、ImmTAC、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig 和 zybody，例如 DVD-Ig、mAb^2、mAb-dAb、塢與鎖、股交換工程改造體、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、微型體、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對，特別是 mAb^2、洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、及具有共同輕鏈的洞中癤（knob-in-holes），例如 mAb^2。

【0500】 在一個具體實例中，該雙專一性形式係選自 DVD-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、Fab-臂交換、股交換工程改造體、三功能抗體、LUZ-Y、

Fcab、κ λ-體、正交 Fab、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、三重體、微型抗體、微型體、TriBi 微型體、scFv-CH_3 KIH、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')$_2$-scFv、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價 HCab、ImmTAC、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對、DT-IgG、DutaMab、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig 和 zybody，例如 DVD-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、股交換工程改造體、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、微型體、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對，特別是洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、和具有共同輕鏈的洞中癤（knob-in-holes）。

【0501】 概念第 39 項.根據概念第 37 項或概念第 38 項的雙專一性抗體，其中該雙專一性抗體專一性地與 hPD-L1 及選自以下者的另一種目標抗原結合：免疫查核點抑制子（諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3）、免疫調節子（諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、

CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R)、免疫活化子(諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如促效性抗 CXCR3 抗體)、CD27、CD3、ICOS(例如促效性抗 ICOS 抗體),例如. ICOS、CD137、GITR 和 OX40)。

【0502】 概念第 39a 項.一種雙專一性抗體,其以 V_H、V_L、或成對的 V_H和 V_L(該 V_H、V_L、或成對的 V_H和 V_L包含在下文方面第 1a 項中描述的抗體之任一者之 CDR(例如 CDRH3 和 CDRL3)或可變區序列之一或多者)與 hPD-L1 結合及與選自以下者的另一種目標抗原結合:免疫查核點抑制子(諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA,例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3)、免疫調節子(諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CD155,例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R)、免疫活化子(諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如促效性抗 CXCR3 抗體)、CD27、CD3、ICOS(例如促效性抗 ICOS 抗體),例如. ICOS、CD137、GITR 和 OX40)。

【0503】 概念第 39b 項.根據概念第 37 項或概念第 38 項的雙專一性抗體,其中該雙專一性抗體專一性地與 hPD-L1 及選自以下者的另一種目標抗原結合:免疫查核點抑制子(諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA,例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3)、免疫調節子(諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155,例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R)、免疫活化子(諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3(例如促效性抗 CXCR3 抗體)、CD3、ICOS(例如促效性抗 ICOS 抗

體），例如. ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。

【0504】 在一個具體實例中，該另一種目標抗原是免疫查核點抑制子，諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、CTLA-4、TIM-3 和 LAG-3。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是免疫調節子，諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CD155、或諸如諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是免疫活化子，諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）、CD27、CD3 和 ICOS（例如促效性抗 ICOS 抗體）、或 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）、CD3 和 ICOS（例如促效性抗 ICOS 抗體），例如 ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CTLA-4。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 TIGIT。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 TIM-3。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 LAG-3。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 GITR。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 VISTA。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CD137。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 SIRPα。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CXCL10。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CD155。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CD40。

【0505】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 PD-1 的另一種

目標抗原結合且與 PD-1 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0506】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CTLA4 的另一種目標抗原結合且與 CTLA4 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0507】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 TIGIT 的另一種目標抗原結合且與 TIGIT 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0508】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 TIM-3 的另一種目標抗原結合且與 TIM-3 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0509】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 LAG3 的另一種目標抗原結合且與 LAG3 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0510】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 VISTA 的另一種目標抗原結合且與 VISTA 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之

任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0511】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 BTLA 的另一種目標抗原結合且與 BTLA 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0512】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 hHVEM 的另一種目標抗原結合且與 hHVEM 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0513】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CSF1R 的另一種目標抗原結合且與 CSF1R 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0514】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CCR4 的另一種目標抗原結合且與 CCR4 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0515】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD39 的另一種目標抗原結合且與 CD39 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0516】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD40 的另一種

目標抗原結合且與 CD40 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0517】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD73 的另一種目標抗原結合且與 CD73 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0518】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD96 的另一種目標抗原結合且與 CD96 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0519】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CXCR2 的另一種目標抗原結合且與 CXCR2 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0520】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CXCR4 的另一種目標抗原結合且與 CXCR4 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0521】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD200 的另一種目標抗原結合且與CD200之結合係由具有如在下文方面第1A項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任

一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0522】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 GARP 的另一種目標抗原結合且與 GARP 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0523】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 SIRPα 的另一種目標抗原結合且與 SIRPα 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0524】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CXCL9 的另一種目標抗原結合且與 CXCL9 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0525】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CXCL10 的另一種目標抗原結合且與 CXCL10 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0526】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CXCL11 的另一種目標抗原結合且與 CXCL11 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0527】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD155 的另一

種目標抗原結合且與CD155之結合係由具有如在下文方面第1A項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0528】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD137 的另一種目標抗原結合且與CD137之結合係由具有如在下文方面第1A項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0529】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 GITR 的另一種目標抗原結合且與 GITR 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0530】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 OX40 的另一種目標抗原結合且與 OX40 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0531】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD40 的另一種目標抗原結合且與 CD40 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0532】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CXCR3 的另一種目標抗原結合且與 CXCR3 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之

任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0533】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 CD27 的另一種目標抗原結合且與 CD27 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0534】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是是 CD3 的另一種目標抗原結合且與 CD3 之結合係由具有如在下文方面第 1A 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）提供。

【0535】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體與是 ICOS 的另一種目標抗原結合且與 ICOS 之結合係由具有如在下文配置第 5 項和配置第 5a 項中描述的序列（包括 CDR 序列（例如 CDRH3 及／或 CDRL3）或可變區序列）之任一者的抗原結合域（例如 V_H、V_L或成對的 V_H和 V_L）、和在文句第 1 至 102 項和文句第 1a 至 21a 項中描述的抗 ICOS 抗體之任一者提供。

【0536】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L和 C_L的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2和 CH_3的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 GITR 的 Fab（視情況其中該 GITR Fab 具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 GITR 的完整抗體（例如包括包含 V_L和 C_L的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2和 CH_3的重鏈的抗體）（視

情況其中該 GITR 抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（effector-disabled）（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 至 31 項中任一項中描述的）。

【0537】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 ICOS 的 Fab（例如與促效活性結合且視情況其中該 ICOS Fab 具有如於下文之配置第 5 項、或配置第 5a 項、或文句第 1 至 102 項、或文句第 1a 至 21a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 ICOS Fab 具有於本文之文句第 1 至 102 項或文句第 1a 至 21a 項中描述的 ICOS 抗體之任一者之序列）。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 ICOS 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（例如與促效活性結合或視情況其中該 ICOS 抗體具有如於下文之配置第 5 項、或配置第 5a 項、或文句第 1 至 102 項、或文句第 1a 至 21a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1A 項中界

定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 或 31 項中任一項中描述的）。

【0538】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 TIM-3 的 Fab（視情況其中該 TIM-3 Fab 具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 TIM-3 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該 TIM-3 抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 或 31 項中任一項中描述的）。

【0539】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中

任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 CD137 的 Fab（視情況其中該 CD137 Fab 具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 CD137 的完整抗體（例如包括包含 V_L和 C_L的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2和 CH_3的重鏈的抗體）（視情況其中該 CD137 抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 或 31 項中任一項中描述的）。

【0540】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L和 C_L的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2和 CH_3的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 CD3 的 Fab（視情況其中該 CD3 Fab 具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 CD3 的完整抗體（例如包括包含 V_L和 C_L的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2和 CH_3的重鏈的抗體）（視情況其中該 CD3 抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至

40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 或 31 項中任一項中描述的）。

【0541】 以上列舉的目標（和在方面第 1A 項中更詳細地描述的 Fab 及／或完整抗體）之任一者皆可應用至該 FIT-Ig 結構。

【0542】 概念第 40 項.根據概念第 39 項的雙專一性抗體，其中該另一種目標抗原是 TIGIT 或 LAG3。

【0543】 於概念第 37 至 40 項中任一項中，若該抗體或其片段具有 84G09 之重和輕可變區序列，則該雙專一性抗體應被理解成不包括其中該 Fcab 具有對於 LAG3 的結合親和力的 mAb^2 形式。

【0544】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 TIGIT 的 Fab（視情況其中該 TIGIT Fab 具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 TIGIT 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該 TIGIT 抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概

念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 或 31 項中任一項中描述的）。

【0545】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 hPD-L1 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 LAG3 的 Fab（視情況其中該 LAG3 Fab 具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該雙專一性抗體具有 FIT-Ig 形式，其包含結合 LAG3 的完整抗體（例如包括包含 V_L 和 C_L 的輕鏈和包含 V_H、CH_1、CH_2 和 CH_3 的重鏈的抗體）（視情況其中該 LAG3 抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））和結合 hPD-L1 的 Fab（視情況其中該抗體具有如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的結構、或其中該抗體具有如於下文方面第 1a 項中界定的序列（包括 CDR 和可變區））。在一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經啟動的（例如在概念第 30 至 32 項中任一項中描述的）。於另一個具體實例中，該 FIT-Ig 是效應經關閉的（例如 IgG4 形式、或如於概念第 30 或 31 項中任一項中描述的）。

【0546】 概念第 41 項.一種如在前述概念中任一項中界定的抗體或片段，其係用於治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況，該疾病或病況係例如

選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤）。（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0547】 概念第 42 項.一種如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之用途，其係用於製造供投予至人類以在該人類中治療或預防選自例如以下者的 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品：贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0548】 概念第 43 項.一種於人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況的方法，該疾病或病況係例如選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍

奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤），其包含將治療有效量的如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段投予至該人類，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況藉此被治療或預防。

【0549】 於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病可以是該等如於本文中描述者之任一者。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是病毒誘導的癌症，諸如子宮頸癌和鼻咽癌，例如由 HPV 感染造成的子宮頸癌。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是慢性病毒感染。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是贅生物性疾病。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是非贅生物性疾病。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是惡性腫瘤。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病為已知會對 PD-L1 療法有反應的癌症，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤。在一個具體實例中，於概念第 41 至 43 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是為軟組織肉瘤的癌症。

【0550】 概念第 44 項.根據概念第 41 項的抗體或片段、根據概念第 42 項之用途或根據概念第 43 項的方法，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況

是癌症。

【0551】 概念第 44a 項.根據概念第 41 項的抗體或片段、根據概念第 42 項之用途或根據概念第 43 項的方法，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況是神經退化性疾病、失調或病況，視情況其中該神經退化性疾病、失調或病況係選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病，和例如阿滋海默氏病。

【0552】 於概念第 44a 項中，抗體或片段之治療有效量可包含專一性地結合 PD-L1（例如 hPD-L1）的抗原結合位置。

【0553】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 PD-L1（例如 hPD-L1）。在一個具體實例中，該 PD-L1 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其係來自選自阿特珠單抗（Roche）、avelumab（Merck）、BMS-936559/MDX-1105（BMS）、durvalumab/Medi4736（Medimmune）、KN-035、CA-170、FAZ-053 M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504 的抗 PD-L1 抗體之任一者和在以下者中揭露的 PD-L1 抗體之任一者：WO2017/034916、WO2017/020291、WO2017/020858、WO2017/020801、

WO2016/111645、WO2016/197367、WO2016/061142、WO2016/149201、WO2016/000619、WO2016/160792、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/179654、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959、WO2010/089411 或 WO2007/005874，該等抗體和序列以引用的方式併入本文中。

【0554】 於概念第 44a 項之另一個具體實例中，該 PD-L1 抗原結合位置包含來自選自本文中揭露的抗 PD-L1 抗體的抗 PD-L1 抗體之任一者（特別是於概念第 16a 至 16l 項中揭露的抗 PD-L1 抗體殖株，且更特別是抗 PD-L1 抗體殖株 84G09）的 CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區。

【0555】 於概念第 44a 項之另一個具體實例中，該 PD-L1 抗原結合位置包含來自抗 PD-L1 抗體殖株 84G09 的 CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區且該 hPD-L1 介導的疾病或病況是阿滋海默氏病。

【0556】 概念第 45 項.根據概念第 44 項的抗體或片段、用途或方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或係選自病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤。

【0557】 概念第 46 項.根據概念第 41 至 45 項中任一項的抗體或片

段、用途或方法，其進一步包含將另外的療法（例如另外的治療劑）投予至該人類，視情況其中該另外的治療劑係獨立地選自由以下者所組成的群組：

a.其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

b.免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

c.趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

d.靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

e.血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

f.免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

g.細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

h.具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（Bispecific T Cell Engager，BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

i.其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

j.溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

k.使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

l.基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗

CD19、抗 EpCam 或抗間皮素（mesothelin））；

m.具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑（Bispecific NK Cell Engager）；和

n.腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移，

或視情況其中該另外的療法為腫瘤之化學治療法、放射療法和手術移除。

【0558】 放射療法可以是單一劑量或呈分次劑量，其被直接地遞送至受影響的組織或遞送至整個身體。

【0559】 化學治療劑可如以上描述的任一者，特別是誘導免疫原性細胞死亡的藥劑，例如鉑療法，諸如奧沙利鉑（oxaliplatin）。在一個具體實例中，該化學療法是用於所治療的癌症的醫療常規細胞毒性化學療法。

【0560】 於此方面，該雙專一性分子包括「雙專一性抗體」和抗體融合蛋白質，包括該等於概念第 37 至 40 項中描述的形式和分子。

【0561】 該等抗體可以是於配置第 5、5a 項中描述或於方面第 1a 項中詳述的序列或抗體之任一者。

【0562】 此概念之另外的治療劑可藉由任何方法遞送，該等方法對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的。例如，該另外的治療劑可以經口地、全身性地或局部地遞送（至腫瘤環境）。在一個具體實例中，該另外的治療劑是經口遞送。在一個具體實例中，該另外的治療劑係全身性地（例如靜脈內地）遞送。在一個具體實例中，該另外的治療劑係局部地遞送至腫瘤環境。

【0563】 投予之組成物和途徑於下文中更詳細地描述。

【0564】 概念第 47 項.根據概念第 46 項的抗體或片段、用途或方法，

其中該另外的治療劑與該抗 hPD-L1 抗體或片段依序地或同時地投予。

【0565】 概念第 48 項.一種醫藥組成物，其包含如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的片段之抗體和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑且視情況進一步包含獨立地選自由以下者所組成的群組的另外的治療劑：

a)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

b)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

c)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

d)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

e)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

f)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

g)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

h)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

i)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

j)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

k)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

l)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

m)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性NK 細胞接合劑；和

n)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移。

【0566】 醫藥調配物對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的。在一個具體實例中，該抗體或片段係靜脈內投予。在一個具體實例中，該抗體或片段係皮下投予。

【0567】 於一個實例中，如於本文中揭露的抗體或片段被包含在醫藥容器（例如小瓶、注射器、IV 容器或注射裝置（諸如眼內或玻璃體內注射裝置））中。於一個實例中，該抗體或片段是在試管內，例如在無菌的容器中。

【0568】 在一個具體實例中，該組成物是根據例行程序調配成適用於靜脈內投予至人類的醫藥組成物。典型地，用於靜脈內投予的組成物是在無菌等張水性緩衝液中的溶液。當需要時，該組成物亦可包括助溶劑和局部麻醉劑（諸如利多卡因（lignocamne））以減輕於注射之位置的疼痛。然而，這種組成物可藉由靜脈內以外的途徑投予。

【0569】 一般而言，組成物之成分係分開地提供或混合在一起呈單位劑型提供（例如呈在密封的容器（諸如指出活性劑之量的安瓿或藥袋）中的乾燥的凍乾粉末或無水濃縮物）。當該組成物意欲藉由輸注投予時，其可以含有無菌的醫藥級水或食鹽水的輸注瓶配藥。當該組成物藉由注射投予時，可提供用於注射的無菌水或食鹽水之安瓿以使得該等成分可於投予前

混合。

【0570】 於此方面，該雙專一性分子包括「雙專一性抗體」和抗體融合蛋白質，包括該等於概念第 37 至 40 項中描述的形式和分子。

【0571】 此概念之另外的治療劑可藉由任何方法遞送，該等方法對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的。例如，該另外的治療劑可以經口地、全身性地或局部地遞送（至腫瘤環境）。在一個具體實例中，該另外的治療劑是經口遞送。在一個具體實例中，該另外的治療劑係全身性地（例如靜脈內地）遞送。在一個具體實例中，該另外的治療劑係局部地遞送至腫瘤環境。

【0572】 該等抗體可具有於配置第 5、5a 項中描述或於方面第 1a 項中詳述的抗體之序列之任一者或可以是於配置第 5、5a 項中描述或於方面第 1a 項中詳述的抗體之任一者。

【0573】 概念第 49 項.根據概念第 48 項的醫藥組成物、或一種包含如於概念第 48 項中界定的醫藥組成物的套組，其中該組成物係用於治療及／或預防 hPD-L1 介導的病況或疾病，該病況或疾病係例如選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤。

【0574】 概念第 50 項.一種與以下者組合的根據概念第 48 項或概念第 49 項的醫藥組成物、或一種包含以下者的根據概念第 49 項的套組：用於在人類中治療及／或預防該疾病或病況的標籤或說明；視情況其中該標籤

或說明包含上市許可編號（例如 FDA 或 EMA 許可編號）；視情況其中該套組包含 IV 或注射裝置，其包含該抗體或片段。

【0575】 概念第 51 項.一種在患者中調節 PD-1/PD-L1 交互作用的方法，其包含將有效量的如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段投予至該患者。

【0576】 於另一個具體實例中，提供了在患者中調節 CD80/PD-L1 交互作用的方法，其包含將有效量的如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段投予至該患者。於另一個具體實例中，該抗體或片段調節 CD80/PD-L1 交互作用，但不調節 PD-1/PD-L1 交互作用。於另一個具體實例中，該抗體或片段封阻 CD80/PD-L1 交互作用，但不封阻 PD-1/PD-L1 交互作用。於另一個具體實例中，該抗體或片段抑制 CD80/PD-L1 交互作用，但不抑制 PD-1/PD-L1 交互作用。

【0577】 概念第 52 項.一種在患者中抑制 PD-L1 活性的方法，其包含將有效量的如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段投予至該患者。

【0578】 在一個具體實例中，該抗體或片段封阻或抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在一個具體實例中，該抗體或片段封阻或抑制 CD80 與 PD-L1 之結合。

【0579】 概念第 53 項.一種在動物（例如人類）中治療增生性疾病的方法，其包含將有效量的如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段投予至該患者。

【0580】 增生性疾病可以是如於本文之其他部分描述的任一者。

【0581】 概念第 54 項.一種在樣本中偵測 PD-L1 表現的方法，其包含使該樣本與如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段接觸。

【0582】 概念第 55 項.一種方法，其包含將生物樣本與如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段接觸以與存在於該樣本中的 PD-L1 形成複合體並測量該生物樣本中的複合體之存在、不存在或水平。

【0583】 概念第 56 項.根據概念第 55 項的方法，其中 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平是在治療前偵測且高水平的表面表現的 PD-L1 是成功治療的指標。

【0584】 概念第 57 項.根據概念第 55 項的方法，其中 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平是在治療期間偵測來作為早期反應生物標記。

【0585】 概念第 58 項.根據概念第 55 項或概念第 57 項的方法，其中 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平是在治療期間或於治療後偵測以協助確定以下者之一或多者：治療是否已成功、治療是否應繼續、及／或治療是否應被修改。

【0586】 概念第 59 項.根據概念第 55 至 58 項中任一項的方法，其中療法包含使用抗 PD-L1 抗體（其視情況如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定者）的治療。

【0587】 概念第 60 項.一種用於監測療法效力的方法，該方法在療法前、和在療法期間或在療法後在患者中偵測表面表現的 PD-L1 之表現，其中如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段係用於偵測表面表現的 PD-L1 之表現。

【0588】 概念第 61 項.根據概念第 60 項的方法，其中表面表現的

PD-L1 表現在活體內偵測。

【0589】 概念第 62 項.根據概念第 60 項的方法，其中表面表現的 PD-L1 表現在組織樣本中試管內偵測。

【0590】 概念第 63 項.一種用於鑑認 PD-L1 之結合伙伴的方法，該方法包含使用如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段免疫沈澱包含 PD-L1 的完整蛋白質複合體。

【0591】 概念第 64 項.一種於人類個體中診斷與改變的 PD-L1 表現有關的疾病的方法，其包含以下步驟：使來自該人類個體的生物樣本與如於概念第 1 至 40 項中界定的抗體接觸以在該抗體與存在於該樣本中的 PD-L1 間形成複合體；和偵測該複合體之量。

【0592】 概念第 65 項.一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 CDRH3。

【0593】 概念第 65a 項.亦提供一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 CDRH2。

【0594】 概念第 65b 項.亦提供一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 CDRH1。

【0595】 概念第 65c 項.亦提供一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 CDRL1。

【0596】 概念第 65d 項.亦提供一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 CDRL2。

【0597】 概念第 65e 項.亦提供一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 CDRL3。

【0598】 在一個具體實例中，該核酸是經分離的和經純化的核酸。

【0599】 概念第 66 項.一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體或片段之 V_H 域及／或 V_L 域。

【0600】 本發明之 V_H 和 V_L 域核酸序列是在序列表中提供。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 是至少 70%相同的。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0601】 概念第 67 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:36 及／或 SEQ ID NO:46 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0602】 概念第 67a 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:16 及／或 SEQ ID NO:26 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0603】 概念第 67b 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:61 及／或 SEQ ID NO:71 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0604】 概念第 67c 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:81 及／或 SEQ ID NO:91 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0605】 概念第 67d 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:101 及／或 SEQ ID NO:111 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0606】 概念第 67e 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:121 及／或 SEQ ID NO:131 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0607】 概念第 67f 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:161 及／或 SEQ ID NO:171 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0608】 概念第 67g 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:181 及／或 SEQ ID NO:191 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0609】 概念第 67h 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:141 及／或 SEQ ID NO:151 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0610】 概念第 67i 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:247 及／或 SEQ ID NO:257 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0611】 概念第 67j 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:267 及／或 SEQ ID NO:277 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0612】 概念第 67k 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:287 及／或 SEQ ID NO:297 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0613】 概念第 67l 項.根據概念第 66 項的核酸，其包含與 SEQ ID NO:352 及／或 SEQ ID NO:362 之序列至少 80%相同的核苷酸序列。

【0614】 在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 70%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實

例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該核酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0615】 概念第 68 項.一種核酸，其編碼如於概念第 1 至 40 項中任一項中界定的抗體之重鏈或輕鏈。

【0616】 概念第 69 項.一種載體，其包含根據概念第 65 至 68 項中任一項之核酸；視情況其中該載體是 CHO 或 HEK293 載體。

【0617】 概念第 70 項.一種宿主，其包含根據概念第 65 至 68 項中任一項之核酸或根據概念第 69 項之載體。

3.免疫細胞介素

【0618】 本案之發明人已描述包含抗體的免疫細胞介素，該抗體結合至免疫查核點抑制子（諸如 PD-L1），融合至其重鏈或其輕鏈之 N 端或 C 端（例如其重或輕鏈（且特別是其輕鏈）之 C 端）。該等免疫細胞介素包含細胞介素分子，其可以是 IL-2 或其變體（包括於其 N 端具有 1 至 10 個胺基酸缺失的變體）。如以上描述的抗體可用於任何於本文中描述的免疫細胞介素。

【0619】 無意受限於理論，本發明之免疫細胞介素可提供以下有益特性之一或多者：

- 協同活性（憑借抗體 Fab 部分組合該細胞介素之治療活性）
- 改善的腫瘤靶向
- 保留效應功能（諸如 CDC、ADCC 及／或 ADCP）的能力
- 減低的偏離目標之效果

・減低的毒性（例如相較於自由細胞介素或當與免疫細胞介素之重鏈融合時的細胞介素）

・減低的免疫原性

・較低的給藥劑量／頻率，特別是由於輕鏈細胞介素融合物之改善的半衰期（相較於重鏈融合等效物）

・對於封阻僅僅一種 PD-L1 之配體的專一性（例如封阻 CD80/PD-L1 交互作用，但不封阻 PD-1/PD-L1 交互作用）

・溶解度

・穩定性

・調配之容易性

・給藥之頻率及／或投予之途徑

・可製造性（例如表現、純化之容易性、同型）

【0620】 1D05 ICK 包含 SEQ ID No:299 之重鏈胺基酸序列、和 SEQ ID No:300 之輕鏈胺基酸序列。該輕鏈包含 V_L 域，該 V_L 域包含以上描述的抗體 1D05 之 CDR 和 V_L 序列，其於其重鏈與全長、野生型、人類 IL-2 細胞介素融合。其不含連接子胜肽。該重鏈包含 V_H 域，該 V_H 域包含以上描述的抗體 1D05 之 CDR 和 V_H 序列，其融合至失能 IgG 恆定區（Seq ID No:205）。

【0621】 1D05 D5-9 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D5-9（Seq ID No:303）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融

合。

【0622】 1D05 D1-9 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-9（Seq ID No:304）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0623】 1D05 D5-7 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D5-7（Seq ID No:305）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0624】 1D05 D1 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1（Seq ID No:306）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0625】 1D05 D1-2 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 Seq ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 Seq ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基

酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-2（Seq ID No:307）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0626】 1D05 D1-3 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-3（Seq ID No:308）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0627】 1D05 D1-4 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-4（Seq ID No:309）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0628】 1D05 D1-5 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-5（Seq ID No:310）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0629】 1D05 D1-6 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H

區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-6（Seq ID No:311）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0630】 1D05 D1-7 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-7（Seq ID No:312）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0631】 1D05 D1-8 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-8（Seq ID No:313）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0632】 1D05 D9 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D9（Seq ID No:314）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融

合。

【0633】 1D05 D9-8 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D9-8（Seq ID No:315）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0634】 1D05 D9-7 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D9-7（Seq ID No:316）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0635】 1D05 D9-6 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D9-6（Seq ID No:317）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0636】 1D05 D9-4 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺

基酸序列(包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其於 C 端直接與 IL-2 D9-4(Seq ID No:318)(其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133 (Seq ID No:324) 融合) 融合。

【0637】 1D05 D9-3 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列 (包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列(包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其於 C 端直接與 IL-2 D9-3(Seq ID No:319)(其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133 (Seq ID No:324) 融合) 融合。

【0638】 1D05 D9-2 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列 (包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列(包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其於 C 端直接與 IL-2 D9-2(Seq ID No:320)(其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133 (Seq ID No:324) 融合) 融合。

【0639】 1D05 D2-6 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列 (包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列(包含如以上描述的 1D05 之 CDR)，其於 C 端直接與 IL-2 D2-6(Seq ID No:321)(其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133 (Seq ID No:324) 融合) 融合。

【0640】 1D05 D3-7 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H

區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D3-7（Seq ID No:322）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0641】 1D05 D4-8 ICK 包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:33 之 V_H 區胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D4-8（Seq ID No:323）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0642】 於以上 ICK 構築體之任一者中，該 IL-2 結合部分可以是變體 IL-2，特別是具有以下者的的 IL-2：R38A 突變（如在描述成 SEQ ID NO:517 的變體 IL-2 之胺基酸 21-133 中描述的）或 R38Q 突變（如在描述成 SEQ ID NO:518 的變體 IL-2 之胺基酸 21-133 中描述的）。

【0643】 於以上 ICK 構築體之任一者中，1D05 抗體之 V_H 區可被調換成突變的 1D05 －重鏈突變體 1（Seq ID No:47）、突變的 1D05 －重鏈突變體 2（Seq ID No:48）、突變的 1D05 －重鏈突變體 3（Seq ID No:49）或突變的 1D05 －重鏈突變體 4（Seq ID No:342）之 V_H 區。較佳的 1D05 之突變的重鏈 V_H 區是突變的 1D05 －重鏈突變體 4（Seq ID No:342）。

【0644】 因此，某些 ICK 構築體包含：

【0645】 突變的 1D05 －重鏈突變體 4 D5-9 ICK，其包含重鏈，該重

鏈包含 SEQ ID No:342 之 V_H 區胺基酸序列（其包含如於本文中描述的突變的 1D05 －重鏈突變體 4 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D5-9（Seq ID No:303）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0646】 突變的 1D05 －重鏈突變體 4 D1-9 ICK，其包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:342 之 V_H 區胺基酸序列（其包含如於本文中描述的突變的 1D05 －重鏈突變體 4 之 CDR），其與具有 Seq ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-9（Seq ID No:304）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0647】 突變的 1D05 －重鏈突變體 4 D1-8 ICK，其包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:342 之 V_H 區胺基酸序列（其包含如於本文中描述的突變的 1D05 －重鏈突變體 4 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D1-8（Seq ID No:313）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0648】 突變的 1D05 －重鏈突變體 4 D9-7 ICK，其包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:342 之 V_H 區胺基酸序列（其包含如於本文中描述的突變的 1D05 －重鏈突變體 4 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L 胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D9-7（Seq ID No:316）

（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0649】 突變的 1D05 －重鏈突變體 4 D9-2 ICK，其包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID No:342 之 V_H區胺基酸序列（其包含如於本文中描述的突變的 1D05 －重鏈突變體 4 之 CDR），其與具有 SEQ ID No:205 之胺基酸序列的失能 IgG1 恆定區融合。其輕鏈包含 SEQ ID NO:43 之 V_L胺基酸序列（包含如以上描述的 1D05 之 CDR），其於 C 端直接與 IL-2 D9-2（Seq ID No:320）（其直接與 hIL-2 之胺基酸 21 至 133（Seq ID No:324）融合）融合。

【0650】 於以上 ICK 構築體之任一者中，1D05 抗體之 V_L區可被調換成突變的 1D05 －輕鏈突變體 1（Seq ID No:50）、突變的 1D05 －輕鏈突變體 2（Seq ID No:51）或突變的 1D05 －輕鏈突變體 3（Seq ID No:298）之 V_L區。

【0651】 於以上 ICK 構築體之任一者中，1D05 抗體之 V_H和 V_L區兩者可被調換成其他於本文中描述的抗體（即 84G09、411B08、411C04、411D07、385F01、413D08、386H03、389A03、413G05、413F09 和 414B06）之任一者之 V_H和 V_L區兩者。

【0652】 於以上 ICK 構築體之任一者中，Seq ID No:205 之重鏈恆定區可被調換成 Seq ID No:193、195、197、199、203、205、340、524、526、528、530、532 或 534 之重鏈恆定區之任一者。

【0653】 免疫細胞介素可於以下文句或方面中描述。除非在其他方面很明顯，以上描述的概念之任一者之特徵皆準用於下文的方面之任一者。

【0654】 方面第 1 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與如由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合；和

其中該免疫細胞介素包含 V_H 域，該 V_H 域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 $X_1GSGX_2YGX_3X_4FD$，其中 X_1、X_2 和 X_3 獨立地為任何胺基酸，且 X_4 存在或不存在，且若存在，則可為任何胺基酸。

【0655】 於本文中描述的方面中，CDR 序列可根據任何對於所屬技術領域中具有通常知識者而言已知的方法測定，諸如使用 Kabat 方法、IMGT 方法或 Chothia 方法，其各者皆於本文中更詳細地描述。在一個具體實例中，該等 CDR 區是人類 CDR 區。

【0656】 除了該等 CDR 區外，該等 V_H 及／或 V_L 域可進一步包含架構區，諸如 FW1、FW2 和 FW3。該等 V_H 及／或 V_L 域可來自於本文中描述的任何來源，且可以是（例如）完全人類、人類化、鼠類或駱駝科。在一個具體實例中，該等 V_H 及／或 V_L 域是人類 V_H 及／或 V_L 域。CDR 可以是來自非人類來源（例如小鼠來源）並移植至人類架構區上。於另一個具體實例中，該等 CDR 是合成的。

【0657】 於另一個具體實例中，V_H 區可選自由以下者所組成的群組：抗體可變域（例如 V_L 或 V_H、抗體單一可變域（域抗體或 dAB）、駱駝科 V_{HH} 抗體單一可變域、鯊魚免疫球蛋白單一可變域（NARV）、Nanobody™ 或駱駝化 V_H 單一可變域）；T 細胞受體結合域；免疫球蛋白超家族域；無頜類可變淋巴球受體；纖維接合素域（例如 Adnectin™）；抗體恆定域（例如 CH_3 域，例如 Fcab™之 CH_2 及／或 CH_3），其中該恆定域不是功能性 CH_1 域；scFv；(scFv)2；sc-雙鏈體；scFab；centyrin 和衍生自選自 CTLA-4 的支架的抗原決定基結合域（Evibody™）；lipocalin 域；蛋白質 A，諸如蛋白質 A 之 Z-域（例如 Affibody™或 SpA）；A-域（例如 Avimer™或 Maxibody™）；熱休克蛋白（諸如和衍生自 GroEI 和 GroES 的抗原決定基結合域）；運鐵蛋白域（例如穿膜抗體）；錨蛋白重複蛋白質（例如 DARPin™）；胜肽適配體；C 型凝集素域（例如 Tetranectin™）；人類 γ-晶體蛋白或人類泛素（affilin）；PDZ 域；蠍毒素；和人類蛋白酶抑制子之 kunitz 型域。

【0658】 該恆定區包含至少二個選自 CH_1、CH_2、CH_3 和 CH_4 的重鏈恆定區域。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1 域和 CH_2 域。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1 域、鉸鏈區和 CH_2 域。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1 域和 CH_3 域、與視情況存在的鉸鏈區。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1 域和 CH_4 域、和視情況存在的鉸鏈區。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1 域、CH_2 域和 CH_3 域、和視情況存在的鉸鏈區。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1 域、CH_2 域和 CH_4 域、和視情況存在的鉸鏈區。在一個具體實

例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）CH_1域、CH_3域和 CH_4域、和視情況存在的鉸鏈區。在一個具體實例中，該恆定區包含（或由以下者所組成）完整恆定區。

【0659】 該恆定區可為任何於本文中描述的同型，例如 IgA、IgD、IgE、IgG、和 IgM。在一個具體實例中，該恆定區來自任何於本文中描述的來源，且可以是（例如）人類、鼠類或駱駝科。在一個具體實例中，該恆定區是（完整）人類恆定區。在一個具體實例中，該恆定區是人類 IgG 恆定區。在一個具體實例中，該恆定區是（完整）人類 IgG1 恆定區。在一個具體實例中，該恆定區是無功效的（完整）人類 IgG1 恆定區。在一個具體實例中，該恆定區具有 CDC 及／或 ADCC 及／或 ADCP 活性。在一個具體實例中，該恆定區經工程改造以增強 CDC 及／或 ADCC 及／或 ADCP 活性。該恆定區可以是於以上本文之概念第 30 至 32 項中描述的恆定區之任一者。

【0660】 該輕鏈恆定區可以是 κ 或 λ 輕鏈恆定區。該輕鏈恆定區可以是如於以上本文之概念第 28 項中描述的。

【0661】 IL-2 細胞介素是賦予中度親和力 IL-2 受體（αβ）和高度親和力 IL-2 受體（αβγ）之一或二者 IL-2 活性的細胞介素分子。IL-2 細胞介素包括變體 IL-2 細胞介素。IL-2 細胞介素可來自人類來源或非人類來源，例如來自非人類哺乳動物、包括（但不限於）靈長類動物（例如猴子，如恆河猴或食蟹獼猴）、齧齒動物（諸如小鼠、大鼠和天竺鼠）農場動物、（諸如牛、綿羊、豬、山羊、馬、雞、火雞、鴨和鵝）、和家養哺乳動物（諸如狗和貓）。在一個具體實例中，IL-2 細胞介素是人類 IL-2 細胞介素。

【0662】 用於本文中，「變體 IL-2 細胞介素」是具有至多達 10 個胺

基酸從其 N 端序列缺失、與至多達 5 個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代、缺失或添加組合的細胞介素。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 5 個（例如 1、2、3、4 或 5 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 15 個胺基酸內）、與至多達 5 個（例如 1、2、3、4 或 5 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 10 個胺基酸內）、與至多達 5 個（例如 1、2、3、4 或 5 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細

胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 10 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與在該 IL-2 細胞介素之其他處之 1 個胺基酸取代組合。

【0663】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 9 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 9 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 9 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 9 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0664】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 8 個（例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 8 個（例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 8 個（例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 8 個（例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0665】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下

者所組成）至多達 7 個（例如 1、2、3、4、5、6 或 7 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 7 個（例如 1、2、3、4、5、6 或 7 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 7 個（例如 1、2、3、4、5、6 或 7 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 7 個（例如 1、2、3、4、5、6 或 7 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0666】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 6 個（例如 1、2、3、4、5 或 6 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 6 個（例如 1、2、3、4、5 或 6 個）從其 N

端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 6 個（例如 1、2、3、4、5 或 6 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0667】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 5 個（例如 1、2、3、4 或 5 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 5 個（例如 1、2、3、4 或 5 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 5 個（例如 1、2、3、4 或 5 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 6 個（例如 1、2、3、4、5 或 6 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20

個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0668】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0669】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、

與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0670】 在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）1 或 2 個從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 4 個（例如 1、2、3 或 4 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）1 或 2 個從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 3 個（例如 1、2 或 3 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）1 或 2 個從其 N 端序列的胺基酸缺失（例

如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與至多達 2 個（例如 1 或 2 個）在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。在一個具體實例中，該變體 IL-2 細胞介素包含（或由以下者所組成）1 或 2 個從其 N 端序列的胺基酸缺失（例如在所探討的野生型 IL-2 序列之前 20 個、或前 15 個、或前 10 個胺基酸內）、與一個在該 IL-2 細胞介素之其他處的胺基酸取代組合。

【0671】 在該 IL-2 細胞介素之其他處的取代於下文之方面第 44 項中進一步界定。

【0672】 特定的 IL-2 細胞介素和變體 IL-2 細胞介素於下文之方面第 40 至 45 項中進一步界定。

【0673】 人類 IL-2 之 α-鏈之胺基酸序列於 Seq ID No:327 提供。人類 IL-2 之 β-鏈之胺基酸序列於 Seq ID No:328 提供。人類 IL-2 之γ-鏈之胺基酸序列於 Seq ID No:239 提供。

【0674】 於本文之方面或概念之任一者中，免疫細胞介素或抗 PDL1 抗體或片段可具有至少 4 小時、5 小時、6 小時、7 小時或 8 小時的半衰期。於另一個具體實例中，本文中提供的免疫細胞介素或抗 PD-L1 抗體或片段之任一者之半衰期為至少 9 小時、或至少 10 小時、或至少 11 小時、或至少 12 小時。於另一個具體實例中，本文中提供的免疫細胞介素或抗 PD-L1 抗體或片段之任一者之半衰期為至少 13 小時、或至少 14 小時、或至少 15 小時、或至少 16 小時。於另一個具體實例中，本文中提供的免疫細胞介素或抗 PD-L1 抗體或片段之任一者之半衰期為至少 17 小時、或至少 18 小時、或至少 19 小時、或至少 20 小時。於另一個具體實例中，本文中提供的免疫

細胞介素或抗 PD-L1 抗體或片段之任一者之半衰期為至少 21 小時、或至少 22 小時、或至少 23 小時、或至少 24 小時。於另一個具體實例中，本文中提供的免疫細胞介素或抗 PD-L1 抗體或片段之任一者之半衰期為至少 25 小時、或至少 26 小時、或至少 27 小時、或至少 30 小時。於另一個具體實例中，本文中提供的免疫細胞介素或抗 PD-L1 抗體或片段之任一者之半衰期為至少 32 小時、或至少 34 小時、或至少 36 小時、或至少 40 小時。在一個具體實例中，該半衰期是在小鼠模型（例如人類 PD-L1 基因嵌入小鼠，例如在下文之實施例 22 中描述的、或以人類 T 細胞異種移植的免疫受損的小鼠）中測定。於另一個具體實例中，該半衰期是在食蟹獼猴中於單一劑量研究中測定（例如在下文之實施例 18 或實施例 23 中描述的）。於另一個具體實例中，該半衰期是在食蟹獼猴中於延伸型單劑研究中測定（例如在下文之實施例 19 或實施例 26 中描述的）。

【0675】 方面第 1a 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與選

自以下者的抗原結合：免疫查核點抑制子（諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3）、免疫調節子（諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R）、和免疫活化子（諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如對 CXCR3 的促效活性）、CD27、CD3 和 ICOS（例如對 ICOS 的促效活性），例如 ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。

【0676】 於另一個具體實例中，專一性地與選自以下者的抗原結合的抗原結合位置：免疫查核點抑制子（諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3）、免疫調節子（諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R）、和免疫活化子（諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如對 CXCR3 的促效活性）、CD3 和 ICOS（例如對 ICOS 的促效活性），例如 ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。

【0677】 方面第 1 項之具體實例之任一者皆準用於方面第 1a 項。方面第 2 至 54 項之特徵或具體實例之任一者皆準用於方面第 1a 項。概念第 1 至 70 項之抗體之特徵或其他具體實例或特徵之任一者皆準用於方面第 1a 項。

【0678】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 PD-L1（例如 hPD-L1）。在一個具體實例中，該 PD-L1 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，

其係來自選自阿特珠單抗/MPDL3280A（Roche）、avelumab/MSB0010718C（Merck）、BMS-936559/MDX-1105（BMS）、durvalumab/Medi4736（Medimmune）、KN-035、CA-170、FAZ-053 M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504 的抗 PD-L1 抗體之任一者和在以下者中揭露的 PD-L1 抗體之任一者：WO2017/034916、WO2017/020291、WO2017/020858、WO2017/020801、WO2016/111645、WO2016/050721、WO2016/197367、WO2016/061142、WO2016/149201、WO2016/000619、WO2016/160792、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/179654、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/195163、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959、WO2010/089411 或 WO2007/005874，該等抗體和序列以引用的方式併入本文中。

【0679】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 ICOS（例如 hICOS）。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 ICOS（例如 hICOS）且為 ICOS（例如 hICOS）之促效劑。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 ICOS（例如 hICOS）且為 ICOS（例如 hICOS）之拮抗劑。在一個具體實例中，該 ICOS 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自於下文之配置第 5 項和配置第 5a 項中描述的抗 ICOS 抗體之任一者、和在文句第 1 至 102 項和文句第 1a 至 21a 項中描述的抗 ICOS 抗體之任一者。

【0680】 於以下具體實例之任一者中，特定的抗原結合位置專一性地與人類目標結合。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合免疫查核點抑制子。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合選自 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA 的免疫查核點抑制子。在一個實方式中，該抗原結合位置專一性地結合選自 TIGIT、CTLA-4、TIM-3 和 LAG-3 的免疫查核點抑制子。

【0681】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 PD-1（例如人類 PD-1）。在一個具體實例中，該 PD-1 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自派姆單抗（pembrolizumab）（吉舒達®（Keytruda®）/MK-3475）、納武單抗（nivolumab）（保疾伏®（Opdivo®）/BMS-936558/MDX-1106）、MEDI-0680/AMP514、PDR001、Lambrolizumab、BMS-936558、REGN2810、BGB-A317、BGB-108、PDR-001、SHR-1210、JS-001、JNJ-63723283、AGEN-2034、PF-06801591、傑諾單抗（genolimzumab）、MGA-012、IBI-308、BCD-100、TSR-042 ANA011、AUNP-12、KD033、MCLA-134、mDX400、muDX400、STI-A1110、AB011、244C8、388D4、XCE853、或 pidilizumab/CT-011、或來自在以下者中描述的抗 PD-1 抗體之任一者：WO2015/112800 & US2015/0203579（包括表 1 至 3 中的抗體）、US9,394,365、US5,897,862 和 US7,488,802、WO2017/087599（包括抗體 SSI-361 和 SHB-617）、WO2017/079112、WO2017/071625（包括寄存物 C2015132、融合瘤 LT004、和抗體 6F5/6 F5 (Re)、6F5H1 L1 和 6F5 H2L2）、WO2017/058859（包括 PD1AB-1 至 PD1AB-6）、WO2017/058115（包括 67D9、c67D9、和 hu67D9）、WO2017/055547

（包括 12819.15384、12748.15381、12748.16124、12865.15377、12892.15378、12796.15376、12777.15382、12760.15375 和 13112.15380）、WO2017/040790（包括 AGEN2033w、AGEN2034w、AGEN2046w、AGEN2047w、AGEN2001w 和 AGEN2002w）、WO2017/025051 & WO2017/024515（包括 1.7.3 hAb、1.49.9 hAb、1.103.11 hAb、1.103.11-v2 hAb、1.139.15 hAb 和 1.153.7 hAB）、WO2017/025016 & WO2017/024465（包括抗體 A 至抗體 I）、WO2017/020858 & WO2017/020291（包括 1.4.1、1.14.4、1.20.15 和 1.46.11）、WO2017/019896 & WO2015/112900 & US2015/0210769（包括 BAP049-hum01 至 BAP049-hum16 和 BAP049-殖株-A 至 BAP049-殖株-E）、WO2017/019846（包括 PD-1 mAb 1 至 PD-1 mAb 15）、WO2017/016497（包括 MHC723、MHC724、MHC725、MHC728、MHC729、m136-M13、m136-M19、m245-M3、m245-M5 和 m136-M14）、WO2016/201051（包括抗體 EH12.2H7、抗體 hPD-1 mAb2、抗體 hPD-1 mAb7、抗體 hPD-1 mAb9、抗體 hPD-1 mAb15、或選自表 1 的抗 PD-1 抗體）、WO2016/197497（包括 DFPD1-1 至 DFPD1-13）、WO2016/197367（包括 2.74.15 和 2.74.15.hAb4 至 2.74.15.hAb8）、WO2016/196173（包括表 5、和圖 1-5 中的抗體）、WO2016/127179（包括 R3A1、R3A2、R4B3、和 R3D6）、WO2016/077397（包括在實施例 9 之表 1 中描述的抗體）、WO2016/106159（包括實施例 2 之表 3 中的鼠類抗體和在實施例 3 之表 7、8 和 9 中的人類化抗體）、WO2016/092419（包括 C1、C2、C3、EH12.1、mAb7-G4、mAb15-G4、mAb-AAA、mAb15-AAA）、WO2016/068801（包括殖株 A3 和其之變體和其他在圖 1 至 4 中描述的抗體）、WO2016/014688（包括 10D1、4C10、7D3、13F1、15H5、14A6、22A5、6E1、5A8、7A4、和 7A4D 和實施例 9/10 之人類化抗體）、

WO2016/015685（包括 10F8、BA08-1、BA-08-2 和 15H6）、WO2015/091911 & WO2015/091910（包括實施例 2、3 和 4 中的抗犬類 PD-1 抗體）、WO2015/091914（包括表 3 中的抗犬類 PD-1 抗體）、WO2015/085847（包括 mAb005、H005-1 至 H005-4）、WO2015/058573（包括 cAB7）、WO2015/036394（包括 LOPD180）、WO2015/035606（包括實施例 2 之表 1 中、實施例 7 之表 14、15 和 16 中和實施例 11 之表 20、21 和 22 中的抗體）、WO2014/194302（包括 GA2、RG1B3、RG1H10、RG2A7、RG2H10、SH-A4、RG4A6、GA1、GB1、GB6、GH1、A2、C7、H7、SH-A4、SH-A9、RG1H11、和 RG6B）、WO2014/179664（包括 9A2、10B11、6E9、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、APE1963 和 APE2058）、WO2014/206107（包括殖株 1、10、11、55、64、38、39、41 和 48）、WO2012/135408（包括 h409A11、h409A16、和 h409A17）、WO2012/145493（包括抗體 1E3、1E8、1H3 和 h1H3 Var 1 至 h1H3 Var 14）、WO2011/110621（包括抗體 949 和在圖 1 至 11 中揭露的經修飾版本）、WO2011/110604（包括抗體 948 和在圖 3 至 11 中揭露的經修飾版本）、WO2010/089411（包括 CNCM 寄存編號 1-4122、1-4080 或 1-4081）、WO2010/036959（包括實施例 1 之表 1 中的抗體）、WO2010/029435 & WO2010/029434（包括殖株 2、10 和 19）、WO2008/156712（包括 hPD-1.08A、hPD-1.09A、h409A11、h409A16 和 h409A17 和在實施例 2、表 H、實施例 4 和表 IV 中描述的抗體）、WO2006/121168（包括殖株 17D8、4H1、5C4、4A11、7D3、5F4、和 2D3）、WO2004/004771 或 WO2004/056875（包括 PD1-17、PD1-28、PD1-33、PD1-35、PD1-F2 和在表 1 中描述的 Ab）；該等抗 PD-1 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0682】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合

CTLA-4，例如 hCTLA-4。在一個具體實例中，該 CTLA-4 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 ipilimumab（MDX-010, CAS No. 477202-00-9）、曲美木單抗（tremelimumab）（替西木單抗（ticilimumab）/CP-675,206）、抗體殖株 2F1、殖株 1F4（Abnova Corporation）、殖株 9H10（EMD Millipore）、殖株 BNU3（GeneTex）、殖株 1 E2、殖株 AS32（Lifespan Biosciences）殖株 A3.4H2.H12（Acris Antibodies）、殖株 060（Sino Biological）、殖株 BU5G3（Creative Diagnostics）、殖株 MIH8（MBL International）、殖株 A3.6B10.G1、或殖株 L3D10（BioLegend）或來自在以下者中描述的抗 CTLA-4 抗體之任一者：WO2017/087588（在圖 2 中揭露的 ISV）、WO2017/084078（殖株 C2、C4、C10、C11、C12 和 C13、和圖 4-7）、WO2016/196237（包括 AGEN1884w、AGEN2041w、圖 19A、19B 和表 1-6 中的序列）、WO2016/130986 & WO2016/130898（包括 E8、F7 和在表 4 中描述的 Ab）、WO2016/015675（包括融合瘤 LT001 和抗體 8D2、8D2H1L1、8D2H2L2、8D2H3L3、8D2H2L15 和 8D2H2L17）、WO2012/120125（包括 3B10、8H5、和在實施例 1、2、3 和 5 中鑑認的 Ab）、WO2010/097597（包括 JMW-3B3 和所揭露的其變體和片段）、WO2009/100140（包括 10D1、1H5、3A4、6C10 和在圖 1 至 6 中描述的抗體）、WO2007/008463 & WO2006/101692 & WO2006/101691 & WO2006/048749 & WO2005/09238、（包括 4.1.1、4.8.1、4.10.2、4.13.1、4.14.3、6.1.1、11.2.1、11.6.1、11.7.1、12.3.1.1 、12.9.1.1、和 10D1）、WO2006/096491（包括 ATCC 寄存編號 11.2.1 11.2.1.4 PTA-5169 和 4.1.1 4.1.1.1 PTA-5166）、WO2006/066568（包括 TGN2122.C、TGN2422.C、4.8H10H5 和 4.3F6B5 和在表 3 至 14 中描述的抗體）、

WO2006/029219（包括 L3D10、L1B11、K4G4、KM10、和 YL2）、WO2004/029069（包括 ATCC 寄存編號 PTA-4537）、WO01/54732（包括抗體 25、26、27、29、33、34、35、36 和 38）、WO01/14424（包括 3A4、9A5、2E2、2E7、4B6、4E10、5C4、5G1、11E8、和 11G1 和在實施例 3 和 4 和表 3 中鑑認的抗體）和 WO00/37504（包括 3.1.1、4.1.1、4.8.1、4.10.2、4.13.1、4.14.3、6.1.1、11.2.1、11.6.1、11.7.1、12.3.1.1、和 12.9.1.1）；該等抗 CTLA-4 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0683】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 TIGIT，例如人類 TIGIT。在一個具體實例中，該 TIGIT 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 RG-6058（MTIG-7192A）或來自在以下者中描述的抗 TIGIT 抗體之任一者：WO2017/053748（包括 1A4、1D3、4A3、10A7、4.1D3.Q1E、h10A7.K4G3、4.1D3 和其他在實施例 1 和 2 中描述的抗體）、WO2017/037707（包括 VSIG9#1 和 258-csl#4）、WO2017/030823（包括 14D7、26B10 和實施例 3 中的人類化版本）、WO2016/191643（包括 313R11、313R12、313R14、313R19、313R20、ATCC PTA-122180 和 ATCC PTA-122181）、WO2016/106302（包括 14B2、13E6、6F9、11G11、10C9、16F6、11C9、27A9、10D7、20G6、24E8、24G1、27F1、15A6、4E4、13D1、9B11、10B8、22G2、19H2、8C8、17G4、25E7、26D8 和 16A8）、WO2016/028656（包括 14A6、28H5 或 31C6 和來自實施例 6 的人類化版本）、和 WO2009/126688（US2013/0251720，包括 10A7 和 1F4）；該等抗 TIGIT 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0684】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 TIM-3，

例如人類 TIM-3。在一個具體實例中，該 TIM-3 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 F38-2E2（BioLegend）、殖株 2E2（Merck Millipore）、殖株 6B6E2、殖株 024（Sino Biological）殖株 344801（R&D Systems）、殖株 E-18、殖株 H-191（Santa Cruz Biotechnology）、或殖株 13A224（United States Biological）、TSR-022（Tesaro）或來自在以下者中描述的抗 TIM-3 抗體之任一者：WO2017/079115（包括於表 30-38 中列舉的抗 TIM3 抗體）、WO2017/055404（包括 PD1TIM3-0389、PD1TIM3-0168、PD1TIM3-0166、TIM3-0038、TIM3-0018、TIM3-0028、TIM3-0438 －表 C）、WO2017/031242（表 10）、WO2016/179194（包括圖 1b 中的抗體，包括 mAb F38-2E2 和 2E2）、WO2016/171722（包括 344823 和來自融合瘤 7D11、10G12、11G8、8B.2C12 和 25F.1D6 的抗體）、WO2016/161270（包括 APE5137 和 ＡＰＥ5121）、WO2016/111947（包括 mAb5、mAb13、mAb15、mAb17、mAb21、mAb22、mAb26、mAb27、mAb48、mAb58 和 mAb91）、WO2016/071448（包括 TIM3-0016、TIM3-0018、TIM3-0021、TIM3-0022、TIM3-0026、TIM3-0028、TIM3-0030、TIM3-0033、TIM3-0038、TIM3-0433、TIM3-0434、TIM3-0438 和 TIM3-0443）、WO2016/068802（包括 1B9、1H9、1H10、2C7、2F4、2G6、1D9、1F4 和 2C8 －圖 1、2 & 3）、WO2016/068803（包括 A3、B10、G6、G7、G9、A11 和 A11_gl －圖 1、2 & 3）、WO2015/117002（包括 ABTIM3、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum12、ABTIM-hum01、ABTIM-hum04、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03、

ABTIM3-hum11 和於表 9 中列舉的抗體）、WO2015/048312（包括 5D12）、WO2014/022332（包括 2C12）、WO2013/006490（包括表 1 中的抗體）、WO2011/155607（包括 512、644、4545、4177、8213、344823 和 34823）、WO2003/063792（包括抗體 8B.2C12 和 25F.1D6）、WO2017/019897（包括在表 1-4 中揭露的抗體分子，包括 ABTIM3、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum22 和 ABTIM3-hum23）、WO2016/079050 & WO2016/079050（包括 Tim3_0022、Tim3_0016、Tim3_0018、Tim3_00122、Tim3_0022、Tim3_0021、Tim3_0028、Tim3_0026、Tim3_0033、Tim3_0038、Tim3_0030、1.7.E10、F38-2EL 和 27-12E12）；該等抗 TIM-3 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0685】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 LAG-3，例如人類 LAG-3。在一個具體實例中，該 LAG-3 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自抗體殖株 17B4（Enzo Life Sciences）、或殖株 333210（R&D Systems）、或殖株 14L676（United States Biological）、或 C9B7W（PharMingen）、或 11E、或 IMO321、或 mAb C9B7W（BioXcell）或來自在以下者中描述的抗 LAG-3 抗體之任一者：WO95/30750、WO2004/078928、WO2008/132601（包括 IMP731 Lag-3 Ab、IMP321、A9H12 Lag-3 mAb 和 31G11）、WO2010/019570（包括 25F7、26H10、25E3、8B7、11F2 和 17E5）、WO2014/140180（包括 H5L7、H5L7BW、IMP731 和表 3 &表 7 中的抗體）、WO2014/179664（包括 APE03109）、WO2014/008218（包括 Lag3.1、Lag3.5、Lag3.6、Lag3.7 和 Lag3.8）、WO2015/042246、WO2015/116539（包括 BMS-986016）、WO2015/138920（包括 BAP050-hum01 至 BAP050-hum20、huBAP050(Ser)、BAP050-hum01-Ser 至

BAP050-hum20-Ser、BAP050-殖株-F、BAP050-殖株-G、BAP050-殖株-H、BAP050-殖株-I、BAP050-殖株-J、BAP050 和 BAP050-chi）、WO2015/198312、WO2016/028672（包括 Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8 和 Ab9）、WO2016/126858、WO2016/200782（包括 LAG-3 mAb1 至 LAG-3 mAb6）、WO2017/015560（包括 L32D10、L3E3、L3C5、L35D4、L35G6、L33H11、L32A9、L32A4、L3A1 和在表 3 中列舉的抗體）、WO2017/062888（包括 mAb1、H4H15477P、H4H15483P、H4H15484P、H4H15491、H4H17823P、H4H17826P2、H4H17828P2、H4sH15460P、H4sH15462P、H4sH15463P、H4sH15464P、H4sH15466P、H4sH15467P、H4sH15470P、H4sH15475P、H4sH15479P、H4sH15480P、H4sH15482P、H4sH15488P、H4sH15496P2、H4sH15498P2、H4sH15505P2、H4sH15518P2、H4sH15523P2、H4sH15530P2、H4sH15555P2、H4sH15558P2、H4sH15567P2 和 H4H17819P）、WO2017/019894、WO2017/037203（包括 8E2、13E2、34F4、17B4 和 IMP761）、WO2017/087589（包括 11B09）或 WO2017/087901；該等抗 LAG3 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0686】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 VISTA，例如人類 VISTA。在一個具體實例中，該 VISTA 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自在以下者中描述的抗 VISTA 抗體之任一者：WO2016/207717 & WO2015/097536（包括 VSTB50、VSTB53、VSTB60、VSTB95、VSTB112、VSTB116、VSTB174、VSTB175、VSTB149、VSTB140 和表 1A 和實施例 7 和 8 中的抗體）和 WO2014/190356（包括殖株 2D3 和 18C3）；該等抗 VISTA

抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0687】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合免疫調節子。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合以下免疫調節子：選自 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 CD155、或選自 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合選自 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R 的免疫調節子。

【0688】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 GARP，例如人類 GARP。在一個具體實例中，該 GARP 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其係來自 G14D9、Plato-1、272、G6、50 G10 或 7B11 或來自在以下者中描述的抗 GARP 抗體之一者之任一者：WO2007/113301 & WO2015/015003（包括 MHGARP8、LHG-10、LHG-10-D、LHG-10.3-D、LHG-10.4-D、LHG-10.5-D、LHG-10.6-D、LHG-10.3、LHG-10.4、LHG-10.5、LHG-10.6、27 E 10、MHGARP1、MHGARP2、MHGARP3、MHGARP4、MHGARP5、MHGARP6、MHGARP7 和 MHGARP9）、WO2017/051888（包括 110F、105F、c151D、c198D、h198D、h151D、h151D-H1L1 和 h198D-H3L4）；該等抗 GARP 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0689】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 SIRPα，例如人類 SIRPα。在一個具體實例中，該 SIRPα 抗原結合位置包

含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其係來自 ED9（ThermoFisher）、或 602411（Novus Biologicals）、或來自在以下者中描述的抗 SIRPα 抗體之任一者：WO97/48723、WO00/24869（包括 10C4）、WO00/66159（包括 ED9 和 ED17）、WO01/40307、WO02/092784（包括 SE5A5、SE7C2 和 SE12C3）、WO2004/108923（包括 SE12C3 和 2F34）、WO2009/046541（包括 P84）、WO2011/076781、WO2012/172521、WO2012/040207（包括 SE5A5 和小鼠 P84）、WO2013/056352（包括 29-AM4-5、Ab AM4-5、AM5-1、AM5-3、AM5-5、AM5-6、SIRPα-AM3-35、AM4-1、SIRP29-AM3-35、SIRP29-AM4-5、SIRP29-AM4-1、29-AM2-2、29-AM4-4、29-AM4-1、29-AM4-5、29-AM3-35 和 SIRP29-AM3-63）、WO2016/063233、WO2016/205042（包括 P362）或 WO2015/138600（包括 KWAR23）；該等抗 SIRPα 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0690】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CXCR4，例如人類 CXCR4。在一個具體實例中，該 CXCR4 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其為 ulocuplumab/BMS-936564、殖株 44717.111 或 PF-06747143 的或為來自在以下者中描述的抗 CXCR4 抗體之任一者：WO97/49424（包括 MAB12G5）、WO99/50461、WO01/42308、WO03/066830 & WO2003/066830（包括 Ab124 和 Ab125）、WO2004/059285（包括 ALX40-4C）、WO2006/089141（包括 mAb 2N、6R、18、19、20、33 和 48）、WO2007/005605、WO2008/142303（包括 MAB170、MAB171、MAB173 和 MAB172）、WO2008/060367 & WO2013/071068 & WO2015/015401（包括 BMS-936564/MDX-1338）、

WO2009/140124（包括抗體 I、II、III、IV 和 V）、WO2009/117706（包括 701、708、716、717、718 和 4G10）、WO2011/161266（包括 4CXCR100、4CXCR103、4CXCR104、4CXCR101、4CXCR238D2 和 4CXCR238D4）、WO2011/098762（包括 C-9P21（表 1）、B-1M22（表 2）、C1124（表 3）、D-1K21（表 4）和 9N10（表 5））、WO2012/175576、WO2013/013025（包括 2A4、6C7、4C1、7C8、5C9 和 5E1）、WO2013/017566（包括 Mab 427aB1 和 515H7）、WO2013/017562（包括 1-3859 Mab 和 515H7）、WO2015/069874（包括對應於 Seq ID 編號 25 和 29 的抗體）、WO2015/015401（包括 12A11、6B6、3G10、m3G10.hlgG1、m3G10.hlgG4、h3G10.A57.hlgG1、h3G10.A57.A58A.hlgG1、h3G10.1.91.A58A.hlgG1、h3G10.1.91.A58B.hlgG1 和 h3G10.2.37.2.72.hlgG1）、WO2016/156570（包括 281F12、281A6 和 281D4）、WO2016/109872（包括於表 1、2、9 & 12 中列舉的抗體、M3-114-6H、A M4-272-6H、A M3-523-6H、AM4-272、A M3-114、A M3-523、A M4-746 和 A M4-1121）、WO2017/071625、WO2012/175576、WO2010/125162 & WO2012/055980 & WO2011/121040 & WO2010/037831（包括 c414H5（414H5）、c515H7（515H7）和 301aE5）、WO2009/138519（包括 ALX40-4C、238D2、238D4、237B5 抗體和在表 1、表 1.1、表 A-I、表 B-1.1 & B-5 中的列舉的序列）、WO2011/042398（包括 238D2 和 238D4）、WO2011/083140（包括該等在表 C-2、C-3、C-4 & C-5、圖 2 中揭露者和 ALX-0651、15H3、10E12、10G10、238B6、10E9、281E10、10A10、14A2 和 15A1）或 WO2011/083141；該等抗 CXCR4 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0691】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 BTLA，

例如 hBTLA。在一個具體實例中，該 BTLA 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自抗體殖株 1B7、殖株 2G8、殖株 4C5（Abnova Corporation）、殖株 4B8（antibodies-online）、殖株 MIH26（Thermo Scientific Pierce Antibodies）、殖株 UMAB61（OriGene Technologies）、殖株 330104（R&D Systems）、殖株 1B4（Lifespan Biosciences）、殖株 440205、殖株 5E7（Creative Diagnostics）或來自在以下者中描述的抗 BTLA 抗體之任一者：WO2016/176583（包括殖株 6F4）、WO2011/014438（包括 8D5、8A3、20H4、21H6、15C5、19A7 和 4C7）、WO2010/106051（包括 CNCM 寄存編號 1-4123）和 WO2008/076560（包括 1B4、E4H9、3C2、3C2a、6A5、11E2、E8D9、10H6 和 4C9，如於實施例 2 中詳述的）；該等抗 BTLA 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0692】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 hVEM，例如人類 hVEM。在一個具體實例中，該 HVEM 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自在以下者中描述的抗 HVEM 抗體之任一者：WO2008/083169（包括 LBH1）；該等抗 BTLA 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0693】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CSF1R。在一個具體實例中，該 CSF1R 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自在以下者中描述的抗 CSF1R 抗體之任一者：WO2009/026303（包括 1.2、1.109、2.360 和 1.2.SM 和圖 1 和 2 中的抗體）、WO2009/112245（包括 CXIIG6）、WO2011/070024（包括 Mab 2F11、2E10、2H7 和 1G10、和其衍生物）、

WO2011/107553（包括 7H5.2G10/DSM ACC2922）、WO2011/123381（包括抗體 1 和抗體 2）、WO2011/131407（包括 7G5.3B6/DSM ACC2921）、WO2011/140249（包括 0301、0302、和 0311 其衍生物和表 2、3 和 5 中的抗體）、WO2013/169264 & WO2014/036357 & WO2016/106180 & WO2016/168149（包括 huAb1 至 huAb16）、WO2012/110360 & WO2013/057281（包括 CXIIG6、H19K12、H27K5 和 H27K15 和表 1 和 2 之人類化抗體）、WO2013/087699（包括 9D11.2E8 和 10H2.2F12）、WO2014/072441（包括 H27K15）、WO2014/173814 & WO2013/132044（包括 Mab 2F11、Mab 2E10、Mab 2H7、Mab 1G10 和 sc2-4A5 和表 3 和 3B 中的抗體）、WO2015/028455 & WO2015/028454（包括 Ab535、Ab969、和衍生物，例如 Ab969.g2）、WO2015/036511 & WO2016/207312（包括 2F11、2E10 和在具體實例 33 中描述的衍生物）和 WO2017/049038（包括 ALM-423 和在表 2 中列舉的抗體）；該等抗 CSF1R 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0694】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD39，例如人類 CD39。在一個具體實例中，該 CD39 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其係來自 BY40、BY12、BA54g（Biolegend）、BU61（Santa Cruz Biotech）、A1（Ebiosciences）、AC2（Immunotech）、22A9（Abcam）、24DMS1 或在以下者中描述的抗 CD39 抗體之任一者：WO96/32471、WO00/04041、WO01/10205（包括 CD39L4）、WO2009/09547（包括 CNCM-I-3889/BY40）、WO2014/169255、WO2012/085132（包括抗體 VY12、BY40 和 BA54g）、WO2016/073845（包括 R29-5-13A、R29-5-71A、R29-5-165C 和 R29-9-8B）、

WO2017/089334（包括 1-391、1-392 和從融合瘤 I-3889 和 CNCM I-41171 產生的抗體）和 WO2009/095478；該等抗 CD39 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0695】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD40，例如人類 CD40。在一個具體實例中，該 CD40 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 BMS3h-56-269、CP-870,893、dacetuzumab、SEA-CD40、ADC-1013、RO7009789 和 Chi Lob 7/4、或來自在以下者中描述的抗 CD40 抗體之任一者：WO2017/059243、WO2017/059196、WO2017/040932、WO2017/040566、WO2017/004016、WO2017/004006、WO2016/196314、WO2016/028810、WO2016/023960、WO2016/023875、WO2015/134988、WO2015/091853、WO2014/070934、WO2014/065403、WO2014/065402、WO2014/04298、WO2013/164789、WO2013/034904、WO2012/149356、WO2012/145673、WO2012/125569、WO2012/111762、WO2012/075111、WO2012/065950、WO2012/041635、WO2011/123489、WO2010/123012、WO2010/104761、WO2010/121231、WO2009/062125、WO2010/104747、WO2010/104748、WO2010/104749、WO2010/024676、WO2009/094391、WO2009/062054、WO2008/091954、WO2007/130493、WO2007/129895、WO2007/124299、WO2007/053767、WO2007/053661、WO2006/128103、WO2006/073443、WO2005/063981、WO2005/063289（US2012/0263732）、WO2005/044855、WO2005/044306、WO2005/044294、WO2005/044307、WO2005/044304、WO2005/044854、WO2005/044305、WO03/040170（US7,563,442B、

US7,618,633B、US7,338,660B、US7,288,251B、US7,626,012B、US8,388,971B、US2013/0024956)、WO03/029296、WO02/088186、WO01/83755、WO02/28905、WO02/28480、WO02/28481、WO02/28904、WO01/37870、WO01/16180、WO00/75348 WO99/61057、WO99/42075、WO97/31025、WO95/17202 和 WO95/09653；該等抗 CD40 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0696】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD73，例如人類 CD73。在一個具體實例中，該 CD73 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 1E9（Santa Cruz Biotechnology）、AD2、7G2、4G4 或來自在以下者中描述的抗 CD73 抗體之任一者：WO2017/064043（包括 7H10、12F9、15D7、4B11、11D9 和 9D2）、WO2016/081748（包括 4C3、7A11、6E11、5F8、4C3、11F11、11A6、CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、11F11、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2 和 5F8-3）、WO2016/131950（包括 11E1、8C7、3C12 和 6E1）、WO2016/075176（包括 MEDI9447、殖株 10.3 和殖株 2C5） & WO2016/075099（包括 CD730004、CD730008、CD7300011、CD730021、CD730042、CD730046、CD730047、CD730068 和 CD730069）、WO2016/055609（包括 11E1、6E1、3C12 和 8C7）；該等抗 CD73 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0697】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD96，例如人類 CD96。在一個具體實例中，該 CD96 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其為 6A6、或 NK92.39（E bioscience）、1C8、3H8、MAA6359 的或來自在以

下者中描述的抗 CD96 抗體之任一者：WO2008/073316、WO2009/007124、WO2013/184912、WO2014/089169、WO2014/149310（包括抗體 3.3）、WO2015/024060 或 WO2015/024042、WO2015/024060（包括 mAb 3.3）；該等抗 CD96 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0698】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CXCR2，例如人類 CXCR2。在一個具體實例中，該 CXCR2 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自在以下者中描述的抗 CXCR2 抗體之任一者：WO2015/169811（包括 HY29 和 HY29GL）、WO2014/170317（包括 CX2-Mab#1 至#19）、WO2012/062713、WO2013/168108（包括 163D2-127D1、163E3-127D1、163E3-54B12、163D2-54B12、2B2-163E3、2B2-163D2、97A9-2B2、97A9-54B12、127D1-163D2、127D1-163E3、2B2-97A9、54B12-163D2、54B12-163E3、163D2-2B2、163E3-2B2、127D1-97A9、54B12-97A9、97A9-127D1 和其之衍生物）、WO2009/117706（包括 48311.211、5E8/CXCR2、殖株 19 和其衍生物）、WO2009/120186（包括 RII115、48311 和其衍生物）和 WO2002/26249；該等抗 CXCR2 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0699】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD200，例如人類 CD200。在一個具體實例中，該 CD200 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 DX-109、samalizumab/ALXN-6000、TTI-200.7 或來自在以下者中描述的抗 CD200 抗體之任一者：WO99/24565（包括 M3B5 和實施例 4 和 5 中的抗體）、WO02/11762（包括 3B6 和實施例中的抗體）、WO2004/060295

（US2004/0213783）、WO2004/078938（包括 scFv-9）、WO2006/020266（US8,840,885B2，包括 CG1R3A10、cG2aR3A10、cG2aR3B7、dGlR3A5、dGlR3B5、和 dGlR3B10 和在圖 9A-9C、圖 21A 和 21B 中描述的抗體）、WO2007/084321（US8,709,415B2，包括 ALXN5200、hB7VH3VL2、C2aB7G1、C2aB7G2/G4、V3V2-G1 和 V3V2-G2/G4）、WO2009/014745（包括 OX90mG2a（Fig. 10）、OX90NE 和 OX90NE-AG）、和 WO2011/100538 & US2013/0189258（包括抗體 1 和抗體 2）；該等抗 CD200 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0700】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CCR4，例如人類 CCR4。在一個具體實例中，該 CCR4 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 mogamulizumab、KM3060（參見 Niwa 等人，2004, Cancer Research 64, 2127-2133）、和 KW-0761（參見 Ishida 等人，Annals of Oncology 2008, vol 19, supplement 4, 513）或來自在以下者中描述的抗 CCR4 抗體之任一者：WO2016/178779 & WO2016/057488（包括 mAb2-3、1-44、1-49、2-1 和 2-2）、WO2015/179236（包括 KW-0761）、WO2013/166500（包括 mAb1567、c1567、h1567、mAb 1-4 和 2-3 和實施例 6 和 13 中的抗體）、WO2012/076883（包括抗體 208、306、308、406、501、503、601、603 和 803 －表 1-9）、WO2010/142952（包括 17G、9E、11F、9E10、9E10J 和 9E1D －參見表 1-16）、WO2009/086514（包括 mAb1567 和實施例 14 中的人類化 mAb）、WO2005/035582（包括 DG44/CCR4 抗體和 Ms705/CCR4 抗體（FERM BP-8467））、WO2005/053741 & WO01/64754（US6,989,145B、US7,666,418B、US8,197,814B、US8,632,996B，

包括 KM2160（FERM BP-10090）、KM2760（FERM 寄存物 BP-7054））、WO2003/018635（包括 KM2160、KM8759（FERM BP-8129）和 KM8760（FERM BP-8130）、WO00/42074（US6,488,930B、US7,138,117B，包括 2B10、10E4、1G1 和該等以 ATCC 登錄編號 HB-12624 和 HB-12625 寄存的抗體）和 WO00/41724（US6,881,406B、US6,245,332B，包括 1G1 和以 ATCC 登錄編號 HB-12624 寄存的抗體）；該等抗 CCR4 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0701】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CXCL9，例如人類 CXCL9。在一個具體實例中，該 CXCL9 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其係來自 mAb 392-100 或 AF392（R&D Systems）。

【0702】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CXCL10，例如人類 CXCL10。在一個具體實例中，該 CXCL10 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區，其為 mAb266（R & D Systems）的或來自在以下者中描述的抗 CXCL10 抗體之任一者：WO017/8708（包括 CR.G（IP-10）（IgG1）（PharMingen） ande IP-10(IgG)(A.Luster)、WO02/15932、WO03/006045、WO2004/082714、WO2004/045525、WO2004/045526、WO2004/101511（包括表 1 中的抗體和 AIP12、HuAIP12、MuAIP12、AIP13、HuAIP13、MuAIP13、AIP6、AIP8、AIP14、AIP18、AIP21、AIP22、AIP5 和 AIP17）、WO2005/060457（包括 AIP5、AIP6、AIP8、AIP10、AIP12、AIP13、AIP14、AIP17、AIP18、AIP21、AIP22、AIP32 和 AIP36）、WO2005/011605、WO2005/023201、

WO2005/058815（包括 1D4、1E1、2G1、3C4、6A5、6A8、6B10、7C10、8F6、10A12 和 10A12S13C4）、WO2005/084708、WO2006/039819、WO2006/118085、WO2008/047486、WO2008/044824（包括抗體#124、#31、#28、#43 和#137）、WO2008/106200、WO2009/023566、WO2012/149320（包括 MSX-1100 和 6A5）、WO2014/003742（包括實施例 14 之抗體）、WO2013/170735、WO2014/189306、WO2015/063187；該等抗 CXCL10 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0703】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD155，例如人類 CD155。在一個具體實例中，該 CD155 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自殖株 SKII.4（BioLegend）。

【0704】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合免疫活化子。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合選自以下者的免疫活化子：CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如對 CXCR3 的促效活性）、CD3 和 ICOS（例如對 ICOS 的促效活性）。在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合選自 ICOS、CD137、GITR 和 OX40 的免疫活化子。

【0705】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD137，例如 hCD137。在一個具體實例中，該 CD137 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 urelumab、BMS-663513、PF-05082566（Pfizer）、1D8 和 3E1、4B4（BioLegend 309809）、H4-1BB-M127（BD Pharmingen 552532）、BBK.2（Thermo Fisher M S621PABX）、145501（Leinco Technologies B591）、由以 ATCC No.

HB-11248 寄存的細胞株生產的抗體（美國專利案 6974863）或 XmAb-5592、或來自在以下者中描述的抗 CD137 抗體之任一者：WO2017/04945、WO2016/134358、WO2015/179236、WO2012/177788、WO2012/145183、WO2012/032433、WO2009/135019、WO2005/035584、美國專利案 6974863、WO2004/055513 和 WO2004/010947；該等抗 CD137 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0706】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 GITR，例如 hGITR。在一個具體實例中，該 GITR 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 MK4166、TRX518、TRX385、MAB689（R & D Systems）、YGITR765（Novus Biologicals）或 1D8（Novus Biologicals）、或來自在以下者中描述的抗 GITR 抗體之任一者：WO2015/187835（包括 28F3、3C3-1、3C3-2、2G6、8A6、9G7-1、9G7-2、14E3、19H8-1、19H8-2、19D3、18E10、和 6G10）、WO2015/184099（包括 1042-7、32-15、1039-45、1333-21、231-1039-45、231-32-15、Hum231#1、Hum231#2、m6C8、pab1964、至 pab1973、pab1975 至 pab1977、pab1979 至 pab1981、pab1983、pab2159、pab2160、pab2161 和表 1 和 2 中的抗體）、WO2015/031667（包括表 1 中的抗體 Ab1 至 Ab59）、WO2015/026684（包括具有 Seq ID 1-66 之 CDR 序列的抗體）、WO2013/039954（包括 2155、1718、1649、1362、954、827、698、706 和於表 1 & 3 中列舉的抗體）、WO2011/051726（包括含有於第 17 頁列舉的 CDR a-f 的抗體）、WO2011/028683（包括抗體 36E5、61F6、61G6、3D6、6H6、1D8、17F10、35D8、49A1、9E5、31H6 和來自融合瘤 PTA-9889、PTA-9890、PTA-9891、

PTA-9892、PTA-9893、PTA-10286、PTA-10287、PTA-10288、PTA-10289、PTA-10290、和 PTA-10291 的抗體)、WO2009/009116(包括抗體 2F8)、WO2007/133822(包括在表 1 中列舉的抗體)、WO2006/105021(包括 6C8、2F8、HuN6C8-Agly、HuQ6C8-Gly、和 HuQ6C8-Agly)、WO2006/050172 & WO2004/084942(包括 DTA-1)、WO03/006058(包括抗 GITR/TNFRSF18# AF524)、WO2016/054638(包括 mAb #1-81、#3-167、#5-139、#7-192、#10-116、#11-126、#12-46、#13-169、#14-182、#15-68 和#17-60)、WO2016/196792(包括 6G10、28F3、19D3、18E10、3C3、2G6、8A6、9G7、14E3 和 19H8)、WO2017/087678(包括 28F3、19D3、18E10、3C3-1、3C3-2、2G6、8A6、9G7-1、9G7-2、14E3、19H8-1、19H8-2 和 6G10);該等抗 GITR 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0707】 在一個具體實例中,該抗原結合位置專一性地結合 OX40,例如 hOX40。在一個具體實例中,該 OX40 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區,其係來自 GSK3174998、L106 BD(Pharmingen 產品# 340420)、ACT35(Santa Cruz Biotechnology,目錄# 20073)、MOXR0916、MEDI-6469、MEDI-0562、9B12(Weinberg, A.D.、等人,J Immunother 29, 575-585(2006)),在 Morris 等人,Mol Immunol. May 2007; 44(12):3112-3121 中描述的人類化抗 OX40 Ab、或來自在以下者中描述的抗 OX40 抗體之任一者:WO2017/077085(包括 SAP9、SAP28.2、SAP15.3、SAP29-50、SAP25-29 和 SAP29-23 和在實施例 4 和 5 中描述的人類化版本)、WO2017/063162(包括 O3、O19、O21 和實施例 5 – 表 2 中的親和力成熟版本,包括 21#H28H33、21#H65、21#H96、

21#VHnew-L80、21#H96-L80)、WO2017/050729(包括 SP197)、WO2017/021912 & WO2017/021910(包括抗體 106-222、OX86、和在圖 6 和 7 中描述的抗體)、WO2016/200836 & WO2016/200835 (包括 MOXR0916/1A7.gr1 IgG1)、WO2016/196228(包括 3F4、14B6-1、14B6-2、23H3、18E9、8B11、20B3、20C1、6E1-1、6E1-2、14A2、14A2-1、14A2-2、L106、OX40.1、OX40.5、OX40.8、OX40.6、和 OX40.16 和 OX40.21 – 圖 1 至 10)、WO2016/179517(包括 11D4、pab1949、pab1949-1、pab2044、pab2193-1、表 1 至 4)、WO2016/057667(包括 9B12 和 OX40mAb24)、WO2015/153513(包括 3C8、1D2、1A7 和在序列表中描述的其變體,包括 A1A7.gr1 和 3C8.gr.5、在圖 1 中描述的抗體)、WO2014/148895(包括 ACT35、12H3、12H3(圖 25)-和人類化版本 VL1H1、VL1VH2、VL1VH3、VL2H1、VL2VH2 和 VL2VH3(圖 43 & 44)和 20E5(圖 24))、WO2013/068563(包括 A26 [圖 2])、WO2013/038191(包括 ACT35、12H3 和 12H3)、WO2013/028231(包括 119-122、119-43-1、106-222 和表 1 中的抗體)、WO2013/008171(包括 2F8、1D4 和其衍生物,包括 VH6/VL9、和圖 4 和 5 和表 6 和 7 中的抗體)、WO2012/027328(包括 119-122、119-43-1、Hu106 和 Hu106-222)、WO2010/096418(包括 A26)、WO2008/106116(包括表 1 和 2 中的抗體、和 A10(inc A10A-F)、B66 – 圖 14 – B2、B24、B36、B37、和 B39)和 WO2007/062245(包括 112V8(ATCC No. PTA-7219)、112Y55(ATCC No. PTA-7220)、112Y131(ATCC No. PTA-7218)、112F32(ATCC No. PTA-7217)和 112Z5(ATCC No. PTA-7216);該等抗 OX40 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0708】 在一個具體實例中,該抗原結合位置專一性地結合

CXCR3，例如 CXCR3。在一個具體實例中，該 CXCR3 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 GSK3174998 或來自在以下者中描述的抗 CXCR3 抗體之任一者：WO2016/200836、WO2016/200835、WO2016/196228、WO2016/179517、WO2016/057667、WO2015/153513、WO2014/148895、WO2013/068563、WO2013/038191、WO2013/028231、WO2013/008171、WO2012/027328、WO2010/096418、WO2011/073180、WO2008/106116 和 WO2007/062245；該等抗 CXCR3 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0709】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD27，例如 hCD27。在一個具體實例中，該 CD27 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自在以下者中描述的抗 CD27 抗體之任一者：WO2016/145085（包括 1F5）、WO2015/016718（包括 hCD27.15 和 1F5）、WO2014/140374（包括 2F2、5F24、5F32、10F13、10F31、11F26、1052 至 015、F2A4B2 和其衍生物，包括 hz5F24VH+V5Q、hz5F24VL+K45Q）、WO2013/138586（包括 C2177、C2186、C2191、和 C2192 和實施例 8 至 12、和表 7 至 42 中的衍生物）、WO2012/004367（包括 hCD27.15/ATCC 編號 PTA-11008）、WO2011/130434（包括 1G5、1H8、3H12、3H8、2G9、1F5、3A10、2C2、ms 1A4、ms 9F4 和 ms M-T271）、WO2011/081164 & WO2010/001908（包括 KM4027、KM4028、KM4026、KM4030、KM4032 和其衍生物）、WO2008/051424（包括 LG3A10 和 AT124-1）；該等抗 CD27 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0710】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合 CD3，例

如 hCD3。在一個具體實例中，該 CD3 抗原結合位置包含 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區，其係來自 OKT3 抗體、otelixizumab、teplizumab 或 visilizumab、或來自在以下者中描述的抗 CD3 抗體之任一者：WO2017/010874、WO2017/009442、WO2016/204966、WO2016/180721、WO2016/179003、WO2016/116626、WO2016/014974、WO2015/104346、WO2015/095392、WO2015/001085、WO2014/047231、WO2013/188693、WO2013/186613、WO2013/158856、WO2012/173819、WO2012/162067、WO2005/118635、WO2004/108158、WO2004/052397、WO2004/024771、WO01/51644、WO00/05268、WO97/44362、WO93/19196、WO92/06193 和 WO91/09968；該等抗 CD3 抗體之序列和特徵以引用的方式併入本文中。

【0711】 方面第 1b 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

c)視情況存在的，連接子，(L)；和

d) IL-2 細胞介素；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

e)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；和

f)輕鏈恆定區，(C_L)；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與選自以下者的抗原結合：免疫查核點抑制子（諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、

TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3）、免疫調節子（諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R）、和免疫活化子（諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）、CD27、CD3 和 ICOS（例如促效性抗 ICOS 抗體），例如 ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。

【0712】 於另一個具體實例中，專一性地與選自以下者的抗原結合的抗原結合位置：免疫查核點抑制子（諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3）、免疫調節子（諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R）、和免疫活化子（諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）、CD3 和 ICOS（例如促效性抗 ICOS 抗體），例如 ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。

【0713】 方面第 1 項及／或方面第 1a 項之具體實例之任一者皆準用於方面第 1b 項。方面第 2 至 54 項之特徵或具體實例之任一者皆準用於方面第 1b 項。概念第 1 至 70 項之抗體之特徵或其他具體實例或特徵之任一者皆準用於方面第 1b 項。

【0714】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地結合如在方面第 1a 項中提出的抗原之任一者。

【0715】 在一個具體實例中，該抗原結合位置專一性地與如由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，且與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合；且其

中該免疫細胞介素包含 V_H域，該 V_H域包含 CDRH3，該 CDRH3 包含模體 X1GSGX2YGX3X4FD，其中 X_1、X_2和 X_3獨立地為任何胺基酸，且 X_4存在或不存在，且若存在，則可為任何胺基酸。

【0716】 於方面第 1 或 1a 項中，f）部分之措辭可被取代為讀成：「f)細胞介素，其係例如選自 IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、TGFβ、CXCL9、CXCL10 和干擾素-α」。於 1b 中，d)部分之措辭可被取代成「d)細胞介素，其係例如選自 IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、TGFβ、CXCL9、CXCL10 和干擾素-α」。因此，如本文中揭露的免疫細胞介素可含有除了具有 IL-2 細胞介素活性的細胞介素以外的細胞介素。於一個具體實例中，該細胞介素是 IL-7（Seq ID No:330）。在一個具體實例中，該細胞介素是 IL-15（Seq ID No:331）。在一個具體實例中，該細胞介素是 IL-21（Seq ID No:332）。在一個具體實例中，該細胞介素是 IL-12，其包含 α-鏈（Seq ID No:336）和 β-鏈（Seq ID No:337）。於一個具體實例中，該細胞介素是 GM-CSF（Seq ID No:333）。在一個具體實例中，該細胞介素是 TNFα（Seq ID No:335）。在一個具體實例中，該細胞介素是 TGFβ。在一個具體實例中，該細胞介素是 CXCL9（Seq ID No:338）。在一個具體實例中，該細胞介素是 CXCL10（Seq ID No:339）。在一個具體實例中，該細胞介素是干擾素-α（Seq ID No:334）。

【0717】 於另一個具體實例中，該細胞介素是免疫刺激性細胞介素。於另一個具體實例中，該細胞介素是 T 細胞刺激性細胞介素。

【0718】 方面第 2 項.根據方面第 1 項的免疫細胞介素，其中 X_1為含羥基胺基酸，其視情況為 T。

【0719】 方面第 3 項.根據方面第 1 項或方面第 2 項的免疫細胞介素，其中 X_2 為鹼性胺基酸，其視情況為 K。

【0720】 方面第 4 項.根據方面第 1 至 3 項中任一項的免疫細胞介素，其中 X_2 為含羥基胺基酸，其視情況為 S 或 T。

【0721】 方面第 5 項.根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項免疫細胞介素，其中 X_3 為芳香族胺基酸，其視情況為 W。

【0722】 方面第 6 項.根據方面第 1 至 5 項中任一項的免疫細胞介素，其中 X_4 不存在。

【0723】 方面第 7 項.根據方面第 1 至 5 項中任一項的免疫細胞介素，其中 X_4 存在。

【0724】 方面第 8 項.根據方面第 7 項的免疫細胞介素，其中 X_4 是脂肪族胺基酸，其視情況為 G。

【0725】 方面第 2 至 7 項之特徵可以是如於上文概念第 2 至 7 項中之任一者中界定的。

【0726】 方面第 9 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與 hPD-L1 結合，並與抗體 1D05 競爭與該 hPD-L1 的結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列，視情況地，其中該免疫細胞介素是根據方面第 2 至 8 項中任一項。

【0727】 於此方面，在概念第 9、和 9a 至 1 項中描述的 CDRH3 之特徵之任一者、和概念第 9 項之具體實例之任一者皆準用。

【0728】 方面第 10 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，(C_L)；

e)視情況存在的，連接子，(L)；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在專一性地與 hPD-L1 結合的抗原結合位置中；且其中該 V_H 域包含 12 至 20 個胺基酸的 CDRH3 且其係衍生自人類 V_H 基因節段、人類 D 基因節段和人類 J_H 基因節段之重組，其中該人類 J_H 基因節段是 IGHJ5（例如 IGHJ5*02）。

【0729】 於此方面，在概念第 10 和 10a 項中描述的 CDRH3 之特徵之

任一者皆準用。

【0730】 方面第 11 項.根據方面第 10 項的免疫細胞介素，其中該人類 V_H基因節段是 IGHV3（例如 IGHV3-9，諸如 IGHV3-9*01）。

【0731】 於此方面，在概念第 11、11a 或 11b 項中描述的基因節段之特徵之任一者皆準用。

【0732】 方面第 12 項.根據方面第 10 項或方面第 11 項的免疫細胞介素，其中該抗體或片段包含 V_L域，該 V_L域係衍生自人類 Vκ 基因節段、和人類 Jκ 基因節段之重組，其中該人類 V_L 基因節段是 IGκV1D（例如 IGκV1D-39，諸如 IGκV1D-39*01）。

【0733】 於此方面，在概念第 12、12a 或 12b 項中描述的基因節段之特徵之任一者皆準用。

【0734】 方面第 13 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L域；

d)輕鏈恆定區，（C_L）；

e)視情況存在的，連接子，（L）；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H域和 V_L域包含在抗原結合位置中，該抗原結合位置專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基與抗體 1D05 所專一性地結合的抗原決定基相

同。

【0735】 於此方面，在概念第 13 和 13a 至 13l 項中任一項中描述的抗原決定基、分析和其他具體實例之特徵之任一者皆準用。

【0736】 方面第 14 項.根據方面第 13 項的免疫細胞介素，其中該抗原決定基係藉由無關胺基酸掃描鑑認、或藉由 X 射線結晶學鑑認。

【0737】 方面第 15 項.根據方面第 14 項的免疫細胞介素，其中該抗原決定基之接觸殘基係由在無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）中如由 SPR 測定的至少 10 倍的親和力之減低所定義。

【0738】 於此方面，概念第 15 項之特徵之任一者皆準用。

【0739】 方面第 16 項.一種免疫細胞介素，其包含免疫球蛋白重鏈和免疫球蛋白輕鏈，其中該重鏈依 N 端至 C 端方向包含：

a)包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3 的 V_H 域；和

b)重鏈恆定區；

且其中該輕鏈依 N 端至 C 端方向包含：

c)包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3 的 V_L 域；

d)輕鏈恆定區，（C_L）；

e)視情況存在的，連接子，（L）；和

f) IL-2 細胞介素；

其中該 V_H 域和 V_L 域包含在與抗體 1D05 競爭與 hPD-L1 的結合的抗原結合位置中。

【0740】 於此方面，概念第 16a 至 16l 項之抗體之特徵之任一者或在概念第 16 項中描述的競爭性分析和其他具體實例之任一者、或概念第 35

項之特徵皆準用。

【0741】 方面第 17 項.根據方面第 10 至 16 項中任一項的免疫細胞介素，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、或包含 6 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列。

【0742】 於此方面，概念第 17a 至 17l 項之抗體之特徵之任一者皆準用。

【0743】 方面第 18 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:27 或 30 之 CDRH1 序列或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:27 或 30 之 CDRH1 序列。

【0744】 於此方面，概念第 18a 至 18l 項之抗體之特徵之任一者皆準用。

【0745】 方面第 19 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:28 或 31 之 CDRH2 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:28 或 31 之 CDRH2 序列。

【0746】 於此方面，概念第 19a 至 19l 項之抗體之特徵之任一者皆準用。

【0747】 方面第 20 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:33 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的重鏈可變域胺基酸序列（例如 Seq ID No:47 至 49 之重鏈序列之任一者的 V_H 域序列）。

【0748】 於此方面，概念第 20a 至 20l 項之抗體之特徵之任一者或概念第 20 項之具體實例之任一者皆準用。

【0749】 方面第 21 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其包含該重鏈之第一和第二複本。

【0750】 方面第 22 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:37 或 40 之 CDRL1 序列、或包含 3 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:37 或 40 之 CRDL1 序列。

【0751】 於此方面，概念第 22a 至 22l 項之抗體之特徵之任一者皆準用。

【0752】 方面第 23 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:38 或 41 之 CDRL2 序列、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:38 或 41 之 CRDL2 序列，例如 Seq ID No:50 之 CDRL2 序列。

【0753】 於此方面，概念第 23a 至 23l 項之抗體之特徵之任一者皆準用。

【0754】 方面第 24 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:39 或 42 之 CDRL3 序列、或包含 4 個或更少的胺基酸取代的 SEQ ID NO:39 或 42 之 CRDL3 序列。

【0755】 於此方面，概念第 24a 至 24l 項之抗體之特徵之任一者皆準用。

【0756】 方面第 25 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其包含 V_L域，該 V_L域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:43 至少 80%（例如至少 85%、或至少 90%）相同的輕鏈可變域胺基酸序列（例如 Seq ID No:50 或 51 之輕鏈序列中的 V_L域序列）。

【0757】 於此方面，概念第 25a 至 251 項之抗體之特徵之任一者或概念第 25 項之具體實例之任一者皆準用。

【0758】 方面第 26 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其包含該輕鏈之第一和第二複本。

【0759】 方面第 27 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其專一性地與如由 Seq ID No:2 所界定的食蟹獼猴 PD-L1 結合。

【0760】 於此方面，概念第 27 項之具體實例之任一者皆準用。

【0761】 方面第 28 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該抗體或片段包含 κ 輕鏈。

【0762】 於此方面，概念第 28 項之具體實例之任一者皆準用。

【0763】 方面第 29 項.根據方面第 9 至 28 項中任一項的免疫細胞介素，其中該等胺基酸取代是保守性胺基酸取代，視情況其中該保守性取代來自選自以下者的六個群組（各個群組含有對於彼此為保守性取代的胺基酸）之一：

1)丙胺酸（A）、絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；

2)天門冬胺酸（D）、麩胺酸（E）；

3)天門冬醯胺酸（N）、麩醯胺酸（Q）；

4)精胺酸（R）、離胺酸（K）；

5)異白胺酸（I）、白胺酸（L）、甲硫胺酸（M）、纈胺酸（V）；和

6)苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）、色胺酸（W）。

【0764】 於此方面，概念第 9 項之具體實例之任一者皆準用。

【0765】 方面第 30 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中

該抗體或片段包含恆定區，例如 IgG1 恆定區，視情況其中該恆定區如於 Seq ID No:205 界定的失能 IgG1。

【0766】 於此方面，概念第 30、31 或 32 項之特徵或具體實例之任一者皆準用。

【0767】 方面第 31 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中：

A)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

B)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:33 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:43 至少 85%相同的胺基酸序列；

C)該 V_H 域包含 SEQ ID No:47 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

D)該 V_H 域包含 SEQ ID No:48 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

E)該 V_H 域包含 SEQ ID No:49 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

F)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

G)該 V_H 域包含 SEQ ID No:47 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

H)該 V_H 域包含 SEQ ID No:48 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

I)該 V_H 域包含 SEQ ID No:49 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID

No:50 之 V_L域之胺基酸序列；

J)該 V_H域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

K)該 V_H域包含 SEQ ID No:47 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

L)該 V_H域包含 SEQ ID No:48 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

M)該 V_H域包含 SEQ ID No:49 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:51 之 V_L域之胺基酸序列；

N)該 V_H域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

O)該 V_H域包含 SEQ ID No:47 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

P)該 V_H域包含 SEQ ID No:48 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

Q)該 V_H域包含 SEQ ID No:49 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:298 之 V_L域之胺基酸序列；

R)該 V_H域包含 SEQ ID No:58 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:68 之胺基酸序列；

S)該 V_H域包含與 SEQ ID No:58 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:68 至少 85%相同的胺基酸序列；

T)該 V_H域包含 SEQ ID No:78 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:88 之胺

基酸序列；

U)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:78 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:88 至少 85%相同的胺基酸序列；

V)該 V_H 域包含 SEQ ID No:98 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:108 之胺基酸序列；

W)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:98 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:108 至少 85%相同的胺基酸序列；

X)該 V_H 域包含 SEQ ID No:118 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:128 之胺基酸序列；

Y)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:118 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:128 至少 85%相同的胺基酸序列；

Z)該 V_H 域包含 SEQ ID No:158 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:168 之胺基酸序列；

AA)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:158 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:168 至少 85%相同的胺基酸序列；

BB)該 V_H 域包含 SEQ ID No:178 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:188 之胺基酸序列；

CC)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:178 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包含與 SEQ ID No:188 至少 85%相同的胺基酸序列；

DD)該 V_H 域包含 SEQ ID No:138 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:148 之胺基酸序列；

EE)該 V_H 域包含與 SEQ ID No:13 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L 域包

含與 SEQ ID No:148 至少 85%相同的胺基酸序列；

FF)該 V_H域包含 SEQ ID No:244 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:254 之胺基酸序列；

GG)該 V_H域包含與 SEQ ID No:244 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:254 至少 85%相同的胺基酸序列；

HH)該 V_H域包含 SEQ ID No:264 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:274 之胺基酸序列；

II)該 V_H域包含與 SEQ ID No:264 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:274 至少 85%相同的胺基酸序列；

JJ)該 V_H域包含 SEQ ID No:284 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:294 之胺基酸序列；

KK)該 V_H域包含與 SEQ ID No:284 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:294 至少 85%相同的胺基酸序列；

LL)該 V_H域包含 SEQ ID No:13 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:23 之胺基酸序列；和

MM)該 V_H域包含與 SEQ ID No:13 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:23 至少 85%相同的胺基酸序列 23；

NN)該 V_H域包含 SEQ ID No:349 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:359 之胺基酸序列；和

OO)該 V_H域包含與 SEQ ID No:349 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:359 至少 85%相同的胺基酸序列。

【0768】 在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至

少 70%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0769】 方面第 32 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中：

A)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:299 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

B)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:299 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:45 至少 85%相同的胺基酸序列；

C)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

D)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

E)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

F)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

G)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:238 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

H)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

I)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

J)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

K)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

L)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:299 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

M)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

N)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

O)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

P)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

Q)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:299 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

R)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

S)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

T)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

U)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

V)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:60 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:70 之胺基酸序列；

W)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:60 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:70 至少 85%相同的胺基酸序列；

X)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:80 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:90 之胺基酸序列；

Y)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:80 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:90 至少 85%相同的胺基酸序列；

Z)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:100 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:110 之胺基酸序列；

AA)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:100 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:110 至少 85%相同的胺基酸序列；

BB)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:120 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:130 之胺基酸序列；

CC)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:120 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:130 至少 85%相同的胺基酸序列；

DD)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:160 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:170 之胺基酸序列；

EE)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:160 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:170 至少 85%相同的胺基酸序列；

FF)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:180 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:190 之胺基酸序列；

GG)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:180 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:190 至少 85%相同的胺基酸序列；

HH)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:140 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:150 之胺基酸序列；

II)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:140 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:150 至少 85%相同的胺基酸序列；

JJ)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:246 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:256 之胺基酸序列；

KK)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:246 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:256 至少 85%相同的胺基酸序列；

LL)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:266 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:276 之胺基酸序列；

MM)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:266 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:276 至少 85%相同的胺基酸序列；

NN)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:286 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:296 之胺基酸序列；和

OO)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:286 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:296 至少 85%相同的胺基酸序列；

PP)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:15 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:25 之胺基酸序列；和

QQ)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:15 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:25 至少 85%相同的胺基酸序列；

RR)該 V_H和恆定區包含 SEQ ID No:351 之胺基酸序列且該 V_L和 C_L包含 SEQ ID No:361 之胺基酸序列；和

SS)該 V_H和恆定區包含與 SEQ ID No:351 至少 85%相同的胺基酸序列，且該 V_L和 C_L包含與 SEQ ID No:361 至少 85%相同的胺基酸序列。

【0770】 在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 70%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 75%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 95%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 96%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 97%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 98%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99%相同。在一個具體實例中，該胺基酸序列與所指明的 Seq ID No 至少 99.5%相同。

【0771】 方面第 33 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該抗原結合位置專一性地結合 PD-L1，而該 IL-2 細胞介素結合高親和力（$\alpha\beta\gamma$）IL-2 受體（IL-2R）。

【0772】 在一個具體實例中，該抗原結合位置在該 IL-2 細胞介素結

合 αβγ IL-2R 同時結合 PD-L1。在一個具體實例中，該抗原結合位置於該 IL-2 細胞介素結合 αβγ IL-2R 後結合 PD-L1。在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素另外結合中度（βγ）IL-2R。

【0773】 方面第 34 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該免疫細胞介素能夠抑制 T 細胞之 PD-L1 介導的抑制。

【0774】 在一個具體實例中，該免疫細胞介素抑制 T 細胞之 PD-L1 介導的抑制。在一個具體實例中，該免疫細胞介素於試管內分析中抑制 T 細胞之 PD-L1 介導的抑制。於另一個具體實例中，該抗原結合位置具有概念第 51 或 52 項之特徵或具體實例之任一者。

【0775】 於另一個具體實例中，該抗原結合位置封阻或抑制 PD-1 與 PD-L1 之結合。在一個具體實例中，該抗原結合位置封阻或抑制 CD80 與 PD-L1 之結合。

【0776】 方面第 35 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該免疫細胞介素能夠增加 IL-2R 介導的 T 細胞活化。

【0777】 在一個具體實例中，該免疫細胞介素增加 IL-2R 介導的 T 細胞活化。在一個具體實例中，該免疫細胞介素於試管內分析中增加 IL-2R 介導的 T 細胞活化。

【0778】 方面第 36 項.根據方面第 34 項或方面第 35 項的免疫細胞介素，其中該 T 細胞之抑制或該 IL-2R 介導的 T 細胞活化之增加係藉由於分析中 IFNγ、IL-2、CD25 或 T 細胞之增殖之一或多者的增加來測量，該分析藉由直接 CD3/CD28 刺激、超抗原刺激來提供共刺激或藉由以能夠誘導 T 細胞反應的細胞共培養來提供共刺激。

【0779】 該測量可以任何適合的技術進行。例如，該測量可以ELISA、HTRF、BRDU 併入（增殖）、電化學發光（ECL）或流式細胞測量術（例如 FACS）獲得。這些技術對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的且於本文之其他部分描述。在一個具體實例中，該分析是流式細胞測量術。在一個具體實例中，該分析是 ELISA。在一個具體實例中，該分析是 HTRF。

【0780】 於此方面，當方面第 36 項依附於方面第 34 項時，概念第 36 項之特徵或具體實例之任一者皆準用。

【0781】 當方面第 36 項依附於方面第 35 項時，在一個具體實例中，該 IL-2R 介導的 T 細胞活化之增加係藉由 IFNγ和 CD25 一或二者之增加測量。

【0782】 當方面第 36 項依附於方面第 35 項時，在一個具體實例中，該共刺激係藉由直接 CD3/CD28 刺激來提供。

【0783】 當方面第 36 項依附於方面第 35 項時，在一個具體實例中，該共刺激係藉由超抗原（諸如葡萄球菌腸毒素 B（SEB））來提供。

【0784】 當方面第 36 項依附於方面第 35 項時，在一個具體實例中，該分析藉由以能夠誘導 T 細胞反應的細胞共培養來提供共刺激。這類細胞可以是抗原呈現細胞（APC），例如單核球、B 細胞或樹突細胞。在一個具體實例中，該分析藉由以 APC 共培養來提供共刺激。在一個具體實例中，該分析藉由以單核球共培養來提供共刺激。在一個具體實例中，該分析藉由以 B 細胞共培養來提供共刺激。在一個具體實例中，該分析藉由以樹突細胞共培養來提供共刺激。

【0785】 方面第 37 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其不包含連接子（L）、或根據前述申請專利範圍中任一項的免疫細胞介素，其中 d)之 C_L 直接與 f)之細胞介素融合。

【0786】 在一個具體實例中，該輕鏈之 C_L 或該重鏈直接與該細胞介素融合。

【0787】 於方面第 1b 項之一個具體實例中，b)之 C_L 直接與 d)之細胞介素融合。

【0788】 方面第 38 項.根據方面第 1 至 37 項中任一項的免疫細胞介素，其中該連接子是長度為 1 至 20 個胺基酸的胜肽連接子。

【0789】 在一個具體實例中，該連接子是長度為 1 至 15 個胺基酸的胜肽連接子。在一個具體實例中，該連接子是長度為 1 至 10 個胺基酸的胜肽連接子。在一個具體實例中，該連接子是長度為 1 至 5 個胺基酸的胜肽連接子。

【0790】 在一個具體實例中，該連接子可以是化學連接子。在重組融合蛋白質之例子中，該等連接子由位於框架中、在不同的免疫細胞介素部分之編碼區域之間的核酸序列編碼。在合成性蛋白質之例子中，該等連接子胜肽於合成期間導入。

【0791】 連接子對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的。例如，參見在以下者中描述者：Denardo 等人，1998, Clin. Cancer Res., 4(10):2483-90；Peterson 等人，1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7；和 Zimmerman 等人，Nucl. Med. Biol., 26(8):943-50，在該文獻中描述的修飾以引用的方式併入本文中。

【0792】 方面第 39 項.根據方面第 38 項的免疫細胞介素，其中該連接子胜肽係選自聚-G 或（G_4S）$_x$，其中 X 是 1、2、3 或 4。

【0793】 於另一個具體實例中，該連接子可以是選自 STG、GSTG、RS、TVAAPS、GGGGS、GSTVAAPS、TVAAPSGS 或 GSTVAAPSGS。於另一個具體實例中，該連接子是 Gln－Arg－Val－Asp（衍生自犬類 κ 恆定區之 N 端）。於另一個具體實例中，該連接子是 GGNGT 或 YGNGT。

【0794】 方面第 40 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該 IL-2 細胞介素是人類 IL-2（hIL-2）或其變體。

【0795】 IL-2 變體如在方面第 1 項中描述的。

【0796】 亦提供一種變體細胞介素，其可以是於本文中描述的非 IL-2 細胞介素（包括在方面第 1 項中描述的非 IL-2 細胞介素，例如選自 IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、CXCL9、CXCL10 和干擾素-α）之任一者。變體 IL-2 細胞介素之定義準用於於本文中描述的其他細胞介素（包括免疫刺激性細胞介素和 T 細胞刺激性細胞介素），例如包含於方面第 1 項中針對 IL-2 描述的 N 端缺失之任一者。

【0797】 方面第 41 項.根據方面第 40 項的免疫細胞介素，其中該 hIL-2 包含 SEQ ID No:301 之胺基酸序列或由 SEQ ID No:301 之胺基酸序列所組成。

【0798】 方面第 42 項.根據方面第 40 項的免疫細胞介素，其中該 hIL-2 包含 IL-2 之變體，該 IL-2 之變體包含於 N 端的修飾和視情況存在的 1 至 10 個胺基酸的缺失。

【0799】 如於此方面中使用，於本文中描述的細胞介素（包括在方面第 1 項中描述的非 IL-2 細胞介素，例如選自 IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、

GM-CSF、TNFα、CXCL9、CXCL10和干擾素-α）之任一者之N端的修飾係指一或多個（諸如1至10個，例如1至5個）胺基酸取代、缺失或添加。

【0800】 在一個具體實例中，該修飾是一或多個（諸如1至10個，例如1至5個）於該細胞介素之N端的胺基酸取代。取代可以是保守性取代，例如於概念第9項、概念第29項或方面第29項中界定的。在一個具體實例中，該修飾是缺失。於另一個具體實例中，該修飾是N端缺失，例如在概念第9項和方面第1項中描述的缺失之任一者。在一個具體實例中，該修飾（諸如1至10個胺基酸的缺失）位於該細胞介素（例如該IL-2細胞介素）之N端之最後50個胺基酸內。在一個具體實例中，該修飾（諸如1至10個胺基酸的缺失）位於該細胞介素（例如該IL-2細胞介素）之N端之最後30個胺基酸內。在一個具體實例中，該修飾（諸如1至10個胺基酸的缺失）位於該細胞介素（例如該IL-2細胞介素）之N端之最後25個胺基酸內。在一個具體實例中，該修飾（諸如1至10個胺基酸的缺失）位於該細胞介素（例如該IL-2細胞介素）之N端之最後20個胺基酸內。在一個具體實例中，該修飾（諸如1至10個胺基酸的缺失）位於該細胞介素（例如該IL-2細胞介素）之N端之最後15個胺基酸內。在一個具體實例中，該修飾（諸如1至10個胺基酸的缺失）位於該細胞介素（例如該IL-2細胞介素）之N端之最後10個胺基酸內。

【0801】 在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之N端之最後10個胺基酸內的1至9個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之N端之最後1至9個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之N端之最後10個胺基酸內的1至8個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之N端

之最後 1 至 8 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 至 7 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後 1 至 7 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 至 6 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後 1 至 6 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 至 5 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後 1 至 5 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 至 4 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後 1 至 4 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 至 3 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後 1 至 3 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 或 2 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後 1 或 2 個胺基酸的缺失。在一個具體實例中，該修飾來自在該細胞介素之 N 端之最後 10 個胺基酸內的 1 個胺基酸的缺失，諸如該細胞介素之 N 端之最後的胺基酸之缺失。於一個特定的具體實例中，該細胞介素是 IL-2 細胞介素，諸如人類 IL-2 細胞介素。

【0802】 在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 9 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 8 個和第 9 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2

細胞介素）之 N 端算起的第 7 個、第 8 個和第 9 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 6 個至第 9 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 4 個至第 9 個胺基酸的，例如該人類 IL2 細胞介素。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 3 個至第 9 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 2 個至第 9 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 2 個至第 6 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 3 個至第 7 個胺基酸的。在一個具體實例中，該缺失是從該細胞介素（例如該 IL-2 細胞介素，例如該人類 IL-2 細胞介素）之 N 端算起的第 4 個至第 8 個胺基酸的。在上文之方面第 1 項中描述的缺失之任一者可準用於此方面之非 IL-2 細胞介素。

【0803】 方面第 42a 項.一種變體 hIL-2，其包含方面第 42 項之方面或特徵之任一者的 N 端修飾。於方面第 42a 項之一個具體實例中，該變體 hIL-2 是經純化的變體 hIL-2。於另方面第 42a 項之一個具體實例中，該變體 hIL-2 是經分離的和經純化的變體 hIL-2。

【0804】 方面第 42b 項.一種變體細胞介素，其係選自 IL-7、IL-15、IL-21、IL-12、GM-CSF、TNFα、CXCL9、CXCL10 和干擾素-α，其包含方

面第 42 項之方面或特徵之任一者的 N 端修飾。於方面第 42a 項之一個具體實例中，該變體細胞介素是經純化的變體細胞介素。於方面第 42a 項之另一個具體實例中，該變體細胞介素是經分離的和經純化的變體細胞介素。

【0805】 方面第 43 項.根據方面第 40 項或方面第 42 項的免疫細胞介素，其中該 hIL-2 包含變體 IL-2，該變體 IL-2 包含選自 Seq ID No:303 至 323 的 N 端序列。

【0806】 方面第 43a 項.一種變體 hIL-2，其包含選自 Seq ID No:303 至 323 的 N 端序列。

【0807】 於方面第 43a 項之一個具體實例中，該變體 hIL-2 是經純化的變體 hIL-2。於方面第 43a 項之另一個具體實例中，該變體 hIL-2 是經分離的和經純化的變體 hIL-2。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）直接與選自 Seq ID No:324、517 和 518 的 IL-2 序列融合的選自 Seq ID No:303 至 323 的 N 端序列。

【0808】 方面第 44 項.根據方面第 40、42 或 43 項中任一項的免疫細胞介素，其中該 hIL-2 變體包含一或多個（諸如 1 至 5 個，例如一或二個）獨立地選自以下者的突變：

1) D20（諸如 D20T）；

2) R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q）；

3) F42（諸如 F42A 或 F42K）；

4) Y45（諸如 Y45A）；

5) E62（諸如 E62A）；

6) N88（諸如 N88R）；

7) C125（諸如 C125S）；

8) Q126（諸如 Q126W）；或

9) R38 和 F42（諸如 R38W 和 F42K 或 R38A 和 F42A）；

其中該殘基編號係參照人類野生型 IL-2 序列（Seq ID No:301）界定。

【0809】 方面第 44a 項.根據方面第 42a 或 43a 項中任一項的變體 hIL-2，其中該 hIL-2 變體包含一或多個（諸如 1 至 5 個，例如一或二個）獨立地選自以下者的突變：

1) D20（諸如 D20T）；

2) R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q）；

3) F42（諸如 F42A 或 F42K）；

4) Y45（諸如 Y45A）；

5) E62（諸如 E62A）；

6) N88（諸如 N88R）；

7) C125（諸如 C125S）；

8) Q126（諸如 Q126W）；或

9) R38 和 F42（諸如 R38W 和 F42K 或 R38A 和 F42A）；

其中該殘基編號係參照人類野生型 IL-2 序列（Seq ID No:301）界定。

【0810】 在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）F42（諸如 F42A 或 F42K，例如 F42A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2（或由以下者組成）Y45（諸如 Y45A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）E62（諸

如 E62A）突變。

【0811】 在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變和 F42（諸如 F42A 或 F42K，例如 F42A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）和 Y45（諸如 Y45A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變和 E62（諸如 E62A）。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）Y45（諸如 Y45A）突變和 E62（諸如 E62A）。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）F42（諸如 F42A 或 F42K，例如 F42A）突變和 E62（諸如 E62A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）F42（諸如 F42A 或 F42K，例如 F42A）突變和 Y45（諸如 Y45A）突變。

【0812】 在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變、F42（諸如 F42A 或 F42K，例如 F42A）突變和 Y45（諸如 Y45A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變、F42（諸如 F42A 或 F42K，例如 F42A）突變和 E62（諸如 E62A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變、Y45（諸如 Y45A）突變和 E62（諸如 E62A）突變。

【0813】 在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38（諸如 R38W、R38A 或 R38Q，例如 R38A）突變、F42（諸如 F42A 或

F42K，例如 F42A）突變、Y45（諸如 Y45A）突變和 E62（諸如 E62A）突變。在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）R38A、F42A、Y45A 和 E62A 突變。

【0814】 其他 hIL-2 突變對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是已知的。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2012/062228（參見申請專利範圍第 2 至 7 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO1999/60128（參見申請專利範圍第 6、7、8、10、11 和 12 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO1993/20849（參見申請專利範圍第 4 和 5 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2003/015697（參見申請專利範圍第 7 和 10 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2005/007121（參見申請專利範圍第 9 至 14 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2005/086798（參見申請專利範圍第 5 至 10 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2005/086751（參見申請專利範圍第 5 至 9 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL2 突變是該等在 WO2009/061853（參見申請專利範圍第 5 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2012/088446（參見申請專利範圍第 3 至 8 和 11 至 13 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2012/107417（參見申請專利範圍第 2、4、6 和 9 項，

其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2012/119093（參見申請專利範圍第 1 至 7 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。在一個具體實例中，該 hIL-2 突變是該等在 WO2015/164815（參見申請專利範圍第 3 至 19 項，其以引用的方式併入本文中）中描述者。

【0815】 在這些方面，當殘基編號係參照人類野生型 IL-2 序列界定時，若（例如）有單一的自該細胞介素之 N 端的胺基酸缺失、且該申請專利範圍描述 N88 胺基酸突變，則（對於具有該單一胺基酸缺失的變體 IL-2 而言）該 N 事實上會位於位置 87。若該細胞介素具有 3 個胺基酸自該 N 端缺失、且該突變是 F42A 突變，則欲突變的位置事實上會是該變體序列中的 F39。

【0816】 方面第 45 項.根據方面第 40 項的免疫細胞介素，其中該 hIL-2 包含變體 IL-2 由與 SEQ ID No:324 之胺基酸序列融合的選自 Seq ID No:242 至 262 的 N 端序列所組成。

【0817】 在一個具體實例中，該變體 hIL-2 包含（或由以下者組成）與選自 Seq ID No:324、517 和 518 的胺基酸序列融合的選自 Seq ID No:303 至 323 的 N 端序列。

【0818】 在一個具體實例中，該免疫細胞介素是 1D05 D1-9 ICK。在一個具體實例中，該免疫細胞介素是 1D05 D1-9。在一個具體實例中，該免疫細胞介素是 1D05 D9-2 ICK。在一個具體實例中，該免疫細胞介素是 1D05 D9-7 ICK。

【0819】 方面第 45a 項.一種變體 hIL-2，其包含與 Seq ID No:324 之胺

基酸序列融合的選自 Seq ID No:303 至 323 的 N 端序列。

【0820】 於方面第 45a 項之一個具體實例中，該變體 hIL-2 是經純化的變體 hIL-2。於方面第 44a 項之另一個具體實例中，該變體 hIL-2 是經分離的和經純化的變體 hIL-2。

【0821】 方面第 46 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該 IL-2 細胞介素係以小於自由 IL-2 的效價（例如以大於 20 pM、大於 50 pM 或大於 100 pM 的 EC_{50}）與高親和力（α β γ）IL-2 受體結合，例如當以基於細胞的增生性分析測量時。

【0822】 自由 IL-2 在基於細胞的增生性分析中具有大約 10pM 的針對 α β γ（高親和力）受體的效價。用於本文中，EC_{50} 係指給出 50%的 IL2R 之最大活化的有效濃度。EC_{50} 越高，物質之效價越小，因此具有 1pM 的 EC_{50} 的物質相較於具有 1nM 的 EC_{50} 的物質更有效。α-鏈、β-鏈和γ-鏈之序列分別於 Seq ID No:327、328 和 329 提供。

【0823】 在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 5pM 至 20pM 的 EC_{50}。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 5pM 至 1nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 5pM 至 750pM、5pM 至 500pM、5pM 至 250pM 或 5pm 至 100pM，例如 5pM 至 50pM。

【0824】 在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 10pM 至 1nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 10pM 至 750pM、10pM 至 500pM、10pM 至 250pM 或 10pm 至 100pM，例如 10pM 至 50pM、或 10pM 至 30pM。

【0825】 在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 20pM 至 1nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 20pM 至 750pM、20pM 至 500pM、20pM 至

250pM 或 20pm 至 100pM，例如 20pM 至 50pM。

【0826】 於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 50pM 至 1nM 的 EC_{50}。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 50pM 至 750pM、50pM 至 500pM、50pM 至 250pM 或 50pm 至 100pM，例如 50pM 至 75pM。於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 100pM 至 1nM 的 EC_{50}。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 100pM 至 800pM、100pM 至 700pM、100pM 至 600pM 或 100pM 至 500pM，例如 100pM 至 400pM。於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 100pM 至 300pM 的 EC_{50}。於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 100pm 至 200pM 的 EC_{50}。

【0827】 於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 5pM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 10pM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 20pM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 30pM、大於 40pM、大於 50pM、大於 60pM 或大於 70pM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 100pM、大於 125pM、大於 150pM、大於 175pM 或大於 200pM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 250pM、大於 300pM、大於 350pM、大於 400pM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 500pM、大於 600pM、大於 700pM 或大於 800pM。

【0828】 在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 5nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 1nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 800pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 700pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 600pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 500pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 400pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 300pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 200pM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 100pM。在一個具體實例中，該

EC_{50}小於 50pM。

【0829】 該免疫細胞介素對於 αβγ IL-2R 的效價可在基於細胞的增生性分析中測量，該基於細胞的增生性分析對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的且於下文之實施例中更詳細地描述（參見實施例 13 和圖 12）。

【0830】 方面第 47 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該 IL-2 以小於自由 IL-2 的效價（例如以大於 1 nM、大於 5 nM 或大於 10 nM 的 EC_{50}）與中親和力（βγ）IL-2 受體結合，例如當以基於細胞的增生性分析測量時。

【0831】 自由 IL-2 在基於細胞的增生性分析中具有大約 100 pM 的對於 βγ（中親和力）受體的效價。用於本文中，EC_{50}係指給出 50%的 IL-2R 之最大活化的有效濃度。EC_{50}越高，物質之效價越小，因此具有 1pM 的 EC_{50}的物質相較於具有 1nM 的 EC_{50}的物質更有效。α-鏈、β-鏈和γ-鏈之序列分別於 Seq ID No:327、328 和 329 提供。

【0832】 在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 1 至 100nM。在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 10nM 至 100nM。在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 20nM 至 100nM。於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 30nM 至 100nM、40nM 至 100nM、50nM 至 100nM 的 EC_{50}。在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 50nM 至 100nM、60nM 至 100nM、70nM 至 100nM。

【0833】 在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 1 至 50nM。在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 10nM 至 50nM。在一個具體實例中，該 EC_{50}範圍是在 20nM 至 50nM。於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在

30nM 至 50nM 或 40nM 至 50nM 的 EC_{50}。

【0834】 在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 1 至 10nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 1 至 20nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 1 至 30nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 1nM 至 9nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 範圍是在 1nM 至 8nM。於另一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素具有範圍在 1nM 至 7nM、1nM 至 6nM 或 1nM 至 5nM 的 EC_{50}。

【0835】 於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 0.5nM、大於 0.6nM、大於 0.7nM、大於 0.8nM 或大於 0.9nM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 1nM、大於 1.25nM、大於 1.5nM、大於 1.75nM 或大於 2nM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 2.5nM、大於 3nM、大於 3.5nM、大於 4nM。於另一個具體實例中，該 EC_{50} 大於 5nM、大於 6nM、大於 7nM 或大於 8nM。於特定的具體實例中，該 EC_{50} 大於 1nM。

【0836】 在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 10nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 20nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 30nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 40nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 50nM。

【0837】 在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 100nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 200nM。在一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 300nM。

【0838】 於另一個具體實例中，該 EC_{50} 小於 75nM 或小於 50nM。

【0839】 在一個具體實例中，該 IL-2 在基於細胞的增生性分析中不顯示可偵測的對於 βγ IL-2R 的效價。

【0840】 該免疫細胞介素對於 βγ IL-2R 的效價可在基於細胞的增生性分析中測量，該基於細胞的增生性分析對於所屬技術領域中具有通常

知識者而言是廣為人知的且於下文之實施例中更詳細地描述（參見實施例13和圖12）。

【0841】 方面第48項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該IL-2相較於中親和力（βγ）IL-2受體優先與高親和力（αβγ）IL-2受體結合。

【0842】 方面第49項.根據方面第48項的免疫細胞介素，其中IL-2對於高親和力（αβγ）IL-2受體之效價:IL-2對於中親和力（βγ）IL-2受體之效價的比例為至少2:1。

【0843】 在一個具體實例中，該比例為至少3:1。在一個具體實例中，該比例為至少 4:1。在一個具體實例中，該比例為至少 5:1。在一個具體實例中，該比例為至少 7.5:1。在一個具體實例中，該比例為至少 10:1。在一個具體實例中，該比例為至少 12.5:1。在一個具體實例中，該比例為至少15:1。在一個具體實例中，該比例為至少 17.5:1。在一個具體實例中，該比例為至少20:1。

【0844】 於另一個具體實例中，該比例為至少50:1。於另一個具體實例中，該比例為至少75:1。於另一個具體實例中，該比例為至少100:1。於另一個具體實例中，該比例為至少250:1。於另一個具體實例中，該比例為至少500:1。於另一個具體實例中，該比例為至少750:1。於另一個具體實例中，該比例為至少1000:1。

【0845】 於另一個具體實例中，該比例為至少1250:1。於另一個具體實例中，該比例為至少1500:1。於另一個具體實例中，該比例為至少1750:1。於另一個具體實例中，該比例為至少2000:1。

【0846】 方面第 50 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該抗原結合位置以小於 500pM（例如小於 300pM 或小於 200pM）的親和力與 hPD-L1 結合，視情況其中該免疫細胞介素提供至少 2:1 的該 IL-2 細胞介素對於高親和力（αβγ）受體的效價:該抗 PD-L1 抗原結合位置對於 hPD-L1 的親和力的比例。

【0847】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以小於 200pM 的親和力與 hPD-L1 結合。在一個具體實例中，該抗原結合位置以小於 100pM、或小於 50pM 的親和力與 hPD-L1 結合。

【0848】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以介於 50pM 和 500pM 之間、或介於 75pM 和 500pM 之間、或介於 100pM 和 500pM 之間或介於 200pM 和 500pM 之間的親和力與 hPD-L1 結合。

【0849】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以介於 50pM 和 400pM 之間、或介於 50pM 和 300pM 之間、或介於 50pM 和 200pM 之間或介於 50pM 和 100pM 之間的親和力與 hPD-L1 結合。

【0850】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以介於 100pM 和 500pM 之間、或介於 100pM 和 400pM 之間、或介於 100pM 和 300pM 之間的親和力與 hPD-L1 結合。

【0851】 在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素對於高親和力（αβγ）受體的效價:該抗 PD-L1 抗原結合位置對於 hPD-L1 的親和力的比例為至少 3:1。在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素對於高親和力（αβγ）受體的效價:該抗 PD-L1 抗原結合位置對於 hPD-L1 的親和力的比例為至少 4:1。在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素對於高親和力（αβγ）受體的效價:該抗

PD-L1 抗原結合位置對於 hPD-L1 的親和力的比例為至少 5:1。在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素對於高親和力（αβγ）受體的效價:該抗 PD-L1 抗原結合位置對於 hPD-L1 的親和力的比例為至少 7:1。在一個具體實例中，該 IL-2 細胞介素對於高親和力（αβγ）受體的效價:該抗 PD-L1 抗原結合位置對於 hPD-L1 的親和力的比例為至少 10:1。

【0852】 概念第 1 至 40 項中的抗 PD-L1 抗體之半衰期、K_{ON}速率、K_{OFF}速率、或結合特徵之任一者皆準用於本文中揭露的免疫細胞介素。

【0853】 方面第 50a 項.根據前述方面中任一項的免疫細胞介素，其中該抗原結合位置以小於 500nM（例如小於 100nM、小於 10nM 或小於 1nm）的親和力與 mPD-L1（Seq ID No:325）結合。

【0854】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以介於 1nM 和 500nM 之間、或介於 1nM 和 250nM 之間、或介於 1nM 和 100nM 之間、或介於 1nM 和 50nM 之間的親和力與 hPD-L1 結合。

【0855】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以介於 10nM 和 500nM 之間、或介於 10nM 和 250nM 之間、或介於 10nM 和 100nM 之間、或介於 1nM 和 50nM 之間，特別是介於 10nM 和 100nM 之間的親和力與 hPD-L1 結合。

【0856】 在一個具體實例中，該抗原結合位置以介於 100nM 和 500nM 之間、或介於 100nM 和 400nM 之間、或介於 100nM 和 300nM 之間、或介於 100nM 和 200nM 之間的親和力與 hPD-L1 結合。

【0857】 該抗原結合位置對於 hPD-L1 或 mPD-L1 的親和力可藉由任何對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的技術測量。在一

個具體實例中，該親和力係使用 SPR 測量，而 SPR 之細節於本文以上部分提供的。

【0858】 方面第 51 項.一種如於前述方面中任一項中界定的免疫細胞介素，其係用於治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況，該疾病或病況係例如選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0859】 方面第 52 項.一種如於方面第 1 至 50 項中任一項中界定的免疫細胞介素的用途，其係用於製造供投予至人類以在該人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品，例如其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況係選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌

（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0860】 方面第 53 項.一種於人類中治療或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況的方法，該疾病或病況係例如選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤），其包含將治療有效量的如於方面第 1 至 50 項中任一項中界定的免疫細胞介素投予至該人類，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況藉此被治療或預防。

【0861】 於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病可以是該等如於本文中描述者之任一者。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是病毒誘導的癌症，諸如子宮頸癌和鼻咽癌，例如由 HPV 感染造成的子宮頸癌。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是慢性病毒感染。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是贅生物性疾病。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1

介導的疾病是非贅生物性疾病。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是惡性腫瘤。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病為已知會對 PD-L1 療法有反應的癌症，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病為軟組織肉瘤的癌症。在一個具體實例中，於方面第 51 至 53 項中任一項中，該 hPD-L1 介導的疾病是神經退化性疾病、失調或病況，視情況其中該神經退化性疾病、失調或病況係選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病，和例如阿滋海默氏病。

【0862】 方面第 54 項.根據方面第 51 項的免疫細胞介素、根據方面第 52 項的用途或根據方面第 53 項的方法，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況是癌症。

【0863】 方面第 55 項.根據方面第 54 項的免疫細胞介素、用途或方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌症、非小細胞肺癌、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、有微衛星不穩定（MSI）的結腸直腸癌或選自乳

癌、卵巢癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）的癌症，特別是黑色素瘤和腎細胞癌。

【0864】 在一個具體實例中，該癌症為已知對 IL-2 療法和 PD-L1 療法兩者皆有反應的癌症，諸如黑色素瘤和腎細胞癌。

【0865】 在一個具體實例中，該癌症是有微衛星不穩定（MSI）的結腸直腸癌。在一個具體實例中，該癌症是乳癌。在一個具體實例中，該癌症是卵巢癌。

【0866】 方面第 56 項.根據方面第 51 至 55 項中任一項的免疫細胞介素、用途或該方法，其進一步包含將另外的療法（例如另外的治療劑）投予至該人類，視情況其中該另外的治療劑係獨立地選自由以下者所組成的群組：

A)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

B)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

C)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

D)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

E)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

F)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

G)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

H)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

I)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

J)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

K)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

L)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗 CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

M)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑；和

N)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移，

或視情況其中該另外的療法是腫瘤之化學療法、放射療法和手術移除。

【0867】 放射療法可以是單一劑量或呈分次劑量，其被直接地遞送至受影響的組織或遞送至整個身體。

【0868】 於此方面，概念第 46 項之特徵和具體實例之任一者皆準用。

【0869】 於此方面，該等雙專一性分子包括「雙專一性抗體」和抗體融合蛋白質，包括該等於概念第 37 至 40 項中描述的形式和分子。

【0870】 該等抗體可以是於配置第 5、5a 項中描述或於方面第 1a 項中詳述的序列或抗體之任一者。

【0871】 方面第 57 項.一種醫藥組成物，其包含如於方面第 1 至 50 項中任一項中界定的免疫細胞介素和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載

劑且視情況進一步包含獨立地選自由以下者所組成的群組的另外的治療劑：

A)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

B)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

C)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

D)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

E)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

F)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

G)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

H)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

I)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

J)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

K)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

L)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗 CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

M)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑；和

N)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移。

【0872】 在一個具體實例中，該另外的治療劑與該免疫細胞介素被依序地或同時地投予。

【0873】 於此方面，概念第 48 項之特徵和具體實例之任一者皆準用。

【0874】 於此方面，該等雙專一性分子包括「雙專一性抗體」和抗體融合蛋白質，包括該等於概念第 37 至 40 項中描述的形式和分子。

【0875】 該等抗體可以是於配置第 5、5a 項中描述或於方面第 1a 項中詳述的序列或抗體之任一者。

【0876】 方面第 58 項.根據方面第 57 項的醫藥組成物、或包含如於方面第 57 項中界定的醫藥組成物的套組，其中該組成物係用於治療及／或預防 hPD-L1 介導的疾病或病況，該疾病或病況係例如選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、乳癌、卵巢癌、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、結腸直腸癌（無 MSI 或微衛星不穩定）、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【0877】 方面第 59 項.一種與以下者組合的根據方面第 57 項或方面

第 58 項的醫藥組成物、或一種包含以下者的根據方面第 58 項的套組：用於在人類中治療及／或預防該疾病或病況的標籤或說明；視情況其中該標籤或說明包含上市許可編號（例如 FDA 或 EMA 許可編號）；視情況其中該套組包含 IV 或注射裝置，其包含該免疫細胞介素。

【0878】 方面第 60 項.一種在動物（例如人類）中治療增生性疾病的方法，其包含將有效量的如於方面第 1 至 50 項中任一項中界定的免疫細胞介素投予至該患者。

【0879】 增生性疾病可以是如於本文之其他部分描述的任一者。

【0880】 方面第 61 項.一種核酸，其編碼如於方面第 1 至 50 項中任一項中界定的免疫細胞介素之重鏈及／或輕鏈。

【0881】 在一個具體實例中，該核酸編碼如於方面第 1 至 50 項中任一項中界定的免疫細胞介素之輕鏈。

【0882】 方面第 62 項.一種載體，其包含如於第 61 項中界定的核酸；視情況其中該載體是 CHO 或 HEK293 載體。

【0883】 方面第 63 項.一種宿主，其包含如於第 61 項中界定的核酸或如於方面第 62 項中界定的載體。

4. ICOS 抗體

【0884】 ICOS 抗體於本文中提供。該等 ICOS 抗體可以是在 GB 專利申請案 1620414.1（於 2016 年 12 月 1 日提申）（於其中揭露的抗 ICOS 抗體之序列以引用的方式併入本文中）中描述的之任一者。

【0885】 STIM001 具有 SEQ ID No:366 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序

列，其包含 SEQ ID No:363 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:364 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:365 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:367。STIM001 具有 SEQ ID No:373 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:370 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:371 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:372 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:374。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:368（重鏈核酸序列 Seq ID No:369）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:375（輕鏈核酸序列 Seq ID No:376）。

【0886】 STIM002 具有 SEQ ID No:380 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:377 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:378 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:379 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:381。STIM002 具有 SEQ ID No:387 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:384 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:385 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:386 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:388 或 Seq ID No:519。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID

No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:382（重鏈核酸序列 Seq ID No:383）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:389（輕鏈核酸序列 Seq ID No:390 或或 Seq ID No:520）。

【0887】 STIM002-B 具有 SEQ ID No:394 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:391 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:392 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:393 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:395。STIM002-B 具有 SEQ ID No:401 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:398 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:399 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:400 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:402。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:396（重鏈核酸序列 Seq ID No:397）。全長輕鏈胺基酸

序列是 Seq ID No:403（輕鏈核酸序列 Seq ID No:404）。

【0888】 STIM003 具有 SEQ ID No:408 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:405 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:406 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:407 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:409 或 Seq ID No:521。STIM003 具有 SEQ ID No:415 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:412 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:413 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:414 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:4416。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:410（重鏈核酸序列 Seq ID No:411 或 Seq ID No:522）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:417（輕鏈核酸序列 Seq ID No:418）。

【0889】 STIM004 具有 SEQ ID No:422 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:419 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:420 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:421 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:423。STIM004 具有 SEQ ID No:429 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:426 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:427 之

CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:428 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:430 或 Seq ID No:431。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:424（重鏈核酸序列 Seq ID No:425）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:432（輕鏈核酸序列 Seq ID No:433 或 SEQ ID No:434）。

【0890】 STIM005 具有 SEQ ID NO:438 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID NO:435 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID NO:436 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID NO:437 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H 域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:439。STIM005 具有 SEQ ID No:445 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:442 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:443 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:444 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L 域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:446。該 V_H 域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L 域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序

列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:440（重鏈核酸序列 Seq ID No:441）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:447（輕鏈核酸序列 Seq ID No:448）。

【0891】 STIM006 具有 SEQ ID No:452 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:449 之 CDRH1 胺基酸序列、Seq ID No:450 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:451 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:453。STIM006 具有 SEQ ID No:459 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:456 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:457 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:458 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:460。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:454（重鏈核酸序列 Seq ID No:455）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:461（輕鏈核酸序列 Seq ID No:462）。

【0892】 STIM007 具有 SEQ ID No:466 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:463 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:464 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:465 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸

序列是 Seq ID No:467。STIM007 具有 SEQ ID No:473 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:470 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:471 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:472 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:474。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:468（重鏈核酸序列 Seq ID No:469）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:475（輕鏈核酸序列 Seq ID No:476）。

【0893】 STIM008 具有 SEQ ID No:480 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:477 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:478 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:479 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:481。STIM008 具有 SEQ ID No:487 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:484 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:485 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:486 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:488。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532

或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:482（重鏈核酸序列 Seq ID No:483）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:489（輕鏈核酸序列 Seq ID No:490）。

【0894】 STIM009 具有 SEQ ID No:494 之重鏈可變區（V_H）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:491 之 CDRH1 胺基酸序列、SEQ ID No:492 之 CDRH2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:493 之 CDRH3 胺基酸序列。該 V_H域之重鏈核酸序列是 Seq ID No:495。STIM009 具有 SEQ ID No:501 之輕鏈可變區（V_L）胺基酸序列，其包含 SEQ ID No:498 之 CDRL1 胺基酸序列、SEQ ID No:499 之 CDRL2 胺基酸序列、和 SEQ ID No:500 之 CDRL3 胺基酸序列。該 V_L域之輕鏈核酸序列是 Seq ID No:502。該 V_H域可與例如以下者的於本文中描述的重鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532 或 Seq ID No:534。該 V_L域可與例如以下者的於本文中描述的輕鏈恆定區序列之任一者組合：Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536 和 538。全長重鏈胺基酸序列是 Seq ID No:496（重鏈核酸序列 Seq ID No:497）。全長輕鏈胺基酸序列是 Seq ID No:503（輕鏈核酸序列 Seq ID No:504）。

【0895】 抗體 STIM001-009 在 GB 專利申請案 1620414.1（於 2016 年 12 月 1 日提申）（其內容以引用的方式併入本文中）中更詳細地描述。ICOS

抗體亦可以是如於以下隨後經編號的文句中描述的：

【0896】 文句第 1 項.一種經分離的抗體，其結合人類及／或小鼠 ICOS 之胞外域，其包含：

抗體 V_H 域，其包含互補決定區（CDR）HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和

抗體 V_L 域，其包含互補決定區 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中

HCDR1 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 HCDR1、或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的該 HCDR1，

HCDR2 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 HCDR2、或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的該 HCDR2，及／或

HCDR3 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 HCDR3 或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的該 HCDR3。

【0897】 文句第 2 項.根據文句第 1 項的抗體，其中該抗體重鏈 CDR 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 的重鏈 CDR 或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 重鏈 CDR。

【0898】 文句第 3 項.根據文句第 2 項的抗體，其中該抗體 V_H 域具有 STIM003 之重鏈 CDR。

【0899】 文句第 4 項.一種經分離的抗體，其結合人類及／或小鼠

ICOS 之胞外域，其包含：

抗體 V_H 域，其包含互補決定區 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，和

抗體 V_L 域，其包含互補決定區 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，

其中 LCDR1 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004 STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 LCDR1、或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的該 LCDR1，

LCDR2 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 LCDR2、或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的該 LCDR2，及／或

LCDR3 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 LCDR3 或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的該 LCDR3。

【0900】 文句第 5 項.根據前述文句中任一項的抗體，其中該抗體輕鏈 CDR 是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之輕鏈 CDR、或包含具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變的 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 輕鏈 CDR。

【0901】 文句第 6 項.根據文句第 5 項的抗體，其中該抗體 V_L 域具有 STIM003 之輕鏈 CDR。

【0902】 文句第 7 項.根據前述文句中任一項的抗體，其包含人類生殖系基因節段序列之 V_H 及／或 V_L 域架構區。

【0903】 文句第 8 項.根據前述文句中任一項的抗體，其包含 V_H 域，

該 V_H 域

i)係衍生自人類重鏈 V 基因節段、人類重鏈 D 基因節段和人類重鏈 J 基因節段之重組，其中

該 V 節段是 IGHV1-18（例如 V1-18*01）、IGVH3-20（例如 V3-20*d01）、IGVH3-11（例如 V3-11*01）或 IGVH2-5（例如 V2-5*10）；

該 D 基因節段是 IGHD6-19（例如 IGHD6-19*01）、IGHD3-10（例如 IGHD3-10*01）或 IGHD3-9（例如 IGHD3-9*01）；及／或

該 J 基因節段是 IGHJ6（例如 IGHJ6*02）、IGHJ4（例如 IGHJ4*02）或 IGHJ3（例如 IGHJ3*02），或

ii)包含架構區 FR1、FR2、FR3 和 FR4，其中

FR1 與人類生殖系 V 基因節段 IGHV1-18（例如 V1-18*01）、IGVH3-20（例如 V3-20*d01）、IGVH3-11（例如 V3-11*01）或 IGVH2-5（例如 V2-5*10）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變，

FR2 與人類生殖系 V 基因節段 IGHV1-18（例如 V1-18*01）、IGVH3-20（例如 V3-20*d01）、IGVH3-11（例如 V3-11*01）或 IGVH2-5（例如 V2-5*10）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變，

FR3 與人類生殖系 V 基因節段 IGHV1-18（例如 V1-18*01）、IGVH3-20（例如 V3-20*d01）、IGVH3-11（例如 V3-11*01）或 IGVH2-5（例如 V2-5*10）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變，及／或

FR4 與人類生殖系 J 基因節段 IGJH6（例如 JH6*02）、IGJH4（例如 JH4*02）或 IGJH3（例如 JH3*02）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變。

【0904】 文句第 9 項.根據前述文句中任一項的抗體，其包含抗體 V_L 域，該抗體 V_L 域

i)係衍生自人類輕鏈 V 基因節段和人類輕鏈 J 基因節段之重組，其中

該 V 節段是 IGKV2-28(例如 IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如 IGKV3-20*01)、IGKV1D-39（例如 IGKV1D-39*01）或 IGKV3-11（例如 IGKV3-11*01）、及／或

該 J 基因節段是 IGKJ4（例如 IGKJ4*01）、IGKJ2（例如 IGKJ2*04）、IGLJ3（例如 IGKJ3*01）或 IGKJ1（例如 IGKJ1*01）；或

ii)包含架構區 FR1、FR2、FR3 和 FR4，其中

FR1 與人類生殖系 V 基因節段 IGKV2-28（例如 IGKV2-28*01）、IGKV3-20（例如 IGKV3-20*01）、IGKV1D-39（例如 IGKV1D-39*01）或 IGKV3-11（例如 IGKV3-11*01）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變，

FR2 與人類生殖系 V 基因節段 IGKV2-28（例如 IGKV2-28*01）、IGKV3-20（例如 IGKV3-20*01）、IGKV1D-39（例如 IGKV1D-39*01）或 IGKV3-11（例如 IGKV3-11*01）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變，

FR3 與人類生殖系 V 基因節段 IGKV2-28（例如 IGKV2-28*01）、IGKV3-20（例如 IGKV3-20*01）、IGKV1D-39（例如 IGKV1D-39*01）或 IGKV3-11（例如 IGKV3-11*01）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變，及／或

FR4 與人類生殖系 J 基因節段 IGKJ4（例如 IGKJ4*01）、IGKJ2（例如 IGKJ2*04）、IGKJ3（例如 IGKJ3*01）或 IGKJ1（例如 IGKJ1*01）比對，其視情況具有 1、2、3、4 或 5 個胺基酸改變。

【0905】 文句第 10 項.根據前述文句中任一項的抗體，其包含抗體 V_H 域，該 V_H 域是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 V_H 域、或具有與 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之抗體 V_H 域序列至少 90 %相同的胺基酸序列。

【0906】 文句第 11 項.根據前述文句中任一項的抗體，其包含抗體 V_L 域，該 V_L 域是 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 V_L 域、或具有與 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之抗體 V_L 域序列至少 90 %相同的胺基酸序列。

【0907】 文句第 12 項.根據文句第 11 項的抗體，其包含

抗體 V_H 域，其係選自 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之 V_H 域、或具有與 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之抗體 V_H 域序列至少 90 %相同的胺基酸序列、和

抗體 V_L 域，其係該所選抗體之 V_L 域、或具有與該所選抗體之抗體 V_L 域序列至少 90 %相同的胺基酸序列。

【0908】 文句第 13 項.根據文句第 12 項的抗體，其包含 STIM003 V_H 域和 STIM003 V_L 域。

【0909】 文句第 14 項.根據前述文句中任一項的抗體，其包含抗體恆定區。

【0910】 文句第 15 項.根據文句第 14 項的抗體，其中該恆定區包含人類重鏈及／或輕鏈恆定區。

【0911】 文句第 16 項.根據文句第 14 項或文句第 15 項的抗體，其中該恆定區為 Fc 功效陽性。

【0912】 文句第 17 項.根據文句第 16 項的抗體，其包含 Fc 區，該 Fc 區相較於天然人類 Fc 區具有增強的 ADCC、ADCP 及／或 CDC 功能。

【0913】 文句第 18 項.根據文句第 14 至 17 項中任一項的抗體，其中該抗體是 IgG1。

【0914】 文句第 19 項.根據文句第 17 項或文句第 18 項的抗體，其中該抗體是無海藻糖化的。

【0915】 文句第 20 項.根據前述文句中任一項的抗體，其係與細胞毒性藥物或前藥共軛。

【0916】 文句第 21 項.根據前述文句中任一項的抗體，其為多重專一性抗體。

【0917】 文句第 22 項.一種經分離的抗體，其與包含 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008 或 STIM009 之重鏈和輕鏈互補決定區的人類 IgG1 抗體競爭與人類 ICOS 之結合。

【0918】 文句第 23 項.一種經分離的抗體，其以小於 50 nM 的親和力（KD）結合人類和小鼠 ICOS 之胞外域，如藉由表面電漿子共振測定的。

【0919】 文句第 24 項.根據文句第 23 項的抗體，其中該抗體以小於 5 nM 的親和力（KD）結合人類和小鼠 ICOS 之胞外域，如藉由表面電漿子共振測定的。

【0920】 文句第 25 項.根據文句第 23 項或文句第 24 項的抗體，其中結合人類 ICOS 之胞外域的 KD 在結合小鼠 ICOS 之胞外域之 KD 的 10 倍內。

【0921】 文句第 26 項.一種組成物，其包含根據前述文句中任一項的經分離的抗體和醫藥上可接受的賦形劑。

【0922】 文句第 27 項.一種組成物，其包含編碼根據文句第 1 至 25 項中任一項的抗體的經分離的核酸和醫藥上可接受的賦形劑。

【0923】 文句第 28 項.一種在患者中耗盡調節性 T 細胞及／或增加效應 T 細胞反應的方法，其包含將根據文句第 26 項的組成物投予至該患者。

【0924】 文句第 29 項.一種在患者中治療對利用耗盡調節性 T 細胞及／或增加效應 T 細胞反應的療法有反應的疾病或病況的方法，該方法包含將根據文句第 26 項的組成物投予至該患者。

【0925】 文句第 30 項.一種根據文句第 26 項的組成物，其係用於藉由療法治療人體的方法。

【0926】 文句第 31 項.根據文句第 30 項的供使用的組成物，其係用於在患者中耗盡調節性 T 細胞及／或增加效應 T 細胞反應。

【0927】 文句第 32 項.根據文句第 30 項的供使用的組成物，其係用於在患者中治療對利用耗盡調節性 T 細胞及／或增加效應 T 細胞反應的療法有反應的疾病或病況。

【0928】 文句第 33 項.根據文句第 29 項的方法、或根據文句第 32 項

的供使用的組成物，其中該疾病是癌症或固態腫瘤。

【0929】 文句第 34 項.根據文句第 29 至 33 項中任一項的方法或供使用的組成物，其中該方法包含將該抗體與另一種治療劑投予至該患者。

【0930】 文句第 35 項.根據文句第 34 項的方法或供使用的組成物，其中該治療劑是抗 PDL1 抗體。

【0931】 文句第 36 項.根據文句第 35 項的方法或供使用的組成物，其中該抗 ICOS 抗體和該抗 PDL1 抗體各自能夠介導 ADCC、ADCP 及／或 CDC。

【0932】 文句第 37 項.根據文句第 35 項的方法或供使用的組成物，其中該抗 ICOS 抗體是人類 IgG1 抗體且該抗 PDL1 抗體是人類 IgG1 抗體。

【0933】 文句第 38 項.根據文句第 34 項的方法或供使用的組成物，其中該其他的治療劑是 IL-2。

【0934】 文句第 39 項.根據文句第 34 至 38 項中任一項的方法或供使用的組成物，其中該方法包含在投予該其他的治療劑後投予該抗 ICOS 抗體。

【0935】 文句第 40 項.根據文句第 28 至 39 項中任一項的方法或供使用的組成物，其中

該抗 ICOS 抗體與前藥共軛，且其中

該方法或使用包含

將該抗 ICOS 抗體投予至患者和

於目標組織位置選擇性地活化該前藥。

【0936】 文句第 41 項.根據文句第 40 項的方法或供使用的組成物，其中該患者具有固態腫瘤且該方法包含於該腫瘤選擇性地活化該前藥。

【0937】 文句第 42 項.根據文句第 40 項或文句第 41 項的方法或供使用的組成物，其包含透過光活化選擇性地活化該前藥。

【0938】 文句第 43 項.抗 ICOS 人類 IgG1 抗體和抗 PDL1 人類 IgG1 抗體之組合，其係用於治療癌症的方法。

【0939】 文句第 44 項.根據文句第 43 項的組合，其中該抗 ICOS 抗體和該抗 PDL1 抗體於分開的組成物中提供以用於投予。

【0940】 文句第 45 項.根據文句第 37 項的方法或供使用的組成物、或根據文句第 43 項或文句第 44 項的組合，其中該人類 IgG1 恆定區具有於所附序列表中顯示的野生型胺基酸序列。

【0941】 文句第 46 項.抗 ICOS 抗體，其係用於在患者中減少或逆轉 ICOS 陽性調節性 T 細胞之上升的方法，其中該上升係導因於利用另一種治療劑的該患者之治療。

【0942】 文句第 47 項.一種治療患者的方法，該方法包含於該患者中減少或逆轉 ICOS 陽性調節性 T 細胞之上升，其中該上升係導因於利用另一種治療劑的該患者之治療。

【0943】 文句第 48 項.抗 ICOS 抗體，其係用於治療患者的方法，該方法包括包含將該抗 ICOS 抗體投予至患者，該患者在以另一種治療劑治療後具有增高的 ICOS 陽性調節性 T 細胞水平。

【0944】 文句第 49 項.一種治療患者的方法，該方法包含將抗 ICOS 抗體投予至患者，該患者在以另一種治療劑治療後具有增高的 ICOS 陽性調節性 T 細胞水平。

【0945】 文句第 50 項.根據文句第 46 項或文句第 48 項的供使用的抗

ICOS 抗體、或根據文句第 47 項或文句第 49 項的方法，其中該方法包含將治療劑投予至該患者、判定該患者在使用該藥劑治療後具有增高的 ICOS 陽性調節性 T 細胞水平、和將抗 ICOS 抗體投予至該患者以減低調節性 T 細胞之水平。

【0946】 文句第 51 項.根據文句第 46 至 50 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該治療劑是 IL-2 或免疫調節性抗體（例如抗 PDL-1、抗 PD-1 或抗 CTLA-4）。

【0947】 文句第 52 項.根據文句第 46 至 51 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該方法包含治療腫瘤，例如黑色素瘤，諸如轉移性黑色素瘤。

【0948】 文句第 53 項.抗 ICOS 抗體，其係用於在患者中藉由該患者之對抗其癌症細胞的活體內疫苗接種來治療癌症的方法，該方法包含

以造成該等癌症細胞之免疫性細胞死亡的療法治療該患者，造成抗原被呈現給抗原專一性效應 T 細胞、和

將抗 ICOS 抗體投予至該患者，其中該抗 ICOS 抗體增強抗原專一性效應 T 細胞反應。

【0949】 文句第 54 項.一種在患者中藉由該患者之對抗其癌症細胞的活體內疫苗接種來治療癌症的方法，該方法包含

以造成該等癌症細胞之免疫性細胞死亡的療法治療該患者，造成抗原被呈現給抗原專一性效應 T 細胞、和

將抗 ICOS 抗體投予至該患者，其中該抗 ICOS 抗體增強抗原專一性效應 T 細胞反應。

【0950】 文句第 55 項.一種在患者中藉由該患者之對抗其癌症細胞的活體內疫苗接種來治療癌症的方法，該方法包含將抗 ICOS 抗體投予至該患者，其中

該患者為以下者：先前已用造成該等癌症細胞之免疫性細胞死亡的療法治療，造成抗原被呈現給抗原專一性效應 T 細胞，且其中

該抗 ICOS 抗體增強抗原專一性效應 T 細胞反應。

【0951】 文句第 56 項.根據文句第 53 至 55 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該造成免疫性細胞死亡的療法為癌症細胞之放射療法、化學治療劑之投予及／或針對腫瘤關連性抗原的抗體之投予。

【0952】 文句第 57 項.根據文句第 56 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該化學治療劑是奧沙利鉑。

【0953】 文句第 58 項.根據文句第 56 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該腫瘤關連性抗原是 HER2 或 CD20。

【0954】 文句第 59 項.抗 ICOS 抗體，其係用於疫苗接種患者的方法，該方法包含將該抗體和疫苗組成物投予至該患者。

【0955】 文句第 60 項.一種疫苗接種患者的方法，該方法包含將抗 ICOS 抗體和疫苗組成物投予至該患者。

【0956】 文句第 61 項.根據文句第 59 項的供使用的抗 ICOS 抗體、或根據文句第 60 項的方法，其中該疫苗組成物是對抗 B 型肝炎、瘧疾或 HIV 的疫苗。

【0957】 文句第 62 項.抗 ICOS 抗體，其係用於在患者中治療癌症的方法，其中該癌症是或特徵已被描述成 ICOS 配體及／或 FOXP3 表現陽性。

【0958】 文句第 63 項.一種在患者中治療癌症的方法，其中該癌症是或特徵已被描述成ICOS配體及／或FOXP3表現陽性，該方法包含將抗ICOS抗體投予至該患者。

【0959】 文句第 64 項.根據文句第 62 項的供使用的抗 ICOS 抗體、或根據文句第 63 項的方法，其中該方法包含：

測試來自患者的樣本以判定該癌症表現 ICOS 配體及／或 FOXP3；

選擇該患者來以該抗 ICOS 抗體治療；和

將該抗 ICOS 抗體投予至該患者。

【0960】 文句第 65 項.根據文句第 62 項的供使用的抗 ICOS 抗體、或根據文句第 63 項的方法，其中該方法包含將抗 ICOS 抗體投予至患者，而來自該患者的測試樣本已指出該癌症對於 ICOS 配體及／或 FOXP3 之表現為陽性。

【0961】 文句第 66 項.根據文句第 64 項或文句第 65 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該樣本是固態腫瘤之生檢樣本。

【0962】 文句第 67 項.抗 ICOS 抗體，其係用於在患者中治療癌症的方法，其中該癌症是或特徵已被描述成對使用免疫腫瘤學藥物的治療（例如抗 CTLA-4 抗體、抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CD137 抗體或抗 GITR 抗體）為不應性的。

【0963】 文句第 68 項.一種在患者中治療癌症的方法，其中該癌症是或特徵已被描述成對使用免疫腫瘤學藥物的治療（例如抗 CTLA-4 抗體、抗 PD1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 CD137 抗體或抗 GITR 抗體）為不應性的，該方法包含將抗 ICOS 抗體投予至該患者。

【0964】 文句第 69 項.根據文句第 67 項的供使用的抗 ICOS 抗體或根據文句第 68 項的方法，其中該方法包含：

以免疫腫瘤學藥物治療該患者；

判定該癌症對該藥物為非反應性；

選擇該患者來以該抗 ICOS 抗體治療；和

將該抗 ICOS 抗體投予至該患者。

【0965】 文句第 70 項.根據文句第 67 項的供使用的抗 ICOS 抗體、或根據文句第 68 項的方法，其中該方法包含將抗 ICOS 抗體投予至患者，該患者之癌症對先前使用該免疫腫瘤學藥物的治療無反應。

【0966】 文句第 71 項.根據文句第 62 至 70 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症係衍生自已獲得表現 ICOS 配體之能力的細胞的腫瘤。

【0967】 文句第 72 項.根據文句第 71 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症是黑色素瘤。

【0968】 文句第 73 項.根據文句第 62 至 70 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症係衍生自抗原呈現細胞，諸如 B 淋巴球（例如 B 細胞淋巴瘤，諸如瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤）或 T 淋巴球。

【0969】 文句第 74 項.根據文句第 62 至 70 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症對使用抗 CD20 抗體的治療有抗性。

【0970】 文句第 75 項.根據文句第 74 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症是 B 細胞淋巴瘤。

【0971】 文句第 76 項.根據文句第 75 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方

法，其中該抗 CD20 抗體是利妥昔單抗（rituximab）。

【0972】 文句第 77 項.根據文句第 74 至 76 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該方法包含以該抗 CD20 抗體治療該患者；

判定該癌症對該抗 CD20 抗體無反應；

測試來自患者的樣本以判定該癌症表現 ICOS 配體；

選擇該患者來以該抗 ICOS 抗體治療；和

將該抗 ICOS 抗體投予至該患者。

【0973】 文句第 78 項.根據文句第 74 至 76 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該方法包含將抗 ICOS 抗體投予至患者，該患者之癌症對先前使用抗 CD20 抗體的治療無反應。

【0974】 文句第 79 項.根據文句第 52 至 78 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症是固態腫瘤。

【0975】 文句第 80 項.根據文句第 52 至 78 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該癌症是血液液體腫瘤。

【0976】 文句第 81 項.根據文句第 79 或 80 項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該腫瘤有高調節性 T 細胞。

【0977】 文句第 82 項.根據文句第 43 至 81 項中任一項的供使用的抗 ICOS 抗體或方法，其中該抗 ICOS 抗體如於文句第 1 至 25 項中任一項中界定的或根據文句第 26 項的組成物中提供。

【0978】 文句第 83 項.一種基因轉殖非人類哺乳動物，其具有包含編碼人類可變區基因節段的人類或人類化免疫球蛋白基因座的基因體，其中該哺乳動物不表現 ICOS。

【0979】 文句第 84 項.一種產生結合人類和非人類 ICOS 之胞外域的抗體的方法，其包含

(a)以人類 ICOS 抗原免疫接種根據文句第 83 項的哺乳動物；

(b)分離由該哺乳動物產生的抗體；

(c)針對結合人類 ICOS 和非人類 ICOS 的能力測試該等抗體；和

(d)選擇一或多種結合人類和非人類 ICOS 兩者的抗體。

【0980】 文句第 85 項.根據文句第 84 項的方法，其包含以表現人類 ICOS 的細胞免疫接種該哺乳動物。

【0981】 文句第 86 項.根據文句第 84 項或文句第 85 項的方法，其包含

(c)使用表面電漿子共振針對結合人類 ICOS 和非人類 ICOS 之能力測試該等抗體並測定結合親和力；和

(d)選擇一或多種與人類 ICOS 結合之 KD 小於 50 nM 且與非人類 ICOS 結合之 KD 小於 500 nM 的抗體。

【0982】 文句第 87 項.根據文句第 86 項的方法，其包含

(d)選擇一或多種與人類 ICOS 結合之 KD 小於 10 nM 且與非人類 ICOS 結合之 KD 小於 100 nM 的抗體。

【0983】 文句第 88 項.根據文句第 84 至 87 項中任一項的方法，其包含

(c)使用表面電漿子共振針對結合人類 ICOS 和非人類 ICOS 之能力測試該等抗體並測定結合親和力；和

(d)選擇一或多種與人類 ICOS 結合之 KD 在與非人類 ICOS 結合之 KD 的 10

倍內之抗體。

【0984】 文句第 89 項.根據文句第 88 項的方法，其包含

(d)選擇一或多種與人類 ICOS 結合之 KD 在與非人類 ICOS 結合之 KD 的 5 倍內之抗體。

【0985】 文句第 90 項.根據文句第 84 至 89 項中任一項的方法，其包含針對結合來自與該哺乳動物相同的物種的非人類ICOS之能力測試該等抗體。

【0986】 文句第 91 項.根據文句第 84 至 90 項中任一項的方法，其包含針對結合來自與該哺乳動物不同的物種的非人類ICOS之能力測試該等抗體。

【0987】 文句第 92 項.根據文句第 84 至 91 項中任一項的方法，其中該哺乳動物是小鼠或大鼠。

【0988】 文句第 93 項.根據文句第 84 至 92 項中任一項的方法，其中該非人類 ICOS 是小鼠 ICOS 或大鼠 ICOS。

【0989】 文句第 94 項.根據文句第 84 至 93 項中任一項的方法，其中該人類或人類化免疫球蛋白基因座包含位於內源性恆定區之上游的人類可變區基因節段。

【0990】 文句第 95 項.根據文句第 94 項的方法，其包含

(a)以人類 ICOS 抗原免疫接種根據文句第 83 項的哺乳動物，其中該哺乳動物是小鼠；

(b)分離由該小鼠產生的抗體；

(c)針對結合人類 ICOS 和小鼠 ICOS 之能力測試該等抗體；和

(d)選擇一或多種結合人類和小鼠 ICOS 兩者的抗體。

【0991】 文句第 96 項.根據文句第 84 至 95 項中任一項的方法，其包含分離編碼抗體重鏈可變域及／或抗體輕鏈可變域的核酸。

【0992】 文句第 97 項.根據文句第 84 至 96 項中任一項的方法，其中該哺乳動物透過人類可變區基因節段和內源性恆定區之重組產生抗體。

【0993】 文句第 98 項.根據文句第 96 項或文句第 97 項的方法，其包含將編碼重鏈及／或輕鏈可變域的核酸分別共軛至編碼人類重鏈恆定區及／或人類輕鏈恆定區的核苷酸序列。

【0994】 文句第 99 項.根據文句第 96 至 98 項中任一項的方法，其包含將該核酸導入至宿主細胞中。

【0995】 文句第 100 項.根據文句第 99 項的方法，其包含在用於表現該抗體、或該抗體重鏈及／或輕鏈可變域的條件下培養該宿主細胞。

【0996】 文句第 101 項.一種抗體、或抗體重鏈及／或輕鏈可變域，其係藉由根據文句第 84 至 100 項中任一項的方法產生。

【0997】 文句第 102 項.一種選擇結合 ICOS 的抗體的方法，其視情況係用於選擇 ICOS 促效抗體，該分析包含：

提供被固定（接附或黏附）至測試孔中的基質的抗體之陣列；

將 ICOS 表現性細胞（例如經活化的初級 T 細胞、或 MJ 細胞）加至該測試孔；

觀察該等細胞之形態；

偵測該等細胞從球形到平鋪在該孔內的基質上的形狀之改變；其中該形狀之改變指出該抗體是結合 ICOS 的抗體，其視情況為 ICOS 促效抗體；

自該測試孔選擇該抗體；

表現編碼所選抗體之 CDR 的核酸；和

將該抗體調配成組成物，其包含一或多種其他的組分。

【0998】 描述抗 ICOS 抗體之供選擇的文句於以下描述：

【0999】 文句第 1a 項.一種抗體或其片段，其專一性地與人類 ICOS（hICOS）（SEQ ID No:508、507 及／或 506）結合，且：

a)與抗體 STIM001 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:365 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:365 之 CDRH3 序列；

b)與抗體 STIM002 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:379 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:379 之 CDRH3 序列；

c)與抗體 STIM002-B 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:393 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:393 之 CDRH3 序列；

d)與抗體 STIM003 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:407 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:407 之 CDRH3 序列；

e)與抗體 STIM004 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，該 V_H域包含 SEQ ID NO:421 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:421 之 CDRH3 序列；

f)與抗體 STIM005 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H域，

該 V_H 域包含 SEQ ID NO:437 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:437 之 CDRH3 序列；

g)與抗體 STIM006 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:451 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:451 之 CDRH3 序列；

h)與抗體 STIM007 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:465 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:465 之 CDRH3 序列；

i)與抗體 STIM008 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:479 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:479 之 CDRH3 序列；或

j)與抗體 STIM009 競爭與該 hICOS 之結合，其中該抗體或片段包含 V_H 域，該 V_H 域包含 SEQ ID NO:493 之 CDRH3 序列、或包含 3、2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:493 之 CDRH3 序列。

【1000】 文句第 2a 項.根據文句第 1a 項的抗體或其片段，其中該 V_H 域包含以下者之 CDRH1 序列：

a) SEQ ID NO:363、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:363 之 CDRH1 序列；

b) SEQ ID NO:377、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:377 之 CDRH1 序列；

c) SEQ ID NO:391、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:391 之 CDRH1 序列；

d) SEQ ID NO:405、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:405 之 CDRH1 序列；

e) SEQ ID NO:419、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:419 之 CDRH1 序列；

f) SEQ ID NO:435、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:435 之 CDRH1 序列；

g) SEQ ID NO:449、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:449 之 CDRH1 序列；

h) SEQ ID NO:463、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:463 之 CDRH1 序列；或

i) SEQ ID NO:477、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:477 之 CDRH1 序列。

j) SEQ ID NO:491、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:491 之 CDRH1 序列。

【1001】 文句第 3a 項.根據文句第 1a 項或文句第 2a 項的抗體或其片段，其中該 V_H域包含以下者之 CDRH2 序列：

a) SEQ ID NO:364、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:364 之 CDRH2 序列；

b) SEQ ID NO:378、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:378 之 CDRH2 序列；

c) SEQ ID NO:392、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:392 之 CDRH2 序列；

d) SEQ ID NO:406、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:406 之 CDRH2 序列；

e) SEQ ID NO:420、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:420 之 CDRH2 序列；

f) SEQ ID NO:436、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:436 之 CDRH2 序列；

g) SEQ ID NO:450、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:450 之 CDRH2 序列；

h) SEQ ID NO:464、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:464 之 CDRH2

序列；

i) SEQ ID NO:478、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:478 之 CDRH2 序列；或

j) SEQ ID NO:492、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:492 之 CDRH2 序列。

【1002】 文句第 4a 項.根據前述文句中任一項的抗體或其片段，其中該 V_H 域包含：

a) SEQ ID No:366 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:366 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

b) SEQ ID No:380 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:380 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

c) SEQ ID No:394 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:394 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

d) SEQ ID No:408 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:408 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

e) SEQ ID No:422 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:422 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

f) SEQ ID No:438 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:438 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

g) SEQ ID No:452 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:452 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；

h) SEQ ID No:466 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:466 至少 98%相同的重鏈

可變域胺基酸序列；

i) SEQ ID No:480 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:480 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列；或

j) SEQ ID No:494 之胺基酸序列、或與 SEQ ID NO:494 至少 98%相同的重鏈可變域胺基酸序列。

【1003】 文句第 5a 項.根據前述文句中任一項的抗體或片段，其包含該 V_H 域之第一和第二複本。

【1004】 文句第 6a 項.根據前述文句中任一項的抗體或其片段，其包含 V_L 域，該 V_L 域包含以下者之 CDRL1 序列：

a) SEQ ID NO:370、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:370 之 CDRL1 序列；

b) SEQ ID NO:384、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:384 之 CDRL1 序列；

c) SEQ ID NO:398、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:398 之 CDRL1 序列；

d) SEQ ID NO:412、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:412 之 CDRL1 序列；

e) SEQ ID NO:426、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:426 之 CDRL1 序列；

f) SEQ ID NO:442、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:442 之 CDRL1 序列；

g) SEQ ID NO:456、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:456 之 CDRL1 序列；

h) SEQ ID NO:470、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:470 之 CDRL1 序列；或

i) SEQ ID NO:484、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:484 之 CDRL1 序列。

j) SEQ ID NO:498、或包含一個胺基酸取代的 SEQ ID NO:498 之 CDRL1 序列。

【1005】 文句第 7a 項.根據前述文句中任一項的抗體或其片段，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含以下者之 CDRL2 序列：

a) SEQ ID NO:371、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:371 之 CDRL2 序列；

b) SEQ ID NO:385、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:385 之 CDRL2 序列；

c) SEQ ID NO:399、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:399 之 CDRL2 序列；

d) SEQ ID NO:413、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:413 之 CDRL2 序列；

e) SEQ ID NO:427、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:427 之 CDRL2 序列；

f) SEQ ID NO:443、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:443 之 CDRL2 序列；

g) SEQ ID NO:457、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:457 之 CDRL2 序列；

h) SEQ ID NO:471、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:471 之 CDRL2 序列；

i) SEQ ID NO:485、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:485 之 CDRL2 序列；或

j) SEQ ID NO:499、或包含 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:499 之 CDRL2 序列。

【1006】 文句第 8a 項.根據前述文句中任一項的抗體或其片段，其包含一或該 V_L 域，該 V_L 域包含以下者之 CDRL3 序列：

a) SEQ ID NO:372、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:372 之 CDRL3 序列；

b) SEQ ID NO:386、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:386 之 CDRL3 序列；

c) SEQ ID NO:400、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:400 之 CDRL3 序列；

d) SEQ ID NO:414、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:414 之 CDRL3 序列；

e) SEQ ID NO:428、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:428 之 CDRL3

序列；

f) SEQ ID NO:444、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:444 之 CDRL3 序列；

g) SEQ ID NO:458、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:458 之 CDRL3 序列；

h) SEQ ID NO:472、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:472 之 CDRL3 序列；

i) SEQ ID NO:486、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:486 之 CDRL3 序列；或

j) SEQ ID NO:500、或包含 2 或 1 個胺基酸取代的 SEQ ID NO:500 之 CDRL3 序列。

【1007】 文句第 9a 項.根據前述文句中任一項的抗體或其片段，其包含一或該 V_L 域，其中該 V_L 域包含以下者之胺基酸序列：

a) SEQ ID NO:373、或與 SEQ ID NO:373 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

b) SEQ ID NO:387、或與 SEQ ID NO:387 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

c) SEQ ID NO:401、或與 SEQ ID NO:401 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

d) SEQ ID NO:415、或與 SEQ ID NO:415 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

e) SEQ ID NO:429、或與 SEQ ID NO:429 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸

序列；

f) SEQ ID NO:445、或與 SEQ ID NO:445 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

g) SEQ ID NO:459、或與 SEQ ID NO:459 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

h) SEQ ID NO:473、或與 SEQ ID NO:473 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；

i) SEQ ID NO:487、或與 SEQ ID NO:487 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列；或

j) SEQ ID NO:501、或與 SEQ ID NO:501 至少 98%相同的輕鏈可變域胺基酸序列。

【1008】 文句第 10a 項.根據文句第 6a 至 9a 項中任一項的抗體或片段，其包含一或該 V_L 域之第一和第二複本。

【1009】 文句第 11 項.根據前述文句中任一項的抗體或片段，其中該等胺基酸取代是保守性胺基酸取代，視情況其中該保守性取代來自選自以下者的六個群組（各個群組含有對於彼此為保守性取代的胺基酸）之一：

1)丙胺酸（A）、絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；

2)天門冬胺酸（D）、麩胺酸（E）；

3)天門冬醯胺酸（N）、麩醯胺酸（Q）；

4)精胺酸（R）、離胺酸（K）；

5)異白胺酸（I）、白胺酸（L）、甲硫胺酸（M）、纈胺酸（V）；和

6)苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）、色胺酸（W）。

【1010】 文句第 12a 項.一種抗體或其片段，其專一性地與抗原決定基結合，該抗原決定基：

a)與抗體 STIM001 所專一性地結合的抗原決定基相同；

b)與抗體 STIM002 所專一性地結合的抗原決定基相同；

c)與抗體 STIM002-B 所專一性地結合的抗原決定基相同；

d)與抗體 STIM003 所專一性地結合的抗原決定基相同；

e)與抗體 STIM004 所專一性地結合的抗原決定基相同；

f)與抗體 STIM005 所專一性地結合的抗原決定基相同；

g)與抗體 STIM006 所專一性地結合的抗原決定基相同；

h)與抗體 STIM007 所專一性地結合的抗原決定基相同；

i)與抗體 STIM008 所專一性地結合的抗原決定基相同；或

j)與抗體 STIM009 所專一性地結合的抗原決定基相同。

【1011】 文句第 13a 項.根據文句第 12a 項的抗體或片段，其中該抗原決定基係藉由無關胺基酸掃描或藉由 X 射線結晶學鑑認。

【1012】 文句第 14a 項.根據文句第 13a 項的抗體或片段，其中該抗原決定基之接觸殘基係由在無關胺基酸掃描（例如丙胺酸掃描）中如由 SPR 測定的至少 10 倍的親和力之減低所定義。

【1013】 文句第 15a 項.一種抗體或其片段，其：

a)與抗體 STIM001 競爭與 hICOS 之結合；

b)與抗體 STIM002 競爭與 hICOS 之結合；

c)與抗體 STIM002-B 競爭與 hICOS 之結合；

d)與抗體 STIM003 競爭與 hICOS 之結合；

e)與抗體 STIM004 競爭與 hICOS 之結合；

f)與抗體 STIM005 競爭與 hICOS 之結合；

g)與抗體 STIM006 競爭與 hICOS 之結合；

h)與抗體 STIM007 競爭與 hICOS 之結合；

i)與抗體 STIM008 競爭與 hICOS 之結合；或

j)與抗體 STIM009 競爭與 hICOS 之結合。

【1014】 文句第 16a 項.根據前述文句中任一項的抗體或片段，其專一性地與食蟹獼猴 ICOS（Seq ID No:513、SEQ ID No:513 或 SEQ ID No:514）及／或小鼠 ICOS（Seq ID No:510、Seq ID No:511 或 Seq ID No:512）結合。

【1015】 文句第 17a 項.根據前述文句中任一項的抗體或片段，其專一性地與 hICOS 同型或天然變體、小鼠 ICOS 同型或天然變體及／或食蟹獼猴 ICOS 同型或天然變體結合。

【1016】 文句第 18a 項.根據文句第 17a 項的抗體或片段，其中該 hICOS 同型包含如由 Seq ID no:509 所界定的胺基酸序列。

【1017】 文句第 19a 項.根據前述文句中任一項的抗體或片段，其中該抗體或片段包含恆定區，諸如人類恆定區，例如無功效的人類恆定區，例如 IgG4 恆定區或 IgG1 恆定區，視情況其中該恆定區是 IgG4-PE（Seq ID No:199）、或失能 IgG1（Seq ID No:205）。

【1018】 文句第 20a 項.根據文句第 19a 項的抗體或片段，其中該恆定區是鼠類恆定區。

【1019】 文句第 21a 項.根據文句第 19a 項或文句第 20a 項的抗體或片段，其中該恆定區具有 CDC 及／或 ADCC 活性。

5.抗 ICOS 雙專一性抗體

【1020】 如先前描述的，如本文中提供的 PD-L1 抗體，可呈多重專一性（例如雙專一性）抗體之形式，如上文於概念第 37 至 40 項中揭露的。於本文揭露的一個具體實例中，如本文中揭露的 PD-L1 抗體可呈雙專一性抗體之形式，其具有針對 PD-L1（例如人類 PD-L1）和針對 ICOS（例如針對 ICOS（諸如人類 ICOS）的促效劑）兩者的專一性。

【1021】 因此，提供了多重專一性（例如雙專一性抗體或雙重結合性抗體），其具有針對 PD-L1（例如人類 PD-L1）和 ICOS（例如人類 ICOS）的專一性。於一個具體實例中，該多重專一性（例如雙專一性或雙重結合性）抗體具有對 ICOS（例如人類 ICOS）的促效活性。

【1022】 多種含 ICOS 的多重專一性抗體在以下配置中描述：

【1023】 配置第 1 項.一種多重專一性抗體（例如雙專一性抗體或雙重結合性抗體），其結合（且視情況具有針對以下者的專一性）ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原。

【1024】 在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體或雙重結合性抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原。在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體或雙重結合性抗體，其具有針對 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原的專一性。在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原，且其中該雙專一性抗體形式是 mAb^2。在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種目標抗原，且其中該雙專一性抗體形式是

mAb^2，且與另一種目標抗原之結合係藉由經修飾的恆定區（即 Fcab）提供。在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種為 PD-L1（例如人類 PD-L1）的目標抗原，且其中該雙專一性抗體形式是 mAb2，且與 ICOS 之結合係藉由經修飾的恆定區（即 Fcab）來提供。在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種為 PD-L1（例如人類 PD-L1）的目標抗原，且其中該雙專一性抗體形式是 mAb2，且與 ICOS 之結合係藉由經修飾的恆定區（即 Fcab）來提供且與 PD-L1 之結合係藉由在概念第 1 至 70 項中描述的抗體之任一者、或在以下配置第 5 或 5a 項中描述的 PD-L1 抗體之任一者來提供。在一個具體實例中，提供雙專一性抗體抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種為 PD-L1（例如人類 PD-L1）的目標抗原，且其中該雙專一性抗體形式是 mAb^2，且與 PD-L1 之結合係藉由經修飾的恆定區（即 Fcab）來提供。在一個具體實例中，提供了雙專一性抗體抗體，其結合 ICOS（例如人類 ICOS）和另一種為 PD-L1（例如人類 PD-L1）的目標抗原，且其中該雙專一性抗體形式是 mAb^2，且與 PD-L1 之結合係藉由經修飾的恆定區（即 Fcab）來提供且與 ICOS 之結合係藉由在文句第 1 至 102 項或文句第 1a 至 21a 項中描述的抗體之任一者來提供。

【1025】 在一個具體實例中，該多重專一性（例如雙專一性或雙重結合）抗體具有對 ICOS（例如人類 ICOS）的促效活性。該另一種目標抗原可以是在概念第 39 項中具體指出的目標抗原之任一者。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是免疫查核點抑制子，諸如 PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 PD-L1、TIGIT、CTLA-4、TIM-3 和 LAG-3。

在一個具體實例中，該另一種目標抗原是免疫調節子，諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10 和 CD155，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是免疫活化子，諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）、CD27 和 CD3、或 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）和 CD3，例如 CD137、GITR 和 OX40）。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 PD-L1。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CTLA-4。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 TIGIT。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 TIM-3。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 LAG-3。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 GITR。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 VISTA。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CD137。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 SIRPα。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CXCL10。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CD155。在一個具體實例中，該另一種目標抗原是 CD40。對抗這些另一種目標抗原的抗體可以是在上文方面第 1a 項中描述者之任一者。

【1026】 該多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體之形式可以是本文中揭露的形式之任一者，例如在概念第 37 至 40 項中提出者。特別地，針對 ICOS 的結合及／或專一性可由例如以下者的非免疫球蛋白形式提供：T 細胞受體結合域；免疫球蛋白超家族域；無頜類可變淋巴球受體；纖維接合素域（例如 Adnectin™）；抗體恆定域（例如 CH3 域，例如 Fcab™之 CH2 及／或 CH3），其中該恆定域不是功能性 CH1 域；scFv；$(scFv)_2$；sc-雙鏈體；

scFab；centyrin 和衍生自選自 CTLA-4 的支架的抗原決定基結合域（Evibody™）；lipocalin 域；蛋白質 A，諸如蛋白質 A 之 Z-域（例如 Affibody™ 或 SpA）；A-域（例如 Avimer™或 Maxibody™）；熱休克蛋白（諸如和衍生自 GroEI 和 GroES 的抗原決定基結合域）；運鐵蛋白域（例如穿膜抗體）；錨蛋白重複蛋白質（例如 DARPin™）；胜肽適配體；C 型凝集素域（例如 Tetranectin™）；人類 γ-晶體蛋白或人類泛素（affilin）；PDZ 域；蠍毒素；和人類蛋白酶抑制子之 kunitz 型域。針對另一種目標抗原的結合及／或專一性可由免疫球蛋白衍生性抗原結合蛋白質提供。

【1027】 「專一性結合」具有上文提供的意義。結合常數（例如 K_D）可如於本文之其他部分描述地測定，且目標之特定 K_D 在以下配置第 2 項中、和在上文概念第 1 項中描述（雖然具體指明為用於 PD-L1 結合，K_D之值可相等地應用於抗 ICOS 結合）。

【1028】 配置第2項.根據配置第1項的多重專一性抗體，其中該 ICOS 是人類 ICOS。

【1029】 人類 ICOS 之序列於 Seq ID No:506、507 和 508 提供。在一個具體實例中，該多重專一性抗體對於野生型人類 ICOS 有專一性。於另一個具體實例中，該多重專一性抗體對 hICOS 之同型或天然變體（例如 Seq ID No:509 之同型）有交叉反應性。其他同型和天然變體對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的。於另一個具體實例中，該多重專一性抗體相較於對於野生型 hICOS 對於同型或天然變體（例如具有 SEQ ID No:509 之胺基酸序列的 ICOS 同型）有專一性。

【1030】 定量抗體（例如多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體）

之物種交叉反應性之程度的方法之一是以其對於抗原相較於不同的抗原的親和力之差異倍數（例如對於人類 ICOS vs 小鼠 ICOS 的親和力之差異倍數或對於野生型 hICOS vs hICOS 之同型的親和力之差異倍數）。親和力可被定量成 K_D，其係指抗體-抗原反應之平衡解離常數，如由 SPR 測定的（視情況使用如於本文之其他部分描述的呈 Fab 形式之抗體）。物種或同型交叉反應性抗 ICOS 抗體可在對於結合人類和小鼠 ICOS 的親和力方面具有以下差異倍數：30 倍或更小、25 倍或更小、20 倍或更小、15 倍或更小、10 倍或更小或 5 倍或更小。換句話說，結合 hICOS 之胞外域之 K_D 可以是在結合小鼠 ICOS 之胞外域之 K_D 之 30 倍、25 倍、20 倍、15 倍、10 倍或 5 倍內。若結合兩種物種之抗原的 K_D 符合某閾值（例如若結合 hICOS 之 K_D 和結合小鼠 ICOS 之 K_D 皆為 10 mM 或更小、較佳為 5 mM 或更小、更較為 1 mM 或更小），則抗體亦可被視為交叉反應性。該 K_D 可以是 10 nM 或更小、5 nM 或更小、2 nM 或更小、或 1 nM 或更小。該 K_D 可以是 0.9 nM 或更小、0.8 nM 或更小、0.7 nM 或更小、0.6 nM 或更小、0.5 nM 或更小、0.4 nM 或更小、0.3 nM 或更小、0.2 nM 或更小、或 0.1 nM 或更小。

【1031】 結合 hICOS 和小鼠 ICOS、或 WT hICOS 和 hICOS 之同型的交叉反應性之供選擇的基準為抗體中和 ICOS 配體與 ICOS 受體結合的能力，諸如於 HTRF 分析中（如於本文之其他部分描述的）。物種交叉反應抗體之實例於本文中提供，包括 STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM005 和 STIM006，其各者皆已於 HTRF 分析中被確認會中和人類 B7-H2（ICOS 配體）與 hICOS 之結合和中和小鼠 B7-H2 和小鼠 ICOS 之結合。當對於人類和小鼠 ICOS 之抗體的交叉反應性為所欲者時，可選擇這些抗體或

其變體之任一者。物種交叉反應性抗 ICOS 抗體可具有在抑制小鼠 ICOS 與小鼠 ICOS 受體的 IC_{50}之 25 倍、20 倍、15 倍、10 倍或 5 倍內的抑制 hICOS 與人類 ICOS 受體之結合的 IC_{50}，如於 HTRF 分析中測定的。若抑制 hICOS 與人類 ICOS 受體之結合的 IC_{50}和抑制小鼠 ICOS 與小鼠 ICOS 受體之結合的 IC_{50}皆為 1 mM 或更小、較佳為 0.5 mM 或更小（例如 30 nM 或更小、20 nM 或更小、10 nM 或更小），則抗體亦可被視為交叉反應性。該等 IC_{50}可以是 5 nM 或更小、4 nM 或更小、3 nM 或更小或 2 nM 或更小。於一些實例中，該等 IC_{50}會是至少 0.1 nM、至少 0.5 nM 或至少 1 nM。

【1032】 親和力亦可以是如在上文概念第 27 項中揭露的。

【1033】 配置第 3 項.根據配置第 2 項的多重專一性抗體，其包含 V_H 域，該 V_H域包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3，該 V_H域結合（且視情況具有針對以下者的專一性）hICOS。

【1034】 在一個具體實例中，該多重專一性抗體包含至少一個與 hICOS 結合的 V_H域。例如，該多重專一性抗體可包含僅僅包含與 hICOS 結合（且視情況具有針對 hICOS 的專一性）的 V_H區的單鏈 Fv（scFv）、單鏈抗體、單域抗體或域抗體。

【1035】 配置第 4 項.根據配置第 2 項或配置第 3 項的多重專一性抗體，其包含 V_L域，該 V_L域包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3，該 V_L域結合（且視情況具有針對以下者的專一性）hICOS。

【1036】 在一個具體實例中，該多重專一性抗體包含至少一個與 hICOS 結合的 V_L域。例如，該多重專一性抗體可包含僅僅包含與 hICOS 結合（且視情況具有針對 hICOS 的專一性）的 V_L區的單鏈 Fv（scFv）、單鏈

抗體、單域抗體或域抗體。

【1037】 於另一個具體實例中，該多重專一性抗體包含成對的 V_H和 V_L域，其包括（但不限於）完整或全長抗體、Fab 片段、Fab'片段、$F(ab')_2$ 片段或 Fv 片段。

【1038】 配置第 5 項.根據配置第 3 或 4 項的多重專一性抗體，其中該 V_H及／或 V_L域是以下者之 V_H及／或 V_L域之任一者：

a.抗體 7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710、35A9S89 或任何在 WO2016/154177 和 US2016/0304610 中描述的其他抗體；

b.抗體 422.2、H2L5、或任何在 WO2016/120789 和 US2016/0215059 中描述的其他抗體；

c.抗體 314-8、由融合瘤 CNCM I-4180 產生的抗體、或任何其他在 WO2014/033327 和 US2015/0239978 中描述的抗體；

d.抗體 Icos145-1、由融合瘤 CNCM I-4179 產生的抗體、或任何在 WO2012/131004、US9,376,493 和 US2016/0264666 中描述的其他抗體；

e.抗體 JMAb 136（「136」）、或任何在 WO2010/056804 中描述的其他抗體；

f.抗體 MIC-944、9F3 或任何在以下者中描述的其他抗體：WO99/15553、US7,259,247、US7,132,099、US7,125,551、US7,306,800、US7,722,872、WO05/103086、US8.318.905 和 US8,916,155；

g.任何 JMAb 抗體，例如 JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140、JMAb-141

（例如 JMAb136）之任一者、或任何在以下者中描述的其他抗體：WO98/3821、US7,932,358B2、US2002/156242、US7,030,225、US7,045,615、US7,279,560、US7,226,909、US7,196,175、US7,932,358、US8,389,690、WO02/070010、US7,438,905、US7,438,905、WO01/87981、US6,803,039、US7,166,283、US7,988,965、WO01/15732、US7,465,445 和 US7,998,478；

h.抗體 17G9 或任何在 WO2014/08911 中描述的其他抗體；

i.任何在 WO2012/174338 中描述的抗體；

j.任何在 US2016/0145344 中描述的抗體；

k.任何在 WO2011/020024、US2016/002336、US2016/024211 和 US8,840,889 中描述的抗體；

l.任何在 US8,497,244 中描述的抗體；

m.稱為 GSK3359609 的抗體；

n.稱為 JTX-2011 的該抗體；或

o.抗體殖株 ISA-3（eBioscience）、殖株 SP98（Novus Biologicals）、殖株 1 G1、殖株 3G4（Abnova Corporation）、殖株 669222（R&D Systems）、殖株 TQ09（Creative Diagnostics）、或殖株 C398.4A（BioLegend）。

【1039】 配置第 5a 項.根據前述配置中任一項的多重專一性抗體，其包含以下者之 CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L 或 V_H 和 V_L 區：

a.抗體 7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710、35A9S89 或任何在 WO2016/154177 和

US2016/0304610 中描述的其他抗體；

b.抗體 422.2、H2L5、或任何在 WO2016/120789 和 US2016/0215059 中描述的其他抗體；

c.抗體 314-8、由融合瘤 CNCM I-4180 產生的抗體、或任何其他在 WO2014/033327 和 US2015/0239978 中描述的抗體；

d.抗體 Icos145-1、由融合瘤 CNCM I-4179 產生的抗體、或任何在 WO2012/131004、US9,376,493 和 US2016/0264666 中描述的其他抗體；

e.抗體 JMAb 136（「136」）、或任何在 WO2010/056804 中描述的其他抗體；

f.抗體 MIC-944、9F3 或任何在以下者中描述的其他抗體：WO99/15553、US7,259,247、US7,132,099、US7,125,551、US7,306,800、US7,722,872、WO05/103086、US8.318.905 和 US8,916,155；

g.任何 JMAb 抗體，例如 JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140、JMAb-141（例如 JMAb136）之任一者、或任何在以下者中描述的其他抗體：WO98/3821、US7,932,358B2、US2002/156242、US7,030,225、US7,045,615、US7,279,560、US7,226,909、US7,196,175、US7,932,358、US8,389,690、WO02/070010、US7,438,905、US7,438,905、WO01/87981、US6,803,039、US7,166,283、US7,988,965、WO01/15732、US7,465,445 和 US7,998,478；

h.抗體 17G9 或任何在 WO2014/08911 中描述的其他抗體；

i.任何在 WO2012/174338 中描述的抗體；

j.任何在 US2016/0145344 中描述的抗體；

k.任何在 WO2011/020024、US2016/002336、US2016/024211 和 US8,840,889 中

描述的抗體；

l.任何在 US8,497,244 中描述的抗體；

m.稱為 GSK3359609 的抗體；

n.稱為 JTX-2011 的該抗體；或

o.抗體殖株 ISA-3（eBioscience）、殖株 SP98（Novus Biologicals）、殖株 1 G1 、殖株 3G4（Abnova Corporation）、殖株 669222（R&D Systems）、殖株 TQ09（Creative Diagnostics）、或殖株 C398.4A（BioLegend）。

【1040】 配置第 6 項.根據配置第 3 或 4 項的多重專一性抗體，其中該 V_H 及／或 V_L 域是在文句第 1 至 102 項或文句第 1a 至 21a 項中界定的 V_H 及／或 V_L 域之任一者。

【1041】 在一個具體實例中，該抗 ICOS V_H 及／或 V_L 係如在 GB 專利申請案 1620414.1（於 2016 年 12 月 1 日提申）（其內容以引用的方式併入本文中）中描述的。

【1042】 配置第 7 項.根據前述配置中任一項的多重專一性抗體，其具有對 ICOS 的促效活性。

【1043】 可於試管內 T 細胞活化分析中測試促效作用，其使用呈可溶形式的抗體（例如呈包含二個空間上分離的抗原結合位置（例如二個 V_H-V_L 對）的免疫球蛋白形式或其他抗體形式），包括或排除交聯劑，或使用與固體表面結合的抗體（例如多重專一性抗體）以提供繫留的抗原結合位置之陣列。促效作用分析可使用 hICOS 陽性 T-淋巴球細胞株（諸如 MJ 細胞（ATCC CRL-8294））作為這種分析中的活化之目標 T 細胞。可針對測試抗體測定一或多個 T 細胞活化之測量值並與參考分子或陰性對照組比較

以判定相較於該參考分子或該對照組在透過測試抗體（例如多重專一性抗體）進行的 T 細胞活化方面是否有統計上顯著的（$p<0.05$）差異。一個 T 細胞活化之適合的基準為細胞介素（例如 IFNγ、TNFα 或 IL-2）之生產。所屬技術領域中具有通常知識者會酌情納入適合的對照組，以在測試抗體與對照組間標準化分析條件。適合的陰性對照組為不結合 ICOS 的呈相同形式的抗體（例如同型對照組），例如對在該分析系統中不存在的抗原有專一性的抗體（例如多重專一性抗體）。對於測試抗體相較於同源同型對照組在該分析之動態範圍內觀察到顯著的差異是該抗體於該分析中扮演該 ICOS 受體之促效劑的指標。

【1044】 促效抗體可被界定成以下者：當於 T 細胞活化分析中測試時

相較於對照組抗體對於 IFNγ 生產之誘導具有顯著較低的 EC_{50}；

相較於對照組抗體誘導顯著較高的最大 IFNγ 生產；

相較於 ICOSL-Fc 對於 IFNγ 生產之誘導具有顯著較低的 EC_{50}；

相較於 ICOSL-Fc 誘導顯著較高的最大 IFNγ 生產；

相較於參考抗體 C398.4A 對於 IFNγ 生產之誘導具有顯著較低的 EC_{50}；及／或

相較於參考抗體 C398.4A 誘導顯著較高的最大 IFNγ 生產。

【1045】 顯著較低的或顯著較高的值可例如為相較於參考或對照組值，至多達 0.5 倍不同的、至多達 0.75 倍不同的、至多達 2 倍不同的、至多達 3 倍不同的、至多達 4 倍不同的或至多達 5 倍不同的。

【1046】 因此，於一個實例中，本文中提供的抗體（例如多重專一性

抗體）相較於對照組於使用呈與珠粒結合的形式的抗體的 MJ 細胞活化分析中對於 IFN γ 之誘導具有顯著較低的（例如低至少 2 倍的）EC_{50}。

【1047】 該珠粒結合性分析使用與珠粒之表面結合的抗體(例如多重專一性抗體)（且，對於對照組或參考實驗，對照組抗體、參考抗體或 ICOSL-F_c）。可使用磁性珠粒，且多種種類是商業可得的，例如經甲苯磺醯基活化的 DYNABEADS M-450（DYNAL Inc, 5 Delaware Drive, Lake Success, N.Y. 11042 Prod No. 140.03, 140.04）。珠粒可經塗覆（塗覆方法對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是廣為人知的），或一般藉由將塗覆材料溶解於碳酸鹽緩衝液（pH 9.6，0.2 M）或其他所屬技術領域中已知的方法。珠粒之使用便利地允許以良好程度的準確度測定與珠粒表面結合的蛋白質之量。可將標準 Fc-蛋白質定量方法用於珠粒上的偶合蛋白質定量。可使用任何適合的方法，參照該分析之動態範圍內的相關的標準。可使用 DELFIA、ELISA 或其他方法。

【1048】 抗體之促效活性亦可於初級人類 T-淋巴球活體外測量。抗體(例如多重專一性抗體)於這類 T 細胞中誘導 IFN γ 之表現的能力是 ICOS 促效作用的指標。較佳地，抗體於 T 細胞活化分析中相較於對照組抗體於 5 μg/mL 會顯示顯著的（$p<0.05$）IFN γ 之誘導。於這種分析中抗 ICOS 抗體相較於 ICOS-L 或 C398.4 可刺激 T 細胞活化至較大的程度。因此，該抗體於 T 細胞活化分析中相較於對照組或參考抗體於 5 μg/mL 可顯示顯著（$p<0.05$）較大的 IFN γ 之誘導。可測量 TNF α 或 IL-2 誘導來作為供選擇的分析讀數。

【1049】 抗 ICOS 抗體之促效作用可對其改變活體內 T_{Reg} 與 T_{Eff} 細胞之族群間的平衡（例如於病理之位置，諸如腫瘤微環境）傾向 T_{Eff} 細胞的能力

有貢獻。可測定抗體增強透過經活化 ICOS 陽性效應 T 細胞的殺死腫瘤細胞的能力，如於本文之其他部分討論的。

【1050】 配置第 8 項.根據前述配置中任一項的多重專一性抗體，其結合(且視情況具有針對以下者的專一性)小鼠 ICOS 及／或食蟹獼猴 ICOS。

【1051】 於本文中描述的多重專一性抗體可以是交叉反應性，且可例如結合小鼠 ICOS 以及人類 ICOS 之胞外域。該多重專一性抗體可結合其他非人類 ICOS，包括靈長類（諸如食蟹獼猴）之 ICOS。意欲用於人類之治療用途的抗 ICOS 多重專一性抗體必須結合人類 ICOS，而與其他物種之 ICOS 的結合在人類臨床背景下不會具有直接治療關聯性。然而，無論基礎理論為何，交叉反應性抗體具有高價值且為臨床前和臨床研究之治療分子之極佳的候選物。交叉反應性可如針對上文配置第 2 項提出地測定。

【1052】 配置第 9 項.根據前述配置中任一項的多重專一性抗體，其為雙專一性抗體。

【1053】 雙專一性抗體具有上文提出的意義之任一者。

【1054】 配置第 10 項.根據配置第 9 項的雙專一性抗體，其中該雙專一性抗體形式係選自 DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、塢與鎖、股交換工程改造體、sc 雙鏈體-Fc、雙鏈體-Fc、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH3、雙鏈體-CH3、微型體、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對，特別是 mAb^2、洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤

（knobs-in-holes）及 FIT-Ig，例如 mAb^2和 FIT-Ig。

【1055】 在一個具體實例中，該雙專一性抗體形式係如在上文描述的概念第 37 至 40 項中任一項中描述的、或如在定義章節中描述的。在一個具體實例中，該雙專一性抗體形式是 mAb^2，其中該 ICOS 結合係藉由該雙專一性抗體之 Fcab 部分來提供。於另一個具體實例中，該雙專一性抗體形式是 mAb^2，其中該 ICOS 結合係藉由該雙專一性抗體之 Fab 部分來提供。

【1056】 於另一個具體實例中，該雙專一性抗體不是 mAb^2雙專一性抗體。

【1057】 配置第 11 項.根據配置第 1 至 8 項中任一項者的多重專一性抗體，其是雙重結合性抗體。

【1058】 雙重結合性抗體具有上文提出的意義之任一者。

【1059】 配置第 12 項.根據配置第 1 至 11 項中任一項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該另一種目標抗原係選自免疫查核點抑制子免疫調節子和免疫活化子。

【1060】 配置第 13 項.根據配置第 12 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該另一種目標抗原係選自 PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、HVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CD155、CD137、GITR、OX40、CXCR3、CD27 和 CD3。

【1061】 配置第 13a 項.根據配置第 12 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該另一種目標抗原係選自 PD-1、PD-L1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、HVEM、CSF1R、CCR4、CD39、

CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CD155、CD137、GITR、OX40、CXCR3 和 CD3。

【1062】 在一個具體實例中，結合該另一種目標抗原的抗原結合位置由來自對抗於配置第 13 項中列舉的目標的抗體之任一者的 CDRH1、CDRH2、CDR3、CDRL1、CDRL2 和 CDRL3、或 V_H、或 V_L或 V_H和 V_L區之任一者（其在上文方面第 1a 項中更詳細地描述）提供。

【1063】 配置第 14 項.根據配置第 13 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該另一種目標抗原係選自 PD-L1、TIGIT、TIM-3、LAG-3、GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、HVEM、CSF1R、促效性抗 CXCR3 抗體）、CD137、GITR 和 OX40。

【1064】 配置第 15 項.根據配置第 14 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該另一種目標抗原是 PD-L1（例如人類 PD-L1）。

【1065】 配置第 16 項.根據配置第 15 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該結合（且視情況針對以下者的專一性）PD-L1 由如於概念第 1 至 70 項中界定的抗體或片段之任一者提供。

【1066】 配置第 17 項.根據配置第 15 項或配置第 16 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其包含 V_H域，該 V_H域包含 CDRH1、CDRH2 和 CDRH3，該 V_H域具有針對人類 PD-L1 的專一性。

【1067】 配置第 18 項.根據配置第 15 至 17 項中任一項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其包含 V_L域，該 V_L域包含 CDRL1、CDRL2 和 CDRL3，該 V_L域具有針對人類 PD-L1 的專一性。

【1068】 配置第 19 項.根據配置第 17 項或配置第 18 項的多重專一

性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該 V_H 及／或 V_L 域來自阿特珠單抗（Roche）、avelumab（Merck）、BMS-936559（BMS）、durvalumab（Medimmune）或來自在以下者中揭露的 PD-L1 抗體之任一者的 V_H 及／或 V_L 域之任一者：WO2016/061142、WO2016/022630、WO2016/007235、WO2015/173267、WO2015/181342、WO2015/109124、WO2015/112805、WO2015/061668、WO2014/159562、WO2014/165082、WO2014/100079、WO2014/055897、WO2013/181634、WO2013/173223、WO2013/079174、WO2012/145493、WO2011/066389、WO2010/077634、WO2010/036959 或 WO2007/005874。

【1069】 配置第 20 項.根據配置第 17 項或配置第 18 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其中該 V_H 及／或 V_L 域是在概念第 1 至 70 項中描述的 V_H 及／或 V_L 域之任一者。

【1070】 配置第 21 項.根據配置第 15 至 20 項中任一項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其結合（且視情況具有針對以下者的專一性）小鼠 PD-L1 及／或食蟹獼猴 PD-L1。

【1071】 交叉反應性可以是如上文針對配置第 2 項或概念第 27 項描述的。

【1072】 配置第 22 項.一種組成物，其包含如於前述配置中任一項中界定的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑且視情況進一步包含獨立地選自由以下者所組成的群組的另外的治療劑：

a)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

b)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

c)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

d)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

e)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

f)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

g)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

h)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

i)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

j)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

k)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

l)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗 CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

m)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑；和

n)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移。

【1073】 該等抗體可以是在配置第 5 項中描述的或於方面第 1a 項中

詳述的序列或抗體之任一者。此配置之其他特徵可以是如在概念第 49 項中描述的。

【1074】 配置第 22a 項.根據配置第 22 項的醫藥組成物、或包含如於配置第 22 項中界定的醫藥組成物的套組，其中該組成物係用於治療及／或預防病況或疾病，該病況或疾病係選自贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病、瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤。

【1075】 配置第 22b 項.一種與以下者組合的根據配置第 22 項或配置第 22a 項的醫藥組成物、或包含以下者的根據配置第 22a 項的套組：用於在人類中治療及／或預防該疾病或病況的標籤或說明；視情況其中該標籤或說明包含上市許可編號（例如 FDA 或 EMA 許可編號）；視情況其中該套組包含 IV 或注射裝置，其包含該多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體。

【1076】 配置第 23 項.一種如於配置第 1 至 21 項中任一項中界定的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體，其係用於治療或預防疾病或病況，該疾病或病況係選自神經性疾病、贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤；諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀

細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【1077】 配置第 24 項.一種如於配置第 1 至 21 項中任一項中界定的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體之用途，其係用於製造供投予至人類以在該人類中治療或預防疾病或病況之用的醫藥品，該疾病或病況係選自神經性疾病、贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

【1078】 配置第 25 項.一種於人類中治療或預防疾病或病況的方法，該疾病或病況係選自神經性疾病、贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤），其包含將治療有效量的如於配置第 1 至 21 項中任一項中界定的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體投予至該人類，其中該疾病或病況藉

此被治療或預防。

【1079】 可藉由在這些配置中提供的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體治療或預防的疾病和病況可以是於例如概念第 41 至 45 項、方面第 51 至 55 項、或於本文中描述的文句中任一項中提供的疾病之任一者。

【1080】 配置第 26 項.根據配置第 23 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體、根據配置第 24 項的用途或根據配置第 25 項的方法，其中該神經性疾病是神經退化性疾病、失調或病況，視情況其中該神經退化性疾病、失調或病況係選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病，和例如阿滋海默氏病。

【1081】 配置第 27 項.根據配置第 23 項的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體、根據配置第 24 項的用途或根據配置第 25 項的方法，其中該癌症係選自黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或係選自病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤。

【1082】 配置第 28 項.根據配置第 23 至 27 項中任一項的多重專一

性、雙專一性或雙重結合性抗體、用途或方法，其進一步包含將另外的療法（例如另外的治療劑）投予至該人類，視情況其中該另外的治療劑係獨立地選自由以下者所組成的群組：

a.其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 PD-1 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

b.免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體和抗 CD40 抗體）；

c.趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

d.靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

e.血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

f.免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

g.細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

h.具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

i.其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原例如是表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

j.溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

k.使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

l.基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗

CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

m.具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑；和

n.腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移，

或視情況其中該另外的療法是腫瘤之化學療法、放射療法和手術移除。

【1083】 放射療法可以是單一劑量或呈分次劑量，其被直接地遞送至受影響的組織或遞送至整個身體。

【1084】 於此配置中，概念第 46 項之特徵和具體實例之任一者皆準用。

【1085】 於此方面，該等雙專一性分子包括「雙專一性抗體」和抗體融合蛋白質，包括該等於概念第 37 至 40 項中描述的形式和分子。

【1086】 配置第 29 項.一種核酸，其編碼如於配置第 1 至 21 項中任一項中界定的多重專一性、雙專一性或雙重結合性抗體之重鏈及／或輕鏈。

【1087】 配置第 30 項.一種載體，其包含如於配置第 29 項中界定的核酸；視情況其中該載體是 CHO 或 HEK293 載體。

【1088】 配置第 31 項.一種宿主，其包含如於配置第 29 項中界定的核酸或如於配置第 30 項中界定的載體。

6.抗體和免疫細胞介素之用途

【1089】 除非從前後文很明顯，抗體或片段之用途準用於本發明之免疫細胞介素和多重專一性（例如雙專一性或雙重結合性抗體）。

治療性

【1090】 在一個具體實例中，於本文中描述的 PD-L1 專一性抗體和其抗原結合片段可用於 PD-1/PD-L1 途徑之治療性調節。在一個具體實例中，該 PD-L1 專一性抗體或其片段如在本文之任何概念、方面或具體實例中描述的。

【1091】 在一個具體實例中，該抗體或抗體結合片段專一性地與 PD-L1 結合並藉此抑制 PD-L1 活性。於另一個具體實例中，該抗體或抗體結合片段專一性地與 PD-L1 結合並藉此抑制 PD-L1 與 PD-1 之結合。於另一個具體實例中，該抗體或抗體結合片段專一性地與 PD-L1 結合並藉此抑制 PD-L1 與 B7-1 之結合。於又另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段封阻 PD-L1 誘導的 T 細胞抑制並藉此增強抗腫瘤免疫性。

【1092】 於又另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段能夠刺激以下活性之一或多者：混合淋巴球反應中的 T 細胞增殖、IFN-γ、CD25 及／或 IL-2 分泌。

【1093】 在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段專一性地結合 PD-L1 並抑制 PD-L1 誘導的細胞增殖（例如腫瘤細胞增殖）及／或抑制腫瘤細胞存活。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段專一性地結合 PD-L1 並藉此抑制 T 細胞（包括（但不限於）腫瘤反應性 T 細胞）之 PD-L1 介導的抑制，藉此增強抗腫瘤細胞溶解性 T 細胞活性。於另一個具體實例中，如於本文中描述的抗體或其結合片段抑制腫瘤細胞黏著、移動、侵入和細胞轉移，並減低腫瘤生長。於另一個具體實例中，該抗體或其結合片段可與表現 PD-L1 的細胞（包括腫瘤和非腫瘤細胞）結合，並藉由包括但

不限於抗體依賴性細胞細胞毒性（ADCC）和抗體依賴性細胞吞噬作用（ADCP）的機制補充（透過與該抗體之 Fc 部分的交互作用）對於目標細胞的細胞效應功能。

【1094】 仍進一步的具體實例包括在哺乳動物中治療增生性或侵入相關性疾病的方法，其係藉由將治療有效劑量的抗體或其抗原結合片段投予至該動物。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於用於治療患有選自以下者的疾病的哺乳動物的方法：贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，其中該方法包括將治療有效劑量的抗體或其抗原結合片段投予至該哺乳動物。

【1095】 仍進一步具體實例包括在哺乳動物中治療免疫功能異常之疾病的方法，其係藉由將治療有效劑量的如於本文中描述的抗體或其抗原結合片段投予至該動物。例示性的人類之免疫功能異常包括神經性缺乏之疾病，諸如阿滋海默氏病。

【1096】 已進一步提出免疫反應（特別是 IFNγ-依賴性全身性免疫反應）可能有益於阿滋海默氏病和其他共有神經發炎組分的 CNS 病理之治療。WO2015/136541（其以引用的方式併入本文中）提出使用抗 PD-1 抗體治療阿滋海默氏病（亦參見 Baruch K.等人，PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer’s disease, Nature Medicine, 2016, 22(2):137-137）。

【1097】 因此，在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段專一性地結合 PD-L1 並在個體中藉由釋放 PD-1/PD-L1 免疫查核點途徑施加在免疫系統上的限制來減低全身性免疫抑制之水平。於一個方面，PD-1/PD-L1 抑

制性免疫查核點途徑之封阻造成全身性適應性免疫活性之抑制的暫時減輕，其造成周邊之免疫反應的暫時性增加，主要以透過 IFN-γ 製造性細胞提高 IFN-γ 分泌的方式顯現。增加的 IFNγ 活性可使得大腦之脈絡叢能夠允許選擇性白血球運輸和 T 細胞和單核球滲透至損壞的 CNS 中，將這些免疫細胞導向神經退化性病理和神經發炎之位置，且可調節環境為較低毒性且更容許毒性劑之清除、神經元之復原、再生和修復。

【1098】 因此，該 PD-L1 介導的疾病或病況是神經退化性疾病、失調或病況。在一個具體實例中，該神經退化性疾病、失調或病況是阿滋海默氏病。於另一個具體實例中，該神經退化性疾病、失調或病況係選自肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症。於另一個具體實例中，該神經退化性疾病、失調或病況係選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病。

【1099】 如於本文中描述的抗 PD-L1 抗體可用於阿滋海默氏病或其他神經退化性疾病之治療，其視情況與一或多種其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）或一或多種其他免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體，包括該等在本文之方面第 1a 項中具體描述者）

組合。其他組合伙伴包括如於 WO2015/136541（其以引用的方式併入本文中）之申請專利範圍第 10 項中列舉的活性劑之任一者。

【1100】 於本文中描述的 PD-L1 抗體之任一者（至少包括在概念第 1 至 40 項中描述的抗體、和在方面第 1a 項中描述的 PD-L1 抗體之任一者）可用於以上描述的神經退化性疾病、失調或病況之治療。

【1101】 例示性的人類之癌症包括 Merkel 氏細胞癌、乳癌、前列腺癌、基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、骨癌、大腦和 CNS 癌症（例如神經膠母細胞瘤）、子宮頸癌、絨毛膜癌、結腸和直腸癌症、結締組織癌症、消化系統之癌症；子宮內膜癌、食道癌；眼睛癌症；頭頸之癌症；鼻咽癌；胃癌；上皮內贅生物；腎臟癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌（例如小細胞和非小細胞）；淋巴瘤，包括霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤，包括但不限於 DLBCL；慢性淋巴球性白血病、黑色素瘤；葡萄膜黑色素瘤、骨髓瘤、神經胚細胞瘤、口腔癌症（例如唇、舌、口、和咽）；卵巢癌；胰臟癌、視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌、腎癌（腎細胞癌（RCC））、呼吸系統之癌症；肉瘤、皮膚癌；胃臟癌、睪丸癌、甲狀腺癌；子宮癌、泌尿系統之癌症、以及其他上皮細胞癌和肉瘤。病毒誘導的癌症進一步實例之包括；鼻咽癌、某些種類的 NHL（例如但非限於 EBV+ CNS 淋巴瘤、DLBCL 和 BL、霍奇金氏淋巴瘤（被認為由 EBV 驅動）HPV 相關性子宮頸和頭頸鱗狀細胞癌）；HBV 肝細胞癌。

【1102】 例示性的人類之慢性感染包括 HIV、B 型肝炎病毒（HBV）、和 C 型肝炎病毒（HCV）。

【1103】 可使用於本文中描述的抗體或抗原結合片段治療的增生性

或侵入相關性疾病包括贅生物性疾病、和與這類贅生物性疾病相關的轉移，諸如黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、唾液腺、神經膠瘤、肝細胞（肝）癌、膽囊癌、甲狀腺腫瘤、骨癌、胃（胃臟）癌、前列腺癌、乳癌（包括三重陰性乳癌）、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、陰門癌、子宮內膜癌、睪丸癌、膀胱癌、肺癌、神經膠母細胞瘤、甲狀腺癌、子宮內膜癌、腎臟癌、結腸癌、結腸直腸癌、胰臟癌、食道癌、大腦／CNS 癌症、神經元癌、頭頸癌（包括但不限於頭頸之鱗狀細胞癌（SCCHN））、間皮瘤、肉瘤、膽道（膽管癌）、小腸腺癌、小兒惡性腫瘤、表皮樣癌、肉瘤、胸／腹膜之癌症和白血病，包括急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、和多發性骨髓瘤。可治療的慢性病毒感染包括人類之 HIV、B 型肝炎病毒（HBV）、和 C 型肝炎病毒（HCV）、猴子之猴免疫不全病毒（SIV）、和小鼠之淋巴球性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）。

【1104】 該抗體或其抗原結合片段可單獨投予、或與其他抗體或化學治療藥物、放射療法或治療性疫苗組合投予。在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段是以抗體-藥物共軛物的形式投予，其中該抗體或其抗原結合片段與藥物部分（諸如細胞毒性劑或細胞增殖抑制劑）連結。癌症之治療中用於細胞毒性劑或細胞增殖抑制劑之局部遞送的抗體-藥物共軛物之使用使得藥物部分得以靶向性遞送至腫瘤、並於其中的細胞內堆積，而未經共軛的藥物之全身性投予可能導致不可接受的毒性水平。抗體藥物共軛物中的藥物可包括（但不限於）道諾霉素、多柔比星、胺甲喋呤、和長春地辛（vindesine）。毒素亦可用於抗體-毒素共軛物，包括（例如）細菌毒素，諸如白喉毒素、植物毒素，諸如蓖麻毒素、小分子毒素，諸如 geldanamycin。

該等毒素可藉由包括微管蛋白結合、DNA 結合、或拓樸異構酶的機制實現其細胞毒性功效和細胞增殖抑制功效。

偵測

【1105】 於另一個具體實例中，該抗體或抗原結合片段可用於偵測在樣本中表面表現的 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平。PD-L1 表面表現可活體內及／或試管內偵測且可用於幫助診斷涉及 PD-L1 之表現及／或過度表現的疾病或病況。

試管內診斷

【1106】 於另一個具體實例中，該 PD-L1 專一性抗體或其抗原結合片段可用於在來自患者的生物樣本中的 PD-L1 之表現和定位之評估。在一個具體實例中，該生物樣本是組織樣本且 PD-L1 表現是使用諸如以下者的已知的方法偵測：流式細胞測量術、在新鮮組織的 IHC、在 FFPE 組織的 IHC 及／或在冷凍組織的 IHC。於另一個具體實例中，該生物樣本是血液、血漿或血清。

【1107】 在一個具體實例中，於本文中描述的抗體或抗體片段為經例如以下者的可偵測的部分標記：放射性標記、螢光標記、酵素性標記化學發光標記或生物素基團。放射性同位素或放射性核種可包括 ^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{115}In、^{125}I、^{131}I，螢光標記可包括玫瑰紅、鑭系元素燐光體或 FITC 且酵素性標記可包括辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶。其他標記包括（以闡明而非限制方式）：酵素，諸如葡萄糖-6 磷酸

脫氫酶（「G6PDH」）、α-D-半乳糖苷酶、葡萄糖氧化酶、葡萄糖澱粉酶、碳酸酐酶、乙醯膽鹼酯酶、溶菌酶、蘋果酸脫氫酶和過氧化酶；染料；其他螢光標記或螢光劑包括（諸如）螢光素和其衍生物、螢光染料、GFP（GFP指「綠螢光蛋白」）、丹磺醯基、繖形酮、藻紅素、藻藍素、異藻藍素、o-酞醛、和螢咔明；螢光團，諸如鑭系元素穴狀化合物和螯合物，例如銪等等（Perkin Elmer and Cisbio Assays）；化學發光標記或化學發光劑，諸如異流明諾、流明諾和二氧咀；敏化劑；輔酶；酵素受質；粒子，諸如乳膠或碳粒子；金屬溶膠；微晶；脂質體；細胞、等等，其可進一步以染料、催化劑或其他可偵測的基團標記；分子，諸如生物素、地谷新配質或 5-溴去氧尿嘧啶；毒素部分，諸如例如選自以下者之群組的毒素部分：假單孢菌外毒素（PE 或其細胞毒性片段或突變體）、白喉毒素或其細胞毒性片段或突變體、肉毒桿菌毒素 A、B、C、D、E 或 F、蓖麻毒素或其細胞毒性片段，例如蓖麻毒素 A、相思子素或其細胞毒性片段、皂草素或其細胞毒性片段、商陸抗病毒毒素或其細胞毒性片段和 bryodin 1 或其細胞毒性片段。

活體內診斷

【1108】 在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可被投予至患者，其中該抗體或抗原結合片段係與標記共軛。可測量或觀察標記於該患者中之存在，其中相對高的量的該標記可指出高疾病風險且相對低的量的標記可指出相對低的疾病風險。在一個具體實例中，該標記為對比劑、同位素標籤、或螢光標記，諸如綠螢光蛋白。

【1109】 在一個具體實例中，該抗體或抗原結合片段係用於監測涉及

包括（例如）化學治療劑或其他專一性地結合 PD-L1 的抗體的其他治療劑之使用的療法。在一個具體實例中，該抗體不與該治療性 PD-L1 抗體競爭。

指引患者選擇

【1110】 在一個具體實例中，PD-L1 表現之偵測可用於指引患者選擇。在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於協助使用抗 PD-L1 抗體（包括（但不限於）在 WO2011/066389（標題為「Targeted Binding Agents Against B7-H1」，其中的抗體和序列以引用的方式併入本文中）中揭露的抗 PD-L1 抗體）的治療性抗體治療之患者選擇。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於協助使用免疫療法（諸如抗 PD-L1、抗 CTLA4、抗 OX40、抗 PD-1、疫苗、等等）的治療之患者選擇。於一些實例中，較高水平的 PD-L1 可以是成功療法的指標，而較低的水平可指出成功之可能性減低。剪接變體之優先性表現及／或蛋白質加工可產生獨特的蛋白質混合物特性，其可影響患者對於治療之反應或可改變隨後的治療。這些特性可有助於鑑認應接受治療、繼續接受治療或應接受另一種治療的患者和界定應接受治療、繼續接受治療或應接受另一種治療的患者子群。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於 PD-L1 同型之偵測。患者樣本可包括（例如）血液、血漿、血清、痰、唾液、尿液、CSF、淚液、呼氣外源性粒子樣本、細胞上清液、細胞或組織溶胞產物或組織樣本。

【1111】 在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於鑑認基線（即於治療前）的 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平。

【1112】 於另一個具體實例中，該 PD-L1 專一性抗體或其抗原結合

片段可用作為排除標記以建議使用不靶向 PD-L1 的療法的治療。於另一個具體實例中，該 PD-L1 專一性抗體或其抗原結合片段可用作為預期壽命之預測性標記。特別地，在腫瘤的 PD-L1 表現與差的預後連結且預期壽命可基於腫瘤類型中的歷史數據估計。

【1113】 用於蛋白質之偵測的方法是已知的，且包括（例如）IHC、流動式細胞測量術、西方印漬術和質譜術、免疫沈澱、適配體、免疫-PCR、和蛋白質陣列。

指引療法

【1114】 該等抗體可用於指引療法。例如，該抗體或其抗原結合片段可用於鑑認於治療期間或於治療後 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平。在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用作為早期反應生物標記以協助患者管理、藥物批准和費用給付。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於鑑認 PD-L1 表現之存在、不存在及／或水平以幫助指引療法。例如，PD-L1 表現可幫助測定該治療是否為有效的，且因此，治療是否應繼續，或劑量是否應調整（增加或減少）和是否應改變組合攝生法。例如，在一個具體實例中，該 PD-L1 專一性抗體或其抗原結合片段可用於測定在以抗 PD-L1 療法治療的患者中之細胞上的 PD-L1 之受體位置佔有率以用於劑量設置（PK/PD）。特別地，受體位置佔有率可用作為目標接觸或目標覆蓋之基準。可使用引發生物或臨床反應所需的目標接觸之量或持續期間之估計以測定患者是否已充分給藥。特別地，該等抗體可用於協助評估劑量、暴露、受體位置佔有率、藥效學反應和臨床上之益處間的關

係。

監測療法之效力

【1115】 於另一個具體實例中，該 PD-L1 專一性抗體或其抗原結合片段可用於患者監測，以幫助評估治療之過程是否為有效的且治療是否應繼續。例如，在一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於在患者接受靶向 PD-L1 的治療性治療之前偵測表現。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用於在療法期間或患者已接受治療性抗 PD-L1 治療之後偵測表現。於另一個具體實例中，該抗體或其抗原結合片段可用作為早期反應標記以協助測定療法之過程是否為有效的且應繼續或中斷。在一個具體實例中，PD-L1 之表現是在洗除後偵測，其中術語「洗除」係指在其後所投予的藥物已自身體除去的時段。特別地，若該患者是使用與偵測抗體競爭的抗 PD-L1 療法來治療，PD-L1 之表現可於洗除後偵測。然而，若該患者是使用不與抗 PD-L1 抗體競爭的抗體（諸如抗 CTLA-4 或抗 PD-1）治療，可不用等待洗除就進行偵測。於另一個具體實例中，該偵測抗體可與 PD-L1 結合但不與和 PD-L1 結合的治療性抗體競爭。於此情況下，可能不需要洗除。洗除期間可基於許多因素變化，但一般是至少約 1、2、3、4、5、或 6 週的期間且離最近的化學療法或免疫療法治療至多達約 1、2、3、4、5 或 6 個月。該等抗體或其抗原結合片段可用於測定生檢樣本上或循環性腫瘤細胞（CTC）上的 PD-L1 之表現。

【1116】 在一個具體實例中，經標記抗體或其抗原結合片段可用於鑑認周邊關聯值使得可以在治療前、治療期間和治療後非侵入性評估腫瘤狀

態。

【1117】 用於蛋白質之偵測的方法是已知的，且包括（例如）IHC、流動式細胞測量術、西方印漬術和質譜術、免疫沈澱、適配體、免疫-PCR.、和蛋白質陣列。

鑑認蛋白質 PD-L1 之結合伙伴

【1118】 於另一個具體實例中，抗體或其抗原結合片段可用作為捕捉試劑或偵測試劑以用於在蛋白質「拉下（pull-down）」之背景下檢驗 PD-L1 蛋白質物種之蛋白質結合伙伴。蛋白質「拉下」係指完整的蛋白質複合體（諸如抗原加上任何與及結合的蛋白質或配體）之免疫沈澱，其亦稱為共免疫沈澱（Co-IP）。Co-IP 藉由選擇靶向被認為是較大的蛋白質之複合體之成員的已知蛋白質的抗體發揮作用。藉由使用抗體靶向已知的成員，能夠將整個蛋白質複合體自溶液拉出並藉此鑑認該複合體之未知的成員。透過和 PD-1 核心對上 CTLA-4 等等之免疫辨識調節的全部認識並未被完全瞭解。就其本身而論，抗體和抗原結合片段可改善輔助蛋白質和因子間的相互作用之知識，其可測定患者對特定療法或對免疫療法整體反應的傾向。

7.醫藥組成物

【1119】 除非從前後文很明顯，抗體或片段之組成物準用於本發明之免疫細胞介素和多重專一性（例如雙專一性或雙重結合性抗體）。

【1120】 在一個具體實例中，提供了醫藥組成物，其包含有效量的抗體或抗原結合片段和醫藥上可接受的載劑。欲在治療上利用的抗體之有效

量會取決（例如）於治療目標、投予之途徑、和該患者之病況。在一個具體實例中，該組成物包括其他賦形劑或穩定劑。

【1121】 醫藥上可接受的載劑是已知的且包括在所利用的劑量和濃度下對暴露至其的細胞或哺乳動物而言是非毒性的載劑、賦形劑、或穩定劑。往往，生理可接受的載劑是 pH 經緩衝的水溶液。生理可接受的載劑之實例包括緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽、和其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸；低分子量（小於約 10 個殘基）多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天門冬醯胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣、和其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，諸如伸乙二胺四乙酸（EDTA）；糖醇，諸如甘露糖醇或山梨糖醇；鹽形成性相對離子，諸如鈉；及／或非離子性界面活性劑，諸如 TWEEN™、聚乙二醇（PEG）、和 PLURONICS™。

【1122】 該抗體或抗原結合片段可靜脈內地投予或通過鼻、肺臟投予（例如呈液體或粉末氣溶膠（凍乾））。該組成物亦可非經腸地或皮下地投予。當全身性地投予時，該組成物應是無菌的、無熱原的且在具有適當的 pH、等張性和穩定性的生理可接受的溶液中。這些條件對於所屬技術領域中具有通常知識者而言是已知的。

【1123】 投予預防劑或治療劑（例如本文中揭露的抗體）、或醫藥組成物的方法包括（但不限於）非經腸投予（例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內和皮下）、硬膜上、和黏膜（例如鼻內和口部途徑）。於特定的具體實例中，預防劑或治療劑（例如本文中揭露的抗體）、或醫藥組成物是鼻內

地、肌肉內地、靜脈內地、或皮下地投予。該等預防劑或治療劑、或組成物可藉由任何方便的途徑投予（例如藉由輸注或推注、藉由透過上皮或黏膜與皮膚的內襯（例如口部黏膜、鼻內黏膜、直腸和小腸黏膜、等等）吸收）且可與其他生物活性劑一起投予。投予可以是全身性或局部性。各個劑可或可不藉由相同的投予途徑投予。在一個具體實例中，如本文中揭露的抗 PD-L1 抗體或片段可藉由多種投予途徑在相同或不同的如本文中揭露的抗 PD-L1 抗體或片段之其他劑之同時或之後投予。

【1124】 多種遞送系統是已知的且可用於投予預防劑或治療劑(例如本文中揭露的抗體或片段)，包括（但不限於）在脂質體中的包囊、微粒子、微膠囊、能夠表現該抗體的重組細胞、受體介導的胞飲作用（參見（例如）Wu 和 Wu，J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987)）、作為反轉錄病毒載體或其他載體之部分的核酸之構築、等等。此外，亦可利用肺臟投予，其為（例如）藉由使用吸入器或噴霧器、和具有氣溶膠化劑的調配物。參見（例如）U.S. Pat. No. 6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540、和 4,880,078；和 PCT 公開號 WO92/19244、WO97/32572、WO97/44013、WO98/31346、和 WO99/66903，其各者皆以其完整內容以引用的方式併入本文中。

【1125】 於特定的具體實例中，將如於本文中描述的預防劑或治療劑、或醫藥組成物局部地投予至需要治療的區域可能是所欲的。此可藉由（例如）局部輸注、藉由外用投予（例如藉由鼻內噴霧）、藉由注射、或透過植入物（該植入物為多孔、非多孔、或明膠性材料，包括膜，諸如矽橡膠（sialastic）膜、或纖維）達成。當投予抗 PD-L1 抗體或片段時，必須注

意使用該抗體不被吸收至其的材料。

8.套組和製品

【1126】 除非從前後文很明顯，抗體或片段之套組和製品準用於本發明之免疫細胞介素和多重專一性（例如雙專一性或雙重結合性抗體）。

【1127】 在一個具體實例中，本發明提供用於偵測在生物樣本中的 PD-L1 的套組。該套組可用於篩選與 PD-L1 相關的疾病。在一個具體實例中，該套組包括抗體或抗原結合片段和用於測定是否該抗體或抗原結合片段與在樣本中的 PD-L1 結合的工具。在一個具體實例中，該抗體或抗原結合片段是經標記的。於另一個具體實例中，該抗體或抗原結合片段是未經標記的一級抗體且該套組包括用於偵測該一級抗體的工具。在一個具體實例中，用於偵測的工具包括經標記的二級抗體，該二級抗體是抗免疫球蛋白抗體。該抗體可以任何適合的標記標記，該標記包括（例如）螢光染料、酵素、放射性核種和不透射線的材料。適合的抗體和抗原結合片段在以上詳細描述。

【1128】 在一個具體實例中，提供用於偵測 PD-L1 的套組，其中該套組包括於本文中描述的抗體或抗原結合片段。在一個具體實例中，該套組亦可包括說明和一或多種用於偵測 PD-L1 的試劑。在一個具體實例中，該套組包括於本文中描述的抗原或抗原結合片段、加上用於製備經福馬林固定並包埋在石蠟中（FFPE）的組織樣本以用於 IHC 的說明及／或一或多種用於 IHC 的試劑。在一個具體實例中，該套組包括作為一級抗體的於本文中描述的抗原或抗原結合片段和專一性地與其結合的二級抗體。在一個

具體實例中，該套組包括經標記的於本文中描述的抗原或抗原結合片段，其中該標記包括螢光標記，諸如螢光素或玫瑰紅或酵素性報導子，諸如辣根過氧化酶（HRP）或鹼性磷酸酶（AP）。在一個具體實例中，該套組包括封阻試劑，其包括至少約 1%和至多達約 5%、或介於約 2%和 3%之間、或約 2%的在緩衝液（諸如磷酸鹽緩衝食鹽水（PBS））中的冷水魚皮膚明膠蛋白質（CWF）。在一個具體實例中，該套組包括用於抗原回收的緩衝液，諸如檸檬酸鹽緩衝液，例如檸檬酸鈉，其濃度為至少約 1、2、5、或 10 mM 和至多達約 10、15 或 20 mM 且 pH 介於約 5.5 和 9 之間、或 pH 為約 6。

【1129】 於另一個具體實例中，提供用於治療涉及 PD-L1 之表現的疾病的套組，其中該套組包括於本文中描述的抗體或抗原結合片段和將該抗體或抗原結合片段投予至需要治療的個體的說明。亦提供一種醫藥或診斷包或套組，其包含一或多個填充有如本文中揭露的醫藥組成物之成分之一或多者的容器，該等成分為諸如一或多種本文中提供的抗 PD-L1 抗體或片段。視情況與此（等）容器連結者可以是呈由管理醫藥或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構規定的形式的通知，該通知反映由該製造、使用或銷售之機構對於人類投予之核准（例如許可編號）。

【1130】 於另一個具體實例中，提供製品，其包括其中含有於本文中描述的抗體或抗原結合片段的組成物的容器和指出該組成物可用於治療特徵在於 PD-L1 之表現或過度表現的疾病的藥品仿單或標籤。在一個具體實例中，提供了用於治療及／或預防 PD-L1 介導的病況或疾病的套組，該套組包含如於本文中於任何具體實例或具體實例之組合揭露的抗體或片段（和視情況存在的如於本文之其他部分描述的另外的治療劑），其視情況與

用於在人類中治療及／或預防該疾病或病況的標籤或說明組合；視情況其中該標籤或說明包含上市許可編號（例如 FDA 或 EMA 許可編號）；視情況其中該套組包含 IV 或注射裝置，其包含該抗體或片段。於另一個具體實例中，該套組包括包含在容器或 IV 袋內的抗體或其抗原結合片段。於另一個具體實例中，該容器或 IV 袋是無菌的容器或無菌的 IV 袋。於另一個具體實例中，該抗體或抗原結合片段因此被調配成包含在（無菌的）容器內或包含在（無菌的）IV 袋內的醫藥組成物。於進一步具體實例中，該套組進一步包含供使用之說明。

9.實施例

實施例 1 -抗原製備、免疫接種程序、和融合瘤產生

【1131】 以下實施例提供使用 KyMouse™系統的抗人類 PD-L1 單株抗體之群組之產生和鑑認之詳細描述（參見（例如）WO2011/004192、WO2011/158009 和 WO2013/061098）。為此目的，以可溶性重組人類 PD-L1 或在小鼠胚胎纖維母細胞（MEF）細胞上展示的表面表現的人類 PD-L1 免疫接種含有大量的人類免疫球蛋白基因的經遺傳工程改造的小鼠。建立多種免疫接種攝生法（包括常規腹膜內注射以及於多個位置的快速免疫接種（RIMMS）攝生法），在若干週的期間再次免疫（boost）動物（參見以下詳細的方法）。於各個攝生法之最後，移出次級淋巴組織，諸如脾臟，以及在一些例子中，淋巴結。將組織製備成單一細胞懸浮液並與 SP2/0 細胞融合以產生穩定的融合瘤細胞株。

材料和方法

a)表現人類 PD-L1 的經穩定轉染 MEF 和 CHO-S 細胞之產生：

【1132】 全長人類 PD-L1 序列（Seq ID No:1，亦稱為 B7-H1）係針對哺乳動物表現作密碼子最佳化並被選殖至表現載體中的 CMV 啟動子下，兩側為 3’ 和 5’ *piggyBac* 專一性末端重複序列，以促進穩定整合至細胞基因體中（參見：“A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications”；Yusa K.、等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108(4): 1531-6, 2011 Jan 25）。此外，該表現載體含有嘌呤黴素選擇卡匣以促進穩定細胞株產生。根據製造商的說明，使用 FreeStyle Max 轉染試劑（Invitrogen）將該人類 PD-L1 表現質體與編碼 *piggyBac* 轉位酶的質體共轉染至廠內得到的小鼠胚胎纖維母細胞（MEF）細胞株（用於產生此細胞株的胚胎獲自 129S5 與 C57/BL6 雌性小鼠之雜交）和 CHO-S 細胞中。轉染後 24 小時後，以嘌呤黴素補充培養基並生長至少二週以選擇穩定的細胞株並每 3 至 4 日更換完全培養基。hPD-L1 之表現係藉由流式細胞測量術使用抗人類 PD-L1－PE 共軛性抗體（eBioscience）評估。完全 MEF 培養基由補充有 10% v/v 胎牛血清（Gibco）的 Dulbecco 氏經修改的 Eagle 氏培養基（Gibco）構成。完全 CHO-S 培養基由補充有 8 mM Glutamax（Gibco）的 CD-CHO 培養基（Gibco）構成。將經轉染的 CHO 細胞用於篩選目的（參見實施例 2）。

b)用於小鼠免疫接種的 MEF 細胞之製備：

【1133】 移除細胞培養基並以 1× PBS 洗滌細胞一次。以胰蛋白酶處理細胞 5 分鐘以自組織培養表面解放細胞。收集細胞並藉由添加完全 MEF

培養基來中和胰蛋白酶。接著於 300 g 下離心細胞 10 分鐘並以 25 mL 的 1× PBS 洗滌之。計數細胞並將其以適當的濃度再懸浮在 1× PBS 中。

c)以 PD-L1 免疫接種

【1134】 藉由多種免疫接種攝生法免疫接種經遺傳工程改造的 Kymouse™ HK 品系（其含有產生人類 κ（HK）輕鏈抗體的人類免疫球蛋白基因(Lee 等人，Nature Biotechnology, 32, 6-363, 2014))以用於人類抗 PD-L1 抗體之產生。

【1135】 小鼠是以可溶性重組 hPD-L1（R&D Systems, 156-B7, Fc 嵌合物）使用經修改的皮下免疫接種程序免疫接種（RIMMS；依照 Kilpatrick 等人，“Rapid development of affinity matured monoclonal antibodies using RIMMS”; Hybridoma. 1997 Aug;16(4):381-9 修改，以下稱為 KM031)，或藉由使用可溶性重組 hPD-L1 以初次免疫(prime)-休息-再次免疫攝生法藉由皮下投予免疫接種(以下稱為 KM032)或藉由腹膜內地投予的可溶性重組 hPD-L1 和表現 hPD-L1 的經穩定轉染的 MEF 細胞之組合免疫接種（以下稱為 KM033)。對於三種免疫接種皆使用 Sigma 佐劑系統且間隔休息時間通常介於 2 和 3 週之間。當使用蛋白質作為免疫原時，亦投予 CpG(Hokkaido System Science)。藉由 ELISA 和流式細胞測量術針對專一性抗體之存在分析來自系列或末端血液樣本的血清並使用力價數據（當可能時）以選擇欲用於融合瘤融合的小鼠。亦進行進一步的攝生法，其係按照初次免疫-休息-再次免疫設置使用單獨 MEF-PD-L1 細胞或單獨蛋白質的 KM042 免疫接種，但於確認會與 hPD-L1 結合的六種抗體中、未鑑認出中和性抗體。

d)重組蛋白質之選殖和表現

【1136】 編碼 PD-L1 的 DNA 序列係以合成 DNA 串的形式購買並被選殖至適當的哺乳動物表現載體中以用於在 Expi293 和 CHO 細胞中的暫時表現。序列表顯示該等抗原（在可得時）和用於純化／標記的親和力標籤（以粗體和加底線顯示）的序列，參見 Seq ID No:3 至 6。

e)藉由逆向 PD-L1 ELISA 方案測定血清力價

【1137】 在小鼠血清樣本中的力價係使用逆向 PD-L1 ELISA 方案測定。於 4°C 下使抗小鼠 IgG 捕捉抗體（Southern Biotech）（4 μg/mL，在 PBS 中稀釋，50 μL/孔）被吸附至 96 孔低自發螢光高蛋白質結合盤（Costar）過夜。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌三次來移除過量的 IgG 並於室溫下使用在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）封阻孔 1 小時，之後使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌盤三次。製備小鼠血清之連續十倍稀釋，在試劑稀釋劑（0.1% w/v BSA/PBS）中稀釋樣本。接著將 50 μL/孔的此力價滴定加至 ELISA 盤。為了測定導因於免疫接種的活性水平之改變，將來自免疫接種前的各個動物的血清在試劑稀釋劑中稀釋至 1/100 並以 50 μL/孔加至 ELISA 盤。於培養後，如之前的方式洗滌盤以移除未結合的蛋白質。接著將經生物素化的 hPD-L1-his（廠內產生的蛋白質，SEQ ID No:3，廠內使用磺酸基-NHS-LC-生物素（Thermo）標記），以在試劑稀釋劑中的 100 ng/mL 使用；50 μL/孔）加至盤並於室溫下培養 1 小時。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除未結合的經生物素化的 hPD-L1，而藉由添加在試劑

稀釋劑中稀釋 1/10,000 的鏈黴抗生物素蛋白-HRP（Sigma）來偵測留下的經生物素化的 hPD-L1。在於室溫下培養 1 小時後，如之前描述地洗滌盤並將 50 μL TMB（Sigma）加至盤。藉由添加 50 μL 1M 硫酸（Fluka Analytical）來停止反應。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上測量於 450 nm 的 OD。並未對 KM032 進行力價，因為僅免疫接種一隻小鼠。對於 KM031，僅對終末放血進行力價。

f)藉由流式細胞測量術使用由 CHO-S 表現的 hPD-L1 的血清力價之測定

【1138】 將表現 hPD-L1 的 CHO-S 細胞（懸浮在 FACS 緩衝液（PBS + 1% w/v BSA + 0.1% w/v 疊氮化鈉）中）以每孔 10^5 個細胞之密度分配至 96 孔 V 底盤（Greiner）。製備小鼠血清之力價滴定，在 FACS 緩衝液中稀釋樣本。接著將 25 μL/孔的此力價滴定加至細胞盤。為了測定導因於免疫接種的活性水平之改變，在 FACS 緩衝液中將來自免疫接種前的各個動物的血清稀釋至 1/100 並以 25 μL/孔加至細胞。於 4°C 下培養細胞 1 小時。使用 150 μL PBS 洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後離心並吸出上清液（於 300 ×*g* 下離心 3 分鐘）。為了偵測抗體結合，在 FACS 緩衝液中將 PE 山羊-抗小鼠 IgG（Jackson ImmunoResearch）稀釋 1/500 並將 50 μL 加至細胞。於黑暗中於 4°C 下培養細胞 1 小時，接著使用 150 μL PBS 如上洗滌兩次。為了固定細胞，添加 100 μL 2% v/v 三聚甲醛並於 4°C 下培養細胞 30 分鐘。接著於 300 ×*g* 下離心將細胞沈澱並將盤再懸浮在 100 μL 的 FACS 緩衝液中。藉由流式細胞測量術使用 BD FACS 陣列儀測量 PE 訊號強度（幾何平均值）。僅僅對 KM033 藉由此方法進行力價。

g)鼠類組織分離和製備

【1139】 於最後的再次免疫後，殺死小鼠並從經免疫接種的小鼠切出脾臟，在 1× PBS 中洗滌並放在冰上直到進一步處理。在含有 1× PBS（Invitrogen）和 3%經熱失活的 FBS（Invitrogen）的緩衝液中製備組織。藉由使組織通過 45 μm 濾器（BD Falcon）弄糊來使脾細胞散開並使用 30 mL 3% FBS/PBS 緩衝液潤洗，之後於 4°C 下於 700 g 下離心 10 分鐘。為了移除紅血球，將沈澱的脾細胞再懸浮在 4 mL 紅血球溶胞緩衝液（Sigma）中。於培養 4 分鐘後，藉由添加 3% FBS/1× PBS 緩衝液來終止溶胞反應。使用 45 μm 濾器過濾出細胞團。將留下的脾細胞沈澱以用於進一步程序。對於 KM031 和 KM032，亦移出腋、腹股溝和腸繫膜淋巴結並置於放在冰上的無菌 1× PBS 中直到進一步處理。淋巴結與脾細胞分開處理。如上製備淋巴結細胞，但不經歷紅血球溶胞。將留下的淋巴結細胞沈澱以用於進一步程序。

h)融合瘤融合

【1140】 自 KM031 且亦自 KM032 混合脾臟和淋巴結細胞並使用 MACS®分離系統使其經歷陰性篩選方法。簡言之，當使用淋巴結時，於紅血球溶胞後將該等細胞與來自相對應小鼠的脾細胞混合並測定總細胞數目。將細胞以 10^7 個細胞再懸浮在 100 μL 3% FBS/PBS 緩衝液中，之後添加每 10^7 個總細胞 10 μL 的 Pan B 細胞生物素-抗體混合物（Cat# 130-095-813）和 10 μL 的抗 IgD-生物素抗體（Cat# 130-096-979）並於 4°C 下培養 10 分鐘。添加 2 mL FBS/PBS 緩衝液並於 700 g 下 10 分鐘將細胞轉下。完全吸出上清

液並添加 100 uL 新鮮的緩衝液，然後每 10^7 個細胞添加 30 uL 抗生物素 MicroBeads（Cat# 130-047-302）以及 7 μL 抗小鼠 IgM MicroBeads（Miltenyi Biotec）。在冰箱中培養細胞 15 分鐘。接著將細胞／MicroBeads 混合物加至放置在磁性 MACS 分離器中的預濕潤的 LD 管柱（Miltenyi Biotec）中並以 3% FBS/PBS 緩衝液洗滌。在 3% FBS/PBS 緩衝液中收集流過管柱的未經標記的細胞。

【1141】 使用 MACS®分離系統使 KM033 細胞經歷陽性篩選方法。於紅血球溶胞後，將脾細胞以 10^7 個細胞再懸浮在 80 μL 3% FBS/PBS 緩衝液中，之後添加抗小鼠 IgG1（Cat# 130-047-101）加上抗小鼠 IgG2a+b MicroBeads（Cat# 130-047-201）並於 4°C 下培養 15 分鐘。接著將細胞/MicroBead 混合物加至放置在磁性 MACS 分離器中的預濕潤的 LS 管柱（Miltenyi Biotec）並以 3% FBS/PBS 緩衝液洗滌。在 3% FBS/PBS 緩衝液中於經標記之與管柱結合的流份收集 IgG 陽性細胞。

【1142】 使用 CpG（Hokkaido System Science）處理經富集的 B 細胞過夜（最終濃度 25 μM）並於次日在 BSA 融合緩衝液（0.3 M D-山梨糖醇、0.11 mM 醋酸鈣水合物、0.5 mM 醋酸鎂四水合物和 0.1% BSA（v/w），調整至 pH 7.2）中洗滌一次。將經洗滌的細胞再懸浮在 200 μL BSA 融合緩衝液中並測定細胞計數。以相同的方式處理 SP2/0 細胞，但使用 BSA 融合緩衝液洗滌兩次而非一次。B 細胞以 3:1 的比例與 SP2/0 骨髓瘤細胞融合，其係藉由電融合，使用 BTX ECM 2001 電細胞操作器（Harvard Apparatus）。在回收培養基（Dulbecco 氏修飾的 Eagle 氏培養基（高葡萄糖，無酚紅），其補充有 OPI（Sigma）、1× L-Glutamax（Gibco）、20% FBS（Gibco，已針對融合

瘤作批次測試）和 0.05 mM 2-巯乙醇）中將各個融合放置過夜，然後使其再懸浮在 1 份回收培養基和 9 份半固體培養基（ClonaCell-HY 融合瘤選擇培養基 D，Stemcell Technologie）中並接種至 10 cm 培養皿上。於 12 日後將可視的群落挑至 96 孔盤中並培養另外 2 至 3 日，之後篩選。

實施例 2 -融合瘤上清液篩選

【1143】 於融合瘤殖株之產生後，於循序初步和第二篩選中評估融合瘤上清液並基於抗體與人類 PD-L1 之結合和受體中和活性的標準選擇適當的融合瘤殖株。於所描述的篩選級聯中，測試 9317 個融合瘤殖株且 120 個被鑑認為初步命中。之後，藉由使用第二篩選標準確認 36 個融合瘤殖株（參見材料和方法和表 1 中的細節）。在藉由第二篩選鑑認的殖株中，取決於所欲的選擇標準（參見實施例 3 中的細節），本案之發明人選擇四個殖株作為抗體之通過初審的名單之部分。

材料和方法

a)初步篩選-與由細胞表現的人類 PD-L1 之結合

【1144】 針對所分泌的抗體與在 CHO-S 細胞之表面上表現的 hPD-L1 結合的能力篩選自融合瘤細胞收集的上清液。為了測定 CHO-S hPD-L1 結合，在補充有 10% FBS（Gibco）的 80 μL F12 培養基（Gibco）中以 1×10^4 個/孔將細胞塗盤在黑孔壁、透明底、經組織培養處理過的 384 孔盤（Costar）中並於 37°C、5 % CO_2 下培養過夜。自 384 孔分析盤移除培養基。將在融合瘤維持培養基（HMM）中的 2 μg/mL 的至少 5 μL 的融合瘤上清液或 5 μL

MIH1 或在 HMM 中稀釋的同型 IgG1 對照組抗體（於某些實例中稱為 Cm7，Sigma M9269，以 1 μg/mL 的最終濃度）加至各個孔。HMM 由補充有 1× Glutamax（Gibco）、20% v/v FBS（Gibco）、0.05 mM β-巯乙醇、1× HT 補充物（Gibco）、和 1×青黴素／鏈黴素（Gibco）的 Advanced DMEM（Gibco）構成。將 45 μL 含有 500 ng/mL IRDye 800CW 抗小鼠 Ab（LICOR）和 0.2 μM DRAQ5（Biostatus）的 FACS 緩衝液加至各個孔。未將 DRAQ5 加至背景孔。於 4°C 下將盤培養 1 小時。吸出上清液並添加 25 μL 4% v/v 三聚甲醛並於室溫下培養盤 15 分鐘。使用 100 μL PBS 洗滌盤兩次並接著完全移除洗滌緩衝液。藉由使用 Odyssey 紅外線成像系統（LI-COR®）掃描盤來讀取螢光強度。根據 LI-COR®推薦的演算法針對細胞數目（700 nm 頻道）標準化抗小鼠結合（800 nm 頻道）。如以下詳述地計算百分比功效（方程式 1）。使用參考抗體於 0.2 μg/mL 的最終分析濃度界定總結合。使用小鼠 IgG1 同型對照組（Sigma）以 0.2 μg/mL 的最終分析濃度界定非專一性結合。用於命中選擇之標準是基於所掃描的盤之分析訊號和目視檢查。

方程式 1：來自初步篩選（LI-COR）和 HTRF 的百分比功效之計算

【1145】 使用 800% Resp 值（LI-COR）或 665/620 nm 比率（參見方程式 2）（HTRF）

$$\text{百分比功效} = \frac{(\text{樣本孔-非專一性結合}) \times 100}{(\text{總結合-非專一性結合})}$$

【1146】 非專一性結合=來自含有同型對照組小鼠 IgG1 的孔的值

【1147】 總結合=來自含有參考抗體的孔的值

b)初步篩選：與重組人類 PD-L1 之結合

【1148】 在針對與 CHO-S 表現的 PD-L1 結合進行篩選的同時，針對所分泌的抗體與以重組蛋白質形式表現的 hPD-L1（廠內產生的）結合之能力篩選自融合瘤孔收集的上清液。所分泌的抗體與重組 PD-L1 之結合係藉由 HTRF®（均相時間解析螢光，Cisbio）分析形式使用經生物素化的 hPD-L1 鑑認。將 10 μL 融合瘤上清液轉移至白色 384 孔低體積非結合性表面聚苯乙烯盤（Greiner）。於室溫下以稀釋至 3.3 nM 操作濃度的 10 μL 融合瘤上清液或 10 μL 參考抗體預培養 5 μL 在 HTRF 分析緩衝液（PBS（Sigma）+ 0.53 M KF（Sigma）+ 0.1% w/v BSA（Sigma））中稀釋的 230 nM 經生物素化的 hPD-L1 his1 小時。對於陰性對照組孔，添加 10 μL HMM。將鏈黴抗生物素蛋白 D2（Cisbio）、和使用銪穴狀化合物（Cisbio）標記的山羊抗小鼠 IgG（Southern Biotech）兩者在 HTRF 分析緩衝液中稀釋 1/100，並將 5 μL 的此混合物加至所有孔。將盤放在黑暗中培養 2 小時，之後使用 EnVision 讀盤機（Perkin Elmer）於 620 nm 和 665 nm 發射波長下讀取時間解析螢光。更多 HTRF®分析技術之細節可在 Mathis (1995) Clinical Chemistry 41(9), 1391-1397 中找到。

【1149】 藉由分別根據方程式 2 和方程式 1 對各個樣本計算 665/620 比率和百分比功效分析數據。

方程式 2：665/620 比率之計算

665/620 比率= (樣本 665/620 nm 值) × 10000

【1150】 一般而言，命中選擇之標準是以大於或等於百分之 10 功效為基礎。於一些實例中，命中選擇是以大於或等於百分之 20 功效為基礎。

【1151】 往第二篩選的進展是以來自重組 PD-L1 結合命中和與在 CHO 細胞上表現的人類 PD-L1 結合之數據的組合為基礎。

c)第二篩選：與細胞表現的重組人類 PD-L1 或天然表現的 hPD-L1 之結合和結合親和力

【1152】 為了測定使用初步篩選選擇標準選擇的孔是否具有本案之發明人所設定的所需的特徵，進行一些分析。培養於初步篩選中被選為命中的融合瘤殖株 3 日並測試自合瘤細胞收集的上清液以評估所分泌的抗體是否在一些例子中與 CHO-S 表現的 hPD-L1 結合、或在一些例子中與 ES2 細胞結合。此外，亦評估中和重組 hPD-1 Fc、與 CHO-S hPD-L1 或 ES2 細胞結合的能力。亦藉由 SPR 測試抗體與人類 PD-L1 之結合。

d)與細胞表現的 hPD-L1 結合及中和及 hPD-L1 與 PD-1 之結合

【1153】 針對與表現 hPD-L1 的 CHO-S 細胞或 ES2 細胞結合之能力測試融合瘤上清液之結合。在 FACS 緩衝液中稀釋表現 hPD-L1 的 CHO-S 細胞（廠內產生的）、或天然表現 hPD-L1 的 ES2 細胞（ATCC CRL-1978）和並將其以每孔 0.5 至 1×10^5 個細胞的密度分配至 96 孔 V 底盤（Greiner）。使用 150 μL PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。

【1154】 將50 μL融合瘤上清液或經純化的融合瘤物質加至經洗滌的細胞，並將500 ng/mL人類PD-1 Fc（廠內的，Seq ID No:6）加至細胞。將參考抗體以2 μg/mL加至培養基。當使用經純化的物質時，在加至細胞前從600 nM的最高濃度製備力價滴定。當使用上清液時，將淨上清液、和三個連續二倍稀釋加至細胞。於4°C下培養細胞30分鐘。使用150 μL FACS緩衝液洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後於300 g下離心3分鐘並吸出上清液。

【1155】 為了偵測抗體與受體結合，將在FACS緩衝液中稀釋1/500的50 μL山羊抗人類IgG-PE（Jackson ImmunoResearch）和APC抗小鼠IgG（Jackson ImmunoResearch）加至細胞。於4°C下於黑暗中培養細胞30分鐘。如上洗滌細胞兩次並再懸浮在FACS緩衝液中以用於分析。藉由流式細胞測量術使用BD FACS陣列儀測量PE和APC訊號強度（幾何平均值）。數據不經進一步計算就以幾何平均值作圖。

e)藉由表面電漿子共振的親和力之測定

【1156】 在ProteOn XPR36（BioRaD）陣列SPR機上進行無標記表面電漿子共振（SPR）分析。在GLC生物感應晶片上使用來自GE Healthcare的抗小鼠IgG之胺偶合創造抗小鼠IgG捕捉表面。測試抗體在此表面上被捕捉且使用人類PD-L1（廠內）作為分析物（於256 nM、64 nM、16 nM、4 nM和1 nM）。於25°C下使用HBS-EP（Teknova H8022）進行此分析。使用單獨緩衝液以參照結合感測圖（sensorgram）。使用ProteOn XPR36分析軟體所固有的1:1模式分析數據。於一些實例中，使用融合瘤上清液作為抗體之來源；於其他實例中，於分析前從融合瘤上清液純化抗體（參見下文）。於

一些實例中，使用蛋白質 A/G 捕捉表面。此係在 GLM 生物感應晶片上使用來自 Biorbyt 的蛋白質 A/G 之胺偶合創造。

f)從融合瘤上清液純化抗體

【1157】 首先以水洗滌在重力流動管柱中的蛋白質 G 樹脂，然後以 50 mM 氫氧化鈉或 IgG 溶析液（Pierce）洗滌並接著使用組織培養級 PBS 平衡。將含有 10% v/v 10×組織培養級 PBS 的澄清融合瘤上清液加至經平衡的蛋白質 G 管柱數次。使用組織培養級 PBS 洗滌樹脂以移除未結合的物質。接著使用 IgG 溶析液（Pierce）溶析抗體並接著使用 pH 8.0、100 mM 的最終 TRIS 中和所溶析的流份。接著藉由在 10 kDa 截留離心過濾單元中離心來將所溶析的流份濃縮至<1.5 mL。接著添加組織培養級 PBS 並將樣本再次濃縮物至<1.5 mL。於 OD_{280} 使用超微量分光光度計（Nanodrop）對於 IgG 所固有的莫耳消光係數定量蛋白質濃度。最後，在 SDS-PAGE 上分析樣本以評估純度。

表 1 -融合瘤殖株篩選之總結

實驗 ID	所篩選的融合瘤之數目	所精選的初步命中之數目	所確認的第二命中之數目	先導候選物 mAb 之數目
KM031	1872	41	4	0
KM032	115	14	6	1
KM033	7330	66	26	1

實施例 3 -抗體初審選擇標準

【1158】 使用與天然在 ES2 細胞上表現的 hPD-L1 之結合、以及重組人類 PD-1 與 ES2 細胞結合之中和作為第二篩選命中選擇之標準。欲進展至純化和進一步定性的命中是由對於人類 PD-L1 的高親和力與中和能力之組合決定。

【1159】 於通過初審的抗體之選擇和定性後，使用 RT-PCR 使用正向和逆向引子之混合物回收其完全人類可變域。將抗體之形式改變成人類 IgG1 主鏈並使用暫時表現系統在 CHO-S 細胞中表現。

材料和方法

a)從融合瘤細胞的 RNA 分離

【1160】 使用 TRIzol™試劑（Invitrogen）從融合瘤細胞萃取總 RNA。經分離的 RNA 之量和質以分光光度測量分析。

b)藉由 RT-PCR 的抗體可變域回收

【1161】 使用所選擇的殖株製備總 RNA，將其用於 RT-PCR 反應中以回收重鏈和輕鏈 V 區。將鼠類 IgG 專一性逆向引子和人類 Ig 前導序列專一性正向引子組用於重鏈。將鼠類 κ 恆定區專一性逆向引子和人類 κ-前導序列專一性正向引子組用於 κ 輕鏈。藉由瓊脂糖凝膠電泳分離 RT-PCR 產物，使用經凝膠純化的具有預期大小的 DNA 並進行正向和逆向定序。供選擇地，將 RT-PCR 產物次選殖至選殖載體中並將個別群落的 DNA 送去定序。

實施例 4 -最終先導組之選擇

【1162】 藉由 SPR 分析重組地表現的抗體以確認與食蟹獼猴 PD-L1、以及人類 PD-L1 之結合。亦於樹突細胞-T 細胞混合淋巴球反應（MLR）中針對增強 IFNγ 生產的能力測試抗體（圖 1）。選擇於 MLR 中具有一致的免疫刺激性功效且與人類和食蟹獼猴 PD-L1 兩者皆結合的抗體作為最終先導組－這些被命名為殖株 84G09 和殖株 1D05。圖 1 中的數據是來自單一的實驗。進行另外五個實驗且其顯示類似的結果（84G09 在 5 個實驗中的 3 個顯示活性、1D05 在 4 個實驗中的 3 個顯示活性、1A01 在 3 個實驗中的 1 個顯示活性且 8B09 在 3 個實驗中的 0 個顯示活性）。一個另外的實驗失敗（包括陽性對照組）。

材料和方法

a)用於具有人類恆定區的抗體之分析的表面電漿子共振

【1163】 在 ProteOn XPR36（BioRaD）陣列 SPR 機上進行無標記表面電漿子共振(SPR)分析。在 GLC 生物感應晶片上使用抗人類 Fc 抗體(Jackson Labs 09-005-008、109-006-008 和 309-006-008）之組合藉由胺偶合創造抗人類 IgG 捕捉表面。在此表面捕捉測試抗體並使用人類 PD-L1-his 和食蟹獼猴 PD-L1-FLAG（廠內，SEQ ID No:5）作為分析物（於 128 nM、32 nM、8 nM、2 nM、0.5 nM 和 0 nM）。使用 ProteOn XPR36 分析軟體所固有的 1:1 模式分析數據。

b)樹突細胞－ T 細胞 MLR（混合淋巴球反應）

【1164】 從單核球前驅細胞產生樹突細胞。自周邊血液單核細胞（PBMC）分離單核球前驅細胞，其係使用 Ficoll-Paque plus（GE Healthcare）密度梯度離心從白血球移除系統槽（NHSBT）分離。從 PBMC 使用陰性篩選磁性分離珠粒(Miltenyi Biotec)分離單核球。將單核球以 5×10^4 個/孔和 1×10^4 個/孔塗盤在 96 孔平底 TC 盤中並使用 100 ng/mL 的細胞介素 GM-CSF 和 IL-4（皆為 Peprotech）在培養基（Advanced RPMI（Gibco），補充有 10% v/v FBS 和 2 nM 麩醯胺酸（培養基）中培養 7 日。

【1165】 於 7 日後，自同種異體 PBMC 使用陰性篩選磁性分離珠粒（Miltenyi）純化 T 細胞。於純化後，藉由離心及吸出來移除分離緩衝液。將細胞以 1×10^6 個細胞/mL 再懸浮在培養基中，並將 100 μL 的 T 細胞加至所有的孔，除了僅僅 DC 的孔外。將另外 100 μL 的培養基加至僅僅 DC 和僅僅 T 細胞的孔。在培養基中製備抗體之連續三倍稀釋（最終最高濃度 60 nM）。將 10 μL 的各個稀釋加至細胞。

【1166】 於 37°C 下培養細胞五日。於此期間後，藉由 Duoset ELISA（R&D Systems）根據製造商之說明測量 IFN-γ。

實施例 5 -先導抗體的深入定性

【1167】 對先導抗體 84G09 和 1D05 進行深入的定性，包括於 37°C 下的 SPR、中和分析中的抗體之完全力價滴定、和與 PD-L1 但非 PD-L2 結合之確認。亦使用人類 IgG4（PE）恆定區（Seq ID No:199）表現抗體以用於藉由混合淋巴球反應的分析。先導抗體於 37°C 下保留次奈體積莫耳濃度

（nanomolar）的親和力，並顯示有效的 PD-L1 與 PD-1 和 CD80 兩者結合之中和。抗體不與 PD-L2 交叉反應，結合在樹突細胞上天然表現的 PD-L1、且在 MLR 中為 IFN γ 生產之有效的刺激劑。

a)人類 PD-L1/PD-1 中和分析（ELISA）

【1168】 於 4°C 下使稀釋至 1 μg/mL 的 PD-1 Fc（廠內的，Seq ID No:6）被吸附至 96 孔低自發螢光高蛋白質結合盤（Costar）過夜。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質並於室溫下使用在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）封阻孔 1 小時，之後如之前描述地洗滌盤。將 30 μL 抗體之力價滴定（1/3 稀釋）加至 96 孔非結合盤，在 ELISA 分析緩衝液（PBS + 0.1% BSA）中稀釋。將 30 μL 經生物素化的 PD-L1 his（廠內，Seq ID No:3）以 50 nM 的操作濃度（25 nM 最終分析濃度[FAC]）加至盤，除了對照組孔（於其中添加 30 μL ELISA 分析緩衝液）外。培養盤 30 分鐘，之後將 50 μL 轉移至經塗覆的盤。於室溫下培養經塗覆的盤 1 小時。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質。使用在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪（Perkin Elmer）來偵測 PD-L1 結合。使用 TBS（Tris 緩衝食鹽水）-Tween（0.1% v/v）洗滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 加強溶液（Perkin Elmer）加至盤。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。使用方程式 3 計算專一性結合之百分比。使用 GraphPad Prism 軟體藉由曲線擬合使用四參數邏輯方程式（方程式 4）測定 IC_{50} 值。結果於圖 2 顯示並於表 2 總結。

方程式 3：受體結合之百分比（ELISA）

【1169】 基於於 615 nm 的螢光

$$專一性結合之\% = \frac{樣本值\text{-}非專一性結合}{總結合\text{-}非專一性結合} \times 100$$

【1170】 總結合=經生物素化的 PD-L1（無抗體）

【1171】 非專一性結合=未經生物素化的 PD-L1

方程式 4：四參數邏輯計算

Y=底值+ (頂值-底值) / (1 + 10^((LogIC_{50}-X)*希爾斜率（Hillslope）))

【1172】 X=濃度之對數。

【1173】 Y=專一性結合（方程式 3）

【1174】 頂值和底值=平線區，單位與 Y（專一性結合）相同

【1175】 Log IC_{50}與 X 單位相同。Y 從底值開始走到頂值，成 S 字形。專一性結合隨著 X 增加而減少。

c) CHO 人類 PD-L1/PD-1 或 CD80 中和分析（流式細胞測量術）

【1176】 在 FACS 緩衝液中稀釋未經轉染(稱之為 WT)或使用 hPD-L1 轉染的 CHO-S 細胞並將其在 50 μL 中以每孔 1×10^5 個細胞之密度分配至 96 孔 V 底盤（Greiner）。以在 FACS 緩衝液中的從 1 μM 最終分析濃度（FAC）開始的 1/2 稀釋系列的力價滴定製備經生物素化人類 PD-1-Fc(廠內表現的，Seq ID No:6）或 CD80-Fc（R&D Systems）。在 FACS 緩衝液中從 300 nM 操作

濃度（150 nM FAC）開始以 1/3 稀釋系列製備抗體力價滴定。在 FACS 緩衝液中將經生物素化的 PD-1 或 CD80 稀釋至 60 nM 操作濃度（30 nM FAC）。於 300 x*g* 下離心盤 3 分鐘至上清液被吸出。將 25 μL 配體和 25 μL 抗體溶液（或 50 μL 的配體力價滴定）加至細胞和於 4°C 下培養 1 小時。使用 150 μL 的 PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。藉由添加在 FACS 緩衝液中稀釋 1/500 的 50 μL 的鏈黴抗生物素蛋白-AlexaFluor 647（Jackson ImmunoResearch）來偵測結合的 CD80 或 PD-1 之存在。於 4°C 下於黑暗中培養細胞 30 分鐘。如以上描述地洗滌細胞。為了固定細胞，添加 100 μL 2% v/v 三聚甲醛並於 4°C 下培養細胞 30 分鐘，藉由於 300 x*g* 下離心以將細胞沈澱並將盤再懸浮在 100 μL FACS 緩衝液中。藉由流式細胞測量術使用 BD FACS 陣列儀測量 AlexaFluor 647 訊號強度（幾何平均值）。結果在圖 3 和 4 中顯示和在表 2 中總結。

方程式 5：受體結合之百分比（流式細胞測量術）

【1177】 基於幾何平均值螢光

$$\text{專一性結合之\%} = \frac{\text{樣本值-非專一性結合}}{\text{總結合-非專一性結合}} \times 100$$

【1178】 總結合=經生物素化的 PD-1 或僅 CD80（無抗體）

【1179】 非專一性結合=無配體鏈黴抗生物素蛋白僅 AlexaFluor 64

表 2：先導抗體結合和 PD-L1 與 PD-1 或 CD80 結合的中和之總結

			受體中和（n=3 之平均）		
殖株 ID	人類 PD-L1（nM，於 37°C 下）	食蟹獼猴 PD-L1（nM，於 37°C 下）	PD-L1/PD-1 中和（FACS）IC_{50}（nM）	PD-L1/CD80 中和（FACS）IC_{50}（nM）	PD-L1/PD-1 中和（ELISA）IC_{50}（nM）
1D05	0.42 K_{on} =1.85 μM K_{off} =0.779 mM	0.43 K_{on} = 1.89 μM K_{off} = 0.813 mM	2.21	1.18	5.21
84G09	0.43 K_{on} = 2.43 μM Koff = 1.05 mM	0.52 K_{on} =2.61 μM K_{off} = 1.35 mM	1.82	1.60	7.90
基準	0.25	4.79	1.85	1.42	14.1

d) PD-L1/PD-L2 結合

【1180】 將 PD-L1-Fc（R&D Systems）和 PD-L2-Fc（R&D Systems）稀釋至 2 μg/mL 並於 4°C 下分開地吸附至 96 孔高蛋白質結合盤（Greiner）過夜，50 μL/孔。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質並使用 250 μL/孔 Pierce 蛋白質自由封阻緩衝液（Thermo, 37572）封阻孔 1 小時，之後如之前描述地洗滌盤。在封阻緩衝液中稀釋經生物素化的抗 PD-L1

抗體（廠內）或抗 PD-L2 對照組抗體（R&D Systems）和從 10 μg/mL 開始進行三倍連續稀釋。將 100 μL 的各個抗體稀釋物以二重複加至盤並於室溫下培養 1 小時，之後如上所述地洗滌。使用在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪（Perkin Elmer）偵測抗體結合。使用 TBS（Tris 緩衝食鹽水）-Tween（0.1% v/v）洗滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 增強溶液（Perkin Elmer）加至盤。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。結果在圖 5 中顯示。

e) SPR 分析

【1181】 除了於 37°C 下進行分析外，按照實施例 4 進行無標記表面電漿子共振（SPR）分析。此外，由於在 37°C 下進行分析之人為因素，發現結合感測圖之最佳參照性是使用得自陰性對照組抗體的感測圖（使用與人類 PD-L1 相同的濃度）。結果在表 2 中顯示。

f)混合淋巴球反應

【1182】 於分析日前解凍經擴增 $CD4^+$ T 細胞並於 37°C、5% CO_2 下使其在 AIM V©培養基（Gibco）中休息過夜。在 AIM 培養基中以 4×最終濃度製備抗人類 PD-L1 mAb 之連續稀釋。將 50 μL 的經稀釋 mAb 加至 96 孔 U 底盤。將在 50 μL AIM 培養基中的 1×10^4 個未成熟的樹突細胞（iDC）和在 100 μL AIM 培養基中的 1×10^5 個經擴增 $CD4^+$ T 細胞（使用 Life Technologies 之 Dynabeads 人類 T-活化子 CD3/CD28（Invitrogen/Applied Biosystems；Cat No: 11131D）根據製造商之說明擴增）加至在各個孔中的抗體稀釋物。對照組

孔包括：單獨 $CD4^+$ T 細胞、單獨 iDC、$CD4^+$ T 細胞和 iDC 加上或不加上 IgG 同型對照組抗體，在 200 μL AIM 培養基中。在加濕的培養器（37°C，在 5% CO_2 中）中培養反應盤 5 日。於分析最後，轉下盤（528 x*g*3 分鐘）並藉由和緩的抽吸自孔收集 100 μL 的上清液。使用人類 IFN γ Quantikine ELISA 套組（R&D Systems）根據製造商之說明分析上清液。結果在圖 6 中顯示。

g) 1D05 和 84G09 之基因節段使用之定序和定性

【1183】 抗體由 Source Bioscience 定序，且將 V 基因與生殖系序列比較。

表 3 – 先導抗體之 V 區使用

抗體殖株 ID	V 基因	D 基因	J 基因	CDR H3 長度（aa）	非生殖系 CDRH3（aa）	V 基因	J 基因	CDR L3 長度（aa）	非生殖系 CDRL3（aa）
1D05	IGHV3-9*01	IGHD3-10*01	IGHJ5 *02	16	6	IGKV1D-39*01	IGKJ5*1	9	0
84G09	IGHV3-9*01	IGHD3-10*01	IGHJ5 *02	15	4	IGKV1D-39*01	IGKJ5*1	9	1

h)先導抗體與天然表現的 PD-L1 之結合

【1184】 使用 AlexaFluor647 標記 84G09 和 1D05 並將其用於染色衍生自單核球前驅細胞的樹突細胞。此顯示先導抗體結合在人類樹突細胞上天然表現的 PD-L1。數據在圖 7 中顯示。

材料和方法

【1185】 將 PBMC 懸浮在無添加物的 RPMI 1640 培養基中並於 37°C 下允許其黏附至組織培養培養瓶二小時。移除非黏附細胞並使用 PBS 洗滌培養瓶三次。移除 PBS 並以含有 100 ng/mL GM-CSF 和 IL-4（皆 Peprotech）的 RPMI 10% hiFBS（Gibco）取代。於 37°C 下培養細胞 7 日，並接著使用細胞刮刀從培養瓶移出細胞。

【1186】 將細胞再懸浮在 FACS 緩衝液（PBS 1% w/v BSA 0.1% w/v 疊氮化鈉）中並以 10^5 個細胞/孔塗盤，並使用 Trustain FcX（Biolegend）培養 10 min 以預防抗體與 Fcγ R 結合。以 5 μg/mL 的最終濃度添加經 AlexaFluor647 標記的抗體並於 4°C 下培養 1 小時。接著在 FACS 緩衝液中洗滌細胞三次並在 4%三聚甲醛（Affymetrix）中固定 20 min。於固定後，如之前地洗滌細胞三次並將細胞再懸浮在 FACS 緩衝液中以用於藉由流式細胞測量術分析。使用 MACSQuant 流式細胞儀（Miltenyi Biotec）獲得數據並以 FlowJo v10 分析。

實施例 6 -抗原製備、免疫接種程序、和抗原專一性 B 細胞分選及 V 區回收

【1187】 使用之前描述的 KyMouse™系統產生另外的抗人類 PD-L1 單株抗體。使用可溶性重組人類和小鼠 PD-L1 或在小鼠胚胎纖維母細胞

（MEF）細胞上展示的表面表現的人類和小鼠 PD-L1 免疫接種經遺傳工程改造的 HK 小鼠。藉由逆向 ELISA 進行血清力價並選擇具有最高力價的小鼠以用於處理。於各個攝生法之最後，移出脾臟和淋巴結。將組織製備成單細胞懸浮液並染色以用於藉由 FACS 分選抗原專一性 B 細胞。

材料和方法

a)小鼠之免疫接種

【1188】 使用可溶性重組人類 PD-L1 或人類和小鼠 PD-L1 蛋白質(廠內）之組合按照在實施例 1 中針對 KM032 描述的日程免疫接種小鼠（以下以 KM121 描述）。亦使用人類 PD-L1 蛋白質、和表現人類或小鼠 PD-L1 的 MEF 細胞按照在實施例 1 中針對 KM033 描述的日程免疫接種小鼠（以下以 KM122 描述）。表現小鼠 PD-L1 的 MEF 細胞依照實施例 1 產生，但以小鼠 PD-L1 序列取代人類 PD-L1 序列、且以抗小鼠 PD-L1 偵測抗體（eBioscience）取代抗人類 PD-L1 偵測抗體。

b)藉由逆向 PD-L1 ELISA 方案測定血清力價

【1189】 使用逆向 PD-L1 ELISA 方案按照實施例 1 加上以下改變來測定小鼠血清樣本中的力價。廠內產生的 hPD-L1-his 於廠內使用 Lightning Link 套組（Innova Biosciences）標記，並以在試劑稀釋劑中的 1 μg/mL；50 μL/孔使用）。藉由添加在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的鏈黴抗生物素蛋白-銪（Perkin Elmer）來偵測結合的 hPD-L1。於在室溫下於黑暗中培養 1 小時後，使用 TBS（Tris 緩衝食鹽水）-Tween（0.1% v/v）洗

滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 增強溶液（Perkin Elmer）加至盤。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。螢光數據以銪計數作圖。

c)抗原專一性 B 細胞之分選和 V 區之回收

【1190】 所使用的方法為實質上如在 PCT 申請案 WO2015/040401(其以引用的方式併入本文中）之實施例 1 中描述者。簡言之，自 KM121 和 KM122 免疫接種攝生法分離的脾細胞和淋巴結細胞係使用含有標記的抗體混合物染色以用於目標細胞（CD19）之選擇，而不想要的細胞從最終經分選族群（IgM、IgD、7AAD）中排除。使用人類 PD-L1（Seq ID No:1）和小鼠 PD-L1（Seq ID No:325，廠內分別以 AlexaFluor647 和 AlexaFluor488 使用 Lightning Link 套組標記)進一步標記 $CD19^+$ B 細胞以偵測產生專一性抗體的 B 細胞－選擇結合人類 PD-L1、或人類 PD-L1 和小鼠 PD-L1 兩者的細胞。藉由 FACS 將這些細胞單細胞分選至溶胞緩衝液中。使用 RT-PCR 和另外二回合的 PCR 回收 V 區序列，然後將其橋接至小鼠 IgG1 恆定區並在 HEK293 細胞中表現。針對 PD-L1 結合性抗體之存在篩選來自 HEK293 細胞的上清液。此方法以下稱為 BCT。

實施例 7 －上清液篩選

【1191】 藉由 HTRF 篩選 BCT 上清液，並針對與由細胞表現的重組 hPD-L1 之結合和 PD-1 結合之中和、及針對藉由 SPR 的與人類、食蟹獼猴和小鼠 PD-L1 重組蛋白質結合之親和力進一步篩選所選的初步命中，如在

此實例中描述的。取對於人類 PD-L1 且在一些例子中亦對於食蟹獼猴 PD-L1 具有 1nM 或更佳的親和力的 KM121 抗體往下一步作進一步定性。對於 KM122 而言，取具有中和 PD-1 與由細胞表現的 PD-L1 之結合的能力、以及以高親和力（<1 nM）與人類 PD-L1 和食蟹獼猴 PD-L1 兩者結合的抗體往下一步。抗體不與小鼠 PD-L1 結合。

a)初步篩選-與重組人類 PD-L1 結合（BCT 上清液）

【1192】 針對所分泌的抗體與以重組蛋白質的形式表現的 hPD-L1（廠內產生的）結合的能力篩選從 BCT 表現收集的上清液。藉由 HTRF®（均相時間解析螢光，Cisbio）分析形式使用經 FluoProbes®647H（Innova Biosciences）標記的 PD-L1（對於使用 FluoProbes®647H 標記的人類 PD-L1 和小鼠 PD-L1，在本文中分別稱為 647 hPD-L1 或 647 mPD-L1）鑑認所分泌的抗體與重組人類和小鼠 PD-L1 之結合。將 5 μL BCT 上清液轉移至白色 384 孔低體積非結合表面聚苯乙烯盤（Greiner）。將 5 μL 在 HTRF 分析緩衝液中稀釋的 25 nM 647 hPD-L1 或 647 mPD-L1 加至所有孔。在 BCT 培養基（Gibco #A14351-01）中將參考抗體稀釋至 40 nM 並將 5 μL 加至盤。對於陰性對照組孔，添加 5 μL 在 BCT 培養基中稀釋至 40 nM 的小鼠 IgG1（Sigma M9269，於某些實施例中稱為 CM7）。藉由添加 10 μL 在 HTRF 分析緩衝液中稀釋 1/2000 的直接以銪穴狀化合物（Cisbio）標記的山羊抗小鼠 IgG（Southern Biotech）來偵測所分泌的抗體與 PD-L1 之結合。放置盤以於黑暗中培養 2 小時，之後使用 EnVision 讀盤機（Perkin Elmer）於 620 nm 和 665 nm 發射波長下讀取時間解析螢光。

【1193】 藉由對各個樣本分別根據方程式 2 和方程式 1 計算 665/620 比率和百分比功效來分析數據。

【1194】 對於 KM121，基於大於或等於百分之 30 功效來選擇初步命中，而對於 KM122，基於大於或等於百分之 40 功效來選擇初步命中。

【1195】 往第二篩選的進展係基於來自重組 PD-L1 結合的數據。

b)第二篩選-與細胞表現的 hPD-L1 之結合和 hPD-L1 與 PD-1 結合之中和（BCT 上清液）

【1196】 針對與表現 hPD-L1 的 CHO-S 細胞結合的能力測試 BCT 上清液之結合。在 FACS 緩衝液（PBS 1% BSA 0.1%疊氮化鈉）中稀釋表現 hPD-L1 的 CHO-S 細胞（廠內產生的）並將其以每孔 0.5-1×10^5 個細胞之密度分配至 96 孔 V 底盤（Greiner）。使用 150 μL PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。

【1197】 將 25 μL 在 BCT 培養基中稀釋至 300 nM 的 BCT 淨上清液、參考抗體或對照組抗體加至經洗滌的細胞。添加 25 μL 的 30 nM 經生物素化人類 PD-1（廠內）並於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。添加 150 μL FACS 緩衝液並如以上描述地洗滌細胞。為了偵測經生物素化的 PD-1 和抗 PD-L1 抗體之結合，在 FACS 緩衝液中將鏈黴抗生物素蛋白-647（Jackson ImmunoResearch）和抗小鼠 PE（Jackson ImmunoResearch）各自稀釋 1/500 並將 50 μL 的此混合物加至細胞。於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。使用 150 μL FACS 緩衝液洗滌細胞兩次，於各個洗滌步驟後於 300 g 下離心 3 分鐘並吸出上清液。藉由添加 50 μL 4%三聚甲醛過夜來固定細胞。如上洗滌細胞一次並將細胞再懸浮在

FACS 緩衝液中以用於分析。藉由流式細胞測量術使用 BD FACS 陣列儀測量 PE 和 APC 訊號強度（幾何平均值）。數據不經進一步計算就以幾何平均值作圖。

【1198】 對於 KM121，基於以高親和力（< 1nM）與人類 PD-L1 結合選擇第二命中。對於 KM122，基於以可比較的高親和力（< 1nM）結合人類和食蟹獼猴 PD-L1 以及中和 PD-1 與由細胞表現的 PD-L1 之結合的能力選擇第二命中。結果在表 4 中總結。

表 4 – BCT 殖株篩選之總結

實驗 ID	所篩選的 BCT 上清液之數目	所精選的初步命中之數目	所確認的第二命中之數目
KM121	984	162	7*
KM122	1312	263	45**

*此等第二命中的三個不包括在初步篩選中且僅藉由 SPR 和中和篩選

**一個命中係藉由初步篩選鑑認但材料不足以用於第二篩選。於再表現後，顯示殖株以< 1nM 的親和力結合人類和食蟹獼猴 PD-L1 並進行下一步

c)藉由表面電漿子共振的結合之分析

【1199】 在 ProteOn XPR36 陣列系統上進行 SPR 分析。藉由一級胺偶合將抗小鼠 IgG（GE Healthcare BR-1008-38）固定在 GLM 晶片上。抗體從 BCT 上清液直接被捕捉。使用人類、小鼠和食蟹獼猴 PD-L1 作為分析物並

以單一濃度通過所捕捉的抗體上。結合感測圖以 0 nM（即單獨緩衝液）注射雙重參照，且使用 ProteOn 分析軟體所固有的 1:1 模式分析數據。於 25°C 下並使用 HBS-EP 作為運行緩衝液進行分析。

實施例 8－所選抗體之定性

【1200】 使用人類 IgG1 恆定區再表現所選命中並將其送至 Source Bioscience 定序。在表 5 中列舉 V 區使用。接著於 ELISA 中分析命中以測定其中和 PD-L1/PD-1 交互作用、和 PD-L1/CD80 交互作用之能力。所有的七個 KM121 命中皆中和 PD-L1/CD80 交互作用；然而，四個抗體不中和 PD-L1/PD-1。五個 KM122 命中中的四個中和 PD-L1/PD-1 交互作用和 PD-L1/CD80 交互作用兩者。結果在圖 8 和 9 中顯示。對於顯示會中和 PD-1 和 CD80 兩者與 PD-L1 的交互作用的抗體，進一步針對其於自體單核球-T 細胞共培養分析中增加 IFNγ 之能力作篩選。

材料和方法

a) PD-L1/PD-1 和 PD-L1/CD80 中和 ELISA

【1201】 於 4° C 下使被稀釋至 2.5 μg/mL 的 CD80（R&D Systems）或 PD-1（廠內）被吸附至 96 孔低自發螢光高蛋白質結合盤（Costar）過夜。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質並於室溫下使用在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）封阻孔 1 小時，之後使用 PBS-Tween 如上洗滌盤。將 60 μL 在 ELISA 分析緩衝液（PBS + 0.1% BSA）中稀釋的抗體之力價滴定（三倍連續稀釋）加至 96 孔非結合盤。將 60 μL

於 16 nM 操作濃度（8 nM FAC）的經生物素標記的 PD-L1 加至盤，除了對照組孔外（於其中添加 60 μL ELISA 分析緩衝液）。培養盤 30 分鐘，之後將 50 μL 轉移至經塗覆的盤。於室溫下培養經塗覆的盤 1 小時。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質。使用在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪（Perkin Elmer）來偵測 PD-L1 結合。使用 TBS（Tris 緩衝食鹽水）-Tween（0.1% v/v）洗滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 增強溶液(Perkin Elmer)加至盤。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。如於方程式 3 中界定地計算百分比專一性結合。使用 GraphPad Prism 軟體藉由曲線擬合使用四參數邏輯方程式(方程式 4)測定 IC_{50} 值。結果在以下表 4a 中顯示。KM121 抗體之值是三個獨立的實驗之平均。KM122 之值來自單一個實驗。ND 指出未測定 IC_{50} 值，因為無法產生完整曲線。

表 4a：PD-L1 與 PD-1 和 CD80 的交互作用之中和的 IC_{50} 值

攝生法	抗體殖株 ID	PD-1/PD-L1 IC_{50}（nM）	CD80/PD-L1 IC_{50}（nM）
KM121	411B08	2.22	1.60
KM121	411C04	2.45	1.93
KM121	411D07	ND	9.06
KM121	385F01	2.25	1.76
KM121	386H03	ND	0.74
KM121	389A03	ND	13.18
KM122	416E01	1.72	0.98
KM122	413G05	2.02	1.10
KM122	414B06	1.84	1.00
KM122	413F09	ND	ND
KM122	413D08	1.20	0.67

【1202】 於 25 和 37°C 下藉由 SPR 分析在單核球-T 細胞共培養分析（參見實施例 9）中有活性的所選先導抗體。先導抗體即使於 37°C 下仍保留次奈體積莫耳濃度的與 PD-L1 結合的親和力。抗體不結合小鼠 PD-L1。結果在表 4b 中顯示。

材料和方法

【1203】 按照實施例 4 加上以下修改來進行 SPR 分析：於 37°C 以及 25°C 下進行分析以增加分析之嚴苛度。人類、食蟹獼猴和小鼠 PD-L1（經加上 his 標籤）是在廠內產生（分別為 Seq ID No 3、5 和 326）。

表 4b -所選先導抗體之結合親和力

殖株 ID	溫度	抗原	KD（nM）
413G05	25°C	人類	0.024 Kon = 2.57 μM Koff = 62.3 μM
414B06	25°C	人類	0.172 Kon = 4.09 μM Koff = 0.702 mM
416E01	25°C	人類	0.193 Kon = 2.34 μM Koff = 45.1 mM
413G05	25°C	食蟹獼猴	0.015 Kon = 2.66 μM Koff = 38.9 mM
414B06	25°C	食蟹獼猴	0.192 Kon = 3.78 μM Koff = 0.726 mM
416E01	25°C	食蟹獼猴	0.411 Kon = 2.44 μM Koff = 1.0 mM
413G05	37°C	人類	0.050 Kon = 4.67 μM Koff = 0.235 mM

414B06	37°C	人類	0.778 Kon = 5.88 μM Koff = 4.57 mM
416E01	37°C	人類	0.511 Kon = 4.34 μM Koff = 2.22 mM
413G05	37°C	食蟹獼猴	0.046 Kon = 4.31 μM Koff = 0.197 mM
414B06	37°C	食蟹獼猴	0.794 Kon = 5.02 μM Koff = 3.98 mM
416E01	37°C	食蟹獼猴	0.998 Kon = 4.03 μM Koff = 4.02 mM

實施例 9 －在自體的共培養分析中的先導抗 PD-L1 抗體之測試

【1204】 在來自相同供體的經純化的周邊血液單核球和 $CD45RO^+$記憶 T 細胞之共培養中分析抗 PD-L1 抗體對 IFNγ 生產的功效。簡言之，藉由陰性篩選使用磁性分離珠粒（Miltenyi Biotec）分離單核球。通過第一回合的針對 $CD3^+$ T 細胞的陰性篩選、和一個回合的針對 $CD45RO^+$細胞的陽性篩選（Miltenyi Biotec）來分離 $CD45RO^+$ T 細胞。在 RPMI 10% hiFBS 中在抗 CD3（UCHT1，eBioscience）（以提供 TCR 刺激）、和研究中的抗體之存在下以 1:1 比例共培養細胞子群。於 4 日後取上清液以用於 MSD（Meso Scale Discovery）之 IFNγ 之分析。

【1205】 如所描述地進行實驗，除了使用 R&D Systems™人類 IFNγ Duoset® ELISA、使用 DELFIA® Eu-N1 鏈黴抗生物素蛋白偵測來測量 IFNγ 生產外。

【1206】 將 IFNγ 標準之反應（pg/mL）對上 615nM 下的相對螢光反應作圖。使用如由方程式 4 所界定的 4 參數邏輯擬合以 pg/mL 自標準曲線內插 IFNγ 濃度。由抗體誘導的 IFNγ 以相較於顯示反應之背景水平的孔之分析訊號的誘導倍數表示，如於方程式 6 中界定的。各個圖表示個別的供體(表示了至少 2 個不同的供體)之平均誘導倍數對比抗體濃度 Log(M)。結果在圖 22 和 37 中顯示。

方程式 6

誘導倍數=分析反應(pg/mL)/背景反應(pg/mL)

【1207】 背景 IFNγ反應=來自含有有抗 CD3 刺激、無抗體的單核球－T 細胞共培養的孔的 IFNγ濃度（pg/mL）。

【1208】 所有五種抗體（呈人類 IgG1 形式）皆於與自體的單核球和抗 CD3 共培養 4 日後誘導通過 T 細胞的 IFNγ 生產之專一性劑量依賴性增加（參見圖 22a 和 22B）。選擇誘導細胞介素生產之最高的增加的二種抗體（413G05 和 414B06）以用於藉由 SPR 的重複定性（參見實施例 8）。抗體 416E01（其呈人類 IgG4（PE）形式（Seq ID No:199））亦於此共培養分析中誘導 IFNγ生產之專一性劑量依賴性增加。亦選擇此抗體以用於重複 SPR 分析。

【1209】 亦與於實施例 4 中選擇的二種先導抗體（1D05 和 84G09）、和市面上具有效果的（effector enabled）基準抗體一起分析此三種所選抗體。抗體之形式為人類 IgG1。所有的抗體於此分析中皆誘導劑量依賴性 IFNγ 生產（圖 37 和表 22）。

表 5：抗體前導物之 V 基因使用

攝生法	抗體殖株 ID	V 基因	D 基因	J 基因	CDHR3 長度（aa）	非生殖系 CDRH3（aa）	V 基因	J 基因	CDRL3 長度（aa）	非生殖系 CDRL3（aa）
KM121	411B08	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	7	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM121	411C04	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	6	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM121	411D07	IGHV4-4*02	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	8	1	IGKV4-1*01	IGKJ2*04	8	2
KM121	386H03	IGHV4-4*02	IGHD3-10*01	IGHJ4*02	8	2	IGKV4-1*01	IGKJ2*04	8	1
KM121	389A03	IGHV4-39*01	IGHD6-13*01	IGHJ1*01	13	6	IGKV4-1*01	IGKJ1*01	9	1
KM121	385F01	IGHV3-7*01	IGHD4-11*01	IGHJ4*02	12	7	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	1
KM122	413D08	IGHV3-33*01	IGHD5-18*01	IGHJ6*02	11	3	IGKV1-17*01	IGKJ1*01	9	1
KM122	413G05	IGHV3-11*01	IGHD1-20*01	IGHJ6*02	16	5	IGKV1D-12*02	IGKJ4*01	9	1
KM122	413F09	IGHV3-23*04	IGHD5-18*01	IGHJ4*02	16	8	IGKV1-9*d01	IGKJ5*01	9	3
KM122	414B06	IGHV3-7*01	IGHD5-24*01	IGHJ4*02	12	6	IGKV1D-12*02	IGKJ3*01	9	0
KM122	416E01	IGHV3-23*04	IGHD6-13*01	IGHJ4*02	14	10	IGKV1D-12*02	IGKJ5*01	9	2

表 22 －來自單核球-T 細胞共培養實驗的數據之總結。

抗體名稱	平均 EC50（nM）	平均增加倍數 IFNγ
1D05	0.21	3.04
84G09	0.081	3.60
413G05	0.082	2.85
414B06	0.012	3.33
416E01	0.064	2.23
基準 2	0.057	2.30

實施例 10 －靶向 PD-L1 和 TIGIT 的雙專一性 FIT-Ig 分子

【1210】 雙專一性 FIT-Ig 構築體係實質上如在國際申請案 WO2015/103072（其以 EpiMab Biotherapeutics 之名義，且以引用的方式併入本文中）之實施例 1 中描述地構築。

【1211】 於暫時轉染中在 CHO 細胞中以以下者之載體比率表現該等雙專一性構築體（其具有 FIT-Ig 結構，如在 WO2015/103072 之圖 1 中描述的）：構築體 1 DNA：總 DNA 之 50%、構築體 2：DNA 總 DNA 之 25%：構築體 3 DNA 總 DNA 之 25%。藉由標準蛋白質 A 和尺寸排除色層分析法純化該等雙專一性分子。於此方面，構築體 1 是由 WO2015/103072 之圖 1 中的 VL_A-CL-VH_B-CH1-CH2-CH3 構成的多肽鏈，構築體 2 是由 WO2015/103072 之圖 1 中的 VH_A-CH1 構成的多肽鏈、和構築體 3 是由 WO2015/103072 之圖 1 中的 VL_B-CL 構成的多肽鏈。

【1212】 使用 SPR 分析以測定雙專一性之多種臂之親和力且使用親本單專一性抗體以測定在雙專一性分子中親和力是否已改變。使用抗原之循序的結合以測試雙專一性構築體是否在該雙專一性之兩臂上皆能夠結合。

表 6 – 雙專一性抗體構築體和對照組單專一性抗體

全名	別名	天然可變域[1]	添加的域[2]
1D05/廠內抗 TIGIT	雙專一性 1	1D05（抗 PD-L1）*	Kymab TIGIT
廠內抗 TIGIT/1D05	雙專一性 2	Kymab TIGIT	1D05（抗 PD-L1）*
工具抗 TIGIT/工具抗 PD-L1	雙專一性 3	工具抗 TIGIT	工具抗 PD-L1
工具抗 PD-L1/工具抗 TIGIT	雙專一性 4	工具抗 PD-L1	工具抗 TIGIT
1D05	抗體 1	廠內抗 PD-L1*	na
Kymab TIGIT	抗體 2	廠內抗 TIGIT	na
工具 PD-L1	抗體 3	工具抗 PD-L1	na
工具 TIGIT	抗體 4	工具抗 TIGIT	na

* 1D05 具有 Seq ID No:33 之 V_H序列和 Seq ID No:43 之 V_L序列、和 Seq ID No:205 之重鏈恆定區

[1]「天然可變域」對應於由 WO2015/103072 之圖 1 中的 VH_B和 VL_B所形成的抗原結合位置

[2]「添加的域」對應於由 WO2015/103072 之圖 1 中的 VHA 和 VLA 所形成的抗原結合位置

a)動力學分析

【1213】 藉由透過一級胺偶合固定在 GLC 晶片上的 3 種抗人類 Fc 抗體（Jackson Labs 109-005-008、109-006-008 和 309-006-008）之混合物創造抗人類 IgG 捕捉表面。對照組單專一性抗體或雙專一性抗體構築體在此表面上被捕捉且使用人類 PD-L1 或 TIGIT 作為分析物（於 512 nM、128 nM、32 nM、8 nM 和 2 nM 以及使用 0 nM（即單獨緩衝液）以雙重參照結合感測圖）。於 25°C 下使用 HBS-EP 作為運行緩衝液進行分析。將感測圖擬合至 ProteOn 分析軟體所固有的 1:1 模式。

表 7 - TIGIT 結合

全名	別名	Ka	Kd	KD（nM）
1D05/廠內抗 TIGIT	雙專一性 1	2.38E+06	2.65E-03	1.11
廠內抗 TIGIT/1D05	雙專一性 2	1.12E+06	2.02E-03	1.8
工具抗 TIGIT/工具抗 PD-L1	雙專一性 3	2.10E+06	3.69E-03	1.75
工具抗 PD-L1/工具抗 TIGIT	雙專一性 4	3.22E+06	2.98E-03	0.93
1D05	抗體 1	nbs	nbs	nbs
Kymab TIGIT	抗體 2	1.58E+06	2.27E-03	1.44
工具 PD-L1	抗體 3	nbs	nbs	nbs
工具 TIGIT	抗體 4	3.16E+06	5.42E-03	1.72

表 8 – PD-L1 結合

全名	別名	Ka	Kd	KD（nM）
1D05/廠內抗 TIGIT	雙專一性 1	6.03E+05	1.61E-04	0.27
廠內抗 TIGIT/1D05	雙專一性 2	1.04E+06	2.14E-04	0.21
工具抗 TIGIT/工具抗 PD-L1	雙專一性 3	1.25E+06	1.22E-04	0.1
工具抗 PD-L1/工具抗 TIGIT	雙專一性 4	7.36E+05	1.57E-04	0.21
1D05	抗體 1	9.71E+05	3.36E-04	0.35
Kymab TIGIT	抗體 2	nbs	nbs	nbs
工具 PD-L1	抗體 3	1.05E+06	2.08E-04	0.2
工具 TIGIT	抗體 4	nbs	nbs	nbs

b)雙專一性結合

【1214】 使用與針對動力學分析所創造者相同的抗人類 IgG 捕捉表面，使雙專一性抗體構築體在此表面上被捕捉並使用重組 PD-L1 或 TIGIT 作為分析物（於 512 nM、128 nM、32 nM、8 nM 和 2 nM 以及使用 0 nM（即單獨緩衝液）以雙重參照結合感測圖）。藉由注射 PD-L1 接著注射 TIGIT 來進行分析而在分析物注射之間無再生，且亦使用 TIGIT 接著使用 PD-L1。雙重參照 512 nM 之感測圖在圖 10 和 11 中顯示。

c)藉由 AlphaScreen®的與 PD-L1 和 TIGIT 結合的雙專一性 FIT-Ig 分子之定性

【1215】 開發 AlphaScreen®結合分析來評估 PD-L1/TIGIT FIT-Ig 分子之雙專一性結合。使用分別以鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒和抗 FLAG 接受

體珠粒（兩者皆為 Perkin Elmer, 6760613）來偵測的經生物素化的 His-PD-L1（Seq ID No:3）和 His-FLAG-TIGIT（Seq ID No:539）建立分析。單獨或組合使用人類 IgG1（Sigma I5154）和親本單專一性抗體來作為陰性對照組，而使用抗 His 抗體（Qiagen 34660）作為陽性對照組。

【1216】 創造二個方案以用不同的嚴苛度研究 FIT-Ig 分子促進經塗覆 TIGIT 和 PD-L1 的珠粒接近的能力。於添加 AlphaScreen®偵測珠粒前使用 PD-L1 和 TIGIT 蛋白質培養抗體(方法一)、或使用以其分別的 TIGIT 和 PD-L1 蛋白質預先塗覆的偵測珠粒培養抗體（方法二）。方法二被設計成模擬透過雙專一性抗體的細胞募集。

i)方法一

【1217】 在緩衝液（PBS pH 7.4（Gibco）和 0.1% w/v BSA（Sigma））中以 150 nM 製備雙專一性抗體、親本單專一性抗體和對照組抗體並依 1:3 系列 8 點稀釋。在 384 孔 AlphaLISA®分析盤(Perkin Elmer 6005350)中將 5 μL 的抗體之各個連續稀釋與 5 μL 在緩衝液中的 50 nM 的經生物素化的 His-PD-L1 和 5 μL 在緩衝液中的 50 nM 的 His-FLAG-TIGIT 混合。亦如以上描述地以 300 nM 開始製備親本單專一性抗體，以組合在一起測試。將 2.5 μL 的第一抗體加至相同體積的第二抗體，然後在分析盤中將 5 μL 的親本單專一性抗體之各個組合與 5 μL 在緩衝液中的 50 nM 的經生物素化的 His-PD-L1 和 5 μL 在緩衝液中的 50 nM 的 His-FLAG-TIGIT 混合。於室溫下培養分析盤 1 小時，之後添加 5 μL 的 0.1 g/L 的抗 FLAG 接受體珠粒並於室溫下於黑暗中培養另外一小時。最後，將 5 μL 的 0.1 g/L 的鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒

加至分析盤 2 小時和 30 分鐘。使用 EnVision 讀盤機（Perkin Elmer）使用 680/615 nm 的激發／發射波長來讀盤。將所測量的螢光計數（α訊號）在 Prism 中對上抗體力價滴定作圖。結果在圖 25 中顯示。FIT-Ig 分子與 PD-L1 和 TIGIT 之結合隨著抗體之濃度（至多至 10 nM）增加。對於單專一性親本抗體和同型對照組，未觀察到結合。

ii)方法二

【1218】 使用 25 nM 的經生物素化的 His-PD-L1（Seq ID No:3）塗覆在緩衝液（PBS pH 7.4（Gibco 14190169）和 0.1% w/v BSA（Sigma））中以 0.05 g/L 製備的鏈黴抗生物素蛋白供體珠粒，並使用 25 nM 的 His-FLAG-TIGIT（Seq ID No:539）以標記在緩衝液中的 0.05 g/L 的抗 FLAG 接受體珠粒。於室溫下於黑暗中培養接受體和供體珠粒兩者 1 小時。

【1219】 在緩衝液中以 300 nM 製備雙專一性抗體、親本單專一性抗體（單獨的和組合在一起）和對照組抗體並依 1:3 系列 8 點稀釋。在 384 孔 AlphaLISA®分析盤（Perkin Elmer 6005350）中將 5 μL 的抗體之各個連續稀釋與 10 μL 的預先塗覆的供體珠粒和 10 μL 的預先塗覆的接受體珠粒混合。於室溫下於黑暗中培養分析盤 4 小時並接著如針對方法一描述地讀盤。將所測量的螢光計數（α訊號）在 Prism 中對上抗體力價滴定作圖。結果在圖 26 中顯示。FIT-Ig 分子與 PD-L1 和 TIGIT 之結合隨著抗體濃度（至多至 20 nM）增加。對於專一性親本抗體和同型對照組，未觀察到結合。

d)藉由流式細胞測量術定性與 PD-L1 和 TIGIT 結合的雙專一性 FIT-Ig 分子

【1220】 發展流式細胞測量術方案以評估 FIT-Ig 分子促進表現 TIGIT 和 PD-L1 的細胞之募集的能力。為了此目的，使用 CellTrace™ Far Red（Invitrogen C34572）（其於 661 nm 最大程度地發射）染色以人類 PD-L1 轉染的 CHO 細胞，並使用 CellTrace™ Violet（Invitrogen C34571）（其於 450 nM 最大程度地發射）染色以人類 TIGIT 轉染的 HEK 細胞。

【1221】 收穫 CHO 人類 PD-L1 和 HEK 人類 TIGIT 細胞，計數，洗滌，並將其以每 mL 1 百萬個細胞再懸浮在 PBS（Gibco 14190169）中。將 CellTrace™ Far Red 和 CellTrace™ Violet 染料 1:2000 稀釋並於 37°C 下於黑暗中與細胞一起培養 20 min（根據製造商之建議）。接著添加過量的緩衝液（PBS（Gibco 14190169）、1% BSA（Sigma） 0.1% 疊氮化 Na（Severn Biotech 40-2010-01））以用於另外 5 分鐘的培養步驟。轉下細胞，將其以每 mL 0.5 百萬個細胞再懸浮在緩衝液中並於 37°C 下培養至少 10 分鐘，之後進行結合方案。保留未經染色的細胞並使用其建立閘控策略。

【1222】 在緩衝液中以 150 nM 製備雙專一性抗體和人類 IgG1 並依 1:3 系列 8 點稀釋。將 50 μL 的抗體之各個連續稀釋、50 μL 的使用 CellTrace™ Far Red 標記的 CHO 人類 PD-L1 細胞和 50 μL 的使用 CellTrace™ Violet 標記的 HEK 人類 TIGIT 加至 96 孔 V 底 PS 盤（Greiner 651901）。於室溫下伴隨和緩的攪動（450 rpm）培養分析盤 1 小時，之後使用 Attune NxT 流式細胞儀（Thermo Fisher）讀盤。使用紫色雷射激發 CellTrace™ Violet 並於 VL1 頻道使用 440/50 帶通濾鏡偵測。使用紅色雷射激發 CellTrace™ Far Red 並於 RL1 頻道使用 670/14 帶通濾鏡偵測。進行樣本收集而不渦旋樣本。使用 FlowJo® 軟體分析 FCS 檔案。基於前和側散射點圖閘控單一細胞和二連物。

【1223】 數據分析導致四個不同的閘門之鑑認：對應於未經染色的 CHO 人類 PD-L1 和未經染色的 HEK 人類 TIGIT 的雙重陰性象限；對於單一染色為陽性（於 VL1 或 RL1 頻道）的二個象限；和由通過 FIT-Ig 分子募集的經染色的 CHO 人類 PD-L1 和經染色的 HEK 人類 TIGIT 構成的對於雙重染色皆為陽性（於 VL1 和 RL1 頻道兩者）的象限。將雙重陽性細胞之百分比在 Prism 中對上抗體力價滴定作圖。結果在圖 27 中顯示。雙重陽性細胞之百分比隨著 FIT-Ig 分子之濃度（至多至 1 nM）增加。

【1224】 在經染色的細胞上使用以 R-藻紅素（PE）（其於 590 nM 最大程度地發射）標記的單專一性抗體確認測試分子對於目標之單專一性結合。在緩衝液中以 150 nM 稀釋經 PE 標記的抗體 1、抗體 2 和人類 IgG1。在 96 孔 V 底 PS 盤（Greiner 651901）中將 50 μL 的各個抗體與 50 μL 的經染色的 CHO 人類 PD-L1 和 50 μL 的經染色的 HEK 人類 TIGIT 混合。在於室溫下培養 1 小時後，使用 200 μL/孔的 PBS 洗滌細胞 3 次並將細胞再懸浮在 150 μL/孔的緩衝液中。使用 Attune NxT 流式細胞儀（Thermo Fisher）讀取分析盤以記錄螢光。如上所述地偵測 Cell Trace™ Violet 和 Far Red。使用黃色雷射激發 PE 並在 YL1 頻道使用 585/16 帶通濾鏡偵測。使用在 YL1 頻道的 GeoMean 值以測定與經染色的 CHO 人類 PD-L1 或經染色的 HEK 人類 TIGIT 的單專一性結合。

實施例 11 – 抗 PD-L1-IL-2 免疫細胞介素構築體之產生和表現

【1225】 藉由使野生型 IL-2（Seq ID No:301）、或在前九個胺基酸中含有缺失的 IL-2（參見 Seq ID No:303 至 323，其與 Seq ID No:324 融合）與

抗 PD-L1 抗體 1D05 之輕鏈（參見 Seq ID No:45）融合來產生免疫細胞介素。此等與 1D05 重鏈之 IgG1 效應經關閉的變體（Seq ID No:205）配對。產生與 1D05 之重鏈融合的野生型 IL-2 以用作為對照組（Seq ID No:302）並使其與未經修飾的 1D05 之輕鏈（Seq ID No:45）配對。二十二個免疫細胞介素被成功地表現並進一步定性。一個輕鏈構築體（1D05 D1）未被成功地表現。

材料和方法

【1226】 編碼抗 PD-L1（抗體 1D05）免疫細胞介素（C 端 IL-2 融合至輕鏈）的 DNA 序列是以合成的 DNA 串之形式購買並使用 Golden Gate 選殖策略將其選殖至 pTT5 表現載體中。1D05 之重鏈序列，包括恆定區，其為失能的 IgG1 變體且具有以粗體顯示的從野生型的改變（Seq ID No:299）。抗體 1D05 之輕鏈具有與 κ 恆定區之 C 端融合的全長野生型 IL-2 序列（加底線）（Seq ID No:300）。使用利用適當的寡核苷酸引子的重疊 PCR 以產生 IL-2 之 N 端之變體（參見 Seq ID No:300，其中 IL-2 序列被加底線且欲改變的區域以粗體顯示）。使用 Golden Gate 方法將變體序列選殖至 pTT5 表現載體中。將野生型和變體構築體轉染至 Expi293™細胞中以用於表現。

實施例 12 – 產生用於篩選的 IL-2R 轉染細胞

【1227】 為了區分對高親和力（αβγ）和中親和力（βγ）IL-2 受體的免疫細胞介素活性，產生 IL-2R 轉染細胞。使用 β、或 α 和 β 受體次單元轉染 TF-1 細胞（其表現內源性共同 γ 鏈），以給予對 IL-2 的反應性。接著使用這些細胞分析對免疫細胞介素的增生性反應（參見實施例 13）。

材料和方法

【1228】 產生二個重組細胞株以區別透過高親和力（α βγ）和中親和力（βγ）IL-2R 的訊息傳導。紅白血病細胞株 TF-1（歐洲已鑑別細胞培養物收集中心（European Collection of Authenticated Cell Cultures））對顆粒球巨噬細胞集落刺激因子（GM-CSF）或介白素-3（IL-3）顯示完全的生長依賴性。所產生的第一細胞株僅使用全長人類 IL-2Rβ（CD122）轉染。藉由將全長人類 IL-2Rα（CD25）轉染至該第一細胞株中來產生第二細胞株。

【1229】 所轉染的序列係針對哺乳動物表現作密碼子最佳化並被選殖至表現載體中，其係在兩側為 3’ 和 5’ piggyBac 專一性末端重複序列的 CMV 啟動子下以促進穩定整合至細胞基因體中（參見：A hyperactive piggyBac transposase for mammalian applications”；Yusa K.、等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., 108(4): 1531-6, 2011 Jan 25）。此外，用於各個次單元的表現載體含有不同的選擇卡匣以促進穩定的細胞株產生。使用嘌呤黴素（Sigma）選擇 β 次單元並使用 geneticin（Gibco）選擇 α 次單元。將 α 次單元轉染至已表現 β 次單元的細胞中。

【1230】 根據製造商的說明，藉由電穿孔使用 Lonza 4-D 核染轉染（nucleofector transfection）X 套組系統將表現質體與編碼 piggyBac 轉位酶的質體共轉染至 TF1 細胞株中。於轉染後 24 小時後，以適當的選擇補充完全培養基並生長細胞至少 3 週以選擇穩定的細胞株，且每 3 至 4 日交換培養基。藉由流式細胞測量術使用抗人類 CD122（IL-2Rβ）APC 共軛性抗體（eBioscience）和抗人類 CD25（IL-2Rα）PE 共軛性抗體（eBioscience）來

評估重組人類次單元之表現。使用抗人類 CD132（共同 γ 鏈）PE 共軛性抗體（eBioscience）確認內源性共同 γ 鏈表現。由於表現度低，藉由螢光活化細胞分選（FACS）來分選 CD122⁺細胞並在選擇下進一步培養。於轉染後有 α 鏈之一致表現，且因此細胞未被分選。

【1231】 完全 TF1 培養基由 RPMI 培養基 1640（Gibco）加上 GM-CSF（2 ng/mL）構成且補充有 10% v/v 熱失活胎牛血清（hiFBS，Gibco）。一旦確認了對 IL-2 的反應性，將經轉染細胞株維持在 RPMI 1640、10% hiFBS 和 5 ng/mL 重組人類 IL-2 加上（α β）或不加上（β）geneticin 中。

實施例 13 －評估免疫細胞介素構築體透過 IL-2R 訊息傳導的能力

【1232】 針對其誘導以 IL-2R 之 β 次單元、或以 IL-2R 之 α 和 β 次單元兩者轉染的 TF1 細胞株之增殖的能力評估免疫細胞介素。使細胞匱乏細胞介素過夜，然後使用各個免疫細胞介素之力價滴定刺激。於 3 日後使用 CellTiter-Glo®基於存在的 ATP 定量來測定培養中活細胞之數目。該等免疫細胞介素對 IL-2R β γ 有寬廣範圍的活性，其中相較於等莫耳量的自由 IL-2，最大的 IL-2 缺失對增殖具有最大的減低。對於 α β γ 活性的效果沒有如此明顯，但再次增殖之最大減低是在最大的 IL-2 缺失中見到。在 IL-2 之前幾個 N 端胺基酸的缺失允許細胞介素活性之微調。代表性實驗在圖 12(a)和(b)中顯示。

材料和方法

【1233】 在 RPMI + 10%胎牛血清（培養基）中例行地培養經 IL-2R

轉染的 TF1 細胞，且對於經 β 轉染的細胞株該培養基添加有 5 ng/mL 的 IL-2（Peprotech）而對於經 α β 轉染的細胞株該培養基添加有 5 ng/mL 的 IL-2 和 350 μg/mL 的 Geneticin（Gibco）。於免疫細胞介素構築體之測試前，藉由離心來收穫細胞並吸出移除上清液。在 PBS 中洗滌細胞以移除細胞介素和抗生素。將細胞以 10^5 個細胞/mL 再懸浮在無補充物的新鮮培養基中並放回培養器過夜。

【1234】 藉由離心來收穫細胞並吸出移除上清液。將細胞再懸浮在完全培養基中並將 30 μL 的細胞溶液加至盤（白色孔壁經組織培養處理 384 孔盤）孔以達到 1250 個細胞/孔的最初細胞濃度。

【1235】 以在培養基中從 300 ng/mL 最終分析濃度（FAC）（600 ng/mL 操作）開始的連續四個倍稀釋製備 IL-2 配體。將免疫細胞介素構築體從 0.1 μg/mL 開始滴定（三倍稀釋）以用於在 α β γ 細胞株上的測試且從 10 μg/mL 開始滴定（三倍稀釋）以用於 β γ 細胞株。將 30 μL 的力價滴定加至細胞盤。對於對照組孔，添加 30 μL 的無 IL-2 培養基。為了減低蒸發效果，以 80 μL 的培養基填充盤之最外面的行／列。接著於 37°C、5% CO_2 下培養盤 3 日。於培養期間後，藉由將 30 μL 的 Cell Titre Glo（Promega）添加至所有孔來評估 TF-1 細胞之增殖。於室溫下培養盤 10 分鐘，接著使用超敏感發光濾鏡讀盤。

方程式 7：來自 TF-1 增殖分析的超過背景之倍數的計算

$$\text{超過背景的倍數} = \frac{\text{樣本RLU}}{\text{超過背景RLU的平均值}}$$

【1236】 RLU =相對發光單位

【1237】 數據以超過背景的倍數之形式表現。背景被界定成含有細胞但無細胞介素的孔

實施例 14 －免疫細胞介素與 PD-L1 之結合

【1238】 使用表面電漿子共振以確認免疫細胞介素構築體結合 PD-L1 的能力。在輕鏈上的 IL-2 之存在對結合不具有任何有害效果（表 9）。具有一個範圍的 IL-2 活性的四個構築體通過初審而被進一步定性－這些是 1D05 D1-9 ICK、1D05 D1-8 ICK、1D05 D9-2 ICK 和 1D05 D9-7 ICK。

表 9：1D05 與 PD-L1 結合之親和力未被 IL-2 與抗體之融合影響，如由表面電漿子共振測量的。所顯示的數據來自單一實驗

樣本名稱	KD（nM）
1D05	0.171
1D05 HC-IL2	0.240
1D05 LC-IL2	0.207
1D05 IC45 (D5-9)	0.203
1D05 IC46 (D1-9)	0.195
1D05 IC64 (D5-7)	0.214
1D05 D1-2	0.187
1D05 D1-3	0.199
1D05 D1-4	0.186
1D05 D1-5	0.203
1D05 D1-6	0.211
1D05 D1-7	0.178
1D05 D1-8	0.190
1D05 D9	0.205
1D05 D9-8	0.225
1D05 D9-7	0.200
1D05 D9-6	0.211
1D05 D9-4	0.175
1D05 D9-3	0.171
1D05 D9-2	0.189
1D05 D2-6	0.201
1D05 D3-7	0.203
1D05 D4-8	0.208
基準	0.099

材料和方法

藉由表面電漿子共振的免疫細胞介素之分析

【1239】 在 ProteOn XPR36（BioRad）陣列 SPR 機上進行無標記表面電漿子共振（SPR）分析。在 GLC 生物感應晶片上使用來自 GE Healthcare 的抗人類 IgG 之胺偶合創造抗人類 IgG 捕捉表面。測試抗體在此表面上被捕捉且使用人類 PD-L1（廠內）作為分析物（於 64 nM、16 nM、4 nM、1 nM 和 0.25 nM）。於 25°C 下使用 HBS-EP（Teknova H8022）進行分析。使用單獨緩衝液以參照結合感測圖。使用 ProteOn XPR36 分析軟體所固有的 1:1 模式分析數據。

實施例 15 －評估免疫細胞介素中和 PD-L1 和 PD-1/CD80 之交互作用的能力

【1240】 為了確保 IL-2 分子與抗體之融合沒有瓦解其中和能力，在中和 ELISA 中測試通過初審的免疫細胞介素。所測試的通過初審的免疫細胞介素於其等中和 PD-L1 和 PD-1、和 PD-L1 和 CD80 間的交互作用之能力方面與野生型抗體並無不同。結果在圖 13 和表 10 中顯示。表中的值是三個獨立的實驗之平均值。

表 10：中和 ELISA 數據之總結，以三個獨立的實驗之平均值表現

殖株	PD1-PD-L1 中和 IC_{50}（nM）	CD80-PD-L1 中和 IC_{50}（nM）
1D05	1.41	0.882
1D05 LC-IL-2	0.833	0.505
1D05 IC46 (D1-9)	1.75	1.07
1D05 D1-8	1.16	0.745
1D05 D9-2	1.55	0.947
1D05 D9-7	1.15	0.70
混合對照組	N/A	N/A

材料和方法

a) PD-L1/PD-1 或 PD-L1/CD80 中和 ELISA

【1241】 於 4°C 下使被稀釋至 2.5 μg/mL 的 CD80（R&D Systems）或 PD-1（廠內）被吸附至 96 孔低自發螢光高蛋白質結合盤（Costar）過夜。藉由使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質並於室溫下使用在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）封阻孔 1 小時，之後如之前描述地洗滌盤。將 60 μL 在 ELISA 分析緩衝液（PBS + 0.1% BSA）中稀釋的抗體之力價滴定（從 100 nM 開始的三倍稀釋）加至 96 孔非結合盤。將 60 μL 的 16 nM 操作濃度（8 nM FAC）的經生物素化的 PD-L1（廠內的，使用 Lightning Link 生物素化套組標記）加至盤，除了對照組孔外（其中添加 60 μL ELISA

分析緩衝液)。培養盤 30 minM，之後將 50 μL 轉移至經塗覆的盤。

【1242】 於室溫下培養經塗覆的盤 1 小時。藉由使用 PBS-Tween(0.1% v/v）洗滌來移除過量的蛋白質。使用在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪（Perkin Elmer）偵測 PD-L1 結合。使用 TBS（Tris 緩衝食鹽水）-Tween（0.1% v/v）洗滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 增強溶液（Perkin Elmer）加至盤。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。百分比專一性結合係如於方程式 3 中界定地計算。

【1243】 使用 GraphPad Prism 軟體藉由曲線擬合使用四參數邏輯方程式（方程式 4）自百分比專一性結合（方程式 3）測定 IC_{50} 值。

實施例 16 – 抗 PD-L1 抗體之去致免疫

【1244】 為了減低導因於抗 PD-L1 免疫細胞介素的不利免疫反應之可能性，創造預期具有較低的潛在免疫原性（如由 T 細胞抗原決定基分析軟體判定的）的一系列的 1D05 抗體突變體（Seq ID No:47 至 51）。突變可以是單一或呈組合。針對其以與野生型分子相同的親和力與 PD-L1 結合之能力評估突變體，其係藉由如在實施例 14 中描述的 SPR，其中以 256 nM 添加人類 PD-L1 分析物。所研究的突變以 Seq ID No:47 至 51 納入，其藉由加底線和粗體字指出。V_H 架構突變（Seq ID No:47 和 48）對結合不具有任何有害效果。CDRH2 中的 V 至 A 突變（Seq ID No:50）對結合有害，且因此替代的突變會被分析（V 至 Y，Seq ID No:298）。結果在表 11 中顯示。

實施例 17 －在 NOD/SCID：異種移植 T 細胞模型中透過抗 PD-L1 抗體的腫瘤生長之抑制

【1245】 在 NOD/SCID：異種移植 T 細胞模型中證實透過呈 hIgG1 LAGA（SEQ ID No:205）形式的先導抗體 1D05 的黑色素瘤腫瘤生長抑制。在 A375（一種黑色素瘤細胞株）之存在下在 IL-2 和 IL-7 之存在下擴增 T 細胞 20 日。將 T 細胞與新鮮的 A375 細胞皮下地共植入，然後於 1 小時後腹膜內地投予抗體。監測腫瘤大小和動物存活。在使用抗體 1D05 治療的小鼠中的腫瘤比在使用同型對照組治療的動物中者小。經 1D05 治療的小鼠之存活時間亦增加。

材料和方法

【1246】 使用在 NOD/SCID 小鼠中的 T 細胞／異種移植模型利用在 Stewart R 等人（Cancer Immunol. Res., 2015 Sep;3(9):1052-62）中概述之方法的進一步改良進行效力研究。白血球移除系統槽獲自 NHSBT。HLA-A2 陽性供體係藉由以下者選擇：染色未經份化的血液，其使用經 PE 標記的抗人類 HLA-A2（Biolegend，殖株：

表 11：針對先導 1D05 抗體之去致免疫突變

重鏈	輕鏈	KD（nM）
1D05 – IgG1 失能（LAGA）Seq ID No:299	1D05 κ（Seq ID No:45）	0.29
1D05，在 V_H 的 V 至 A 改變（Seq ID No:47），IgG1 失能（LAGA，Seq ID No:205）	1D05 κ（Seq ID No:45）	0.33
1D05，在 V_H 中的 F 至 S 改變（Seq ID No:48），IgG1 失能（LAGA，Seq ID No:205）	1D05 κ（Seq ID No:45）	0.23
1D05，在 V_H 中的 V 至 A & F 至 S 改變（Seq ID No:342），IgG1 失能（LAGA，Seq ID No:205）	1D05 κ（Seq ID No:45）	0.23
1D05 – IgG1 失能（LAGA）Seq ID No:299	1D05 κ，V 至 A 改變（Seq ID No:50）	2.66
1D05，在 V_H 中的 V 至 A 改變（Seq ID No:47），IgG1 失能（LAGA，Seq ID No:205）	1D05 κ，V 至 A 改變（Seq ID No:50）	2.8
1D05，在 V_H 中的 F 至 S 改變（Seq ID No:48），IgG1 失能（LAGA，Seq ID No:205）	1D05 κ，V 至 A 改變（Seq ID No:50）	1.94
1D05，在 V_H 中的 V 至 A & F 至 S 改變（Seq ID No:342），IgG1 失能（LAGA，Seq ID No:205）	1D05 κ，V 至 A 改變（Seq ID No:50）	1.94

BB7.2)，接著將紅血球溶胞，然後使用 4% PFA 固定，之後在 Attune 流式細胞儀上獲得。藉由在 Ficoll 上的密度梯度離心分離 PBMC。接著使用 EasySep 人類 $CD4^+$和 $CD8^+$ T 細胞富集套組(Stemcell Technologies，Cat 19052 和 19053)分離初級人類 $CD4^+$和 $CD8^+$ T 細胞。接著在重組人類 IL-2 和 IL-7(Peprotech)之存在下在經絲裂黴素 C 處理的 A375 細胞之單層上分開地培養 $CD4^+$和 $CD8^+$ T 細胞 20 日(於第 10 日，將 T 細胞再次塗盤在新鮮的 A375 單層上)。於第 20 日，於-80°C 下在「Mr Frosty」(Nalgene)中將細胞冷凍在 90% hiFBS/10% DMSO 中並儲存在液態氮中直到需要。於開始活體內實驗之前一日，將細胞解凍並放置在培養物中。

【1247】 於移植之日，計數 $CD4^+$和 $CD8^+$ T 細胞並將其以 1:1 比例混合。接著將 $CD4^+/CD8^+$混合物加至 A375 腫瘤細胞並在右後側腹將其皮下地注射至小鼠中。治療組於細胞移植後一小時接受其第一劑抗體或同型對照組(皆以 10 mg/kg 腹膜內給藥)。動物於移植後第 3、6、8 和 10 日接受更多劑。使用數位測徑器以二維測量來監測腫瘤發展一週三次直到研究結束。使用標準公式($L \times W^2$)/2(其中 L 為腫瘤之較大的直徑，而 W 為較小的直徑)估計腫瘤體積(mm^3)。將小鼠維持在研究中直到其腫瘤發展至 12mm 之平均直徑或其達到研究方案中概述的人道終點之一。使用卡本-麥爾方法以 Prism 計算人道終點存活統計。使用此方法以測定 PD-L1 治療是否與改良之存活相關。

表 12：治療組

組	動物之數目	細胞株
1	9	$2x10^6$個 A375 細胞
2	9	1:6 比例 T 細胞: A375 細胞（$2x10^6$個 A375 細胞）
3	8	10 mg/kg 同型對照組 hIgG1 1:6 比例 T 細胞: A375 細胞（$2x10^6$個 A375 細胞）
4	8	10 mg/kg 抗 PD-L1 1D05 hIgG1 LAGA（Seq ID No: 205） 1:6 比例 T 細胞: A375 細胞（$2x10^6$個 A375 細胞）

【1248】 當與其中 $CD4^+/8^+$ T 細胞與腫瘤細胞共注射的組比較時，使用同型對照組治療對腫瘤發展無功效。而當與同型對照組比較時，使用抗 PDL1 抗體 1D05 治療延遲腫瘤發展。此在圖 14 中顯示。

【1249】 當與單獨腫瘤的組比較時，所有具有與腫瘤共注射的 T 細胞的組皆顯示在研究時間方面的增加。使用同型對照組治療對於研究時間無功效，而當與所有其他組（包括同型對照組）比較時，使用抗 PDL1 抗體 1D05 治療增加研究時間。結果在圖 15 中顯示。

實施例 18：在食蟹獼猴中的免疫細胞介素之單劑研究

【1250】 為了在最相關的動物模型中評估藥效學和藥物動力學（PK）參數，使雄性食蟹獼猴以 1 mg/kg 接受單劑的免疫細胞介素（ICK）。針對臨床毒性之表現觀察動物，並在 7 日之過程期間取血液樣本以用於 PK 之分析、細胞介素之生產和白血球子群之定性。研究之存活生長期（in-life phase）、和血液學、流式細胞測量術和細胞介素分析是在 Envigo UK（研究編號 GF13YC）進行。藥物動力學分析是在廠內進行。

材料和方法

【1251】 將年齡至少 2 歲的雄性食蟹獼猴用於研究並於研究開始前 7 日和 4 日記錄體重。在 50 mM 醋酸鈉 pH 5.5 中以 1 mg/mL 調配免疫細胞介素構築體並在生理食鹽水中將其稀釋至 0.2 mg/mL 以用於以 5 mL/kg/小時的速率靜脈內輸注。與治療前、給藥結束後 1 小時和 4 小時監測血壓和體溫。每日觀察動物的生病-健康徵兆兩次。研究分兩期進行－1D05 HC IL-2 ICK 和 1D05 LC D9-7 ICK 之最初劑以確保劑量水平和 PK 時間點是適合的，然後重複 1D05 LC D9-7 ICK 之給藥，伴隨四種另外的構築體（參見表 1）。1D05 LC D9-7 ICK 之第 2 期給藥是以構築體名稱旁邊的(2)表示。

表 13：治療組和動物編號

期	動物	測試項目
1	134	1D05 HC IL-2 ICK
1	135	1D05 LC D9-7 ICK
2	136	1D05 LC IL-2 ICK
2	137	1D05 LC D9-7 ICK (2)
2	138	1D05 LC D9-2 ICK
2	139	1D05 LC D1-8 ICK
2	140	1D05 LC D1-9 ICK

【1252】 對於血液學分析，於治療前、和治療後第 2、5 和 7 日取禁食血液樣本置入經 EDTA 處理的管子中。藉由 Bayer Advia 120 測量例行血液學參數。結果在圖 16 和 17 中顯示。

【1253】 對於細胞介素和可溶性 CD25 之分析，於治療前和治療後第 3 日取血液樣本置入經 EDTA 處理的管子中，且藉由於 2000 g 下離心 10 分鐘來抽出血漿。冷凍樣本直到藉由多重 MSD（細胞介素）或商業 ELISA（可溶性 CD25）分析。結果在圖 18 和 19 中顯示。

【1254】 對於免疫表型鑑定（immunophenotyping），於治療前和治療後第 5 日取血液樣本置入經 EDTA 處理的管子中。使用經直接共軛的單株抗體之混合物染色血液樣本，接著溶胞紅血球並於分析前藉由再懸浮在含有 1%甲醛的磷酸鹽緩衝食鹽水中來固定樣本。結果在圖 20 中顯示。

【1255】 對於 PK 分析，於治療前、輸注結束（EOI）時、EOI 後第 2、

4、8、16、24、32、40 和 48 小時取血液樣本置入未經處理的管子中並延伸至 72 小時和 96 小時以用於第 2)期並藉由允許血液凝結然後於 2000 g 下離心 10 min 來製備血清。在乾冰上冷凍血清樣本以運送至 Kymab。結果在圖 21 中顯示。

血清樣本之藥物動力學分析

a)用於抗 PD-L1 抗體之偵測的 PK 分析

【1256】 於 4°C 下使 50 μL/孔的在 PBS（Sigma，P3813-10PAK）中稀釋至 2 μg/mL 的人類 PD-L1 Flag Hi（Seq ID No:505，廠內）被吸附至 96 孔高蛋白質結合螢光盤（Greiner）過夜。藉由使用 300 μL/孔 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌 3×來移除過量的蛋白質並於室溫下使用在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）封阻孔 1 小時，之後如之前描述地洗滌盤。在混合在一起的食蟹獼猴血清（Seralab，CYNSRM）中將抗體從 10,000 ng/mL 稀釋至 9.77 ng/mL（1/2 稀釋）以給出 12 個標準品，包括空白。將標準品、品質控制物和樣本在 ELISA 分析緩衝液（PBS + 0.1% BSA）中以 50 分之 1 MRD（最小所需稀釋）稀釋並以 50 μL/孔加至經塗覆的 96 孔高結合盤。於室溫下培養盤 1 小時，之後使用 PBS-Tween 洗滌盤 3×。以 1 μg/mL 將 50 μL 經生物素化的山羊抗人類 IgG（Southern Biotech）加至盤。於室溫下培養盤 1 小時，之後使用 PBS-Tween 洗滌盤 3×。使用在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪（Perkin Elmer）偵測 PD-L1 結合。使用 TBS（Tris 緩衝食鹽水）-Tween（0.1% v/v）洗滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 增強溶液（Perkin Elmer）加至盤。在 Envision 讀盤機

（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。使用 GraphPad Prism 軟體藉由從使用四參數邏輯方程式（方程式 4）擬合的標準曲線內插來測定濃度。結果在圖 21a 和 21b 中顯示。

b)用於完整的免疫細胞介素（與 IL-2 融合的抗體）之偵測的 PK 分析

【1257】 於 4°C 下使 50 μL/孔的在 PBS（Sigma，P3813-10PAK）中稀釋至 3 μg/mL 的人類 PD-L1 Flag Hi（Seq ID No:505，廠內）被吸附至 96 孔低自發螢光高蛋白質結合盤(Costar)過夜。藉由使用 300 μL/孔 PBS-Tween(0.1% v/v）洗滌 3x來移除過量的蛋白質並於室溫下使用在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）封阻孔 1 小時，之後使用 PBS-Tween 洗滌盤 3x。抗體在混合在一起的食蟹獼猴血清（Seralab，CYNSRM）中從 50,000 ng/mL 稀釋至 617.3 ng/mL 以給出 10 個標準品，包括空白。將標準品、品質控制物和樣本在 ELISA 分析緩衝液（PBS + 0.1% BSA）中以 20 分之 1 MRD 稀釋並以 50 μL/孔加至經塗覆的 96 孔高結合盤。於室溫下培養盤 1 小時，之後使用 PBS-Tween 洗滌盤 3x。將 50 μL 的 2 μg/mL 的經生物素化的抗人類 IL-2（Peprotech）加至盤。於室溫下培養盤 1 小時，之後如之前描述地洗滌盤。使用在 DELFIA 分析緩衝液（Perkin Elmer）中稀釋 1/1000 的經鏈黴抗生物素蛋白標記的銪(Perkin Elmer)偵測結合。使用 TBS(Tris 緩衝食鹽水)-Tween（0.1% v/v）洗滌盤並將 50 μL/孔的 DELFIA 增強溶液（Perkin Elmer）加至盤。在 Envision 讀盤機（PerkinElmer）上於 615 nm 下測量時間解析螢光。使用 GraphPad Prism 軟體藉由從使用四參數邏輯方程式擬合的標準曲線內插來測定濃度。結果在圖 21c 和 21d 中顯示。

結果總結

【1258】 於給藥後未觀察到明顯的 IL-2 介導的毒性之徵兆（發燒、血管滲漏、腹瀉）。淋巴球數目在使用不同的免疫細胞介素構築體之研究之持續期間增加。具有最大截短的構築體誘導最低水平的淋巴球擴增；使用 1D05 LC D1-9 ICK 或 1D05 LC D1-8 ICK 時在七日期間觀察到極少的擴增，而 1D05 LC D9-7 ICK 和全長 IL-2 誘導顯著的擴增。於第 2 日對一些構築體觀察到的淋巴球減少是淋巴球邊緣化（margination）到循環外的指標。此後接著是回彈的淋巴球增多，其可於第 5 日見到（圖 16）。

【1259】 免疫細胞介素構築體之投予並未造成顯著的貧血（圖 17）。於第 7 日對最有活性的構築體（1D05 HC IL-2 ICK、1D05 LC IL2 ICK 和 1D05 LC D9-7 ICK）觀察到大約 20%的血紅素、血球比容和紅血球水平之減低，且對其他構築體觀察到大約 10%的減低。此與來自對 IL-2 重鏈免疫細胞介素的研究之軼事類型證據一致。並未觀察到血小板減少（減少的血小板計數）。

【1260】 於給藥後第 3 日，IL-2 強烈地增多，其為透過經活化的 T 細胞產生的指標。然而，有可能該分析對人類 IL-2 有交叉反應性且因此可能亦偵測到該免疫細胞介素。於給藥後其他細胞介素之任一者皆無清楚的上調或下調，雖然對於 IL-8 水平有下調之傾向（圖 18）。於使用免疫細胞介素給藥後第 3 日，可溶性 CD25（其為 T 細胞活化之生物標記）之水平強烈地增高（圖 19）。可溶性 CD25 之水平與在實施例 13 中描述的免疫細胞介素之試管內刺激活性相關連。

【1261】 使用免疫細胞介素給藥增加血液中經活化 T 細胞之數目(圖 20)。當使用 1D05 LC IL-2 ICK 給藥時，總 $CD4^+$和 $CD8^+$細胞數目增加，但 $CD69^+$（早期活化）和 $CD25^+$（晚期活化）子群大大地增加（相較於治療前水平)。對經截短構築體而言，細胞數目之增加較不顯著。未觀察到 B 細胞、NK 細胞或嗜中性球數目有顯著的改變，而單核球數目有中等的增加。由於樣本之凝結，使用 1D05 LC D9-7 ICK 給藥的動物之數據不可得。

【1262】 該等輕鏈（LC）融合物相較於該重鏈（HC）融合物具有較長的半衰期，而此與先前在小鼠中的數據（Gillies SD, Protein Engineering, Design and Selection, 26:10: 561-569, 2013）一致。1D05 LC IL-2 ICK 之半衰期為大約 8 小時，而經截短 IL-2 構築體之半衰期為大約二倍長(圖 21a 和 2b)。具有經截短 IL-2 的免疫細胞介素之增長的半衰期（相較於全長 IL-2）可能反映減少的與 IL-2 受體之結合。

【1263】 使用經修改的分析以偵測完整的免疫細胞介素，即與 IL-2 融合的抗體（圖 21c 和 21d)。此結果顯示該分子之 IL-2 部分於活體內維持融合且並未被切下。

實施例 19 -在食蟹獼猴中的延伸型單劑研究

【1264】 為了測定淋巴球增多之持續期間、和獲得 T 細胞子群之更詳細的分析，會進行延伸型單劑研究（研究編號 HQ52PV)。使用 1 mg/kg 免疫細胞介素按照實施例 18 給藥雌性食蟹獼猴並於至少 14 日的期間監測之。細胞介素會於第 1、3、7、10 和 14 日、和治療前分析。血液學測量會於第 2、5、7、10 和 14 日、和治療前進行。可溶性 CD25 之偵測會於第 3、

7 和 10 日、和治療前進行。會將 CD127 加至免疫表型鑑定組，以允許調節性 T 細胞（$CD3^+$ $CD4^+$ $CD25^{hi}$ $CD127^{lo}$）之偵測，且分析會於第 1、5、7、10 和 14 日、和治療前進行。PK 分析會如之前地進行。治療組在表 14 中顯示。

表 14:治療組和動物編號

期	動物	測試項目
3	378	1D05 LC IL-2 ICK
3	379	1D05 LC D9-7 ICK
3	380	1D05 LC D9-2 ICK
3	381	1D05 LC D1-8 ICK
3	382	1D05 LC D5-9 ICK

【1265】 於給藥後未觀察到明顯的 IL-2 介導的毒性之徵兆（發燒、血管滲漏、腹瀉）。淋巴球數目對所有免疫細胞介素構築體於第 7 日達到尖峰。具有最大截短的構築體誘導最低水平的淋巴球擴增；最小的擴增是對 1D05 LC D1-8 ICK 觀察到，而 1D05 LC D9-7 ICK 和全長 IL-2 誘導最大擴增。於第 2 日對一些構築體時觀察到的淋巴球減少是淋巴球邊緣化到循環外的指標。此後接著是回彈的淋巴球增多（圖 28）。可溶性 CD25（其為 T 細胞活化之生物標記）之水平在免疫細胞介素給藥後第 3 日達到尖峰（圖 29）。可溶性 CD25 之水平與在實施例 13 中描述的免疫細胞介素之試管內刺激活性相關連。

【1266】 免疫細胞介素構築體之投予未造成顯著的貧血（圖 30）。於

使用免疫細胞介素構築體時觀察到 10-20%的血紅素、血球比容和紅血球水平之減低。血紅素水平在整個時程期間對 1D05 LC D1-8 ICK 給藥的動物維持較低。對兩個最有活性的構築體於第 5 日觀察到輕度血小板減少，但水平於此時間點後回復。IL-2 於給藥後第 3 日強烈地增加，其為透過經活化的 T 細胞生產的指標。然而，有可能該分析對人類 IL-2 有交叉反應性且因此此等水平反映該免疫細胞介素之存在。於給藥後其他細胞介素之任一者皆無清楚的上調或下調（圖 31）。

【1267】 如先前於實施例 18 中觀察到的，1D05 LC IL-2 ICK 之半衰期為大約 8 小時，且經截短 IL-2 構築體之半衰期與截短之大小相關連（圖 32）。含有最長的截短的免疫細胞介素構築體（D1-8）具有最長的半衰期，其為大約 24 小時。具有經截短 IL-2 的免疫細胞介素之增長的半衰期（相較於全長 IL-2）可能反映減少的與 IL-2 受體之結合。

【1268】 $CD4^+$和 $CD8^+$ T 細胞之擴增在圖 33 中顯示。如於自動化細胞計數觀察到的，擴增之程度與 IL-2 截短之大小良好地相關連，兩個 T 細胞子群之最大擴增皆在以 1D05 LC ICK D9-7 給藥的動物中觀察到。

實施例 20 – 與細胞內源性表現的 hPD-L1 之結合和 hPD-L1 與 PD-1 和 CD80 結合之中和

【1269】 針對與內源性表現 hPD-L1 的 ES2 細胞結合以及中和 PD-L1/PD-1 交互作用和 PD-L1/CD80 交互作用的能力測試先導抗體。在 FACS 緩衝液（PBS 1% BSA 0.1%疊氮化鈉）中稀釋內源性表現 hPD-L1 的 ES2 細胞（ATCC）並將其以每孔 0.5-1×10^5個細胞的密度分配至三個 96 孔 V 底盤

（Greiner）。使用 150 μL PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。

【1270】 對於盤 1（PD-L1 結合），將 25 μL 在 FACS 緩衝液中稀釋的先導抗體、參考抗體或對照組抗體加至經洗滌的細胞。添加 25 μL FACS 緩衝液並於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。添加 150 μL FACS 緩衝液並如以上描述地洗滌細胞。為了偵測抗 PD-L1 抗體結合，在 FACS 緩衝液中將抗人類 PE（Jackson ImmunoResearch）稀釋 1/500 並將 50 μL 的此混合物加至細胞。4°C 培養細胞 60 分鐘。使用 150 μL FACS 緩衝液洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後於 300 g 下離心 3 分鐘並吸出上清液。藉由添加 50 μL 4%三聚甲醛固定細胞並於 4°C 下培養過夜。如上洗滌細胞一次並將其再懸浮在 FACS 緩衝液中以用於分析。藉由流式細胞測量術使用 Beckman Coulter Cytoflex 儀測量 PE 訊號強度（幾何平均值）。數據不經進一步計算就以幾何平均值作圖。

【1271】 對於盤 2（PD-1 中和），將 25 μL 在 FACS 緩衝液中稀釋的先導抗體、參考抗體或對照組抗體加至經洗滌的細胞。添加 25 μL 的經生物素化人類 PD-1（廠內，加 Fc 標籤，SEQ ID No:6）並於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。生物素化係使用 Lightning Link 共軛套組（Innova Bioscience）根據製造商之說明廠內進行。添加 150 μL FACS 緩衝液並如以上描述地洗滌細胞。為了偵測經生物素化的 PD-1，將鏈黴抗生物素蛋白-Alexa Fluor 647（AF647，Jackson ImmunoResearch）在 FACS 緩衝液中稀釋 1/500 並將 50 μL 的此混合物加至細胞。於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。使用 150 μL FACS 緩衝液洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後於 300 g 下離心 3 分鐘並吸出上清液。如上固定、洗滌並再懸浮細胞以將其用於分析。藉由流式細胞測量術測量 APC 訊號強

度（幾何平均值）。數據不經進一步計算就以幾何平均值作圖。

【1272】 對於盤 3（CD80 中和），將 25 μL 在 FACS 緩衝液中稀釋的先導抗體、參考抗體或對照組抗體加至經洗滌的細胞。添加 25 μL 經生物素化人類 CD80（加 Fc 標籤，R&D Systems，140-B1）並於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。按照盤 2 者進行所有其他步驟。

【1273】 供選擇地，為了同時偵測結合和中和，在 FACS 緩衝液中稀釋表現 hPD-L1 的 ES2 細胞並將其以每孔 0.5-1×10^5 個細胞之密度分配至二個 96 孔 V 底盤（Greiner）。使用 150 μL PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。

【1274】 將 25 μL 在 FACS 緩衝液中稀釋的先導抗體、參考抗體或對照組抗體加至經洗滌的細胞。添加 25 μL 經生物素化人類 PD-1（R&D Systems，8986-PD-100，加 his 標籤）或 CD80（R&D Systems，9050-B1-100，加 his 標籤）並於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。添加 150 μL FACS 緩衝液並如以上描述地洗滌細胞。為了偵測經生物素化的 PD-1 或 CD80 與抗 PD-L1 抗體之結合，在 FACS 緩衝液中將鏈黴抗生物素蛋白-AF647 和抗人類 PE 各稀釋 1:500 並將 50 μL 的此混合物加至細胞。於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。使用 150 μL FACS 緩衝液洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後於 300 g 下離心 3 分鐘並吸出上清液。如上固定、洗滌並再懸浮細胞以將其用於分析。藉由流式細胞測量術測量 PE 和 APC 訊號強度（幾何平均值）。數據不經進一步計算就以幾何平均值作圖。供選擇地，可使用與 APC 共軛的抗 his 標籤抗體（R&D Systems）以偵測 PD-1 或 CD80，或 PD-1 和 CD80 可直接以 AF647 標記。

實施例 21 －報導細胞生物分析中先導抗 PD-L1 抗體之測試

【1275】 抗 PDL1 抗體在細胞上中和 PD-L1/PD-1 交互作用之能力會使用生物發光基於細胞的分析（Promega®）測定。使用 PD-L1 和經設計以促進 TCR 活化的細胞表面蛋白質轉染的 PD-L1 aAPC/CHO-K1 細胞係與 PD-1 表現性 Jurkat 細胞共培養。這些細胞亦呈現 NFAT 誘導的螢光素酶反應元件。此二個細胞類型在能夠封阻 PD-1-PD-L1 交互作用的抗體之存在下的共培養活化 TCR 訊號傳導和 NFAT 介導的螢光素酶活性。

【1276】 該分析係根據製造商之建議執行。簡言之，在補充有 10% hiFBS 的 Hams F12 培養基中培養 PD-L1 aAPC/CHO-K1 細胞過夜。於次日，移除培養基，在補充有 1% hiFBS 的 RPMI 1640 中將效應 PD-1 Jurkat 細胞和抗 PD-L1 抗體加至分析盤於 37°C 下 6 小時。於使用 Bio-Glo™培養 10 分鐘後在 Envision 讀盤機上使用發光設定讀盤。抗體誘導的螢光素酶活性以如由方程式 8 所界定的相較於顯示背景反應水平的孔之分析訊號的誘導倍數表示。使用 4 參數邏輯擬合（方程式 4）計算 EC_{50} 值。

方程式 8

誘導倍數=樣本孔/基礎螢光素酶反應

【1277】 基礎螢光素酶反應=來自含有 PD-L1 CHO-K1 細胞和 PD-1 Jurkat 細胞的孔的值

實施例 22 －在 hPD-L1 表現性小鼠中先導抗體之藥物動力學研究

【1278】 在表現人類 PD-L1 的小鼠中以 10 mg/kg 腹內給藥先導抗體

（呈人類 IgG1 效應經啟動形式（即具有野生型 IgG1 之恆定區，Seq ID No:341）），每種抗體八隻小鼠。於治療前和於 2、4、8、12、24、48、72、96、192、336、508 和 672 小時取血液樣本。製備血清並冷凍樣本直到分析。樣本會根據實施例 18 中針對抗體之偵測描述的方法分析，除了以下者外：來自 C57BL/6 小鼠的血清會被用作為其中的媒劑以製備標準曲線和空白。由於較大的所投予劑量，最小所需稀釋會與實施例 18 不同；此會憑經驗地決定。

實施例 23 -在非人類靈長類中的先導抗體之藥物動力學研究

【1279】 在雄性食蟹獼猴中以 10 mg/kg 靜脈內給藥先導抗體（其呈人類 IgG1 效應經啟動的形式（即具有野生型 IgG1 之恆定區，Seq ID No:341），每種抗體三隻動物。於治療前和於 2、4、8、12、24、48、72、96、192、336、508 和 672 小時取血液樣本。製備血清並冷凍樣本直到分析。樣本會根據實施例 18 中針對抗體之偵測描述的方法分析。由於較大的所投予劑量，最小所需稀釋會與實施例 18 不同；此會憑經驗地決定。

實施例 24：在小鼠 B 細胞:T 細胞融合瘤分析中的先導抗體活性。

【1280】 在鼠類 B 細胞:T 細胞融合瘤共培養分析中測試抗體以評估 IL-2 之誘導。使用 10 μM 卵白蛋白 $_{323\text{-}329}$ 胜肽（Thermo Scientific）處理 50 μL 在補充有 1%胎牛血清（Gibco）的 DMEM（Gibco）中製備的經人類 PD-L1（Seq ID No:1）轉染的 LK35.2 小鼠 B 淋巴球融合瘤細胞（ATCC）並以 2×10^4 個細胞/孔之密度分配入 96 孔經組織培養處理盤（Costar）中。接著將裝載

卵白蛋白胜肽的細胞與以下者混合：50 μL 的抗 PD-L1 抗體或呈 mAb^2 ™形式的抗 ICOS/PD-L1 雙專一性抗體之 1:3 滴定系列，從 30 nM 開始共 9 個濃度點，在補充有 1%胎牛血清的 DMEM 中。

【1281】 在於 37°C 5% CO_2 下培養 1 小時後，以 2×10^4 個細胞/孔將 100 μL 在補充有 1%胎牛血清（Gibco）的 DMEM（Gibco）中培養過夜的鼠類 T 輔助融合瘤細胞株 DO-11-10（National Jewish Health）加至分析盤。於 37°C 5% CO_2 下培養 LK35.2/DO-11-10 共培養物過夜，之後收集上清液以評估小鼠 IL-2 之產生。使用以細胞刺激混合物（eBioscience）之 1 或 0.1×操作儲備液處理的細胞作為鼠類 IL-2 生產的陽性對照組。

【1282】 使用小鼠 IL-2 Duoset ELISA 套組（R&D Systems）按照製造商之方案（其經修改以包括鏈黴抗生物素蛋白-銪作為偵測試劑（DELFIA®））進行小鼠 IL-2 定量。簡言之，於 4°C 下使用在 PBS 中以 1 μg/mL 製備的所提供的捕捉抗體塗覆分析盤過夜。使用 PBS-Tween（0.1% v/v）洗滌盤三次，之後添加 200 μL 的在 PBS 中的 1% w/v 牛血清白蛋白（BSA，Sigma）於室溫下 1 小時。於如之前描述地進行的洗滌步驟之後，將 50 μL 細胞上清液加至分析盤。於一小時培養後，添加 50 μL 的在 0.1% w/v BSA（於 PBS 中）中製備的 200 μg/mL 的所提供的偵測抗體並培養盤另外一小時。如以上描述地洗滌盤並將 50 μL 在 DELFIA®分析緩衝液（Perkin Elmer）中從儲備溶液稀釋 1:500 的 DELFIA® Eu-N1 鏈黴抗生物素蛋白加至所有孔 1 小時。使用 DELFIA 洗滌緩衝液（0.5 M Tris HCL（Gibco）、1% Tween v/v （Sigma））進行另一個洗滌步驟，之後加入 50 μL DELFIA®增強溶液（Perkin Elmer）。於室溫下於避光下培養盤 5 分鐘並在 Envision 讀盤機（Perkin Elmer）上使用用

於 DELFIA®時間解析螢光的適當設定於 615 nm 下讀盤。從與測試樣本並排運行的標準曲線內插小鼠 IL-2 之濃度。使用方程式 9 計算最終作圖值，其中使用以 50 μL 的單獨培養基處理的共培養細胞之分析訊號計算背景訊號。結果在圖 23 中顯示。所有的抗體在此共培養系統中皆有效地增強 IL-2 之生產。

方程式 9 =小鼠 IL-2（pg/mL）－背景

表 15：鼠類 T 細胞融合瘤分析中通過 PD-L1 抗體的 IL-2 之誘導之 EC_{50} 值

抗體名稱	EC_{50}（nM）		
	n=1	n=2	n=3
1D05	0.33	0.21	0.21
84G09	0.24	0.14	0.17
413G05	0.29	0.11	0.29
414B06	0.59	0.30	0.18
416E01	0.19	0.15	0.14
基準 2	0.26	0.13	0.13

表 16：鼠類 T 細胞融合瘤分析中通過 ICOS/PD-L1 雙專一性 mAb^2 ™抗體的 IL-2 之誘導之 EC_{50} 值

雙專一性抗體名稱	EC_{50}（nM）		
	n=1	n=2	n=3
ICOS/PD-L1 雙專一性 1	0.386	n/a	0.888
混合對照組／PD-L1 雙專一性	0.247	0.311	0.162
ICOS/PD-L1 雙專一性 2	0.338	0.217	0.229
PD-L1 基準	0.122	0.128	0.123

實施例 25 －在經活化 DC － T 細胞混合淋巴球反應中的先導抗體之測試

【1283】 藉由陰性篩選方法使用單核球分離套組和 MACS™磁性分離系統（Miltenyi Biotec）自冷凍保存的 PBMC 分離單核球。將單核球再懸浮在含有 10% hiFBS 和 100 ng/mL GM-CSF 和 IL-4（兩者皆為 Peprotech）的 RPMI 1640 培養基中。在非經 TC 處理的 6 孔盤（Greiner）中培養細胞 5 日以誘導 DC 之分化，之後添加 100 ng/mL 來自大腸桿菌 O55:B5 的脂多醣（Sigma）以活化 DC。於活化 24 小時後收穫細胞，並使用 PBS 洗滌其一次以移除 LPS，並將其以 10^6 個/mL 再懸浮在 RPMI 10% hiFBS 中。使用 Pan T 細胞分離套組和如上 MACS 系統從冷凍保存的 PBMC 分離同種異體的 $CD3^+$ T 細胞，並將其以 2×10^6 個/mL 再懸浮在 RPMI 10% hiFBS 中。在 RPMI 10% hiFBS 中製備所選抗體自 10 nM 之連續稀釋（1:3）並以三重複將 50 μL 加至 96 孔平底 TC 盤盤。將 DC（100 μL）和 T 細胞（50 μL）加至盤並於 37°C、

5% CO_2下培養五日。於三日後移出上清液以用於 IL-2 之測量，並於五日後移出上清液以用於 IFNγ 之測量。於-20℃下儲存上清液直到使用。使用 R&D Systems 人類 IFNγ 和 IL-2 Duoset® ELISA 使用 DELFIA® Eu-N1 鏈黴抗生物素蛋白偵測來測量細胞介素生產。結果在圖 24 中顯示。

實施例 26 －在食蟹獼猴中的免疫細胞介素之多劑研究

【1284】 二個免疫細胞介素（1D05 D9-7 ICK 和 1D05 D1-8 ICK（如在實施例 14 中描述的））之藥理學和毒性會在食蟹獼猴中於多劑研究中分析。根據二種不同的攝生法以 1 mg/kg/劑給藥雄性幼年猴子：攝生法 1 －於第 0 日和第 14 日給藥動物；攝生法 2 －於第 0、2、14 和 16 日給藥動物。每組會給藥二隻動物並監測其 28 日。治療組在表 17 中顯示。

表 17：用於多劑研究的治療組

治療組	構築體	攝生法	每組之動物
1	1D05 D9-7 ICK	1	2
2	1D05 D9-7 ICK	2	2
3	1D05 D1-8 ICK	1	2
4	1D05 D1-8 ICK	2	2

【1285】 心跳、體溫、呼吸速率和血壓會於給藥後 1 小時和 4 小時測量。體重會被每日監測。根據在實施例 19 中描述的組，細胞介素會於第 2、5、7、10、14、16、19、21、24 和 28 日、和治療前分析。血液學測量會於

第 2、5、7、10、14、16、19、21、24 和 28 日、和治療前進行。可溶性 CD25 之偵測會於第 3、7 和 10、17、21、24 日、和治療前進行。免疫表型鑑定會於第 7、10、14、24 和 28 日、和治療前進行。用於藥物動力學（PK）分析的樣本會於各個輸注於以下時間點取用：治療前、輸注結束、和於 8、16、24、32、40、48、72、和 96 小時。

實施例 27：在同基因的腫瘤模型中的免疫細胞介素效力研究

【1286】 效力研究會使用 CT-26 小鼠腫瘤模型進行，以比較使用未經修飾的抗體的替代免疫細胞介素活性，並以評估效應功能之角色。於移植之日，使 BALB/c 小鼠在右後側腹以 1×10^5 個 CT-26 細胞/動物皮下地注射至小鼠中。處理組會於移植腫瘤細胞後第 6 日接受其第一劑抗體或相關的對照組（所有皆以 10 mg/kg 腹膜內給藥）且會被一週給藥三次總共二週。腫瘤發展會使用數位測徑器以二維測量一週監測三次直到研究結束。腫瘤體積（mm^3）會使用標準公式$(L \times W^2)/2$（其中 L 是腫瘤之較大的直徑，而 W 是較小的直徑）估計。使小鼠維持在研究中直到其腫瘤發展至 12mm 之平均直徑或其達到一個研究方案中概述的人道終點。會使用卡本-麥爾方法以 Prism 計算人道終點存活統計。

表 18：用於效力研究的治療組

組	動物之數目	治療
1	10	10 mg/kg 混合對照組 huIgG1$_{LAGA}$（恆定區 SEQ ID No:205）
2	10	10 mg/kg 混合對照組 huIgG1$_{LAGA}$ IL-2
3	10	10 mg/kg 抗 PD-L1 huIgG1$_{LAGA}$
4	10	10 mg/kg 抗 PD-L1 huIgG1$_{LAGA}$ IL-2
5	10	10 mg/kg 抗 PD-L1 huIgG1（恆定區 SEQ ID No:340）
6	10	10 mg/kg 抗 PD-L1 huIgG1 IL-2

實施例 28：在 T 細胞:黑色素瘤細胞株異種移植模型中的免疫細胞介素效力研究

【1287】 效力研究會使用 T 細胞: A375 細胞株異種移植模型在 NOD/SCID 小鼠中利用 R. Stewart 等人概述的方法的進一步改良進行。簡言之，藉由以下者選擇 HLA-A2 陽性供體：使用經 PE 標記的抗人類 HLA-A2 抗體（Biolegend）染色全血，然後為紅血球溶胞和藉由流式細胞測量術的分析。初級人類 CD4$^+$和 CD8$^+$ T 細胞會接著使用 EasySep 人類 CD4$^+$或 CD8$^+$ T 細胞富集套組（Stemcell Technologies，Cat 19052/3）分離。接著在 IL-2 和 IL-7 之存在下在經絲裂黴素 C 處理的 A375 細胞之單層上分開地培養 CD4$^+$和 CD8$^+$細胞 20 日。於第 10 日將 T 細胞塗盤在新鮮的 A375 之餵養層上。於第 20 日，冷凍保存細胞並將其儲存在液態氮中直到需要。於移植前一日，解凍 T 細胞並將其培養在培養基加上細胞介素中過夜。於移植日，計數 CD4$^+$和 CD8$^+$細胞並以 1:1 比例將其混合在一起。以 1:6 的比例將 T 細胞和新鮮的

A375 腫瘤細胞混合在一起並於右後側腹皮下地注射至小鼠中。治療組會於移植 T 細胞和腫瘤細胞一小時後接受其抗體、免疫細胞介素或相關的對照組之劑（所有皆以 10 mg/kg 腹膜內給藥）。腫瘤發展會使用數位測徑器以二維測量一週監測三次直到研究結束。腫瘤體積（mm^3）會使用標準公式$(L \times W^2)/2$（其中 L 是腫瘤之較大的直徑，而 W 是較小的直徑）估計。使小鼠維持在研究中直到其腫瘤發展至 12mm 之平均直徑或其達到一個研究方案中概述的人道終點。會使用卡本-麥爾方法以 Prism 計算人道終點存活統計。此方法會被用於測定哪個（些）治療與改善的存活相關連。隨後的研究會比較不同 IL-2 活性的免疫細胞介素構築體。

表 19：用於效力研究的治療組

組	動物之數目	治療
1	10	$2x10^6$個 A375 細胞
2	10	$CD4^+/CD8^+$ T 細胞: A375 細胞
3	10	10 mg/kg 混合對照組 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞: A375 細胞
4	10	10 mg/kg 混合對照組 IL-2 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞: A375 細胞
5	10	200,000 IU 重組人類 IL-2 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞: A375 細胞（$2x10^6$個 A375 細胞）
6	10	10 mg/kg 1D05 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞: A375 細胞（$2x10^6$個 A375 細胞）
7	10	10 mg/kg 1D05 LC IL-2 $CD4^+/CD8^+$ T 細胞: A375 細胞（$2x10^6$個 A375 細胞）

實施例 29：在效應功能之報導分析中的先導抗體之活性

【1288】 使用抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）報導生物分析評估所選抗體之 ADCC 活性。內源性表現人類 PD-L1 的 ES2 細胞（ATCC CRL-1978）與效應細胞（經工程改造的 Jurkat 細胞，其穩定地表現人類 Fc γ RIIIa 受體－ V158，Promega）（其在 ADCC 經啟動的抗體之存在下以濃度依賴性方式生產螢光素酶）共培養。藉由測量在螢光素酶將發光受質轉換成發光產物時產生的發光評估可溶性螢光素酶活性。

【1289】 緊接在分析前，離心目標細胞（ES2）並將其再懸浮在 RPMI 1640 + 10%超低 IgG FBS（Thermo Fisher Scientific）中並將其以 30,000 個細胞/孔（10 μL/孔）塗盤在 384 孔白底盤中。將 Jurkat NFAT 螢光素酶報導（效應）細胞再懸浮在 RPMI 1640 + 10%超低 IgG FBS 中並以每孔 10,000 個細胞（10μL/孔）加至目標細胞。在 RPMI 1640 + 10%超低 IgG FBS 中從 2.2nM 開始製備十一個抗體之三倍連續稀釋並將其加至目標細胞（10 μL/孔）。於 37°C、5% CO_2 下培養盤過夜，之後將發光 BioGlo 受質直接添加至孔（30 μL/孔）並在 Envision（Perkin Elmer）讀盤機上定量發光。

【1290】 使用以下方程式將來自原始數據（Envision 讀取）的相對光單位（RLU）值標準化成「誘導之倍數：

方程式 10：

$$\text{誘導之倍數} = \frac{(\text{RLU（所誘導的）} - \text{RLU（背景）})}{\text{RLU（背景）}}$$

【1291】 將數據在 GraphPad Prism 中使用 4-參數邏輯擬合作圖，而代表性實驗在圖 34 中顯示。結果在表 20 中總結。所有所測試的抗體皆誘導發光，暗示所有者皆具有通過 ADCC 誘導目標細胞之殺死的能力。雖然 EC_{50} 值一般是類似的，416E01 誘導最高的發光之最大水平。

表 20：來自報導細胞分析的數據之總結

抗體名稱	EC_{50}（pM）			最大倍數誘導		
	n=1	n=2	n=3	n=1	n=2	n=3
1D05	24.14	21.53	34.71	13.70	16.69	25.04
84G09	24.95	15.30	25.90	16.33	22.21	33.82
413G05	21.92	20.87	27.52	13.22	16.41	23.45
414B06	19.08	15.02	24.24	10.94	20.15	31.51
416E01	79.98	10.58	22.86	32.11	33.76	60.16
基準 2	24.81	10.56	24.93	19.55	31.88	43.23

實施例 30：先導抗體與由細胞表現的食蟹獼猴 PD-L1 之結合

【1292】 在 FACS 緩衝液（PBS + 1% w/v BSA + 0.1% w/v 疊氮化鈉）中稀釋使用食蟹獼猴 PD-L1 轉染的 CHO-S 細胞並將其以每孔 1×10^5 個細胞之密度分配至 96 孔 V 底盤（Greiner）。從 133 nM 操作濃度開始將抗體力價滴定製備成在 FACS 緩衝液中的 1/3 稀釋系列。於 300 x*g* 下離心盤 3 分鐘並吸出上清液。將每孔 50 μL 的抗體力價滴定加至細胞並於 4°C 下培養 1 小時。

使用 150 μL 的 PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並每孔添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。藉由添加每孔 50 μL 的在 FACS 緩衝液中稀釋 1/500 的抗人類 IgG AlexaFluor 647（Jackson ImmunoResearch）來偵測結合的抗體之存在。於 4°C 下於黑暗中培養細胞 1 小時。如之前描述地洗滌細胞。為了固定細胞，添加每孔 50 μL 的 4% v/v 三聚甲醛並於 4°C 下培養細胞 20 分鐘，藉由於 300 x*g* 下離心將細胞沈澱並將盤再懸浮在 75 μL PBS 中。藉由流式細胞測量術使用 Beckman Coulter Cytoflex 儀測量幾何平均值。藉由 637nm 雷射激發 Alexa Fluor 647 並在紅色頻道使用 660/20 帶通濾鏡偵測。使用 FlowJo 軟體分析數據且其在圖 35 中顯示。所有的抗體皆與表現在細胞上的食蟹獼猴 PD-L1 結合。

實施例 31：與 CHO 表現的 hPD-L1 之結合和 hPD-L1 與 PD-1 和 CD80 結合之中和

【1293】 在 FACS 緩衝液（PBS 1% BSA 0.1%疊氮化鈉）中稀釋未經轉染的 CHO 細胞（稱之為 WT）或以 hPD-L1 轉染表現重組人類 PD-L1 的 CHO 細胞並將其以每孔 1×10^5 個細胞之密度分配至三個 96 孔 V 底盤（Greiner）。使用 150 μL PBS 洗滌細胞並於 300 g 下離心 3 分鐘。吸出上清液並添加 150 μL PBS。重複此洗滌步驟。

【1294】 對於盤 1（PD-L1 結合），將先導抗體、參考抗體或對照組抗體力價滴定從 150 nM 操作濃度開始製備成在 FACS 緩衝液中的 1/3 稀釋系列。將 50 μL 在 FACS 緩衝液中稀釋的抗體加至經洗滌的細胞並於 4°C 下培養 60 分鐘。添加 150 μL FACS 緩衝液並如以上描述地洗滌細胞。為了偵測

抗 PD-L1 抗體結合，在 FACS 緩衝液中將抗人類 PE（Jackson ImmunoResearch）稀釋 1/500 並將 50 μL 的此混合物加至細胞。4°C 培養細胞 60 分鐘。使用 150 μL FACS 緩衝液洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後於 300 *g* 下離心 3 分鐘並吸出上清液。藉由添加 100 μL 4%三聚甲醛固定細胞並於 4°C 下 30 分鐘。如上洗滌細胞一次並將其再懸浮在 100 μL FACS 緩衝液中以用於分析。藉由流式細胞測量術使用 Beckman Coulter Cytoflex 儀測量 PE 訊號強度（幾何平均值）。數據不經進一步計算以幾何平均值作圖。

【1295】 對於盤 2（PD-1 中和），將經生物素化人類 PD-1-Fc（廠內表現的，Seq ID No:6）製備成從 1 μM 最終分析濃度（FAC）開始的力價滴定，在 FACS 緩衝液中的 1/2 稀釋系列。將先導抗體、參考抗體或對照組抗體力價滴定從 300 nM 操作濃度（150 nM FAC）開始製備成在 FACS 緩衝液中的 1/3 稀釋系列。在 FACS 緩衝液中將經生物素化的 PD-1 稀釋至 60 nM 操作濃度（30 nM FAC）。將 25 μL PD-1 和 25 μL 抗體溶液（或 50 μL 的 PD1 力價滴定）加至細胞並於 4°C 下培養 1 小時。使用 Lightning Link 共軛套組（Innova Bioscience）根據製造商之說明廠內進行生物素化。添加 150 μL FACS 緩衝液並如以上描述地洗滌細胞。為了偵測經生物素化的 PD-1，在 FACS 緩衝液中將鏈黴抗生物素蛋白-Alexa Fluor 647（AF647，Jackson ImmunoResearch）稀釋 1/500 並將 50 μL 的此混合物加至細胞。於 4°C 下培養細胞 60 分鐘。使用 150 μL FACS 緩衝液洗滌細胞兩次，於各洗滌步驟後於 300 g 下離心 3 分鐘並吸出上清液。如上固定、洗滌並再懸浮細胞以將其用於分析。藉由流式細胞測量術使用 Beckman Coulter Cytoflex 儀測量 APC 訊號強度（幾何平均值）。數據以受體結合之百分比作圖。

【1296】 對於盤 3（CD80 中和）將經生物素化人類 CD80（加 Fc 標籤，R&D Systems，140-B1）製備成從 1 μM 最終分析濃度（FAC）開始的力價滴定，在 FACS 緩衝液中的 1/2 稀釋系列。將先導抗體、參考抗體或對照組抗體力價滴定從 300 nM 操作濃度（150 nM FAC）開始製備成在 FACS 緩衝液中的 1/3 稀釋系列。將經生物素化的 CD80 在 FACS 緩衝液中稀釋至 60 nM 操作濃度（30 nM FAC）。將 25 μL CD80 和 25 μL 抗體溶液（或 50 μL 的 CD80 力價滴定）加至細胞並於 4°C 下培養 1 小時。所有其他步驟皆依盤 2 進行。

方程式 11：受體結合之百分比（流式細胞測量術）

【1297】 基於幾何平均值螢光

$$\text{專一性結合之\%} = \frac{\text{樣本值-非專一性結合}}{\text{總結合-非專一性結合}} \times 100$$

【1298】 總結合=僅經生物素化的 PD-1 或 CD80（150nM FAC 的混合對照組）

【1299】 非專一性結合=無 PDL1 結合，（150nM FAC 的基準 2）

【1300】 結果在圖 36 中和在表 21 中顯示。所有的先導抗體皆中和 PD-L1 與 PD-1 和 CD80 兩者的交互作用。

表 21： PD-1 和 CD80 與 PD-L1 之交互作用之中和的總結

抗體名稱	PD-1 IC_{50}（nM）		CD80 IC_{50}（nM）	
	n=1	n=2	n=1	n=2
1D05	1.27	1.46	1.15	1.46
84G09	0.89	1.41	1.11	1.41
413G05	1.07	1.17	1.09	1.17
414B06	0.95	1.22	1.26	1.22
416E01	0.81	0.89	1.04	0.89
基準 2	1.36	1.46	1.27	1.46

實施例 32：在初級 NK 細胞 ADCC 分析中的先導抗體之效應功能

【1301】 藉由 DELFIA 細胞毒性分析（Perkin Elmer）使用人類初級 NK 細胞作為效應細胞和 ES2 作為 PD-L1+目標細胞來測量抗體透過 ADCC（抗體依賴性細胞介導的細胞毒性）殺死 PD-L1 表現性目標細胞的活性。

【1302】 此方法係基於使用螢光增強性配體之乙醯氧基甲基酯（BATDA）（其快速地穿透細胞膜）裝載目標細胞。在細胞內，酯鍵被水解以形成親水性的配體（TDA），其不再能夠跨過膜。在細胞溶解後，配體被釋放並可藉由添加銪（其與 BATDA 形成高度螢光和穩定的螯合物（EuTDA））偵測。所測量訊號直接地與細胞溶胞之程度相關。

【1303】 將 ES2 細胞以 10^6 個/mL 再懸浮在分析培養基（RPMI +10% 超低 IgG FBS，來自 Gibco）中並於 37°C 下以 5 μL/mL 的 BATDA 試劑（Perkin Elmer）裝載 30 min。接著使用 50 mL PBS 洗滌細胞 3 次（300 x g5 分鐘）並

將其以 $8x10^5$ 個/mL 再懸浮在補充有 2 mM 丙磺舒（Life technologies）的分析培養基中以減少 BATDA 自細胞的自發性釋放。將來自緊接在最終再懸浮於分析培養基後的 ES2 細胞的上清液用作為背景對照組。

【1304】 在分析培養基+ 2mM 丙磺舒中從 4 μg/mL（4×最終濃度）開始製備七個 PD-L1 抗體和同型對照組之連續三倍稀釋。自新鮮的 PBMC 使用人類 NK 細胞分離套組（Miltenyi Biotec）依製造商之說明陰性分離 NK 細胞並將其以 $4x10^6$ 個/mL 再懸浮在分析培養基+ 2 mM 丙磺舒中。將 50 μL 的經稀釋 Ab、50 μL 的經裝載 BATDA 的目標細胞、50 μL 的 NK 細胞和 50 μL 的分析培養基+2 mM 丙磺舒（200 μL/孔的最終體積）添加在各個孔中以給出 5:1 的效應細胞:目標比例。使用含有僅僅 ES 細胞或 ES2 細胞 + DELFIA 溶胞緩衝液(Perkin Elmer)的孔以分別測定自發性釋放和最大釋放。

【1305】 於 37°C、5% CO_2 下培養細胞 4 小時，之後於 500 ×g 下離心盤 5 分鐘，並將 50 μL 的無細胞上清液轉移至 DELFIA 微滴定盤（Perkin Elmer）。將 200 μL 的 DELFIA 銪溶液（Perkin Elmer）加至上清液並於室溫下培養 15 min。接著使用 EnVision 讀盤機（PerkinElmer）定量螢光訊號。

【1306】 自所有的實驗計數減去背景計數。根據以下方程式計算專一性釋放：

方程式 12：

$$\%專一性釋放= \frac{(實驗釋放 - 自發性釋放)}{(最大釋放 - 自發性釋放)} x100$$

以引用的方式併入

【1307】 所有於本文中引用的文獻(包括專利案、專利申請案、論文、教科書和類似者）和於其中引用的文獻（至其未被本文引用的程度）皆特此以其之完整內容以引用的方式併入本文中。

等效物

【1308】 以上的書面說明書被認為足以使得所屬技術領域中具有通常知識者能夠實施本發明。以上的描述和實施例詳述某些本發明之較佳的具體實例。然而，咸會認知到本發明可以許多方式實施且本發明應被理解成根據所附申請專利範圍和任何其等效物。

【1309】 應瞭解於本文中描述的特定的形態、方面、實施例、子句和具體實例是以闡明的方式顯示且不作為本發明之限制。任何本文之揭露內容之部分可被與任何本文之揭露內容之其他部分組合閱讀，除非從前後文很明顯不能。

序列表

SEQ ID NO:	名稱	描述	序列
1	人類PD-L1	NCBI編號：NP_054862.1（ECD以**粗體**強調，對細胞質域加底線）	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
2	食蟹獼猴PD-L1	NCBI 編 號 ： XP_014973154.1（ECD以**粗體**強調）	MGWSCIILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPELPLALPPNERT

3	人類PD-L1 His	人類PD-L1 ECD，具有C端His標籤	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALI VYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQ DAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYP KAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPE ENHTAELVIPELPLAHPPNERTHHHHHH
4	人類PD-L1 Fc	人類PD-L1 ECD，具有C端Fc融合（加粗體）	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALI VYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQ DAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYP KAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPE ENHTAELVIPELPLAHPPNERTIEGREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

5	食蟹獼猴PD-L1 FLAG	食蟹獼猴PD-L1 ECD，具有N端FLAG標籤	MGWSCIILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPELPLALPPNERTDYKDDDDK
6	人類PD-1 Fc	衍生自呈人類Fc融合物的cDNA的人類PD-1全長序列	MGWSCIILFLVATATGVHSLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQKLENLYFQGIEGRMDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
7	84G09 – CDRH1	84G09之CDRH1之胺基酸	GFTFDDYA

	(IMGT)	序列，使用IMGT	
8	84G09 – CDRH2 (IMGT)	84G09之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISWKSNII
9	84G09 – CDRH3 (IMGT)	84G09之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARDITGSGSYGWFDP
10	84G09 – CDRH1 (Kabat)	84G09之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	DYAMH
11	84G09 – CDRH2 (Kabat)	84G09之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	GISWKSNIIGYADSVKG
12	84G09 – CDRH3 (Kabat)	84G09之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DITGSGSYGWFDP
13	84G09 – 重鏈可變區	84G09之V_H之胺基酸序列（以粗體字母顯示從生	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLEWVSGIS WKSNIIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSY

		殖系的突變）	GWFDPWGQGTLVTVSS
14	84G09 －重鏈可變區	84G09之V_H之核酸序列	CAaGAAAAAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTTCCTTTTGGCTATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTACAATTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGACAAACTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATAAGTTGGAAGAGTAATATCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTATTGTGCAAGAGATATAACGGGTTCGGGGAGTTATGGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCATCTGTCTATCCACTGGCCCCTGAATCTGCTAAAACTCAGCCTCCG
15	84G09 －完整重鏈序列	84G09重鏈之胺基酸序列（以粗體字母顯示從生殖系的突變）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLEWVSGISWKSNIIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDITGSGSYGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT

			VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
16	84G09 －完整重鏈序列	84G09重鏈之核酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAGATCC CTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCTATGCA CTGGGTGCGACAGACCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTCC TGGAAGTCCAACATCATCGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCG GGCCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAGAGACATCACCGGCTCCGG CTCCTACGGATGGTTCGATCCTTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCC TCTGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTC CACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCC

			GAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACA CCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTG ACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCG ACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACC TTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGG ACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAA GTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACA AGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAA

			GCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
17	84G09 – CDRL1 (IMGT)	84G09之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSISSY
18	84G09 – CDRL2 (IMGT)	84G09之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	VAS
19	84G09 – CDRL3 (IMGT)	84G09之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQSYSNPIT
20	84G09 – CDRL1 (Kabat)	84G09之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQSISSYLN
21	84G09 – CDRL2 (Kabat)	84G09之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	VASSLQS

22	84G09 – CDRL3 (Kabat)	84G09之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQSYSNPIT
23	84G09 – 輕鏈可變區	84G09之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKPLIYVASSLQSGVPSSFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPITFGQGTRLEIK
24	84G09 – 輕鏈可變區	84G09之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCCCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAATCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAA
25	84G09 – 完整輕鏈序列	84G09輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKPLIYVASSLQSGVPSSFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSNPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD

			SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
26	84G09 －完整輕鏈序列	84G09輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCCCCTGATCTATGTTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTAC TGTCAACAGAGTTACAGTAATCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGG AGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGAC GAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCT ACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCG GCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACT CCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCT TTCAACCGGGGCGAGTGT

27	1D05 － CDRH1 (IMGT)	1D05之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFDDYA
28	1D05 － CDRH2 (IMGT)	1D05之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISWIRTGI
29	1D05 － CDRH3 (IMGT)	1D05之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	AKDMKGSGTYGGWFDT
30	1D05 － CDRH1 (Kabat)	1D05之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	DYAMH
31	1D05 － CDRH2 (Kabat)	1D05之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	GISWIRTGIGYADSVKG
32	1D05 － CDRH3 (Kabat)	1D05之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DMKGSGTYGGWFDT
33	1D05 －重鏈可變	1D05之V_H之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGIS

	區	（以粗體字母顯示從生殖系的突變）	WIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSS
34	1D05 －重鏈可變區	1D05之V_H之核酸序列	AAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTTCCTTTTGGCTATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGTTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGGTCTCAGGCATTAGTTGGATTCGTACTGGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATTTTCAGAGACAACGCCAAGAATTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGAAGGGTTCGGGGACTTATGGGGGGTGGTTCGACACCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTGGCCCCTGC
35	1D05 －完整重鏈序列	1D05重鏈之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGT

			YGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
36	1D05 －完整重鏈序列	1D05重鏈之核酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAGATCC CTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACTACGCTATGCA CTGGGTGCGACAGGTGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCGGCATCTC TTGGATCCGGACCGGCATCGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCTTCCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGC GGGCCGAGGACACCGCCCTGTACTACTGCGCCAAGGACATGAAGGGCTCCG GCACCTACGGCGGATGGTTCGATACTTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGT GTCCTCTGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCA

			AGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT CCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTG CACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCC TGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCG GACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCT GAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACG AGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCC CTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTA

			CAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGC AAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCCCGGCAAG
37	1D05 - CDRL1 (IMGT)	1D05之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSISSY
38	1D05 - CDRL2 (IMGT)	1D05之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	VAS
39	1D05 - CDRL3 (IMGT)	1D05之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQSYSTPIT
40	1D05 - CDRL1 (Kabat)	1D05之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQSISSYLN
41	1D05 - CDRL2	1D05之CDRL2之胺基酸	VASSLQS

	(Kabat)	序列，使用Kabat	
42	1D05 － CDRL3 (Kabat)	1D05之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQSYSTPIT
43	1D05 －輕鏈可變區	1D05之V_L之胺基酸序列（以粗體字母顯示從生殖系的突變）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
44	1D05 －輕鏈可變區	1D05之V_L之核酸序列	AAAGCTTGCCGCCACCATGAGGCTCCCTGCTCAGCTTCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGTCTGGAGATCAAACGTACGGATGCTGCACC

			AACT
45	1D05 －完整輕鏈序列	1D05輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	1D05 －完整輕鏈序列	1D05輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACA GAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCTCCTCCTACCTGAACTG GTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAG CTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCG ACTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTA CTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTATCACCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTG GAAATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA

			CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGT
47	經突變的1D05 – HC突變體1	1D05重鏈之胺基酸序列，其架構區中的至生殖系的V至A回復突變以及IgG1失能（LAGA）恆定區被強調	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGT YGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
48	經突變的1D05 – HC突變體2	1D05重鏈之胺基酸序列，其架構區中的至生殖	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGIS WIRTGIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGT YGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP

		系的F至S回復突變以及IgG1失能（LAGA）恆定區被強調	VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE<u>LAGA</u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
49	經突變的1D05 - HC突變體3	1D05重鏈之胺基酸序列，其恆定區中的至生殖系的ELLG至-PVA回復突變被強調	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGIS WIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGT YGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP-<u>PVA</u>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

50	經突變的1D05 - LC突變體1	1D05κ輕鏈之胺基酸序列，其CDRL2中的至生殖系的V至A回復突變被強調	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	經突變的1D05 - LC突變體2	1D05κ輕鏈之胺基酸序列，其架構中的至生殖系的L至F回復突變被強調	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLFIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	411B08 - CDRH1 (IMGT)	411B08之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSSYW
53	411B08 - CDRH2 (IMGT)	411B08之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IKEDGSEK
54	411B08 -	411B08之CDRH3之胺基	ARNRLYSDFLDN

	CDRH3 (IMGT)	酸序列，使用IMGT	
55	411B08 – CDRH1 (Kabat)	411B08之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SYWMS
56	411B08 – CDRH2 (Kabat)	411B08之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	NIKEDGSEKYYVDSVKG
57	411B08 – CDRH3 (Kabat)	411B08之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	NRLYSDFLDN
58	411B08 – 重鏈可變區	411B08之V_H之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSS
59	411B08 – 重鏈可變區	411B08之V_H之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA

			CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
60	411B08 －完整重鏈序列	411B08重鏈之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	411B08 －完整重鏈序列	411B08重鏈之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCA

			AAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGT GACTTCCTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTG TGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCC TGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGC CTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGAC CCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGA GAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC

			ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
62	411B08 – CDRL1 (IMGT)	411B08之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QGVSSW
63	411B08 – CDRL2 (IMGT)	411B08之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GAS
64	411B08 – CDRL3 (IMGT)	411B08之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQANSIPFT

65	411B08 – CDRL1 (Kabat)	411B08之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGVSSWLA
66	411B08 – CDRL2 (Kabat)	411B08之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	GASSLQS
67	411B08 – CDRL3 (Kabat)	411B08之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQANSIPFT
68	411B08 –輕鏈可變區	411B08之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIK
69	411B08 –輕鏈可變區	411B08之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGT

			GGATATCAAAC
70	411B08 －完整輕鏈序列	411B08輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71	411B08 －完整輕鏈序列	411B08輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA

			CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGT
72	411C04 - CDRH1 (IMGT)	411C04之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSSYW
73	411C04 - CDRH2 (IMGT)	411C04之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IKEDGSEK
74	411C04 - CDRH3 (IMGT)	411C04之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARVRLYSDFLDY
75	411C04 - CDRH1 (Kabat)	411C04之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SYWMS
76	411C04 - CDRH2 (Kabat)	411C04之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	NIKEDGSEKYYVDSLKG

77	411C04 – CDRH3 (Kabat)	411C04之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	VRLYSDFLDY
78	411C04 – 重鏈可變區	411C04之V_H之胺基酸序列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARVRLYSDFLDYWGQGTLVTVSS
79	411C04 – 重鏈可變區	411C04之V_H之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
80	411C04 – 完整重鏈序列	411C04重鏈之胺基酸序列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARVRLYSDF

			LDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
81	411C04 －完整重鏈序列	411C04重鏈之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGA GTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA AAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTCTTTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGT GACTTCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCT

			GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTG TGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCC TGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGC CTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGAC CCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGA GAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCC

			CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
82	411C04 - CDRL1 (IMGT)	411C04之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QGVSSW
83	411C04 - CDRL2 (IMGT)	411C04之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GAS
84	411C04 - CDRL3 (IMGT)	411C04之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQANSIPFT
85	411C04 - CDRL1 (Kabat)	411C04之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGVSSWLA
86	411C04 - CDRL2 (Kabat)	411C04之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	GASSLQS

87	411C04 － CDRL3 (Kabat)	411C04之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQANSIPFT
88	411C04 －輕鏈可變區	411C04之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIK
89	411C04 －輕鏈可變區	411C04之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
90	411C04 －完整輕鏈序列	411C04輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE

			QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	411C04 －完整輕鏈序列	411C04輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACA GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTTGGTTAGCCTG GTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCCTCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GAGTTCATTCTCAGCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACT ATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGT GGATATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGT

92	411D07 – CDRH1 (IMGT)	411D07之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GGSIISSDW
93	411D07 – CDRH2 (IMGT)	411D07之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IFHSGRT
94	411D07 – CDRH3 (IMGT)	411D07之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARDGSGSY
95	411D07 – CDRH1 (Kabat)	411D07之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SSDWWN
96	411D07 – CDRH2 (Kabat)	411D07之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	EIFHSGRTNYNPSLKS
97	411D07 – CDRH3 (Kabat)	411D07之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DGSGSY
98	411D07 －重鏈可	411D07之V_H之胺基酸序	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCIVSGGSIISSDWWNWVRQPPGKGLEWIGEIFHS

	變區	列	GRTNYNPSLKSRVTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDGSGSYWGQGTLVTVSS
99	411D07 －重鏈可變區	411D07之V_H之核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGTGACTGGTGGAATTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAATCTTTCATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAATAGACAAGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
100	411D07 －完整重鏈序列	411D07重鏈之胺基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCIVSGGSIISSDWWNWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGRTNYNPSLKSRVTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDGSGSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

			LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
101	411D07 －完整重鏈序列	411D07重鏈之核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACC CTGTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTAGTGACTGGTG GAATTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAAT CTTTCATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAATAGACAAGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGA CCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCC TCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCG CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAA

			GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC CCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGG TGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACT CCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTG GCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG

102	411D07 - CDRL1 (IMGT)	411D07之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVLYSSNNKNY
103	411D07 - CDRL2 (IMGT)	411D07之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	WAS
104	411D07 - CDRL3 (IMGT)	411D07之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQYYSNRS
105	411D07 - CDRL1 (Kabat)	411D07之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	KSSQSVLYSSNNKNYLA
106	411D07 - CDRL2 (Kabat)	411D07之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	WASTRES
107	411D07 - CDRL3 (Kabat)	411D07之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQYYSNRS
108	411D07 －輕鏈可	411D07之V_L之胺基酸序	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPPKLLI

	變區	列	YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYCQQYYSNRSFGQGTKLEIK
109	411D07 －輕鏈可變區	411D07之V_L之核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGACTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
110	411D07 －完整輕鏈序列	411D07輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYCQQYYSNRSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

111	411D07 －完整輕鏈序列	411D07輕鏈之核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGA GGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAA TAAGAATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGACAGCCTCCTAAGTTG CTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTG GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGACTGA AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTAATCGCAGTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCA TCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTG CCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTC CAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGAC TACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCT AGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
112	385F01 － CDRH1	385F01之CDRH1之胺基	GFTFSSYW

	(IMGT)	酸序列，使用IMGT	
113	385F01 – CDRH2 (IMGT)	385F01之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IKEDGSEK
114	385F01 – CDRH3 (IMGT)	385F01之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARNRLYSDFLDN
115	385F01 – CDRH1 (Kabat)	385F01之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SYWMS
116	385F01 – CDRH2 (Kabat)	385F01之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	NIKEDGSEKYYVDSVKG
117	385F01 – CDRH3 (Kabat)	385F01之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	NRLYSDFLDN
118	385F01 – 重鏈可變區	385F01之V_H之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFL

			DNWGQGTLVTVSS
119	385F01 －重鏈可變區	385F01之V_H之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGA GTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCA AAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGT GACTTCCTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
120	385F01 －完整重鏈序列	385F01重鏈之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKE DGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVYYCARNRLYSDFL DNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP

			SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	385F01 －完整重鏈序列	385F01重鏈之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCTATTGGATGA GTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATCA AAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTATTACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGT GACTTCCTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCA GCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTG TGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCC TGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGC CTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGAC

			CCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGA GAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
122	385F01 - CDRL1	385F01之CDRL1之胺基酸	QGVSSW

	(IMGT)	序列，使用IMGT	
123	385F01 – CDRL2 (IMGT)	385F01之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GAS
124	385F01 – CDRL3 (IMGT)	385F01之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQANSIPFT
125	385F01 – CDRL1 (Kabat)	385F01之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGVSSWLA
126	385F01 – CDRL2 (Kabat)	385F01之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	GASSLQS
127	385F01 – CDRL3 (Kabat)	385F01之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQANSIPFT
128	385F01 –輕鏈可變區	385F01之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIK

129	385F01 －輕鏈可變區	385F01之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
130	385F01 －完整輕鏈序列	385F01輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSIPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
131	385F01 －完整輕鏈序列	385F01輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA

			GAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACT ATTGTCAACAGGCTAACAGTATCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGT GGATATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGT
132	413D08 - CDRH1 (IMGT)	413D08之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFRIYG
133	413D08 - CDRH2 (IMGT)	413D08之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IWYDGSNK
134	413D08 -	413D08之CDRH3之胺基	ARDMDYFGMDV

	CDRH3 (IMGT)	酸序列，使用IMGT	
135	413D08 – CDRH1 (Kabat)	413D08之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	IYGMH
136	413D08 – CDRH2 (Kabat)	413D08之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	VIWYDGSNKYYADSVKG
137	413D08 – CDRH3 (Kabat)	413D08之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DMDYFGMDV
138	413D08 – 重鏈可變區	413D08之V_H之胺基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSDNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDMDYFGMDVWGQGTTVTVSS
139	413D08 – 重鏈可變區	413D08之V_H之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCCGTATTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC

			ATCTCCAGAGACAATTCCGACAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG
140	413D08 －完整重鏈序列	413D08重鏈之胺基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSDNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDMDYFGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	413D08 －完整重鏈序列	413D08重鏈之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCCGTATTTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATG

			GTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAATTCCGACAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACC AAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCG GAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCT GTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTC CAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCC AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCAC ACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCT GTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGG AACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA

			GGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCT GCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGA ACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCT GTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGC CCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
142	413D08 – CDRL1 (IMGT)	413D08之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QGIRND
143	413D08 – CDRL2 (IMGT)	413D08之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	AAS
144	413D08 – CDRL3 (IMGT)	413D08之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	LQHNSYPRT

145	413D08 – CDRL1 (Kabat)	413D08之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGIRNDLG
146	413D08 – CDRL2 (Kabat)	413D08之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	AASSLQS
147	413D08 – CDRL3 (Kabat)	413D08之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	LQHNSYPRT
148	413D08 –輕鏈可變區	413D08之V_L之胺基酸序列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK
149	413D08 –輕鏈可變區	413D08之V_L之核酸序列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGT

			GGAAATCAAAC
150	413D08 －完整輕鏈序列	413D08輕鏈之胺基酸序列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
151	413D08 －完整輕鏈序列	413D08輕鏈之核酸序列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGT GGAAATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACT TCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGT CCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT

			ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
152	386H03 – CDRH1 (IMGT)	386H03之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GGSISSSDW
153	386H03 – CDRH2 (IMGT)	386H03之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IFHSGNT
154	386H03 – CDRH3 (IMGT)	386H03之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	VRDGSGSY
155	386H03 – CDRH1 (Kabat)	386H03之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SSDWWS
156	386H03 – CDRH2 (Kabat)	386H03之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	EIFHSGNTNYNPSLKS

157	386H03 – CDRH3 (Kabat)	386H03之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DGSGSY
158	386H03 – 重鏈可變區	386H03之V_H之胺基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGNTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVYYCVRDGSGSYWGQGTLVTVSS
159	386H03 – 重鏈可變區	386H03之V_H之核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTTTCATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGATCTCCCTGAGGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
160	386H03 – 完整重鏈序列	386H03重鏈之胺基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLEWIGEIFHSGNTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVYYCVRDGSGSYWGQ

			GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
161	386H03 －完整重鏈序列	386H03重鏈之核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGGGACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAAATCTTTCATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGATCTCCCTGAGGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCG

			CTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAA GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCC CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCC CCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGG TGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCT GACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACT

			CCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTG GCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
162	386H03 – CDRL1 (IMGT)	386H03之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVLYSSNNKNY
163	386H03 – CDRL2 (IMGT)	386H03之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	WAS
164	386H03 – CDRL3 (IMGT)	386H03之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQYYSTRS
165	386H03 – CDRL1 (Kabat)	386H03之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	KSSQSVLYSSNNKNYLA
166	386H03 – CDRL2 (Kabat)	386H03之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	WASTRES

167	386H03 – CDRL3 (Kabat)	386H03之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQYYSTRS
168	386H03 –輕鏈可變區	386H03之V_L之胺基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTRSFGQGTKLEIK
169	386H03 –輕鏈可變區	386H03之V_L之核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC
170	386H03 –完整輕鏈序列	386H03輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTRSFGQGTK

			LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
171	386H03 －完整輕鏈序列	386H03輕鏈之核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGA GGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAA TAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAACTG CTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTG GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGA AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCAT CTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCC AAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACT ACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTA

			GCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
172	389A03 - CDRH1 (IMGT)	389A03之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GGSISSSSYY
173	389A03 - CDRH2 (IMGT)	389A03之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IYSTGYT
174	389A03 - CDRH3 (IMGT)	389A03之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	AISTAAGPEYFHR
175	389A03 - CDRH1 (Kabat)	389A03之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SSSYYCG
176	389A03 - CDRH2 (Kabat)	389A03之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	SIYSTGYTYYNPSLKS
177	389A03 - CDRH3 (Kabat)	389A03之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	STAAGPEYFHR

178	389A03 －重鏈可變區	389A03之V_H之胺基酸序列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYCGWIRQPPGKGLDWIGSIYSTGYTYYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSCLILTSVTAADTAVYYCAISTAAGPEYFHRWGQGTLVTVSS
179	389A03 －重鏈可變區	389A03之V_H之核酸序列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTATTACTGCGGCTGGATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATTCTACTGGGTACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCATGCCTGATACTGACCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACTTCCATCGCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
180	389A03 －完整重鏈序列	389A03重鏈之胺基酸序列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYCGWIRQPPGKGLDWIGSIYSTGYTYYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSCLILTSVTAADTAVYYCAISTAAGPEYFHRWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE

			VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
181	389A03 －完整重鏈序列	389A03重鏈之核酸序列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCC TCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTATTACTGCGGC TGGATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGACTGGATTGGGAGTATCTATT CTACTGGGTACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATTTC CATAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCATGCCTGATACTGACCTCTGTGACC GCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTG AATACTTCCATCGCTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAG CACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGT GACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCT GCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCC

			TTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACC CACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTT CCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCA ATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAG AGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC CCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG

182	389A03 – CDRL1 (IMGT)	389A03之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVLYSSNSKNF
183	389A03 – CDRL2 (IMGT)	389A03之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	WAS
184	389A03 – CDRL3 (IMGT)	389A03之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQYYSTPRT
185	389A03 – CDRL1 (Kabat)	389A03之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	KSSQSVLYSSNSKNFLA
186	389A03 – CDRL2 (Kabat)	389A03之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	WASTRGS
187	389A03 – CDRL3 (Kabat)	389A03之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQYYSTPRT
188	389A03 –輕鏈可	389A03之V_L之胺基酸序	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNFLAWYQQKPGQPPKLFIY

	變區	列	WASTRGSGVPDRISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIK
189	389A03 －輕鏈可變區	389A03之V_L之核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAGTAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAGCCTCCTAAGCTGTTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGGATCCGGGGTCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAATATTATAGTACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
190	389A03 －完整輕鏈序列	389A03輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNFLAWYQQKPGQPPKLFIYWASTRGSGVPDRISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

191	389A03 －完整輕鏈序列	389A03輕鏈之核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGA GGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAG TAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGACAGCCTCCTAAGCTG TTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGGATCCGGGGTCCCTGACCGAATCAGTG GCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCAATCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGA AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAACAATATTATAGTACTCCTCGGACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTG TTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGT GTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTG TCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT

192	人類IgG4重鏈恆定區#1	IGHG4*01 & IGHG4*04	重鏈恆定區核苷酸序列	Gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccatcatgccc agcacctgagttcctgggggaccatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctga ggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggga atgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
193			重鏈恆定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV

				HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
194	人類IgG4重鏈恆定區#2	IGHG4*02	重鏈恆定區核苷酸序列	Gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccgtgcccatcatgccc agcacctgagttcctgggggaccatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctga ggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcgtgcaccaggac tggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggga

				atgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
195			重鏈恆定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
196	人類IgG4重鏈恆定區#3	IGHG4*03	重鏈恆定區核苷酸序列	Gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccccccatgcccatcatgccc agcacctgagttcctgggggaccatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctga ggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcat

				aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaggagggga acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
197			重鏈恆定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK

198	IgG4重鏈恆定區－IgG4-PE	IGHG4-PE	重鏈恆定區核苷酸序列-合成性版本A	Gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacggccgccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtccccccatgcccaccatgccc agcgcctgaatttgagggggggaccatcagtcttcctgttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctga ggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgcctcccgtgctggactccgacggatccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggga atgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
199	IgG4重鏈恆定區－		重鏈恆定區胺基酸序列-由合成性版本A、B & C編	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV

	IgG4-PE		碼（以粗體識別二個與野生型序列不同的殘基）	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
200	IgG4重鏈恆定區－IgG4-PE		重鏈恆定區核苷酸序列-合成性版本B	Gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgccccctgttccaggtccacaagcgagtccaccgctgccctcggctgtct ggtgaaagactactttcccgagcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccctgacctccggcgtgcacacatttcccgccg tgctgcagagcagcggactgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagctccagcctcggcaccaaaacctacacctg caacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcgggtggagagcaagtacggcccccccttgccctccttgtcct gcccctgagttcgagggaggaccctccgtgttcctgtttcccccccaaacccaaggacaccctgatgatctcccggacacccga ggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccgaggtgcagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtgcac aatgccaaaaccaagcccagggaggagcagttcaattccacctacagggtggtgagcgtgctgaccgtcctgcatcaggatt ggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggactgcccagctccatcgagaagaccatcagcaaggcta agggccagccgagggagccccaggtgtataccctgcctcctagccaggaagagatgaccaagaaccaagtgtccctgacct gcctggtgaagggattctacccctccgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagcccgagaacaactacaaaacaa cccctcccgtgctcgatagcgacggcagcttctttctctacagccggctgacagtggacaagagcaggtggcaggagggcaa

				cgtgttctcctgttccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagagcctctccctgtccctgggcaag
201	IgG4重鏈恆定區－IgG4-PE		重鏈恆定區核苷酸序列-合成性版本C	Gccagcaccaagggcccttccgtgttccccctggcccccttgcagcaggagcacctccgaatccacagctgccctgggctgtc tggtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgagctggaacagcggcgctctgacatccggcgtccacacctttcctgcc gtcctgcagtcctccggcctctactccctgtcctccgtggtgaccgtgcctagctcctccctcggcaccaagacctacacctgta acgtggaccacaaaccctccaacaccaaggtggacaaacgggtcgagagcaagtacggccctccctgccctccttgtcctgc ccccgagttcgaaggcggacccagcgtgttcctgttccctcctaagcccaaggacaccctcatgatcagccggacacccgag gtgacctgcgtggtggtggatgtgagccaggaggaccctgaggtccagttcaactggtatgtggatggcgtggaggtgcaca acgccaagacaaagccccgggaagagcagttcaactccacctacagggtggtcagcgtgctgaccgtgctgcatcaggact ggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtcagcaataagggactgcccagcagcatcgagaagaccatctccaaggcta aaggccagccccgggaacctcaggtgtacaccctgcctcccagccaggaggagatgaccaagaaccaggtgagcctgacc tgcctggtgaagggattctacccttccgacatcgccgtggagtgggagtccaacggccagcccgagaacaattataagaccac ccctcccgtcctcgacagcgacggatccttctttctgtactccaggctgaccgtggataagtccaggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagtccctgagcctgtccctgggaaag

202	IgG4重鏈恆定區-失活的		重鏈恆定區核苷酸序列	Gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacggccgccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgccc agcgcctccagttgcgggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctga ggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcat aatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgcctcccgtgctggactccgacggatccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggagggga atgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
203			重鏈恆定區胺基酸序列（以粗體顯示來自人類	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV

			WT IgG4的失活性突變）	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
204	失能人類IgG1重鏈恆定區	失 能 IGHG 1	重鏈恆定區核苷酸序列	Gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccgg ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatct gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtggagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccc accgtgcccagcacctgaactcgcgggggcaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccc ggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcct gcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccat ctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccagg tcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaca actacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtgg

				cagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccg ggtaaa
205			重鏈恆定區胺基酸序列（以粗體識別二個與野生型序列不同的殘基）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
206	人類Cκ恆定區	IGKC*01	Cκ輕鏈恆定區核苷酸序列	Cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatcc gtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcaca aggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt

207			Cκ輕鏈恆定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
208	人類Cκ恆定區	IGKC*02	Cκ輕鏈恆定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgccggcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
209			Cκ輕鏈恆定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
210	人類Cκ恆定區	IGKC*03	Cκ輕鏈恆定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagcggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
211			Cκ輕鏈恆定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQRKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

212	人類Cκ恆定區	IGKC*04	Cκ輕鏈恆定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctg aataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcac agagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa ctctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
213			Cκ輕鏈恆定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
214	人類Cκ恆定區	IGKC*05	Cκ輕鏈恆定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctg aataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcac agagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcaacaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaa gtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgc
215			Cκ輕鏈恆定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
216	人類Cλ恆定區	IGLC1*01	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgat cagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagacgaccaa

				accctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
217			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
218	人類Cλ恆定區	IGLC1*02	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列－版本A	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
219			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列－由版本A或B編碼	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
220			Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列-版本B	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca

221	人類Cλ恆定區	IGLC2 *01	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列-版本A	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttccccccatcctccgaggaactgcaggctaacaaggccaccctcgtgtg cctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctctcctgtgaaggccggcgtggaaacca ccacccccttccaagcagtccaacaacaaatacgccgcctcctcctacctgtccctgacccctgagcagtggaagtcccaccgg tcctacagctgccaagtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtggctcctaccgagtgctcc
222			Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列-版本B	ggccagcctaaagctgcccccagcgtcaccctgtttcctccctccagcgaggagctccaggccaacaaggccaccctcgtgt gcctgatctccgacttctatcccggcgctgtgaccgtggcttggaaagccgactccagccctgtcaaagccggcgtggagacc accacaccctccaagcagtccaacaacaagtacgccgcctccagctatctctccctgacccctgagcagtggaagtcccaccg gtcctactcctgtcaggtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtcgcccccaccgagtgctcc
223			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列-由版本A或B編碼	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVE TTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
224	人類Cλ恆定區	IGLC2 *02 & IGLC2	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgt ctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagacc accacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccac agaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca

225		*03	Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
226	人類Cλ恆定區	IGLC3*01	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	cccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagttgcccctacggaatgttca
227			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
228	人類Cλ恆定區	IGLC3*02	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccggggccagtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacggaatgttca
229			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGPVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

230	人類Cλ恆定區	IGLC3*03	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
231			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
232	人類Cλ恆定區	IGLC3*04	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
233			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
234	人類Cλ恆定區	IGLC6*01	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgcctgatcagtgacttctacccgggagctgtgaaagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaacacgggagtggagac

				caccacaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtccca cagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctgcagaatgttca
235			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS
236	人類Cλ恆定區	IGLC7 *01 & IGLC7 *02	Cλ輕鏈恆定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgt ctcgtaagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggtgggagtggagacc accaaaccctccaaacaaagcaacaacaagtatgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccac agaagctacagctgccgggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctgcagaatgctct
237			Cλ輕鏈恆定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGV ETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
238	413G05 - CDRH1 (IMGT)		413G05之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSDYY
239	413G05 - CDRH2 (IMGT)		413G05之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISTSGSTI

240	413G05 – CDRH3 (IMGT)	413G05之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARGITGTNFYHYGLGV
241	413G05 – CDRH1 (Kabat)	413G05之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	DYYMS
242	413G05 – CDRH2 (Kabat)	413G05之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	YISTSGSTIYYADSVKG
243	413G05 – CDRH3 (Kabat)	413G05之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	GITGTNFYHYGLGV
244	413G05 －重鏈可變區	413G05之V_H之胺基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEWVSYISTSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVYHCARGITGTNFYHYGLGVWGQGTTVTVSS
245	413G05 －重鏈可變區	413G05之V_H之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAG

			TACTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACGCGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGTATAACTGGAACT AACTTCTACCACTACGGTTTGGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAG
246	413G05 －完整重鏈序列	413G05重鏈之胺基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEWVSYISTS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVYHCARGITGTNFYHY GLGVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

247	413G05 －完整重鏈序列	413G05重鏈之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGA GCTGGATCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAG TACTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTACAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACGCGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGTATAACTGGAACT AACTTCTACCACTACGGTTTGGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGC AAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACT TCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGT GCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCG TCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTC CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCT

			CCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCC TGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACT ACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGAGCCCCGGCAAG
248	413G05 – CDRL1 (IMGT)	413G05之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QGINSW

249	413G05 – CDRL2 (IMGT)	413G05之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	AAS
250	413G05 – CDRL3 (IMGT)	413G05之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQVNSFPLT
251	413G05 – CDRL1 (Kabat)	413G05之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGINSWLA
252	413G05 – CDRL2 (Kabat)	413G05之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	AASTLQS
253	413G05 – CDRL3 (Kabat)	413G05之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQVNSFPLT
254	413G05 –輕鏈可變區	413G05之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEIK
255	413G05 –輕鏈可	413G05之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA

	變區		GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCTGGTTAGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGGCA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACT ATTGTCAACAGGTTAACAGTTTCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAAC
256	413G05 －完整輕鏈序列	413G05輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTL QSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSFPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	413G05 －完整輕鏈序列	413G05輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCTGGTTAGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCTGGGGCA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACT

			ATTGTCAACAGGTTAACAGTTTCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
258	413F09 – CDRH1 (IMGT)	413F09之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSYYA
259	413F09 – CDRH2 (IMGT)	413F09之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISGGGGNT
260	413F09 – CDRH3 (IMGT)	413F09之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	AKDRMKQLVRAYYFDY

261	413F09 – CDRH1 (Kabat)	413F09之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	YYAMS
262	413F09 – CDRH2 (Kabat)	413F09之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	TISGGGGNTHYADSVKG
263	413F09 – CDRH3 (Kabat)	413F09之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DRMKQLVRAYYFDY
264	413F09 – 重鏈可變區	413F09之V_H之胺基酸序列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLDWVSTISGGGGNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKDRMKQLVRAYYFDYWGQGTLVTVSS
265	413F09 – 重鏈可變區	413F09之V_H之核酸序列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACTATGCCATGAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGTGGTGGTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCACATGAACAGCCTGA

			GAGCCGAAGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAAGGATCGGATGAAACAGC TCGTCCGGGCCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAG
266	413F09 －完整重鏈序列	413F09重鏈之胺基酸序列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLDWVSTISG GGGNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVYYCAKDRMKQLV RAYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
267	413F09 －完整重鏈序列	413F09重鏈之核酸序列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACTATGCCATGAG CTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGGGTCTCAACTATTAGT

			GGTGGTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACT ATATCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCACATGAACAGCCTGA GAGCCGAAGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAAGGATCGGATGAAACAGC TCGTCCGGGCCTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCA AGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTT CCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTG CACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT CGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCC TGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCG GACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCT GAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG

			CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACG AGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCC CTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTA CAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGC AAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCT CCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GAGCCCCGGCAAG
268	413F09 – CDRL1 (IMGT)	413F09之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QDISTY
269	413F09 – CDRL2 (IMGT)	413F09之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GTS
270	413F09 – CDRL3	413F09之CDRL3之胺基酸	QQLHTDPIT

	(IMGT)	序列，使用IMGT	
271	413F09 – CDRL1 (Kabat)	413F09之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	WASQDISTYLG
272	413F09 – CDRL2 (Kabat)	413F09之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	GTSSLQS
273	413F09 – CDRL3 (Kabat)	413F09之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQLHTDPIT
274	413F09 – 輕鏈可變區	413F09之V_L之胺基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQDISTYLGWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTDPITFGQGTRLEIK
275	413F09 – 輕鏈可變區	413F09之V_L之核酸序列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTTATTTAGGCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT

			ACTGTCAACAGCTTCATACTGACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACT GGAGATCAAAC
276	413F09 －完整輕鏈序列	413F09輕鏈之胺基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQDISTYLGWYQQKPGKAPKLLIYGTSSLQ SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTDPITFGQGTRLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
277	413F09 －完整輕鏈序列	413F09輕鏈之核酸序列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTTATTTAGGCTG GTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAACAGCTTCATACTGACCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACT GGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCC GACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACT TCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGT

			CCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
278	414B06 - CDRH1 (IMGT)	414B06之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSSYW
279	414B06 - CDRH2 (IMGT)	414B06之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IKQDGSEK
280	414B06 - CDRH3 (IMGT)	414B06之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARVRQWSDYSDY
281	414B06 - CDRH1 (Kabat)	414B06之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	SYWMN
282	414B06 -	414B06之CDRH2之胺基	NIKQDGSEKYYVDSVKG

	CDRH2 (Kabat)	酸序列，使用Kabat	
283	414B06 - CDRH3 (Kabat)	414B06之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	VRQWSDYSDY
284	414B06 - 重鏈可變區	414B06之V_H之胺基酸序列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRQWSDYSDYWGQGTPVTVSS
285	414B06 - 重鏈可變區	414B06之V_H之核酸序列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTCTCCTCAG
286	414B06 - 完整重	414B06重鏈之胺基酸序	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVANIK

	鏈序列	列	QDGSEKYYVDSVKGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRQWSD YSDYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
287	414B06 －完整重鏈序列	414B06重鏈之核酸序列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAA CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAAA GCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGCTTCAC CGTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGTTCGACAATGGTCC GACTACTCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTCTCCTCAGCCA

			GCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTG TGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCC TGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGC CTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGAC CCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGT TCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGA AGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGA GAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG CCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAA CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC

			GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
288	414B06 – CDRL1 (IMGT)	414B06之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QGISSW
289	414B06 – CDRL2 (IMGT)	414B06之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	AAS
290	414B06 – CDRL3 (IMGT)	414B06之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQANSFPFT
291	414B06 – CDRL1 (Kabat)	414B06之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGISSWLA
292	414B06 – CDRL2	414B06之CDRL2之胺基	AASSLQS

	(Kabat)	酸序列，使用Kabat	
293	414B06 – CDRL3 (Kabat)	414B06之CDRL3之胺基酸序列，使用Kabat	QQANSFPFT
294	414B06 –輕鏈可變區	414B06之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIK
295	414B06 –輕鏈可變區	414B06之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
296	414B06 –完整輕鏈序列	414B06輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGPGTKVDIKRTVA

			APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
297	414B06 －完整輕鏈序列	414B06輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACT ATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGT GGATATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGT

298	經突變的1D05 －LC突變體3	1D05κ輕鏈之胺基酸序列，在CDRL2中的V至Y突變被強調	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY**Y**ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
299	1D05 －重鏈失能IgG1 Fc	1D05之IgG1失能變體之胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
300	1D05 －輕鏈IL-2	1D05輕鏈序列，其與野生	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAA

	融合	型人類IL-2序列融合（對IL-2胺基酸序列加底線且以粗體顯示欲改變的區域）	PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
301	人類IL-2	Uniprot編號：P60568 人類IL-2之全長胺基酸序列（扣掉訊息序列）	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
302	對照組1D05免疫細胞介素HC C端融合	重鏈1D05 IgG1變體，其於N端與野生型人類IL2序列融合（對照組）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN

			GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
303	IL-2 D5-9	IL-2 IC45（Del 5-9）N端IL-2序列	APTSTQLQLELLLD
304	IL-2 D1-9	IL-2 IC46（Del 1-9）N端IL-2序列	TQLQLEHLLLD
305	IL-2 D5-7	IL-2 IC64（Del 5-7）N端IL-2序列	APTSKKTQLQLEHLLLD
306	IL-2 D1	IL-2 D1 N端IL-2序列	PTSSSTKKTQLQLEHLLLD
307	IL-2 D1-2	IL-2 D1-2 N端IL-2序列	TSSSTKKTQLQLEHLLLD

308	IL-2 D1-3	IL-2 D1-3 N端IL-2序列	SSSTKKTQLQLEHLLLD
309	IL-2 D1-4	IL-2 D1-4 N端IL-2序列	SSTKKTQLQLEHLLLD
310	IL-2 D1-5	IL-2 D1-5 N端IL-2序列	STKKTQLQLEHLLLD
311	IL-2 D1-6	IL-2 D1-6 N端IL-2序列	TKKTQLQLEHLLLD
312	IL-2 D1-7	IL-2 D1-7 N端IL-2序列	KKTQLQLEHLLLD
313	IL-2 D1-8	IL-2 D1-8 N端IL-2序列	KTQLQLEHLLLD

314	IL-2 D9	IL-2 D9 N端IL-2序列	APTSSSTKTQLQLEHLLLD
315	IL-2 D9-8	IL-2 D9-8 N端IL-2序列	APTSSSTTQLQLEHLLLD
316	IL-2 D9-7	IL-2 D9-7 N端IL-2序列	APTSSSTQLQLEHLLLD
317	IL-2 D9-6	IL-2 D9-6 N端IL-2序列	APTSSTQLQLEHLLLD
318	IL-2 D9-4	IL-2 D9-4 N端IL-2序列	APTTQLQLEHLLLD
319	IL-2 D9-3	IL-2 D9-3 N端IL-2序列	APTQLQLEHLLLD
320	IL-2 D9-2	IL-2 D9-2 N端IL-2序列	ATQLQLEHLLLD

321	IL-2 D2-6	IL-2 D2-6 N端IL-2序列	ATKKTQLQLEHLLLD
322	IL-2 D3-7	IL-2 D3-7 N端IL-2序列	APKKTQLQLEHLLLD
323	IL-2 D4-8	IL-2 D4-8 N端IL-2序列	APTKTQLQLEHLLLD
324	hIL-2之C端胺基酸序列	hIL-2之胺基酸21至133	LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
325	小鼠PD-L1	Uniprot編號：Q9EP73（ECD以**粗體**強調，且對細胞質域加<u>底線</u>）	MRIFAGIIFTACCHLLRAFTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLKPQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAALQITDVKLQDAGVYCCIISYGGADYKRITLKVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPG

			QNHTAELIIPELPATHPPQNRTHWVLLGSILLFLIVVSTVLLFLRKQVRMLDVEK CGVEDTSSKNRNDTQFEET
326	小鼠PD-L1 ECD His	小鼠PD-L1胞外域，加上His標籤	FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKEDEQVIQFVAGEE DLKPQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAALQITDVKLQDAGVYCCIISYGGADYKRI TLKVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVT TSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIIPELPATHPPQN RTHHHHHH
327	人類IL-2Rα鏈	人類IL-2受體α鏈	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSS WDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREP PPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQP QLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFT TEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI
328	人類IL-2Rβ鏈	人類IL-2受體貝他鏈	AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLP VSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRL MAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLK

			QKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTI PWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEH GGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSN HSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQP LQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERV PRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPG QGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV
329	人類IL-2Rγ鏈	人類IL-2受體共同γ鏈	LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSS SEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQ LQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLE HLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQH WSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIP TLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEG PGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

330	IL-7	人類IL-7胺基酸序列	DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHICDANKEGM FLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTGQVKGRKPAALGEAQ PTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTCWNKILMGTKEH
331	IL-15	人類IL-15胺基酸序列	GIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKV TAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEE KNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
332	IL-21	人類IL-21胺基酸序列	QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKA QLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCPSCDSYEKKPPKEFL ERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS
333	GM-CSF	人類GM-CSF胺基酸序列	APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMFDLQEPTCL QTRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENL KDFLLVIPFDCWEPVQE
334	IFNα	人類IFN-α胺基酸序列	CDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRISPFLCLKDRRDFRFPQEMVKGSQLQKAHV MSVLHEMLQQIFSLFHTERSSAAWNMTLLDQLHTELHQQLQHLETCLLQVVGE GESAGAISSPALTLRRYFQGIRVYLKEKKYSDCAWEVVRMEIMKSLFLSTNMQE

			RLRSKDRDLGS
335	TNFα	人類TNF-α胺基酸序列之胞外部分	GPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHVLLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL
336	IL-12α	人類IL-12胺基酸序列之α鏈	RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS
337	IL-12β	人類IL-12胺基酸序列之貝他鏈	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS

338	CXCL9		人類CXCL-9胺基酸序列	TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKNGVQTCLNPDSADVKELIKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKSQRSRQKKTT
339	CXCL10		人類CXCL-10胺基酸序列	VPLSRTVRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEIIATMKKKGEKRCLNPESKAIKNLLKAVSKERSKRSP
340	人類WT IgG1恆定區	IGHG1*01 & IGHG1*02 & IGHG1*05（IgG1）	WT人類IgG1胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

343	416E01 – CDRH1 (IMGT)	416E01之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSNYA
344	416E01 – CDRH2 (IMGT)	416E01之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISFSGGTT
345	416E01 – CDRH3 (IMGT)	416E01之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	AKDEAPAGATFFDS
346	416E01 – CDRH1 (Kabat)	416E01之CDRH1之胺基酸序列，使用Kabat	NYAMS
347	416E01 – CDRH2 (Kabat)	416E01之CDRH2之胺基酸序列，使用Kabat	AISFSGGTTYYADSVKG
348	416E01 – CDRH3 (Kabat)	416E01之CDRH3之胺基酸序列，使用Kabat	DEAPAGATFFDS
349	416E01 –重鏈可	416E01之V_H之胺基酸序	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQTPGKGLEWVSAISFS

	變區	列（以粗體字母顯示從生殖系的突變）	GGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRADDTAVYYCAKDEAPAGATFFDSWGQGTLVTVSS
350	416E01 －重鏈可變區	416E01之V_H之核酸序列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGTTGGGTCCGCCAGACTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTTTAGTGGTGGTACTACATACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGATGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCAGCTGGCGCAACCTTCTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCCTCAG
351	416E01 －完整重鏈序列	416E01重鏈之胺基酸序列	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQTPGKGLEWVSAISFSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRADDTAVYYCAKDEAPAGATFFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD

			KRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK
352	416E01 －完整重鏈序列	416E01重鏈之核酸序列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGA GTTGGGTCCGCCAGACTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTA GTTTTAGTGGTGGTACTACATACTACGCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCACATGAACAGCCTG AGAGCCGATGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCAGCT GGCGCAACCTTCTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCCT CAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCTTGCAGCAGGAG CACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTTCCC GAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCTCTGACATCCGGCGTCCAC

			ACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCCTCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCCGTGGT GACCGTGCCTAGCTCCTCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGAC CACAAACCCTCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGC CCTCCCTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGCGTGTT CCTGTTCCCTCCTAAGCCCAAGGACACCCTCATGATCAGCCGGACACCCGAG GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAGGACCCTGAGGTCCAGTTC AACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACAAAGCCCCGG GAAGAGCAGTTCAACTCCACCTACAGGGTGGTCAGCGTGCTGACCGTGCTGC ATCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAATAAGG GACTGCCCAGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCC GGGAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCTTCCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACCCC TCCCGTCCTCGACAGCGACGGATCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGG ATAAGTCCAGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACG

			AGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCTGGGAAAG
353	416E01 - CDRL1 (IMGT)	416E01之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QGIRRW
354	416E01 - CDRL2 (IMGT)	416E01之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GAS
355	416E01 - CDRL3 (IMGT)	416E01之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQANSFPIT
356	416E01 - CDRL1 (Kabat)	416E01之CDRL1之胺基酸序列，使用Kabat	RASQGIRRWLA
357	416E01 - CDRL2 (Kabat)	416E01之CDRL2之胺基酸序列，使用Kabat	GASSLQS
358	416E01 - CDRL3	416E01之CDRL3之胺基	QQANSFPIT

	(Kabat)	酸序列，使用Kabat	
359	416E01 －輕鏈可變區	416E01之V_L之胺基酸序列（以粗體字母顯示從生殖系的突變）	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI**RR**WLAWYQQKPGKAPKLLISGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLIITSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIK
360	416E01 －輕鏈可變區	416E01之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGGAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTCTGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCATCATTACCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC
361	416E01 －完整輕鏈序列	416E01輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRRWLAWYQQKPGKAPKLLISGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLIITSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE

			QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
362	416E01 －完整輕鏈序列	416E01輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGGAGGTGGTTAGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTCTGGTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCATCATTACCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTA TTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTG GAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCG ACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTT CTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTC CGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGT CTTTCAACCGGGGCGAGTGT

363	STIM001 - CDRH1	STIM001之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GYTFSTFG
364	STIM001 - CDRH2	STIM001之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISAYNGDT
365	STIM001 - CDRH3	STIM001之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARSSGHYYYYGMDV
366	STIM001 － 重鏈可變區	STIM001之V_H之胺基酸序列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGLEWMGWIS AYNGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGHYY YYGMDVWGQGTTVTVSS
367	STIM001 － 重鏈可變區	STIM001之V_H之核酸序列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCACCTTTGGTATCAC CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGGATCAG CGCTTACAATGGTGACACAAACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATC ATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTG

			AGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACT ACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A
368	STIM001 － 完整重鏈序列	STIM001重鏈之胺基酸序列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGLEWMGWIS AYNGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGHYY YYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
369	STIM001 － 完整重鏈序列	STIM001重鏈之核酸序列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCACCTTTGGTATCAC CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGGATCAG

			CGCTTACAATGGTGACACAAACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATC ATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTG AGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACT ACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC AGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCC ACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACAC CTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGA CCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGA CAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCT TCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGA CCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC

			GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTG ACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGA CCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCT GACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTG ATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCC CCGGCAAGTGATGA
370	STIM001 - CDRL1	STIM001之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSLLHSNEYNY
371	STIM001 - CDRL2	STIM001之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	LGS
372	STIM001 - CDRL3	STIM001之CDRL3之胺基	MQSLQTPLT

		酸序列，使用IMGT	
373	STIM001 －輕鏈可變區	STIM001之V_L之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK
374	STIM001 －輕鏈可變區	STIM001之V_L之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGAATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
375	STIM001 －完整輕鏈序列	STIM001輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK

			RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
376	STIM001 － 完整輕鏈序列	STIM001輕鏈之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGAATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
377	STIM002 - CDRH1	STIM002之CDRH1之胺基	GYTFTSYG

		酸序列，使用IMGT	
378	STIM002 - CDRH2	STIM002之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISAYNGNT
379	STIM002 - CDRH3	STIM002之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARSTYFYGSGTLYGMDV
380	STIM002 － 重鏈可變區	STIM002之V_H之胺基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWIS AYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYG SGTLYGMDVWGQGTTVTVSS
381	STIM002 － 重鏈可變區	STIM002之V_H之核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAG CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAG CGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCAC CATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTT GAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTAT

			GGTTCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
382	STIM002 －完整重鏈序列	STIM002重鏈之胺基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
383	STIM002 －完整重鏈序列	STIM002重鏈之核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCAC

			CATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTT GAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTAT GGTTCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCA CCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC TTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC AAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGAC AAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGAC CCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTG AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG

			TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC CACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAGTGATGA
384	STIM002 - CDRL1	STIM002之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSLLHSDGYNY
385	STIM002 - CDRL2	STIM002之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	LGS
386	STIM002 - CDRL3	STIM002之CDRL3之胺基	MQALQTPLS

		酸序列，使用IMGT	
387	STIM002 －輕鏈可變區	STIM002之V_L之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK
388	STIM002 －輕鏈可變區	STIM002之V_L之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
389	STIM002 －完整輕鏈序列	STIM002輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK

			RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
390	STIM002 －完整輕鏈序列	STIM002輕鏈之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATA CAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgac gagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggt ggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctcc accctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagcccc gtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
391	STIM002-B -	STIM002-B之CDRH1之胺	GYTFTSYG

	CDRH1	基酸序列，使用IMGT	
392	STIM002-B - CDRH2	STIM002-B之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISAYNGNT
393	STIM002-B - CDRH3	STIM002-B之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARSTYFYGSGTLYGMDV
394	STIM002-B - 重鏈可變區	STIM002-B之V_H之胺基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWIS AYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYG SGTLYGMDVWGQGTTVTVSS
395	STIM002-B - 重鏈可變區	STIM002-B之V_H之核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAG CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAG CGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCAC CATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTT GAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTAT

			GGTTCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
396	STIM002-B－完整重鏈序列	STIM002-B重鏈之胺基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
397	STIM002-B－完整重鏈序列	STIM002-B重鏈之核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCAC

			CATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTT GAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTAT GGTTCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTC CAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGAC TACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCG GAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCC TCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCT GGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGG ACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACG CCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGT CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGT

			GCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAA GGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAG GGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAAC AACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCT CCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
398	STIM002-B - CDRL1	STIM002-B之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSLLHSDGYNC
399	STIM002-B - CDRL2	STIM002-B之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	LGS
400	STIM002-B - CDRL3	STIM002-B之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	MQALQTPCS

401	STIM002-B－輕鏈可變區	STIM002-B之V_L之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK
402	STIM002-B－輕鏈可變區	STIM002-B之V_L之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
403	STIM002-B－完整輕鏈序列	STIM002-B輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

404	STIM002-B － 完整輕鏈序列	STIM002-B輕鏈之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
405	STIM003 - CDRH1	STIM003之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GVTFDDYG
406	STIM003 - CDRH2	STIM003之CDRH2之胺基	INWNGGDT

		酸序列，使用IMGT	
407	STIM003 - CDRH3	STIM003之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARDFYGSGSYYHVPFDY
408	STIM003 － 重鏈可變區	STIM003之V_H之胺基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDFYGSGSYYHVPFDYWGQGILVTVSS
409	STIM003 － 重鏈可變區	STIM003之V_H之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA

410	STIM003 －完整重鏈序列	STIM003重鏈之胺基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGIN WNGGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDFYGSGS YYHVPFDYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
411	STIM003 －完整重鏈序列	STIM003重鏈之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGA GCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTCTGGTATTAA TTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGA GAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGG

			GAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAG CAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGT CCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGG CGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC TCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACC CTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCA AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGA

			CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTAC CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACA GCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC CCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
412	STIM003 - CDRL1	STIM003之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVSRSY
413	STIM003 - CDRL2	STIM003之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GAS
414	STIM003 - CDRL3	STIM003之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	HQYDMSPFT
415	STIM003 － 輕鏈可變區	STIM003之V_L之胺基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIK

416	STIM003 －輕鏈可變區	STIM003之V_L之核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCACCAGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
417	STIM003 －完整輕鏈序列	STIM003輕鏈之胺基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
418	STIM003 －完整輕鏈序列	STIM003輕鏈之核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGG

			ACAGACTTCACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGT ATTACTGTCACCAGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAA AGTGGATATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggc accgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtc cggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaag gccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaacc ggggcgagtgt
419	STIM004 - CDRH1	STIM004之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GLTFDDYG
420	STIM004 - CDRH2	STIM004之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	INWNGDNT
421	STIM004 - CDRH3	STIM004之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARDYYGSGSYYNVPFDY
422	STIM004 － 重鏈	STIM004之V_H之胺基酸序	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGLEWVSGIN

	可變區	列	WNGDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGSG SYYNVPFDYWGQGTLVTVSS
423	STIM004 －重鏈可變區	STIM004之V_H之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTATGGCATGA GCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAA TTGGAATGGTGATAACACAGATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGA GAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGG GAGTTATTATAACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCA
424	STIM004 －完整重鏈序列	STIM004重鏈之胺基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGLEWVSGIN WNGDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGSG SYYNVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

			VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
425	STIM004 －完整重鏈序列	STIM004重鏈之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTATGGCATGA GCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAA TTGGAATGGTGATAACACAGATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGA GAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGG GAGTTATTATAACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAG CAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC

			GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGT CCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGG CGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC TCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACC CTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCG TGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCA AGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGA CGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTAC CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAAC TACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACA GCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCT GCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTC

			CCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
426	STIM004 - CDRL1	STIM004之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVSSSY
427	STIM004 - CDRL2	STIM004之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	GAS
428	STIM004 - CDRL3	STIM004之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQYGSSPF
429	STIM004 －經修正的輕鏈可變區	經修正的STIM004之V_L之胺基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSR ATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFFGPGTKVDIK
430	STIM004 －經修正的輕鏈可變區	經修正的STIM004之V_L之核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGC CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCA TCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGT

			ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
431	STIM004 －輕鏈可變區	STIM004之V_L之核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
432	STIM004 －完整經修正的輕鏈序列	STIM004輕鏈之胺基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
433	STIM004 －完整	經修正的STIM004輕鏈之	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGC

	經修正的輕鏈序列	核酸序列	CTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
434	STIM004 －完整輕鏈序列	STIM004輕鏈之核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAA

			GTGGATATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggca ccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtcc ggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaagg ccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccg gggcgagtgt
435	STIM005 - CDRH1	STIM005之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GYTFNSYG
436	STIM005 - CDRH2	STIM005之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISVHNGNT
437	STIM005 - CDRH3	STIM005之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARAGYDILTDFSDAFDI
438	STIM005 － 重鏈可變區	STIM005之V_H之胺基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGLEWMGWIS VHNGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDDTAVYYCARAGYDIL TDFSDAFDIWGHGTMVTVSS

439	STIM005 －重鏈可變區	STIM005之V_H之核酸序列	CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCATCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGTTCACAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAACTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTTTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
440	STIM005 －完整重鏈序列	STIM005重鏈之胺基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGLEWMGWISVHNGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDDTAVYYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT

			CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
441	STIM005 －完整重鏈序列	STIM005重鏈之核酸序列	CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCAT CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAG CGTTCACAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCAC CATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCT GAGAACTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATT TTGACTGATTTTTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTCAC CGTCTCTTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCA CCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC TTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC

			AAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGAC AAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGAC CCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTG AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC CACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAGTGATGA

442	STIM005 - CDRL1	STIM005之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QNINNF
443	STIM005 - CDRL2	STIM005之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	AAS
444	STIM005 - CDRL3	STIM005之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQSYGIPW
445	STIM005 － 輕鏈可變區	STIM005之V_L之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQRGIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK
446	STIM005 － 輕鏈可變區	STIM005之V_L之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAATAACTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGAGGGATACCATCAACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGTCAACAGAGCTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTG

			GAAATCAAA
447	STIM005 －完整輕鏈序列	STIM005輕鏈之胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQ RGIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
448	STIM005 －完整輕鏈序列	STIM005輕鏈之核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAATAACTTTTTAAATTG GTATCAGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATC CAGTTTGCAAAGAGGGATACCATCAACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTAC ATCTGTCAACAGAGCTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgct tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggca actcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccga ctacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggc

			gagtgt
449	STIM006 - CDRH1	STIM006之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSDYF
450	STIM006 - CDRH2	STIM006之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISSSGSTI
451	STIM006 - CDRH3	STIM006之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARDHYDGSGIYPLYYYYGLDV
452	STIM006 － 重鏈可變區	STIM006之V_H之胺基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSGSTIYYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSEDTAVYYCARDHYDGSGIYPLYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
453	STIM006 － 重鏈可變區	STIM006之V_H之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTTCATGAGCTGGATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAGTTCTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCACC

			ATCTCCAGGGACAACGCCAAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GATCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGGTTC GGGGATTTATCCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAGGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA
454	STIM006 －完整重鏈序列	STIM006重鏈之胺基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSG STIYYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSEDTAVYYCARDHYDGSGIYPL YYYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
455	STIM006 －完整	STIM006重鏈之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTTCATGAG

	重鏈序列		CTGGATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTCATACATTAG TTCTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCACC ATCTCCAGGGACAACGCCAAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GATCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGGTTC GGGGATTTATCCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAGGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTC TGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCT CGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCT CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGT ACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACC TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAG GTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCC CTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA

			GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAA GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTG CCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCG TGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCA TTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCA ACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
456	STIM006 - CDRL1	STIM006之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSLLHSNGYNY
457	STIM006 - CDRL2	STIM006之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	LGS

458	STIM006 - CDRL3	STIM006之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	MQALQTPRS
459	STIM006 －輕鏈可變區	STIM006之V_L之胺基酸序列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRSFGQGTTLEIK
460	STIM006 －輕鏈可變區	STIM006之V_L之核酸序列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTGGAGATCAAA
461	STIM006 －完整輕鏈序列	STIM006輕鏈之胺基酸序列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRSFGQGTTLEI

			KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
462	STIM006 － 完整輕鏈序列	STIM006輕鏈之核酸序列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccacccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
463	STIM007 - CDRH1	STIM007之CDRH1之胺基	GFSLSTTGVG

		酸序列，使用IMGT	
464	STIM007 - CDRH2	STIM007之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	IYWDDDK
465	STIM007 - CDRH3	STIM007之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	THGYGSASYYHYGMDV
466	STIM007 － 重鏈可變區	STIM007之V_H之胺基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSS
467	STIM007 － 重鏈可變區	STIM007之V_H之核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTACTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCG

			AGTTATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCA
468	STIM007 －完整重鏈序列	STIM007重鏈之胺基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYW DDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYH YGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
469	STIM007 －完整重鏈序列	STIM007重鏈之核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCC TCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTACTGGAGTGGGT GTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTC ATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCA

			CCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACAT GGACCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCG AGTTATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCA CCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC TTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC AAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGAC AAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGAC CCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTG AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG

			TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC CACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAGTGATGA
470	STIM007- CDRL1	STIM007之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVTNY
471	STIM007- CDRL2	STIM007之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	DAS
472	STIM007- CDRL3	STIM007之CDRL3之胺基	QHRSNWPLT

		酸序列，使用IMGT	
473	STIM007 －輕鏈可變區	STIM007之V_L之胺基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPLTFGGGTKVEIK
474	STIM007 －輕鏈可變區	STIM007之V_L之核酸序列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCACCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC
475	STIM007 －完整輕鏈序列	STIM007輕鏈之胺基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

476	STIM007 －完整輕鏈序列	STIM007輕鏈之核酸序列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCACCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccgggggcgagtgt
477	STIM008- CDRH1	STIM008之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFSLSTSGVG
478	STIM008-CDRH2	STIM008之CDRH2之胺基	IYWDDDK

		酸序列，使用IMGT	
479	STIM008- CDRH3	STIM008之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	THGYGSASYYHYGMDV
480	STIM008 －重鏈可變區	STIM008之V_H之胺基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSS
481	STIM008 －重鏈可變區	STIM008之V_H之核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGTTATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

482	STIM008 - 完整重鏈序列	STIM008重鏈之胺基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
483	STIM008 - 完整重鏈序列	STIM008重鏈之核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCG

			AGTTATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGC AAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACT TCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGT GCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCG TCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTC CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCT CCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCC TGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAA GACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGT GCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA GGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGAC

			GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACT ACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
484	STIM008- CDRL1	STIM008之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSVTNY
485	STIM008- CDRL2	STIM008之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	DAS
486	STIM008- CDRL3	STIM008之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	QQRSNWPLT
487	STIM008 －輕鏈可變區	STIM008之V_L之胺基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRA TGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

488	STIM008 －輕鏈可變區	STIM008之V_L之核酸序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
489	STIM008 －完整輕鏈序列	STIM008輕鏈之胺基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
490	STIM008 －完整輕鏈序列	STIM008輕鏈之核酸序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA

			GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccg cttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggc aactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccgggg cgagtgt
491	STIM009- CDRH1	STIM009之CDRH1之胺基酸序列，使用IMGT	GFTFSDYY
492	STIM009-CDRH2	STIM009之CDRH2之胺基酸序列，使用IMGT	ISSSGSTI
493	STIM009- CDRH3	STIM009之CDRH3之胺基酸序列，使用IMGT	ARDFYDILTDSPYFYYGVDV
494	STIM009 － 重鏈	STIM009之V_H之胺基酸序	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS

	可變區	列	GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSLRAEDTAVYYCARDFYDILTDSPY FYYGVDVWGQGTTVTVSS
495	STIM009 - 重鏈可變區	STIM009之V_H之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGA GCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAC CATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTT TGACTGATAGTCCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCA
496	STIM009 - 完整重鏈序列	STIM009重鏈之胺基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSS GSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSLRAEDTAVYYCARDFYDILTDSPY FYYGVDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV

			VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
497	STIM009 - 完整重鏈序列	STIM009重鏈之核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGA GCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTA GTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAC CATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTT TGACTGATAGTCCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCG TGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCT GACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTAC

			TCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCT GAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA GTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGAC CATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCC CCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTG AAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGC CTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAA CGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG

			AAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
498	STIM009- CDRL1	STIM009之CDRL1之胺基酸序列，使用IMGT	QSLLHSNGYNY
499	STIM009- CDRL2	STIM009之CDRL2之胺基酸序列，使用IMGT	LGS
500	STIM009- CDRL3	STIM009之CDRL3之胺基酸序列，使用IMGT	MQALQTPRT
501	STIM009 －輕鏈可變區	STIM009之V_L之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK
502	STIM009 －輕鏈可變區	STIM009之V_L之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA

			GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
503	STIM009 －完整輕鏈序列	STIM009輕鏈之胺基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
504	STIM009 －完整輕鏈序列	STIM009輕鏈之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATA CAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGG CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccga

			cgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcct ccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagcc ccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
505	人類 PD-L1 Flag His (KYPROT286)	KYPROT286之胺基酸序列，其**FLAG標籤**加粗體並加底線且**組胺酸標籤**加粗體	FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEE DLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYK RITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGK TTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPP NERTIEGRDYKDDDDKHHHHHH
506	成熟人類ICOS	人類ICOS之成熟胺基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNT VSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHI YESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMR AVNTAKKSRLTDVTL
507	人類ICOS胞外域	人類ICOS胞外域之胺基	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNT VSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHI

		酸序列	YESQLCCQLKF
508	人類ICOS加上訊息胜肽	人類ICOS之胺基酸序列（對訊息胜肽加底線）	MKSGLWYFFLFCLRIKVLTGEINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
509	人類ICOS之同型(Q9Y6W8-2)	人類ICOS同型之胺基酸序列	此同型之序列於其細胞質域與典型序列不同，如以下者： 168-199: KYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTLM
510	成熟小鼠ICOS	成熟小鼠ICOS之胺基酸序列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFREREVLCELTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCSLSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLKIVVQVTE
511	小鼠ICOS胞外域	小鼠ICOS之胞外域之胺基酸序列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFREREVLCELTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCSLSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLK
512	小鼠ICOS加上訊	小鼠ICOS之胺基酸序列	MGWSCIILFLVATATGVHSEINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRL

	息胜肽	（對訊息胜肽加底線）	FREREVLCELTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCS LSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLKIVVQVTE
513	食蟹獼猴ICOS加上訊息胜肽	食蟹獼猴ICOS之胺基酸序列（對訊息胜肽加底線）	MKSGLWYFFL FCLHMKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLD RSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCATF VVVCIFGCILICWLTKKKYSSTVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTGTTP
514	食蟹獼猴ICOS胞外域	食蟹獼猴ICOS胞外域之胺基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKG SGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDRSHANYYFCNLSIFDPPPFK VTLTGGYLHIYESQLCCQLK
515	人類ICOS配體	人類ICOS配體之胺基酸序列，包含胞外域	DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNS SLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEV LSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLL DQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQNLTVGSQTGN DIGERDKITENPVSTGEKNAATWS

516	人類ICOS配體		MRLGSPGLLFLLFSSLRADTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVY WQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQD EQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSIN GYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGC CIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAATWSILAVLCLLVVV AVAIGWVCRDRCLQHSYAGAWAVSPETELTGHV
517	hIL-2之C端胺基酸序列	具有R38W突變（加**粗體**&加底線）的hIL-2之胺基酸21至133	LQMILNGINNYKNPKLTAMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
518	hIL-2之C端胺基酸序列	具有R38Q突變（加**粗體**&加底線）的hIL-2之胺基酸21至133	LQMILNGINNYKNPKLTQMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQ SKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LT
519	STIM002 －經修正的輕鏈可變區	經修正的STIM002之V_L之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATA

			CAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCAGTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
520	STIM002 －經修正的完整輕鏈序列	經修正的STIM002輕鏈之核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATA CAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTG ATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCAGTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgac gagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggt ggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctcc accctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagcccc

			gtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
521	STIM003 －經修正的重鏈可變區	經修正的STIM003之V_H之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGA GCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTA ATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTG AGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGG GGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCAC CGTCTCCTCA
522	STIM003 －經修正的完整重鏈序列	經修正的STIM003重鏈之核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGA GCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTA ATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTG AGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGG GGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCAC CGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCA GCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGA

				GTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTC CGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGG GCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGAC CCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCC AAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGC AAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGG GACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCT ACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTA CAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG TCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
523	人類 IgG1 恆定區	IGHG1*03	人類重鏈恆定區(IGHG1*03)核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcc tggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggc tgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctg caacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca

				ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatct ccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggt cagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaa ctacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggc agcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtccccg ggtaaa
524			人類重鏈恆定區(IGHG1*03)蛋白質序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV

				YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
525	人類IgG1恆定區	IGHG1*04	人類重鏈恆定區(IGHG1*04)核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcc tggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggc tgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctg caacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgccca ccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccg gacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctg caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatct ccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtc agcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca gcaggggaacatcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccggg

				taaa
526			人類重鏈恆定區(IGHG1*04)蛋白質序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
527	人類IgG2恆定區	IGHG2*01 & IGHG2*03 & IGHG2*05	人類重鏈恆定區(IGHG2*01)核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggc

				tgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaag ggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccaca cctcccatgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
528			人類重鏈恆定區(IGHG2*01)蛋白質序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
529	人類IgG2恆	IGHG2*02	人類重鏈恆定區(IGHG2*02)核苷酸序列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCA CCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACAC

	定區			CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGACCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCATGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCC CATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG

				GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
530			人類重鏈恆定區(IGHG2*02)蛋白質序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEV HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
531	人類IgG2恆定區	IGHG2*04	人類重鏈恆定區(IGHG2*04)核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagagcacagcggccctgggctgc ctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgcacaccttcccag ctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacacct gcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatgttgtgtcgagtgcccaccgtgccc agcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggt cacgtgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataat gccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggc

				tgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaag ggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccaca cctcccatgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
532			人類重鏈恆定區(IGHG2*04)蛋白質序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
533	人類IgG2恆	IGHG2*06	人類重鏈恆定區(IGHG2*06)核苷酸序列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCA CCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACAC

	定區			CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG ACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTG TCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCT CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC ACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCC TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCTCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCC CATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG

				GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
534			人類重鏈恆定區(IGHG2*06)蛋白質序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
535	人類Cλ恆定區	IGLC7*03	Cλ輕鏈恆定區(IGLC7*03)核苷酸序列	GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCGTAAGTGACTTCAACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGTGGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTATGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCCGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCGGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTGCAGAATGCTCT

536			Cλ 輕鏈恆定區(IGLC7*03)胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFNPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
537	人類WT IgG1 恆定區	IGHG1*01 & IGHG1*05 (IgG1)	WT人類IgG1核苷酸序列#2	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
538	人類	IGLC2*	Cλ輕鏈恆定區胺基酸序	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP

	Cλ 恆定區	01	列#2 －由核苷酸序列版本A & B編碼	VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
539	人類 TIGIT-His/Flag		NCBI登錄號 NM_173799.3 Uniprot登錄號Q495A1-1 表現的蛋白質僅對應於ECD：Met 22 － Pro 141，按照全長序列 蛋白質域被註記：Campath前導序列（雙底線），胞外域（**粗體**），連接子＆Flag/His標籤（*斜體*）	MGWSCIILFLVATATGVHSMMTGTIETTGNISAEKGGSIILQCHLSSTTAQVTQVNWEQQDQLLAICNADLGWHISPSFKDRVAPGPGLGLTLQSLTVNDTGEYFCIYHTYPDGTYTGRIFLEVLESSVAEHGARFQIP*IEGRDYKDDDDKHHHHHH*

【符號說明】

無

序列表

<110> 克馬伯有限公司

<120> 抗體

<130> K00030-1 WO

<150> US62/352,291
<151> 2016-06-20

<150> US15/211,504
<151> 2016-07-15

<150> GB1613683.0
<151> 2016-08-09

<150> GB1615224.1
<151> 2016-09-07

<150> GB1615335.5
<151> 2016-09-09

<150> US15/354,971
<151> 2016-11-17

<150> GB1620414.1
<151> 2016-12-01

<150> GB1621782.0
<151> 2016-12-20

<150> GB1702338.3
<151> 2017-02-13

<150> GB1702339.1
<151> 2017-02-13

<150> GB1703071.9
<151> 2017-02-24

<150> US15/480,525
<151> 2017-04-06

<160> 539

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 290
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 2
<211> 241
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 2

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

Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val
20 25 30

Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys
35 40 45

Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu
85 90 95

Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly
100 105 110

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
115 120 125

Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu
130 135 140

Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu
145 150 155 160

Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val
165 170 175

Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile
195 200 205

Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
210 215 220

Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg
225 230 235 240

Thr

<210> 3
<211> 245
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

His His His His His
245

<210> 4
<211> 475
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile
225 230 235 240

Glu Gly Arg Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
340 345 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
370 375 380

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385 390 395 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
405 410 415

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

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 5
<211> 249
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 5

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

Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val
20 25 30

Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys
35 40 45

Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu
85 90 95

Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly
100 105 110

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
115 120 125

Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu
130 135 140

Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu
145 150 155 160

Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val
165 170 175

Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile

195 200 205

Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
210 215 220

Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg
225 230 235 240

Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
245

<210> 6
<211> 405
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

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

Val His Ser Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe
20 25 30

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

Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg
50 55 60

Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp
65 70 75 80

Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro
85 90 95

Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp
100 105 110

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
115 120 125

Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala
130 135 140

Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln
145 150 155 160

Lys Leu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp Glu
165 170 175

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
180 185 190

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
195 200 205

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
210 215 220

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
225 230 235 240

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
245 250 255

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
260 265 270

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
275 280 285

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
290 295 300

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
305 310 315 320

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
325 330 335

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
340 345 350

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
355 360 365

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
370 375 380

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
385 390 395 400

Leu Ser Leu Ser Pro
405

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile
1 5

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp

100 105 110

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

<210> 14
<211> 508
<212> DNA
<213> 智人

<400> 14
caagaaaaag cttgccgcca ccatggagtt tgggctgagc tggattttcc ttttggctat 60

tttaaaaggt gtccagtgtg aagtacaatt ggtggagtcc gggggaggct tggtacagcc 120

tggcaggtcc ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctttgatg attatgccat 180

gcactgggtc cgacaaactc cagggaaggg cctggagtgg gtctcaggta taagttggaa 240

gagtaatatc ataggctatg cggactctgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa 300

cgccaagaac tccctgtatc tgcaaatgaa cagtctgaga gctgaggaca cggccttgta 360

ttattgtgca agagatataa cgggttcggg gagttatggc tggttcgacc cctggggcca 420

gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc 480

ccctgaatct gctaaaactc agcctccg 508

<210> 15
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

Lys

<210> 16
<211> 1356
<212> DNA
<213> 智人

<400> 16
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacagacc 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga agtccaacat catcggctac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc cagagacatc 300

accggctccg gctcctacgg atggttcgat ccttggggcc agggcaccct cgtgaccgtg 360

tcctctgcca gcaccaaggg cccctctgtg ttccctctgg ccccttccag caagtccacc 420

tctggcggaa cagccgctct gggctgcctc gtgaaggact acttccccga gcctgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc tctgaccagc ggagtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660

gaacccaagt cctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg 720

ggcggacctt ccgtgttcct gttccccccca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg 780

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900

tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 960

ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgaaaagacc 1020

atctccaagg ccaagggcca gccccgggaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagcagg 1080

gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140

gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccaccccc 1200

cctgtgctgg actccgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagtcc 1260

cggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320

tacacccaga agtccctgtc cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 18
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Val Ala Ser
1

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5

<210> 23
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 24
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa a 321

<210> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 26
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 26
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile
1 5

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
1 5 10 15

<210> 30
<211> 5
<212> PRT

<213> 智人

<400> 30

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 32
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
1 5 10

<210> 33
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

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

<210> 34
<211> 482
<212> DNA

<213> 智人

<400> 34
aagcttgccg ccaccatgga gtttgggctg agctggattt tccttttggc tattttaaaa 60

ggtgtccagt gtgaagtgca gctggtggag tctgggggag gcttggtgca gcctggcagg 120

tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga ttcacctttg atgattatgc catgcactgg 180

gtccggcaag ttccagggaa gggcctggaa tgggtctcag gcattagttg gattcgtact 240

ggcataggct atgcggactc tgtgaagggc cgattcacca ttttcagaga caacgccaag 300

aattccctgt atctgcaaat gaacagtctg agagctgagg acacggcctt gtattactgt 360

gcaaaagata tgaagggttc ggggacttat ggggggtggt tcgacacctg gggccaggga 420

accctggtca ccgtctcctc agccaaaaca acagccccat cggtctatcc actggcccct 480

gc 482

<210> 35
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 36
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人

<400> 36
gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacaggtg 120
ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga tccggaccgg catcggctac 180
gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc ttccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggacatg 300
aagggctccg gcacctacgg cggatggttc gatacttggg gccagggcac cctcgtgacc 360
gtgtcctctg ccagcaccaa gggcccctct gtgttccctc tggccccttc cagcaagtcc 420
acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540
cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660
gtggaaccca agtcctgcga caagacccac acctgtcccc cttgtcctgc ccctgaactg 720
ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020
accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200
ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
cactacaccc agaagtccct gtccctgagc cccggcaag 1359

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Val Ala Ser
1

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

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

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

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

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

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

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

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

<210> 44
<211> 418
<212> DNA
<213> 智人

<400> 44
aaagcttgcc gccaccatga ggctccctgc tcagcttctg gggctcctgc tactctggct 60

ccgaggtgcc agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt 120

aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg 180

gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa actcctgatc tatgttgcat ccagtttgca 240

aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcactat 300

cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc 360

gatcaccttc ggccaaggga cacgtctgga gatcaaacgt acggatgctg caccaact 418

<210> 45
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 46
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 46
gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc tcctacctga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgtg gccagctctc tgcagtccgg cgtgccctct 180

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tcctactcca cccctatcac cttcggccag 300

ggcacccggc tggaaatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 47
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys

450

<210> 48
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 49
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 50
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 51
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人

<400> 59
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300

ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 60
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 61
<211> 1347
<212> DNA
<213> 智人

<400> 61
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300

ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Gln Gly Val Ser Ser Trp
1 5

<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Gly Ala Ser
1

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

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

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

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

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

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

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

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

<210> 69
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 69
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 70
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 71
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 71
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 73
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 74
<211> 12
<212> PRT

<213> 智人

<400> 74

Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人

<400> 79
gaggtgcagc tggtggactc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

ctctacagtg acttccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 80
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 81
<211> 1347

<212> DNA
<213> 智人

<400> 81
gaggtgcagc tggtggactc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

ctctacagtg acttccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 82
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Gln Gly Val Ser Ser Trp
1 5

<210> 83
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Gly Ala Ser
1

<210> 84
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 84

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

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

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

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

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

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

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

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

<210> 89
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 89
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agttggttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 90
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 91
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 91
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agttggttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Asp Trp
1 5

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Ile Phe His Ser Gly Arg Thr
1 5

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Ser Ser Asp Trp Trp Asn

1 5

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

<210> 98
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

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

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

Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 346
<212> DNA
<213> 智人

<400> 99
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcattg tctctggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc 240

ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300

tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 100
<211> 445
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

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

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

Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 101
<211> 1335
<212> DNA
<213> 智人

<400> 101
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcattg tctctggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc 240

ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300

tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccag caccaagggc 360

ccctctgtgt tccctctggc cccttccagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg 420

ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct 480

ctgaccagcg gagtgcacac cttccctgct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg 540

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aacccaagtc ctgcgacaag 660

acccacacct gtccccttg tcctgcccct gaactgctgg gcggaccttc cgtgttcctg 720

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 780

gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 840

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 900

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 960

gtgtccaaca aggccctgcc tgcccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1020

ccccgggaac cccaggtgta cacactgccc cctagcaggg acgagctgac caagaaccag 1080

gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc taccccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1200

tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1260

ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1320

ctgagccccg gcaag 1335

<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Trp Ala Ser
1

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser
1 5

<210> 105
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 106

<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser
1 5

<210> 108
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

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

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 109
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人

<400> 109
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct 120

tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagttgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat 300

cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 110

<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

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

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 111
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 111
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct 120

tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagttgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat 300

cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Ser Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 117
<211> 10

<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人

<400> 119
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300

ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 120
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 121
<211> 1347
<212> DNA
<213> 智人

<400> 121
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300

ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Gln Gly Val Ser Ser Trp
1 5

<210> 123
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Gly Ala Ser
1

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 128
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

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

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

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

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

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

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

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

<210> 129
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 129
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 130
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 131
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 131
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 132

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr Gly
1 5

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Ile Tyr Gly Met His
1 5

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val
1 5

<210> 138
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139
<211> 355
<212> DNA
<213> 智人

<400> 139
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300

gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 140
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

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

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

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

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

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

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

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

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 1344
<212> DNA
<213> 智人

<400> 141
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300

gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc 360

accaagggcc cctctgtgtt ccctctggcc ccttccagca agtccacctc tggcggaaca 420

gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 480

tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc ttccctgctg tgctgcagtc ctccggcctg 540

tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc 660

tgcgacaaga cccacacctg tccccttgt cctgcccctg aactgctggg cggaccttcc 720

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccccgaagtg 780

acctgcgtgg tggtggatgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 900

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 960

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac acactgcccc ctagcaggga cgagctgacc 1080

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg 1140

gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1200

tccgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260

ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320

tccctgtccc tgagccccgg caag 1344

<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 143
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Ala Ala Ser
1

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

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

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

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

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

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

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

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

<210> 149
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 149
gacctccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 150
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 151
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 151
gacctccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp
1 5

<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Ile Phe His Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 154
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Ser Ser Asp Trp Trp Ser
1 5

<210> 156
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

<210> 158
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

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

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

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 159
<211> 346
<212> DNA
<213> 智人

<400> 159
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc 240

ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt 300

tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 160
<211> 445
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

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

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

Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

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

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 161
<211> 1335
<212> DNA
<213> 智人

<400> 161

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc 240

ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt 300

tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccag caccaagggc 360

ccctctgtgt tccctctggc cccttccagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg 420

ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct 480

ctgaccagcg gagtgcacac cttccctgct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg 540

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600

aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aacccaagtc ctgcgacaag 660

acccacacct gtccccccttg tcctgcccct gaactgctgg gcggaccttc cgtgttcctg 720

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 780

gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 840

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 900

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 960

gtgtccaaca aggccctgcc tgcccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1020

ccccgggaac cccaggtgta cacactgccc cctagcaggg acgagctgac caagaaccag 1080

gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc taccccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1140

tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1200

tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1260

ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1320

ctgagccccg gcaag 1335

<210> 162
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 163
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Trp Ala Ser
1

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser
1 5

<210> 165
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 167
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser
1 5

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

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

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 169
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人

<400> 169
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300

cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 170
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

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

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

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 171
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 171
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300

cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 174
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg
1 5 10

<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Ser Ser Ser Tyr Tyr Cys Gly

1 5

<210> 176
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg
1 5 10

<210> 178
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

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

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

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

Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Leu Ile Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 361
<212> DNA
<213> 智人

<400> 179
cagctgcagg agtcgggccc aggcctggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60

actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat ccgccagccc 120

cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240

ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300

gcagctggcc ctgaatactt ccatcgctgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 360

g 361

<210> 180
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

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

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

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

Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Leu Ile Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 181
<211> 1350
<212> DNA
<213> 智人

<400> 181
cagctgcagg agtcgggccc aggcctggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60

actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat ccgccagccc 120

cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180

ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240

ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300

gcagctggcc ctgaatactt ccatcgctgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 360

gccagcacca agggcccctc tgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 420

ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga 720

ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 780

gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 840

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 960

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020

aaggccaagg gccagccccg ggaaccccag gtgtacacac tgccccctag cagggacgag 1080

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctcgtgaaag gcttctaccc ctccgatatc 1140

gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg 1200

ctggactccg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccggtgg 1260

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320

cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag 1350

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 183
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183

Trp Ala Ser
1

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186

Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 188
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

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

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

Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 189
<211> 340
<212> DNA
<213> 智人

<400> 189
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120

tggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca tttactgggc atctacccgg 180

ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300

cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac 340

<210> 190
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

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

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

Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

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

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 191
<211> 660
<212> DNA
<213> 智人

<400> 191
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120

tggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca tttactgggc atctacccgg 180

ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300

cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360

gtgttcatct tcccaccttc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcttc tgtcgtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagtccggca actcccagga atccgtgacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540

ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtctagcccc gtgaccaagt ctttcaaccg gggcgagtgt 660

<210> 192
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 192
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 193
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 194
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 194
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccgtgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 195
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 196
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 196
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 197
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 198
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 198
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacggccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcgcctgaat ttgagggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtca tcgatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggatcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 199
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 200
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 200
gcctccacca agggacctag cgtgttccct ctcgcccccct gttccaggtc cacaagcgag 60

tccaccgctg ccctcggctg tctggtgaaa gactactttc ccgagcccgt gaccgtctcc 120

tggaatagcg gagccctgac ctccggcgtg cacacatttc ccgccgtgct gcagagcagc 180

ggactgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagct ccagcctcgg caccaaaacc 240

tacacctgca acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagagc 300

aagtacggcc ccccttgccc tccttgtcct gcccctgagt tcgagggagg accctccgtg 360

ttcctgtttc cccccaaacc caaggacacc ctgatgatct cccggacacc cgaggtgacc 420

tgtgtggtcg tggacgtcag ccaggaggac cccgaggtgc agttcaactg gtatgtggac 480

ggcgtggagg tgcacaatgc caaaaccaag cccagggagg agcagttcaa ttccacctac 540

agggtggtga gcgtgctgac cgtcctgcat caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtgt ccaacaaggg actgcccagc tccatcgaga agaccatcag caaggctaag 660

ggccagccga gggagcccca ggtgtatacc ctgcctccta gccaggaaga gatgaccaag 720

aaccaagtgt ccctgacctg cctggtgaag ggattctacc cctccgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atggccagcc cgagaacaac tacaaaacaa cccctcccgt gctcgatagc 840

gacggcagct tctttctcta cagccggctg acagtggaca agagcaggtg gcaggagggc 900

aacgtgttct cctgttccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagagc 960

ctctccctgt ccctgggcaa g 981

<210> 201
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 201
gccagcacca agggcccttc cgtgttcccc ctggcccctt gcagcaggag cacctccgaa 60

tccacagctg ccctgggctg tctggtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgagc 120

tggaacagcg gcgctctgac atccggcgtc cacacctttc ctgccgtcct gcagtcctcc 180

ggcctctact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgcctagct cctccctcgg caccaagacc 240

tacacctgta acgtggacca caaaccctcc aacaccaagg tggacaaacg ggtcgagagc 300

aagtacggcc ctccctgccc tccttgtcct gcccccgagt tcgaaggcgg acccagcgtg 360

ttcctgttcc ctcctaagcc caaggacacc ctcatgatca gccggacacc cgaggtgacc 420

tgcgtggtgg tggatgtgag ccaggaggac cctgaggtcc agttcaactg gtatgtggat 480

ggcgtggagg tgcacaacgc caagacaaag ccccgggaag agcagttcaa ctccacctac 540

agggtggtca gcgtgctgac cgtgctgcat caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtca gcaataaggg actgcccagc agcatcgaga agaccatctc caaggctaaa 660

ggccagcccc gggaacctca ggtgtacacc ctgcctccca gccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaag ggattctacc cttccgacat cgccgtggag 780

tgggagtcca acggccagcc cgagaacaat tataagacca cccctcccgt cctcgacagc 840

gacggatcct tctttctgta ctccaggctg accgtggata agtccaggtg gcaggaaggc 900

aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagtcc 960

ctgagcctgt ccctgggaaa g 981

<210> 202
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人

<400> 202
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacggccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcgcctccag ttgcgggggg accatcagtc 360

ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420

tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtca tcgatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggatcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900

aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960

ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 203
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 204
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人

<400> 204
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agtggagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cgcgggggca 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 205
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

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

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

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

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

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 206
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 206
cgtacggtgg ccgctccctc cgtgttcatc ttcccacctt ccgacgagca gctgaagtcc 60

ggcaccgctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag 120

tggaaggtgg acaacgccct gcagtccggc aactcccagg aatccgtgac cgagcaggac 180

tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag 240

aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc caccagggcc tgtctagccc cgtgaccaag 300

tctttcaacc ggggcgagtg t 321

<210> 207
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 208
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 208
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggag 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgccgg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Gly Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 210
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 210
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

cggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggag 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

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

<400> 211

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Arg Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 212
<211> 321
<212> DNA

<213> 智人

<400> 212
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg t 321

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

<400> 213

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 214
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 214
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcaac accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300

agcttcaaca ggggagagtg c 321

<210> 215
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Asn Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 216
<211> 312
<212> DNA
<213> 智人

<400> 216
cccaaggcca accccacggt cactctgttc ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac 60

aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac ttctacccgg gagctgtgac agtggcttgg 120

aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga gtggagacga ccaaaccctc caaacagagc 180

aacaacaagt acgcggccag cagctacctg agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac 240

agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agtggcccct 300

acagaatgtt ca 312

<210> 217
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
1 5 10 15

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
35 40 45

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
50 55 60

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
65 70 75 80

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

85 90 95

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100

<210> 218
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 218
ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagctccaa 60

gccaacaagg ccacactagt gtgtctgatc agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180

cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 219
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 220
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 220
ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagctccaa 60

gccaacaagg ccacactagt gtgtctgatc agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180

cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 221
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 221
ggccagccta aggccgctcc ttctgtgacc ctgttccccc catcctccga ggaactgcag 60

gctaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg 120

gcctggaagg ctgatagctc tcctgtgaag gccggcgtgg aaaccaccac cccttccaag 180

cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc tacctgtccc tgacccctga gcagtggaag 240

tcccaccggt cctacagctg ccaagtgacc cacgagggct ccaccgtgga aaagaccgtg 300

gctcctaccg agtgctcc 318

<210> 222
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 222
ggccagccta aagctgcccc cagcgtcacc ctgtttcctc cctccagcga ggagctccag 60

gccaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc tccgacttct atcccggcgc tgtgaccgtg 120

gcttggaaag ccgactccag ccctgtcaaa gccggcgtgg agaccaccac accctccaag 180

cagtccaaca acaagtacgc cgcctccagc tatctctccc tgacccctga gcagtggaag 240

tcccaccggt cctactcctg tcaggtgacc cacgagggct ccaccgtgga aaagaccgtc 300

gcccccaccg agtgctcc 318

<210> 223
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223

Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 224
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 224
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 225
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 226
<211> 312
<212> DNA
<213> 智人

<400> 226
cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac 60

aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac ttctacccgg gagccgtgac agttgcctgg 120

aaggcagata gcagccccgt caaggcgggg gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc 180

aacaacaagt acgcggccag cagctacctg agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac 240

aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agttgcccct 300

acggaatgtt ca 312

<210> 227
<211> 104

<212> PRT
<213> 智人

<400> 227

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
1 5 10 15

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
35 40 45

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
50 55 60

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
65 70 75 80

Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
85 90 95

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100

<210> 228
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 228
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccggggcc agtgacagtt 120

gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggggtgg agaccaccac accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240

tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacgg aatgttca 318

<210> 229
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 230
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 230
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240

tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 231
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 232
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 232
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 233
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 234
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 234
ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgcctgatc agtgacttct acccgggagc tgtgaaagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaac acgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180

cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctgcag aatgttca 318

<210> 235
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Asn Thr Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 236
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 236
ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctgcag aatgctct 318

<210> 237
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

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

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

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

Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 238

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 239
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 240
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
1 5 10 15

<210> 241
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241

Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5

<210> 242
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 243
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
1 5 10

<210> 244
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
100 105 110

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

<210> 245
<211> 370
<212> DNA
<213> 智人

<400> 245
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata 300

actggaacta acttctacca ctacggtttg ggcgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag 370

<210> 246
<211> 453
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 247
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人

<400> 247
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata 300

actggaacta acttctacca ctacggtttg ggcgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccagcaccaa gggcccctct gtgttccctc tggccccttc cagcaagtcc 420

acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540

cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaaccca agtcctgcga caagacccac acctgtcccc cttgtcctgc ccctgaactg 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900

cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200

ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260

tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgagc cccggcaag 1359

<210> 248
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248

Gln Gly Ile Asn Ser Trp
1 5

<210> 249
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249

Ala Ala Ser
1

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 251
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253

Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 254
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254

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

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

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

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

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

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

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

<210> 255
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 255
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattaac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttaacagtt tcccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 256
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 256

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 257
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 257
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattaac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttaacagtt tcccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 258
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala
1 5

<210> 259
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 259

Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 260
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 261
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 261

Tyr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 262
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 262

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 263
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 263

Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 264
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 264

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 265
<211> 370
<212> DNA
<213> 智人

<400> 265
gaggtgccgc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtggtg gtggtggtaa cacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300

atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag 370

<210> 266
<211> 453
<212> PRT
<213> 智人

<400> 266

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 267
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人

<400> 267
gaggtgccgc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtggtg gtggtggtaa cacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300

atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ccagcaccaa gggcccctct gtgttccctc tggccccttc cagcaagtcc 420

acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540

cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaaccca agtcctgcga caagacccac acctgtcccc cttgtcctgc ccctgaactg 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900

cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200

ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260

tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgagc cccggcaag 1359

<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 268

Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
1 5

<210> 269
<211> 3

<212> PRT
<213> 智人

<400> 269

Gly Thr Ser
1

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 270

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr
1 5

<210> 271
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 271

Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Gly
1 5 10

<210> 272
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 272

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 273
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr
1 5

<210> 274
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile
85 90 95

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

<210> 275
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 275
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtca ggacattagc acttatttag gctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 276
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 277
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 277
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtca ggacattagc acttatttag gctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 280
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 281
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

Ser Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 283
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283

Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 284
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 284

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 285
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人

<400> 285
gaggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg cttcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

caatggtccg actactctga ctactggggc cagggaaccc cggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 286
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 287
<211> 1347
<212> DNA
<213> 智人

<400> 287

gaggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg cttcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

caatggtccg actactctga ctactggggc cagggaaccc cggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 288
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 288

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 289
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289

Ala Ala Ser
1

<210> 290
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 292
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 294
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 294

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

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

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

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

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

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

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

<210> 295
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 295
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 296
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 297
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 297
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 298
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 299
<211> 453
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 300
<211> 347
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
210 215 220

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
225 230 235 240

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
245 250 255

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
260 265 270

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
275 280 285

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
290 295 300

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
305 310 315 320

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
325 330 335

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
340 345

<210> 301
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 301

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 302
<211> 586
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
450 455 460

Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly
465 470 475 480

Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
485 490 495

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu
500 505 510

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
515 520 525

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
530 535 540

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
545 550 555 560

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
565 570 575

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580 585

<210> 303
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Ala Pro Thr Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 305
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305

Ala Pro Thr Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 306
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp

<210> 307
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 308
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308

Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 309
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 311

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 312
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 312

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 313

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 314
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 314

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp

<210> 315
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 316
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15

Asp

<210> 317
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317

Ala Pro Thr Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 318
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318

Ala Pro Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 319
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

Ala Pro Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

Ala Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 321
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

Ala Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

Ala Pro Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 323
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

Ala Pro Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 324
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
1 5 10 15

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 325
<211> 290
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 325

Met Arg Ile Phe Ala Gly Ile Ile Phe Thr Ala Cys Cys His Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu
35 40 45

Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val
50 55 60

Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn
65 70 75 80

Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn

85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140

Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160

Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly
165 170 175

Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val
180 185 190

Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys
195 200 205

Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile
210 215 220

Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp
225 230 235 240

Val Leu Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val
245 250 255

Leu Leu Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys
260 265 270

Gly Val Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 326
<211> 226
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 326

Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu Asp Leu
20 25 30

Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val Ile Gln
35 40 45

Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn Phe Arg
50 55 60

Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Cys Cys
85 90 95

Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp Pro Ala
115 120 125

Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Glu Ala
130 135 140

Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly Lys Arg
145 150 155 160

Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val Thr Ser
165 170 175

Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys Thr Phe
180 185 190

Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile Ile Pro
195 200 205

Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His His His His
210 215 220

His His
225

<210> 327
<211> 251
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160

Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175

Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190

Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205

Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly
210 215 220

Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp
225 230 235 240

Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245 250

<210> 328
<211> 525
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala
1 5 10 15

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

Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys
35 40 45

Glu Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu
50 55 60

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

Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln
85 90 95

Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu
100 105 110

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile
115 120 125

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg
130 135 140

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu
145 150 155 160

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
165 170 175

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
180 185 190

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
195 200 205

Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly
210 215 220

Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn
225 230 235 240

Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr
245 250 255

Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly
260 265 270

Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser
275 280 285

Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg
290 295 300

Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro
305 310 315 320

Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln
325 330 335

Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys
340 345 350

Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu
355 360 365

Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro
370 375 380

Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp
385 390 395 400

Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser
405 410 415

Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser
420 425 430

Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro
435 440 445

Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu
450 455 460

Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg
465 470 475 480

Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe
485 490 495

Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser
500 505 510

Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
515 520 525

<210> 329
<211> 347
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329

Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr
50 55 60

Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80

Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95

Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn
115 120 125

Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140

Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys
145 150 155 160

Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr

165 170 175

Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp
180 185 190

Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu
195 200 205

Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp
210 215 220

Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
225 230 235 240

Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys
245 250 255

Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys
260 265 270

Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp
275 280 285

Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser
290 295 300

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
305 310 315 320

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
325 330 335

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
340 345

<210> 330
<211> 152
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330

Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15

Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
20 25 30

Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp
35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His
145 150

<210> 331
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 331

Gly Ile His Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys
1 5 10 15

Thr Glu Ala Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
20 25 30

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
35 40 45

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
50 55 60

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
65 70 75 80

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
85 90 95

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
100 105 110

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
115 120 125

Phe Ile Asn Thr Ser
130

<210> 332
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 333
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333

Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His Val
1 5 10 15

Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp Thr
20 25 30

Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe Asp
35 40 45

Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys Gln
50 55 60

Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met Met
65 70 75 80

Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser Cys
85 90 95

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110

Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

<210> 334
<211> 171
<212> PRT
<213> 智人

<400> 334

Cys Asp Leu Pro Gln Asn His Gly Leu Leu Ser Arg Asn Thr Leu Val
1 5 10 15

Leu Leu His Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Leu Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg Arg Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Met Val Lys Gly Ser Gln Leu
35 40 45

Gln Lys Ala His Val Met Ser Val Leu His Glu Met Leu Gln Gln Ile
50 55 60

Phe Ser Leu Phe His Thr Glu Arg Ser Ser Ala Ala Trp Asn Met Thr
65 70 75 80

Leu Leu Asp Gln Leu His Thr Glu Leu His Gln Gln Leu Gln His Leu
85 90 95

Glu Thr Cys Leu Leu Gln Val Val Gly Glu Gly Glu Ser Ala Gly Ala
100 105 110

Ile Ser Ser Pro Ala Leu Thr Leu Arg Arg Tyr Phe Gln Gly Ile Arg
115 120 125

Val Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Asp Cys Ala Trp Glu Val Val
130 135 140

Arg Met Glu Ile Met Lys Ser Leu Phe Leu Ser Thr Asn Met Gln Glu
145 150 155 160

Arg Leu Arg Ser Lys Asp Arg Asp Leu Gly Ser
165 170

<210> 335
<211> 177
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335

Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro
20 25 30

Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp
35 40 45

Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg
50 55 60

Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu
85 90 95

Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn
100 105 110

Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly
115 120 125

Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe
130 135 140

Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp
145 150 155 160

Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala
165 170 175

Leu

<210> 336
<211> 197
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu
1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp
35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr
65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe
85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr
100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser
195

<210> 337
<211> 306
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

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

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300

Cys Ser
305

<210> 338
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338

Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser Cys Ile Ser Thr Asn Gln
1 5 10 15

Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp Leu Lys Gln Phe Ala Pro
20 25 30

Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile Ala Thr Leu Lys Asn Gly
35 40 45

Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala Asp Val Lys Glu Leu Ile
50 55 60

Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys Lys Lys Gln Lys Asn Gly
65 70 75 80

Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys Val Arg Lys Ser Gln Arg
85 90 95

Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr
100

<210> 339
<211> 77
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339

Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys Ile Ser Ile Ser Asn
1 5 10 15

Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu Glu Ile Ile Pro Ala
20 25 30

Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala Thr Met Lys Lys Lys
35 40 45

Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys Ala Ile Lys Asn Leu
50 55 60

Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Pro
65 70 75

<210> 340
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 341
<211> 996
<212> DNA
<213> 智人

<400> 341
gccagcacca agggcccctc tgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 60

ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 120

tggaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 180

ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 300

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga 360

ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 420

gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 480

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 540

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 600

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 660

aaggccaagg gccagccccg ggaaccccag gtgtacacac tgccccctag cagggacgag 720

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctcgtgaaag gcttctaccc ctccgatatc 780

gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg 840

ctggactccg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccggtgg 900

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 960

cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag tgatga 996

<210> 342
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 343
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344

Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 345
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346

Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347

Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 348
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 348

Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 349
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 350
<211> 364
<212> DNA
<213> 智人

<400> 350
gaagtgcaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccagact 120

ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtggtac tacatactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag 300

gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc 360

tcag 364

<210> 351
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 352
<211> 1344
<212> DNA
<213> 智人

<400> 352
gaagtgcaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccagact 120

ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtggtac tacatactac 180

gctgactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag 300

gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc 360

tcagccagca ccaagggccc ttccgtgttc cccctggccc cttgcagcag gagcacctcc 420

gaatccacag ctgccctggg ctgtctggtg aaggactact ttcccgagcc cgtgaccgtg 480

agctggaaca gcggcgctct gacatccggc gtccacacct ttcctgccgt cctgcagtcc 540

tccggcctct actccctgtc ctccgtggtg accgtgccta gctcctccct cggcaccaag 600

acctacacct gtaacgtgga ccacaaaccc tccaacacca aggtggacaa acgggtcgag 660

agcaagtacg gccctccctg ccctccttgt cctgcccccg agttcgaagg cggacccagc 720

gtgttcctgt tccctcctaa gcccaaggac accctcatga tcagccggac acccgaggtg 780

acctgcgtgg tggtggatgt gagccaggag gaccctgagg tccagttcaa ctggtatgtg 840

gatggcgtgg aggtgcacaa cgccaagaca aagccccggg aagagcagtt caactccacc 900

tacagggtgg tcagcgtgct gaccgtgctg catcaggact ggctgaacgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tcagcaataa gggactgccc agcagcatcg agaagaccat ctccaaggct 1020

aaaggccagc cccgggaacc tcaggtgtac accctgcctc ccagccagga ggagatgacc 1080

aagaaccagg tgagcctgac ctgcctggtg aagggattct acccttccga catcgccgtg 1140

gagtgggagt ccaacggcca gcccgagaac aattataaga ccacccctcc cgtcctcgac 1200

agcgacggat ccttctttct gtactccagg ctgaccgtgg ataagtccag gtggcaggaa 1260

ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta cacccagaag 1320

tccctgagcc tgtccctggg aaag 1344

<210> 353
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Gln Gly Ile Arg Arg Trp
1 5

<210> 354
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

Gly Ala Ser
1

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 355

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 356
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 356

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5

<210> 359
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 359

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

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

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

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

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

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

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

<210> 360
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 360
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagg aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 361
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 362
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 362
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca gggtattagg aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363

Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe Gly
1 5

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 365
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 366
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366

Gln Val Gln Val Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人

<400> 367
caggttcagg tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttcc acctttggta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaaactat 180

gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt 300

ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 368
<211> 451
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368

Gln Val Gln Val Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe
20 25 30

Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 369
<211> 1359

<212> DNA
<213> 智人

<400> 369
caggttcagg tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttcc acctttggta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaaactat 180

gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt 300

ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tcagccagca ccaagggccc ctctgtgttc cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420

ggcggaacag ccgctctggg ctgcctcgtg aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480

tcctggaact ctggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccctgctgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660

cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt ccccttgtc ctgcccctga actgctgggc 720

ggaccttccg tgttcctgtt ccccccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780

cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg accctgaagt gaagttcaat 840

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 900

aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960

aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccccatcga aaagaccatc 1020

tccaaggcca agggccagcc ccgggaaccc caggtgtaca cactgccccc tagcagggac 1080

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat 1140

atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac cacccccct 1200

gtgctggact ccgacggctc attcttcctg tacagcaagc tgacagtgga caagtcccgg 1260

tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320

acccagaagt ccctgtccct gagccccggc aagtgatga 1359

<210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 371
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371

Leu Gly Ser
1

<210> 372
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 372

Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 373
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 374
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 374
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg aatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

accagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 375
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 376
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 376
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg aatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

accagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 377
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 379
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 380
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 381
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 381
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 382
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 383
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 383

caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 384
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 385
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385

Leu Gly Ser
1

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 386

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Ser
1 5

<210> 387
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 387

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 388
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 388
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 389
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 389

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 390
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 390
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 391
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人

<400> 391

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 392
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 392

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 393
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 393

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 394
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 394

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 395
<211> 372

<212> DNA
<213> 智人

<400> 395
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 396
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 396

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 397
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 397
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 398
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Cys
1 5 10

<210> 399
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399

Leu Gly Ser
1

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Cys Ser
1 5

<210> 401
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 402
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 402
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 403
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 403

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 404
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 404
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 405
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405

Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 406

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr
1 5

<210> 407
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 407

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 408
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 408

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
100 105 110

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

<210> 409
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 409

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggartg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300

tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 410
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 410

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 411
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 411
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggartg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300

tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 412

Gln Ser Val Ser Arg Ser Tyr
1 5

<210> 413
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 413

Gly Ala Ser
1

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414

His Gln Tyr Asp Met Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 415
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

<400> 415

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Met Ser Pro
85 90 95

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

<210> 416
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人

<400> 416
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 417
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人

<400> 417

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Met Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 418
<211> 645
<212> DNA
<213> 智人

<400> 418
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360

ccttccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420

taccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480

caggaatccg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540

accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600

ggcctgtcta gccccgtgac caagtctttc aaccggggcg agtgt 645

<210> 419
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 419

Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 420
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 420

Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr
1 5

<210> 421
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 421

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 422
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 422

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
100 105 110

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

<210> 423
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 423
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgataa cacagattat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300

tatggttcgg ggagttatta taacgttcct tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 424
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 424

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 425
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 425
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgataa cacagattat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300

tatggttcgg ggagttatta taacgttcct tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 426
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 426

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 427
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 427

Gly Ala Ser
1

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 428

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe
1 5

<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 429

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

1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 430
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 430
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 431
<211> 323
<212> DNA
<213> 智人

<400> 431
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300

ctgggaccaa agtggatatc aaa 323

<210> 432
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 432

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

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

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Phe Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 433
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 433
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 434
<211> 644
<212> DNA
<213> 智人

<400> 434
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300

ctgggaccaa agtggatatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc atcttcccac 360

cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg aacaacttct 420

acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc ggcaactccc 480

aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc tccaccctga 540

ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg acccaccagg 600

gcctgtctag ccccgtgacc aagtctttca accggggcga gtgt 644

<210> 435
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 435

Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Gly
1 5

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 436

Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 437

Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
1 5 10 15

Ile

<210> 438
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 438

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 439
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 439
caggttcagt tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttc acaatggtaa cacaaactgt 180

gcacagaagc tccagggtag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300

tacgatattt tgactgattt ttccgatgct tttgatatct ggggccacgg gacaatggtc 360

accgtctctt ca 372

<210> 440
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 440

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 441
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 441
caggttcagt tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttc acaatggtaa cacaaactgt 180

gcacagaagc tccagggtag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300

tacgatattt tgactgattt ttccgatgct tttgatatct ggggccacgg gacaatggtc 360

accgtctctt cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 442
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 442

Gln Asn Ile Asn Asn Phe
1 5

<210> 443
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 443

Ala Ala Ser
1

<210> 444
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 444

Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
1 5

<210> 445
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 445

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95

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

<210> 446
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 446
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aactttttaa attggtatca gcagaaagaa 120

gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180

acgttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tcccgtgggt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 447
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人

<400> 447

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95

Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 448
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人

<400> 448
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aactttttaa attggtatca gcagaaagaa 120

gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180

acgttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tcccgtgggt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggcc gctccctccg tgttcatctt cccaccttcc 360

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcttct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420

cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa 480

tccgtgaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg 540

tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 600

tctagccccg tgaccaagtc tttcaaccgg ggcgagtgt 639

<210> 449
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 449

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Phe
1 5

<210> 450
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 450

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 451
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<400> 451

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Tyr Gly Leu Asp Val
20

<210> 452
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<400> 452

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

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

Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

<210> 453
<211> 384
<212> DNA
<213> 智人

<400> 453
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat ccgccaggcg 120

ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaggggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagta ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac 300

tacgatggtt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360

gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 454
<211> 458
<212> PRT
<213> 智人

<400> 454

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

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

Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110

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

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175

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

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300

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

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
355 360 365

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 455
<211> 1380
<212> DNA
<213> 智人

<400> 455
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat ccgccaggcg 120

ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaggggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagta ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac 300

tacgatggtt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360

gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc accaagggcc cctctgtgtt ccctctggcc 420

ccttccagca agtccacctc tggcggaaca gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac 480

ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc 540

ttccctgctg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct 600

tccagctctc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc 660

aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc tgcgacaaga cccacacctg tccccttgt 720

cctgcccctg aactgctggg cggaccttcc gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac 780

accctgatga tctcccggac ccccgaagtg acctgcgtgg tggtggatgt gtcccacgag 840

gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc 900

aagcctagag aggaacagta caactccacc taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg 960

caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct 1020

gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac 1080

acactgcccc ctagcaggga cgagctgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg 1140

aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac 1200

aactacaaga ccacccccc tgtgctggac tccgacggct cattcttcct gtacagcaag 1260

ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac 1320

gaggccctgc acaaccacta cacccagaag tccctgtccc tgagccccgg caagtgatga 1380

<210> 456

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 456

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 457
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 457

Leu Gly Ser
1

<210> 458
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 458

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Ser
1 5

<210> 459
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人

<400> 459

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

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn
20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu
85 90 95

Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 460
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人

<400> 460
attgtgatga ctcagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc 60

tcctgcaggt ctagtcagag cctcctgcat agtaatggat acaactattt ggattattac 120

ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180

ggggtccctg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240

agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300

agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaa 333

<210> 461
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<400> 461

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

Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn
20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

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

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu
85 90 95

Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 462
<211> 654
<212> DNA

<213> 智人

<400> 462
attgtgatga ctcagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc 60

tcctgcaggt ctagtcagag cctcctgcat agtaatggat acaactattt ggattattac 120

ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180

ggggtccctg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240

agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300

agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc 360

atcttcccac cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg 420

aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 480

ggcaactccc aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 540

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 600

acccaccagg gcctgtctag ccccgtgacc aagtctttca accggggcga gtgt 654

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 463

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly Val Gly
1 5 10

<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 464

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 465
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 465

Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 466
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 466

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 467
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 467
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300

tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 468
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 468

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr
20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 469
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 469
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300

tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 470
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 470

Gln Ser Val Thr Asn Tyr
1 5

<210> 471
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 471

Asp Ala Ser
1

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 472

Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 473
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 473

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 474
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人

<400> 474
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 475
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 475

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 476
<211> 643
<212> DNA
<213> 智人

<400> 476
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa accgtacggt ggccgctccc tccgtgttca tcttcccacc 360

ttccgacgag cagctgaagt ccggcaccgc ttctgtcgtg tgcctgctga acaacttcta 420

cccccgcgag gccaaggtgc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagtccg gcaactccca 480

ggaatccgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac tccctgtcct ccaccctgac 540

cctgtccaag gccgactacg agaagcacaa ggtgtacgcc tgcgaagtga cccaccaggg 600

cctgtctagc cccgtgacca agtctttcaa ccggggcgag tgt 643

<210> 477
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 477

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 478
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 478

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 479
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 479

Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 480
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 480

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 481
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 481
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300

tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 482
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人

<400> 482

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 483
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 483
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300

tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 484
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 484

Gln Ser Val Thr Asn Tyr
1 5

<210> 485
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 485

Asp Ala Ser
1

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 486

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 487
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 487

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

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

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

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

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

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

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

<210> 488
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人

<400> 488
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 489
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 489

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 490
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人

<400> 490
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 491

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 492
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 492

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 493
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 493

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Val Asp Val
20

<210> 494
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人

<400> 494

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr
100 105 110

Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 495
<211> 381
<212> DNA
<213> 智人

<400> 495
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt 300

tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 496
<211> 457
<212> PRT
<213> 智人

<400> 496

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

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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr
100 105 110

Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

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

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

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 497
<211> 1377
<212> DNA
<213> 智人

<400> 497
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt 300

tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360

accacggtca ccgtctcctc agccagcacc aagggcccct ctgtgttccc tctggcccct 420

tccagcaagt ccacctctgg cggaacagcc gctctgggct gcctcgtgaa ggactacttc 480

cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct ggcgctctga ccagcggagt gcacaccttc 540

cctgctgtgc tgcagtcctc cggcctgtac tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccttcc 600

agctctctgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag 660

gtggacaaga aggtggaacc caagtcctgc gacaagaccc acacctgtcc cccttgtcct 720

gcccctgaac tgctgggcgg accttccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 780

ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac 840

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 900

cctagagagg aacagtacaa ctccacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 960

caggattggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgcc 1020

cccatcgaaa agaccatctc caaggccaag ggccagcccc gggaacccca ggtgtacaca 1080

ctgcccccta gcagggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaaa 1140

ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagtcca acggccagcc tgagaacaac 1200

tacaagacca cccccccctgt gctggactcc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 1260

acagtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag 1320

gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgtccctga gccccggcaa gtgatga 1377

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 498

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 499
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人

<400> 499

Leu Gly Ser
1

<210> 500
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 500

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 501
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人

<400> 501

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 502
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 502
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 503
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 503

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 504
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 504
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300

cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 505
<211> 239
<212> PRT
<213> 智人

<400> 505

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile Glu Gly
210 215 220

Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His
225 230 235

<210> 506
<211> 179
<212> PRT

<213> 智人

<400> 506

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
130 135 140

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
145 150 155 160

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
165 170 175

Val Thr Leu

<210> 507
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

<400> 507

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp

65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe
115 120

<210> 508
<211> 199
<212> PRT
<213> 智人

<400> 508

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
20 25 30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
65 70 75 80

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
85 90 95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110

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

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140

Ile Gly Cys Ala Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro
165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
195

<210> 509
<211> 33

<212> PRT
<213> 智人

<400> 509

Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met
1 5 10 15

Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
20 25 30

Met

<210> 510
<211> 128
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 510

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys
20 25 30

Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu
50 55 60

Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp
65 70 75 80

Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr
100 105 110

Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Ile Val Val Gln Val Thr Glu
115 120 125

<210> 511
<211> 121
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 511

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys
20 25 30

Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu

50 55 60

Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp
65 70 75 80

Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr
100 105 110

Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 512
<211> 147
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 512

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

Val His Ser Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe
20 25 30

His Asn Gly Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln
35 40 45

Gln Leu Lys Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu
50 55 60

Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met
65 70 75 80

Leu Cys Leu Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn
85 90 95

Asn Pro Asp Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile
100 105 110

Phe Asp Pro Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu
115 120 125

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Ile Val Val Gln
130 135 140

Val Thr Glu
145

<210> 513
<211> 199
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 513

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu His Met Lys
1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
20 25 30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Lys Val Ser Ile Lys Ser Leu
65 70 75 80

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu
85 90 95

Tyr Asn Leu Asp Arg Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser
100 105 110

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

His Ile Tyr Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro
130 135 140

Ile Gly Cys Ala Thr Phe Val Val Val Cys Ile Phe Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160

Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Thr Val His Asp Pro
165 170 175

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Gly Thr Thr Pro
195

<210> 514
<211> 120
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 514

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Lys Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

Arg Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 515
<211> 240
<212> PRT
<213> 智人

<400> 515

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45

Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60

Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80

Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95

Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110

Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125

His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140

Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160

Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175

Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205

Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220

Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser

225 230 235 240

<210> 516
<211> 302
<212> PRT
<213> 智人

<400> 516

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15

Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30

Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60

Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80

Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95

Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110

Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125

Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140

Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160

Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175

Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190

Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205

Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220

Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240

Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255

Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270

Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

<210> 517
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 517

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
1 5 10 15

Thr Ala Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 518
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人

<400> 518

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
1 5 10 15

Thr Gln Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
35 40 45

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
50 55 60

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
65 70 75 80

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
85 90 95

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 519
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人

<400> 519
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 520
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人

<400> 520
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaacta tttggattgg 120

tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180

tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300

ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360

ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420

ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480

tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540

tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600

gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 521
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人

<400> 521
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300

tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 522
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人

<400> 522
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300

tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccct 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 523
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人

<400> 523
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 990

<210> 524
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 524

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 525
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人

<400> 525
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 526
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 526

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 527
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人

<400> 527
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 528
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 528

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 529
<211> 978

<212> DNA
<213> 智人

<400> 529
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgacctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

atggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 530
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 530

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 531
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人

<400> 531
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 532
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 532

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 533
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人

<400> 533
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60

agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300

aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatctc cgtggagtgg 780

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960

tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 534

<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 534

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 535
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人

<400> 535
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60

gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta agtgacttca acccgggagc cgtgacagtg 120

gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180

caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240

tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctgcag aatgctct 318

<210> 536
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 536

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
20 25 30

Phe Asn Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45

Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 537
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人

<400> 537
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 538
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 538

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 539
<211> 157
<212> PRT
<213> 智人

<400> 539

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn Ile Ser
20 25 30

Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser Ser Thr
35 40 45

Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln Leu Leu
50 55 60

Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser Phe Lys
65 70 75 80

Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln Ser Leu
85 90 95

Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr Tyr Pro
100 105 110

Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu Ser Ser
115 120 125

Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Ile Glu Gly Arg Asp
130 135 140

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His
145 150 155

公告本

I640536

發明摘要

※ 申請案號：106120564

※ 申請日： 106/06/20

※IPC 分類： *C07K 16/24* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

抗體

ANTIBODIES

【中文】

本發明係關於抗 PD-L1 抗體、含有一個具有針對 PD-L1 的專一性的域的雙專一性抗體、和關於包含與細胞介素（諸如 IL-2）融合的抗 PD-L1 抗體的免疫細胞介素。本發明亦提供包含該等抗體、雙專一性抗體和免疫細胞介素的治療方法、用途和醫藥組成物。

【英文】

The present invention relates to anti-PD-L1 antibodies, bispecific antibodies containing one domain with specificity to PD-L1, and to immunocytokines comprising an anti-PD-L1 antibody fused to a cytokine, such as IL-2. The present invention also provides methods of treatment, uses and pharmaceutical compositions comprising the antibodies, bispecific antibodies and immunocytokines.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

341			WT人類IgG1核酸序列	GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCA CCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC TTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGAC CGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCAC AAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGAC AAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTT CCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGAC CCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTG AAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCA ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCC AGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGA

				TATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC CACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCC CGGCAAGTGATGA
342	經突變的1D05 - HC突變體4		1D05重鏈之胺基酸序列，其架構區中的至生殖系的V至A和F至S回復突變以及IgG1失能（LAGA）恆定區被強調	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGIS WIRTGIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGT YGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

I640536

107年8月31日替換頁

申請專利範圍

1.一種人類抗體或其抗原結合片段，其專一性地與由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，其包含 V_H域及 V_L域，其中：

a)該 V_H域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

b)該 V_H域包含與 SEQ ID No:33 至少 90%相同的胺基酸序列，且該 V_L域包含與 SEQ ID No:43 至少 90%相同的胺基酸序列；

c)該 V_H域包含 SEQ ID No:47 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

d)該 V_H域包含 SEQ ID No:48 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

e)該 V_H域包含 SEQ ID No:49 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

f)該 V_H域包含 SEQ ID No:342 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列；

g)該 V_H域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:50 之 V_L域之胺基酸序列；

h)該 V_H域包含 SEQ ID No:47 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:50 之 V_L域之胺基酸序列；

i)該 V_H域包含 SEQ ID No:48 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID No:50 之 V_L域之胺基酸序列；

j)該 V_H域包含 SEQ ID No:49 之 V_H域之胺基酸序列且該 V_L域包含 SEQ ID

No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

k)該 V_H 域包含 SEQ ID No:342 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:50 之 V_L 域之胺基酸序列；

l)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:51 之 V_L 域之胺基酸序列；

m)該 V_H 域包含 SEQ ID No:47 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:51 之 V_L 域之胺基酸序列；

n)該 V_H 域包含 SEQ ID No:48 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:51 之 V_L 域之胺基酸序列；

o)該 V_H 域包含 SEQ ID No:49 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:51 之 V_L 域之胺基酸序列；

p)該 V_H 域包含 SEQ ID No:342 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:51 之 V_L 域之胺基酸序列；

q)該 V_H 域包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:298 之 V_L 域之胺基酸序列；

r)該 V_H 域包含 SEQ ID No:47 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:298 之 V_L 域之胺基酸序列；

s)該 V_H 域包含 SEQ ID No:48 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:298 之 V_L 域之胺基酸序列；

t)該 V_H 域包含 SEQ ID No:49 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:298 之 V_L 域之胺基酸序列；

u)該 V_H 域包含 SEQ ID No:342 之 V_H 域之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID

No:298 之 V_L 域之胺基酸序列；

v)該 V_H 域包含 SEQ ID No:58 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:68 之胺基酸序列；

w)該 V_H 域包含 SEQ ID No:78 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:88 之胺基酸序列；

x)該 V_H 域包含 SEQ ID No:98 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:108 之胺基酸序列；

y)該 V_H 域包含 SEQ ID No:118 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:128 之胺基酸序列；

z)該 V_H 域包含 SEQ ID No:158 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:168 之胺基酸序列；

aa)該 V_H 域包含 SEQ ID No:178 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:188 之胺基酸序列；

bb)該 V_H 域包含 SEQ ID No:138 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:148 之胺基酸序列；

cc)該 V_H 域包含 SEQ ID No:244 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:254 之胺基酸序列；

dd)該 V_H 域包含 SEQ ID No:264 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:274 之胺基酸序列；

ee)該 V_H 域包含 SEQ ID No:284 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:294 之胺基酸序列；和

ff)該 V_H 域包含 SEQ ID No:349 之胺基酸序列且該 V_L 域包含 SEQ ID No:359

之胺基酸序列。

2. 一種人類抗體或其抗原結合片段，其專一性地與由 Seq ID No:1 所界定的 hPD-L1 結合，其中該抗體包含重鏈和輕鏈，且

a)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

b)該重鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:35 至少 90%相同的胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含與 SEQ ID No:45 至少 90%相同的胺基酸序列；

c)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

d)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

e)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

f)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:45 之胺基酸序列；

g)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

h)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

i)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

j)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列

包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

k)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:50 之胺基酸序列；

l)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

m)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

n)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

o)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

p)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:51 之胺基酸序列；

q)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:35 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

r)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:47 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

s)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:48 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

t)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:49 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

u)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:342 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列

包含 SEQ ID No:298 之胺基酸序列；

v)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:60 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:70 之胺基酸序列；

w)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:80 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:90 之胺基酸序列；

x)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:100 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:110 之胺基酸序列；

y)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:120 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:130 之胺基酸序列；

z)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:160 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:170 之胺基酸序列；

aa)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:180 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:190 之胺基酸序列；

bb)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:140 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:150 之胺基酸序列；

cc)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:246 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:256 之胺基酸序列；

dd)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:266 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:276 之胺基酸序列；

ee)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:286 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:296 之胺基酸序列；和

ff)該重鏈胺基酸序列包含 SEQ ID No:351 之胺基酸序列且該輕鏈胺基酸序列

包含 SEQ ID No:361 之胺基酸序列。

3.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其中抗體或片段包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列。

4.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其中抗體或片段包含 SEQ ID NO:27 或 30 之 CDRH1 序列。

5.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其中抗體或片段包含 SEQ ID NO:28 或 31 之 CDRH2 序列。

6.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其中抗體或片段包含 SEQ ID NO:29 或 32 之 CDRH3 序列、及/或 SEQ ID NO:27 或 30 之 CDRH1 序列、及/或 SEQ ID NO:28 或 31 之 CDRH2 序列。

7.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其包含該 V_H 域的兩個複本。

8.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其包含 SEQ ID NO:37 或 40 之 CDRL1 序列。

9.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其包含 SEQ ID NO:38 或 41 之 CDRL2 序列。

10.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其包含 SEQ ID NO:39 或 42 之 CDRL3 序列。

11.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其包含 SEQ ID NO:37 或 40 之 CDRL1 序列、及/或 SEQ ID NO:38 或 41 之 CDRL2 序列、及/或 SEQ ID NO:39 或 42 之 CDRL3 序列。

12.根據申請專利範圍第 1 或 2 項的抗體或片段，其包含一或該 V_L 域之

兩個複本。

13.根據申請專利範圍第1或2項的抗體或片段，其專一性地與由Seq ID No:2所界定的食蟹獼猴PD-L1結合。

14.根據申請專利範圍第1或2項的抗體或片段，其中該抗體或片段包含κ輕鏈。

15.根據申請專利範圍第1項的抗體或片段，其中該抗體或片段包含恆定區，諸如人類恆定區，例如無功效的人類恆定區，例如IgG4恆定區或IgG1恆定區，視情況其中該恆定區為IgG4-PE(Seq ID No:199)、或於Seq ID No:205界定的失能IgG1。

16.根據申請專利範圍第15項的抗體或片段，其中該恆定區為鼠類恆定區，視需要其中該恆定區具有CDC及／或ADCC活性。

17.根據申請專利範圍第15項的抗體或片段，其中該恆定區具有CDC及／或ADCC活性。

18.根據申請專利範圍第1或2項的抗體或片段，其中該抗體或片段能夠抑制T細胞之PD-L1介導的抑制，視情況其中該T細胞之抑制係藉由於分析中IFNγ、IL-2、CD25或T細胞之增殖之一或多者的增加來測量，該分析藉由直接CD3/CD28刺激、超抗原刺激來提供共刺激或藉由與能夠誘導T細胞反應的細胞共培養來提供共刺激。

19.一種人類雙專一性抗體或融合蛋白質，其包含根據申請專利範圍第1或2項所界定的抗體或其片段。

20. 根據申請專利範圍第19項的雙專一性抗體，其中該雙專一性形式係選自DVD-Ig、mAb^2、FIT-Ig、mAb-dAb、塢與鎖（dock and lock）、股交換

工程改造體（SEEDbody）、sc 雙鏈體-Fc（scDiabody-Fc）、雙鏈體-Fc（diabody-Fc）、串聯 scFv-Fc、Fab-scFv-Fc、Fab-scFv、胞內抗體（intrabody）、BiTE、雙鏈體、DART、串聯雙鏈體（TandAb）、sc 雙鏈體、sc 雙鏈體-CH_3、雙鏈體-CH_3、微型體（minibody）、洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knobs-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）、電荷配對、具有共同輕鏈的電荷配對，特別是 mAb^2、洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈的洞中癤（knob-in-holes）、具有共同輕鏈和電荷配對的洞中癤（knobs-in-holes）及 FIT-Ig，例如 mAb^2和 FIT-Ig。

21.根據申請專利範圍第 19 項的雙專一性抗體，其中該雙專一性抗體專一性地與 hPD-L1 及選自以下者的另一種目標抗原結合：免疫查核點抑制子（諸如 PD-1、CTLA-4、TIGIT、TIM-3、LAG-3 和 VISTA，例如 TIGIT、TIM-3 和 LAG-3）、免疫調節子（諸如 BTLA、hHVEM、CSF1R、CCR4、CD39、CD40、CD73、CD96、CXCR2、CXCR4、CD200、GARP、SIRPα、CXCL9、CXCL10、CD155 和 CD137，例如 GARP、SIRPα、CXCR4、BTLA、hVEM 和 CSF1R）、免疫活化子（諸如 CD137、GITR、OX40、CD40、CXCR3（例如促效性抗 CXCR3 抗體）、CD3、CD27 和 ICOS（例如促效性抗 ICOS 抗體），例如 ICOS、CD137、GITR 和 OX40）。

22.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所界定的抗體或片段之用途，其係用於製造供投予至人類以於該人類中治療或預防選自以下者的 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品：贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒

誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）。

23.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所界定的抗體或片段之用途，其係用於製造用於投予至人類以治療或預防該人類中 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況為癌症。

24.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所界定的抗體或片段之用途，其係用於製造用於投予至人類以治療或預防該人類中 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況係選自以下者的癌症：黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或係選自病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤。

25.一種根據申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所界定的抗體或片段之用途，其係用於製造用於投予至人類以治療或預防該人類中 hPD-L1 介導的疾病或病況之用的醫藥品，其中該 hPD-L1 介導的疾病或病況為神經退化性疾病、失調或病況，該疾病、失調或病況係例如選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創

傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病的神經退化性疾病、失調或病況，例如阿滋海默氏病。

26.一種根據申請專利範圍第1至21項中任一項所界定的抗體或片段之用途，其係用於製造用於投予至人類以治療或預防該人類中hPD-L1介導的疾病或病況之用的醫藥品，其中該hPD-L1介導的疾病或病況係選自：

i. 贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型B細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）；

ii. 癌症；

iii. 選自以下者的癌症：黑色素瘤、Merkel氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或係選自病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤；及

iv. 神經退化性疾病、失調或病況，該疾病、失調或病況係例如選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視

網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病的神經退化性疾病、失調或病況，例如阿滋海默氏病；

其進一步包含將例如另外的治療劑之另外的療法投予至該人類，視情況其中該另外的治療劑係獨立地選自由以下者所組成的群組：

a)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

b)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

c)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

d)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

e)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

f)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

g)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

h)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（Bispecific T Cell Engager，BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

i)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

j)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

k)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

l)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗 CD19、抗 EpCam 或抗間皮素（mesothelin））；

m)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑（Bispecific NK Cell Engager）；和

n)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移，

或視情況其中該另外的療法為腫瘤之化學療法、放射療法和手術移除。

27.一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 或 2 項所界定的抗體或片段和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑且視情況進一步包含獨立地選自由以下者所組成的群組的另外的治療劑：

A)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

B)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

C)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

D)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

E)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

F)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

G)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

H)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

I)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

J)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

K)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

L)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗 CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

M)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑；和

N)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移，

視需要其中該組成物係用於治療及／或預防選自以下者之 hPD-L1 介導的病況或疾病：

i. 贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導

的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）；

ii. 癌症；

iii. 選自以下者的癌症：黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或係選自病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤；及

iv. 神經退化性疾病、失調或病況，該疾病、失調或病況係例如選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病的神經退化性疾病、失調或病況，例如阿滋海默氏病。

28.一種包含醫藥組成物的套組，該醫藥組成物包含根據申請專利範圍第 1 或 2 項所界定的抗體或片段和醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載劑且視情況進一步包含獨立地選自由以下者所組成的群組的另外的治療劑：

A)其他免疫查核點抑制劑（諸如抗 TIM-3 抗體、抗 CTLA-4 抗體、抗 TIGIT 抗體和抗 LAG-3 抗體）；

B)免疫刺激劑（諸如抗 OX40 抗體、抗 GITR 抗體、抗 CD137 抗體、抗 ICOS 抗體和抗 CD40 抗體）；

C)趨化介素受體拮抗劑（諸如 CXCR4、CCR4 和 CXCR2）；

D)靶向性激酶抑制劑（諸如 CSF-1R 或 VEGFR 抑制劑）；

E)血管生成抑制劑（諸如抗 VEGF-A 或類 δ 配體-4）；

F)免疫刺激性胜肽或趨化介素（諸如 CXCL9 或 CXCL10）；

G)細胞介素（諸如 IL-15 和 IL-21）；

H)具有至少一種針對 CD3 的專一性的雙專一性 T 細胞接合劑（BiTE）（例如 CD3/CD19 BiTE）；

I)其他雙專一性分子（例如靶向腫瘤相關抗原的含 IL-15 分子，該抗原為例如表皮生長因子受體，諸如 EGFR、Her-2、紐約食道癌-1（NY-ESO-1）、GD2、EpCAM 或黑色素瘤相關抗原-3（MAGE-A3））；

J)溶瘤病毒（諸如 HSV 病毒（視情況其分泌 GMCSF）、新城病病毒和牛痘病毒）；

K)使用腫瘤相關抗原（諸如紐約食道癌-1 [NY-ESO-1]、黑色素瘤相關抗原-3 [MAGE-3]）的疫苗接種；

L)基於細胞的療法（諸如嵌合抗原受體-T 細胞（CAR-T），其例如表現抗 CD19、抗 EpCam 或抗間皮素）；

M)具有針對諸如 NKG2D 或 CD16a 的活化性 MK 受體的專一性的雙專一性 NK 細胞接合劑；和

N)腫瘤專一性 T 細胞或 LAK 細胞之授受性轉移，

視需要其中該組成物係用於治療及／或預防選自以下者之 hPD-L1 介導的病況或疾病：

i. 贅生物性或非贅生物性疾病、慢性病毒感染、和惡性腫瘤，諸如黑

色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、間皮瘤、病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）、軟組織肉瘤、血液惡性病，諸如霍奇金氏和非霍奇金氏病和瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤（例如黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或例如病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤）；

ii. 癌症；

iii. 選自以下者的癌症：黑色素瘤、Merkel 氏細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀和非鱗狀）、腎細胞癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌和間皮瘤或係選自病毒誘導的癌症（諸如子宮頸癌和鼻咽癌）和軟組織肉瘤；及

iv. 神經退化性疾病、失調或病況，該疾病、失調或病況係例如選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病、亨汀頓氏病、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進行性多發性硬化症、皮質基底核退化、雷特氏症候群、選自與年齡相關的黃斑部退化和色素沉著性視網膜炎的視網膜退化失調；前部缺血性視神經病變、青光眼、眼色素層炎、抑鬱、創傷相關壓力或創傷後壓力疾患、額顳葉失智症、雷維體失智症、輕度認知損傷、後部皮質萎縮症、原發性進行性失語症和進行性核上性麻痹或與年齡相關的失智症，特別是選自阿滋海默氏病、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症、帕金森氏病和亨汀頓氏病的神經退化性疾病、失調或病況，例如阿滋海默氏病。

29.根據申請專利範圍第 28 項的套組，其包含用於在人類中治療及／或預防該疾病或病況的標籤或說明；視情況其中該標籤或說明包含上市許可

編號（例如 FDA 或 EMA 許可編號）；視情況其中該套組包含 IV 或注射裝置，其包含該抗體或片段。

30.一種核酸，其編碼根據申請專利範圍第 1 項所界定的抗體或片段之 V_H 域及／或 V_L 域。

31.一種核酸，其編碼根據請專利範圍第 1 或 2 項所界定的抗體之重鏈或輕鏈。

32. 一種載體，其包含根據申請專利範圍第 30 或 31 項所界定的核酸，視需要其中該載體為 CHO 或 HEK293 載體。

33. 一種宿主，其包含根據申請專利範圍第 30 或 31 項所界定的核酸，或包含含有根據申請專利範圍第 30 或 31 項所界定之核酸的載體，視需要其中該載體為 CHO 或 HEK293 載體。