



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201639887 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 16 日

(21) 申請案號：105105289

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 23 日

(51) Int. Cl.：

C07K16/28 (2006.01)

C07K14/705 (2006.01)

A61K39/00 (2006.01)

C12N15/11 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2015/02/23 美國

62/119,793

2015/10/14 美國

62/241,662

2016/02/17 美國

62/296,560

(71) 申請人：史坦森特瑞斯公司 (美國) STEMCENTRX, INC. (US)

美國

(72) 發明人：艾斯奎普 保羅 安東尼 ESCARPE, PAUL ANTHONY (US)；戴拉 史考特 J DYLLA, SCOTT J. (US)；劉 大衛 LIU, DAVID (US)；史督 羅伯特 A STULL, ROBERT A. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：14 共 436 頁

(54) 名稱

抗-DLL3 嵌合抗原受體及其使用方法

ANTI-DLL3 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND METHODS OF USE

(57) 摘要

本文提供新穎的抗-DLL3 嵌合抗原受體及使用其治療增生性病徵的方法。

Provided herein are novel anti-DLL3 chimeric antigen receptors and methods of using the same to treat proliferative disorders.

指定代表圖：

抗-DLL3嵌合抗原受體構築體

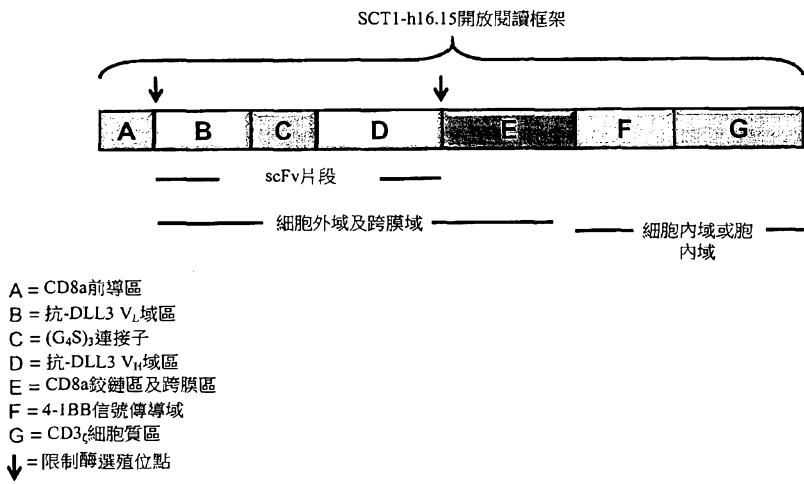


圖3

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】

抗-DLL3嵌合抗原受體及其使用方法

ANTI-DLL3 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND METHODS
OF USE

交叉參考之申請案

本申請案主張2015年2月23日申請之美國臨時申請案第62/119,793號、2015年10月14日申請之美國臨時申請案第62/241,662號及2016年2月17日申請之美國臨時申請案第62/296,560號之權益，該等申請案中之一者以全文引用之方式併入本文中。

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、經由EFS-Web提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本創建於2016年2月19日，命名為S69697_1250WO_sc1605pct_ST25.txt且大小為612 KB (626,688個位元組)。

【技術領域】

本發明大體上關於授受性免疫療法，其包含使用併入有DLL3結合域之新穎嵌合抗原受體。在較佳實施例中，所揭示之嵌合抗原受體適用於治療或預防增生性病變及其任何復發或轉移。

【先前技術】

幹細胞及祖細胞之分化及增殖為正常進行之過程，其協同起作用以支持器官形成期間的組織生長、細胞修復及細胞替換。系統經緊密調節以確保僅根據生物體之需要而產生適當信號。細胞增殖及分化通常僅在替換受損細胞或垂死細胞需要時或生長需要時才發生。然

而，多種因素可觸發此等過程發生中斷，該等因素包括各種信號傳導化學物質之豐度不足或過量、微環境發生變化、基因突變或其組合。正常細胞增殖及/或分化發生中斷會導致各種病症，包括增生性疾病，諸如癌症。

癌症之習知治療性治療方法包括化學療法、放射線療法及免疫療法。此等治療方法往往無效且手術切除不能提供可行的臨床替代方案。當前照護標準之侷限性在患者經歷一線治療且隨後復發之彼等情況中尤為明顯。在此等情況下，頻繁產生難治性腫瘤，此等腫瘤往往具侵襲性且不可治癒。許多實體腫瘤之總體存活率多年保持基本上不變，此至少部分地歸因於現有療法無法預防復發、腫瘤復發及轉移。因此仍非常需要開發目標性更強且更有力的增生性病變療法。本發明解決了此類需要。

【發明內容】

在一廣泛態樣中，本發明提供新穎嵌合抗原受體(CAR)，其包含特異性結合至人類DLL3蛋白質之DLL3結合域(DLL3 CAR)。在某些實施例中，DLL3蛋白質於腫瘤起始細胞上表現。經由基因修飾(例如轉導)，DLL3 CAR於細胞毒性淋巴細胞(較佳自體性細胞毒性淋巴細胞)上表現，得到可用於靶向且殺死DLL3陽性腫瘤細胞之DLL3敏感淋巴細胞。如本文中將展開廣泛論述，本發明CAR通常包含含有DLL3結合域(其可以衍生自抗-DLL3抗體)之細胞外域、跨膜域及細胞內信號傳導域，其活化某些淋巴細胞且產生針對DLL3陽性腫瘤細胞之免疫反應。本發明之所選實施例包含表現所揭示之CAR的免疫活性宿主細胞及編碼本發明之DLL3 CAR的各種聚核苷酸序列及載體。其他態樣包括藉由將表現DLL3 CAR分子之宿主細胞引入罹患癌症之個體中，增強該個體中之T淋巴細胞或自然殺手(NK)細胞之活性且治療該個體的方法。該等態樣尤其包括肺癌(例如小細胞肺癌)、黑色素

瘤、乳癌、前列腺癌、結腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、白血病及淋巴瘤之治療。

如下文更詳細地論述，如本文所用之術語「抗體」應理解為意謂完整抗體(例如IgG或IgM)以及其任何免疫反應性片段(例如Fab片段)或免疫反應性構築體或衍生物(例如scFv)。在某些實施例中，本發明之DLL3結合域(及DLL3 CAR)將包含scFv構築體，且在較佳實施例中，將包含與包含如本文中所揭示之重鏈及輕鏈可變區之抗體競爭結合的scFv構築體。在其他較佳實施例中，本發明之DLL3結合域(及DLL3 CAR)將包含含有本文中所揭示之重鏈及輕鏈可變區之scFv構築體或其片段。因此，出於本發明之目的，除非上下文另有說明，否則術語「抗體」應在一般意義上加以使用且將明確地理解為包括其免疫反應性片段、構築體或衍生物。

在本發明之所選態樣中，CAR結合域特異性結合至hDLL3且將衍生自以下抗體或抗體片段、包含以下抗體或抗體片段或與以下抗體或抗體片段競爭結合，該抗體或抗體片段包含：SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區(VL)及SEQ ID NO: 23之重鏈可變區(VH)；或SEQ ID NO: 25之VL及SEQ ID NO: 27之VH；或SEQ ID NO: 29之VL及SEQ ID NO: 31之VH；或SEQ ID NO: 33之VL及SEQ ID NO: 35之VH；或SEQ ID NO: 37之VL及SEQ ID NO: 39之VH；或SEQ ID NO: 41之VL及SEQ ID NO: 43之VH；或SEQ ID NO: 45之VL及SEQ ID NO: 47之VH；或SEQ ID NO: 49之VL及SEQ ID NO: 51之VH；或SEQ ID NO: 53之VL及SEQ ID NO: 55之VH；或SEQ ID NO: 57之VL及SEQ ID NO: 59之VH；或SEQ ID NO: 61之VL及SEQ ID NO: 63之VH；或SEQ ID NO: 65之VL及SEQ ID NO: 67之VH；或SEQ ID NO: 69之VL及SEQ ID NO: 71之VH；或SEQ ID NO: 73之VL及SEQ ID NO: 75之VH；或SEQ ID NO: 77之VL及SEQ ID NO: 79之VH；或SEQ ID NO: 81之VL及SEQ ID NO: 83之

VH ; 或SEQ ID NO: 85之VL及SEQ ID NO: 87之VH ; 或SEQ ID NO: 89之VL及SEQ ID NO: 91之VH ; 或SEQ ID NO: 93之VL及SEQ ID NO: 95之VH ; 或SEQ ID NO: 97之VL及SEQ ID NO: 99之VH ; 或SEQ ID NO: 101之VL及SEQ ID NO: 103之VH ; 或SEQ ID NO: 105之VL及SEQ ID NO: 107之VH ; 或SEQ ID NO: 109之VL及SEQ ID NO: 111之VH ; 或SEQ ID NO: 113之VL及SEQ ID NO: 115之VH ; 或SEQ ID NO: 117之VL及SEQ ID NO: 119之VH ; 或SEQ ID NO: 121之VL及SEQ ID NO: 123之VH ; 或SEQ ID NO: 125之VL及SEQ ID NO: 127之VH ; 或SEQ ID NO: 129之VL及SEQ ID NO: 131之VH ; 或SEQ ID NO: 133之VL及SEQ ID NO: 135之VH ; 或SEQ ID NO: 137之VL及SEQ ID NO: 139之VH ; 或SEQ ID NO: 141之VL及SEQ ID NO: 143之VH ; 或SEQ ID NO: 145之VL及SEQ ID NO: 147之VH ; 或SEQ ID NO: 149之VL及SEQ ID NO: 151之VH ; 或SEQ ID NO: 153之VL及SEQ ID NO: 155之VH ; 或SEQ ID NO: 157之VL及SEQ ID NO: 159之VH ; 或SEQ ID NO: 161之VL及SEQ ID NO: 163之VH ; 或SEQ ID NO: 165之VL及SEQ ID NO: 167之VH ; 或SEQ ID NO: 169之VL及SEQ ID NO: 171之VH ; 或SEQ ID NO: 173之VL及SEQ ID NO: 175之VH ; 或SEQ ID NO: 177之VL及SEQ ID NO: 179之VH ; 或SEQ ID NO: 181之VL及SEQ ID NO: 183之VH ; 或SEQ ID NO: 185之VL及SEQ ID NO: 187之VH ; 或SEQ ID NO: 189之VL及SEQ ID NO: 191之VH ; 或SEQ ID NO: 193之VL及SEQ ID NO: 195之VH ; 或SEQ ID NO: 197之VL及SEQ ID NO: 199之VH ; 或SEQ ID NO: 201之VL及SEQ ID NO: 203之VH ; 或SEQ ID NO: 205之VL及SEQ ID NO: 207之VH ; 或SEQ ID NO: 209之VL及SEQ ID NO: 211之VH ; 或SEQ ID NO: 213之VL及SEQ ID NO: 215之VH ; 或SEQ ID NO: 217之VL及SEQ ID NO: 219之VH ; 或SEQ ID NO: 221之VL及SEQ ID NO: 223之VH ; 或SEQ ID NO: 225之VL及SEQ ID NO:

227之VH；或SEQ ID NO: 229之VL及SEQ ID NO: 231之VH；或SEQ ID NO: 233之VL及SEQ ID NO: 235之VH；或SEQ ID NO: 237之VL及SEQ ID NO: 239之VH；或SEQ ID NO: 241之VL及SEQ ID NO: 243之VH；或SEQ ID NO: 245之VL及SEQ ID NO: 247之VH；或SEQ ID NO: 249之VL及SEQ ID NO: 251之VH；或SEQ ID NO: 253之VL及SEQ ID NO: 255之VH；或SEQ ID NO: 257之VL及SEQ ID NO: 259之VH；或SEQ ID NO: 261之VL及SEQ ID NO: 263之VH；或SEQ ID NO: 265之VL及SEQ ID NO: 267之VH；或SEQ ID NO: 269之VL及SEQ ID NO: 271之VH；或SEQ ID NO: 273之VL及SEQ ID NO: 275之VH；或SEQ ID NO: 277之VL及SEQ ID NO: 279之VH；或SEQ ID NO: 281之VL及SEQ ID NO: 283之VH；或SEQ ID NO: 285之VL及SEQ ID NO: 287之VH；或SEQ ID NO: 289之VL及SEQ ID NO: 291之VH；或SEQ ID NO: 293之VL及SEQ ID NO: 295之VH；或SEQ ID NO: 297之VL及SEQ ID NO: 299之VH；或SEQ ID NO: 301之VL及SEQ ID NO: 303之VH；或SEQ ID NO: 305之VL及SEQ ID NO: 307之VH；或SEQ ID NO: 309之VL及SEQ ID NO: 311之VH；或SEQ ID NO: 313之VL及SEQ ID NO: 315之VH；或SEQ ID NO: 317之VL及SEQ ID NO: 319之VH；或SEQ ID NO: 321之VL及SEQ ID NO: 323之VH；或SEQ ID NO: 325之VL及SEQ ID NO: 327之VH；或SEQ ID NO: 329之VL及SEQ ID NO: 331之VH；或SEQ ID NO: 333之VL及SEQ ID NO: 335之VH；或SEQ ID NO: 337之VL及SEQ ID NO: 339之VH；或SEQ ID NO: 341之VL及SEQ ID NO: 343之VH；或SEQ ID NO: 345之VL及SEQ ID NO: 347之VH；或SEQ ID NO: 349之VL及SEQ ID NO: 351之VH；或SEQ ID NO: 353之VL及SEQ ID NO: 355之VH；或SEQ ID NO: 357之VL及SEQ ID NO: 359之VH；或SEQ ID NO: 361之VL及SEQ ID NO: 363之VH；或SEQ ID NO: 365之VL及SEQ ID NO: 367之VH；或SEQ ID NO: 369之VL及

SEQ ID NO: 371之VH；或SEQ ID NO: 373之VL及SEQ ID NO: 375之VH；或SEQ ID NO: 377之VL及SEQ ID NO: 379之VH；或SEQ ID NO: 381之VL及SEQ ID NO: 383之VH；或SEQ ID NO: 385之VL及SEQ ID NO: 387之VH；或SEQ ID NO: 389之VL及SEQ ID NO: 391之VH；或SEQ ID NO: 393之VL及SEQ ID NO: 395之VH；或SEQ ID NO: 397之VL及SEQ ID NO: 399之VH；或SEQ ID NO: 401之VL及SEQ ID NO: 403之VH；或SEQ ID NO: 405之VL及SEQ ID NO: 407之VH。在尤其較佳實施例中，DLL3結合域將包含含有上述VL及VH序列之scFv構築體或其片段。在本發明之一些態樣中，CAR結合域包含嵌合CDR移植的人類化或人類抗體或其免疫反應性片段。在本發明之其他態樣中，包含上述序列之CAR結合域為內化抗體。

本發明之其他較佳DLL3 CAR將包含CDR移植或人類化抗體或其片段或構築體，其包含一或多個重鏈(CDRH1、CDRH2、CDRH3)或輕鏈(CDRL1、CDRL2、CDRL3) CDR，如圖1A或1B中所示，其中CDR根據Kabat等人獲得。

在其他相容性實施例中，本發明CAR將包含結合區(例如，呈scFv形式)，該結合區衍生自CDR移植或人類化DLL3抗體hSC16.13、hSC16.15、hSC16.25、hSC16.34及hSC16.56或其片段中之一者。

其他實施例係有關包含抗體或抗體片段或其構築體之CAR，其中該抗體包含：

抗體輕鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 408之輕鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 409之輕鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 410之輕鏈可變區CDR3；及

抗體重鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 411之重鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 412之重鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 413之重鏈可變區CDR3。

在另一實施例中，本發明係有關包含抗體或抗體片段或其構築體之CAR，其中該抗體包含：

抗體輕鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 414之輕鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 415之輕鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 416之輕鏈可變區CDR3；及

抗體重鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 417之重鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 418之重鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 419之重鏈可變區CDR3。

在另一實施例中，本發明係有關包含抗體或抗體片段或其構築體之CAR，其中該抗體包含：

抗體輕鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 420之輕鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 421之輕鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 422之輕鏈可變區CDR3；及

抗體重鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 423之重鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 424之重鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 425之重鏈可變區CDR3。

在另一實施例中，本發明係有關包含抗體或抗體片段或其構築體之CAR，其中該抗體包含：

抗體輕鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 426之輕鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 427之輕鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 428之輕鏈可變區CDR3；及

抗體重鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 429之重鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 430之重鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 431之重鏈可變區CDR3。

在另一實施例中，本發明係有關包含抗體或抗體片段或其構築體之CAR，其中該抗體包含：

抗體輕鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 432之輕鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 433之輕鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 434之輕鏈可變區CDR3；及

抗體重鏈，其包含：包含SEQ ID NO: 435之重鏈可變區CDR1、包含SEQ ID NO: 436之重鏈可變區CDR2及包含SEQ ID NO: 437之重鏈可變區CDR3。

在某些較佳實施例中，上述抗體中之每一者包含人類化抗體。此外，如本文中所述，編碼該等例示性鼠類及人類化重鏈及輕鏈可變區之核酸序列展示於隨附序列表中。

在其他實施例中，本發明CAR包含抗體或抗體片段或其構築體，其存在於由選自由以下組成之群的參考抗體限定之框組內：SC16.3、SC16.4、SC16.5、SC16.7、SC16.8、SC16.10、SC16.11、SC16.13、SC16.15、SC16.18、SC16.19、SC16.20、SC16.21、SC16.22、SC16.23、SC16.25、SC16.26、SC16.29、SC16.30、SC16.31、SC16.34、SC16.35、SC16.36、SC16.38、SC16.41、SC16.42、SC16.45、SC16.47、SC16.49、SC16.50、SC16.52、SC16.55、SC16.56、SC16.57、SC16.58、SC16.61、SC16.62、SC16.63、SC16.65、SC16.67、SC16.68、SC16.72、SC16.73、SC16.78、SC16.79、SC16.80、SC16.81、SC16.84、SC16.88、SC16.101、SC16.103、SC16.104、SC16.105、SC16.106、SC16.107、SC16.108、SC16.109、SC16.110、SC16.111、SC16.113、SC16.114、SC16.115、SC16.116、SC16.117、SC16.118、SC16.120、SC16.121、SC16.122、SC16.123、SC16.124、SC16.125、SC16.126、SC16.129、SC16.130、SC16.131、SC16.132、SC16.133、SC16.134、SC16.135、SC16.136、SC16.137、SC16.138、SC16.139、SC16.140、SC16.141、SC16.142、SC16.143、SC16.144、SC16.147、SC16.148、SC16.149及SC16.150。

在其他實施例中，本發明CAR將包含來自框組A之抗體(或抗體片段)、來自框組B之抗體、來自框組C之抗體、來自框組D之抗體、來自框組E之抗體、來自框組F之抗體、來自框組G之抗體、來自框組H之抗體或來自框組I之抗體。其他較佳實施例將包含參考抗體及任何與參考抗體競爭之抗體。

術語「競爭」或「競爭性抗體」當在所揭示之結合域之情況下使用時意謂抗體之間的結合競爭，如藉由分析所測定，其中參考抗體或其免疫反應性片段基本上防止或抑制了測試抗體與共同抗原之特異性結合(例如大於30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%)。用於測定此類競爭之相容方法包含本領域中已知之技術，諸如生物層干涉法、表面電漿子共振、流動式細胞測量術、競爭性ELISA等。

在某些實施例中，本發明係有關一種核酸，其編碼本文中所揭示之抗-DLL3結合域中任一者之重鏈或輕鏈胺基酸序列(或其構築體或衍生物)。相容性抗-DLL3重鏈及輕鏈可變區核酸序列展示於隨附序列表中。在較佳實施例中，將編碼結合域或CAR之核酸併入質體或載體中。在其他實施例中，載體將包含病毒載體。

在另一實施例中，本發明提供治療癌症之方法，該癌症諸如胰臟癌、結腸直腸癌、前列腺癌、小細胞及非小細胞肺癌、乳癌、卵巢癌及胃癌，該等方法包含投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含表現如本文中所揭示之抗-DLL3 CAR之宿主細胞。

在一些實施例中，本發明提供治療癌症之方法，該等方法包含投與醫藥組合物，該醫藥組合物包含表現如本文中所揭示之抗-DLL3 CAR之宿主細胞，且該等方法進一步包含向個體投與至少一個附加治療性部分。在較佳實施例中，宿主細胞將包含致敏淋巴細胞。

本發明進一步提供一種減少腫瘤細胞群體中之腫瘤起始細胞的

方法，其中該方法包含使包含腫瘤起始細胞及除腫瘤起始細胞以外之腫瘤細胞的腫瘤細胞群體與表現抗-DLL3 CAR之宿主細胞接觸；藉此降低腫瘤起始細胞之頻率。

在其他較佳實施例中，本發明亦提供適用於治療DLL3相關病症(諸如癌症)之套組或裝置及相關方法。為此目的，本發明較佳提供一種適用於產生DLL3致敏淋巴細胞來治療DLL3相關病症的製品，該製品包含例如含有編碼所揭示之CAR之載體(例如病毒載體)及用於產生DLL3致敏淋巴細胞之說明材料的容器或貯器。在所選實施例中，套組將包含可有效地轉導淋巴細胞之附加試劑及貯器。在其他的所選實施例中，該等套組包含同種異體DLL3致敏淋巴細胞，其可以直接向患者投與，產生所要免疫反應。在其他實施例中，該等製品將包含含有DLL3致敏淋巴細胞之液體調配物的容器或貯器。在該等實施例中，DLL3致敏淋巴細胞可以包含同種異體或自體性宿主細胞，且在其他實施例中，液體調配物可以包含醫藥學上可接受之載劑。

以上為【發明內容】且因此必然含有細節的簡化、概括及省略；因此，熟習此項技術者將瞭解，【發明內容】僅具說明性且不希望以任何方式進行限制。本文所述之方法、組合物及/或裝置及/或其他標的物的其他態樣、特徵及優勢在本文中所闡述之教示中顯而易見。提供【發明內容】以便以簡化形式引入一系列構思，此等構思進一步描述於下文【實施方式】中。此【發明內容】並不意欲鑑別所主張標的物的關鍵特徵或基本特徵，亦不意欲在判定所主張標的物的範疇中用作輔助。

【圖式簡單說明】

圖1A及圖1B以表格形式提供與所揭示之DLL3 CAR相容、如本文實例中所述經分離、選殖及工程改造的多個鼠類及人類化例示性DLL3抗體之輕鏈及重鏈可變區的鄰近胺基酸序列(SEQ ID NO: 21-

407，奇數)；

圖2以示意圖形式描繪如本文實例中所述經分離、選殖及工程改造之例示性DLL3抗體的域級定位分析之結果；

圖3提供例示性DLL3 CAR構築體之示意性圖示，展示了其各個組分；

圖4A至圖4C提供與本發明相容之三個例示性DLL3 CAR (分別為SCT1-h16.15、SCT1-h16.13及SCT1-h16.25)的核酸序列及胺基酸序列；

圖5提供展示DLL3致敏淋巴細胞之製造方法及其用以產生針對DLL3陽性腫瘤細胞之免疫反應的後續用途的示意性圖示；

圖6A及圖6B說明例示性DLL3 CAR (SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25)在經轉導Jurkat細胞上之表現(圖6A)及hDLL3在經工程改造之HEK-293T對照細胞上之表現(圖6B)，各自使用流動式細胞測量術量測；

圖7A及圖7B描繪在各種淋巴細胞:目標細胞比下，在經SCT1-h16.15轉導之Jurkat細胞中免疫反應之誘導(如藉由IL-2產量所量測)(圖7A)；及使用三個不同的例示性DLL3 CAR細胞，在相同的淋巴細胞:目標細胞比下產生的免疫反應之誘導(再次藉由IL2量所量測)(圖7B)；

圖8說明，根據本文中之教示，人類初級淋巴細胞可經工程改造以有效地表現例示性抗-DLL3 CAR；

圖9A及圖9B提供經工程改造以表現DLL3之293T細胞株(圖9A)及源自小細胞肺癌患者之異種移植(「PDX」)細胞株(圖9B)的DLL3表面表現譜，如由流動式細胞測量術所證明；

圖10顯示包含三個不同DLL3 CAR (SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25)之DLL3致敏初級淋巴細胞消除經工程改造表現DLL3

之293T細胞的能力；

圖11說明，根據本文中之教示，可以使來自兩名個體之初級人類淋巴細胞工程改造以有效地表現抗-DLL3 CAR；

圖12A及圖12B說明來自兩名個體之包含DLL3致敏淋巴細胞之宿主細胞在曝露於經工程改造之293T細胞(圖12A)或PDX腫瘤細胞(圖12B)時引發免疫反應的能力(如藉由TNF α 之誘導所量測)；

圖13A及圖13B說明來自兩名個體之包含DLL3致敏淋巴細胞之宿主細胞在曝露於經工程改造之293T細胞(圖13A)或PDX腫瘤細胞(圖13B)時引發免疫反應的能力(如藉由INF γ 之誘導所量測)；及

圖14A及圖14B顯示來自兩名個體之包含DLL3致敏淋巴細胞之宿主細胞在曝露後消除經工程改造之293T細胞(圖14A)或PDX腫瘤細胞(圖14B)的能力。

【實施方式】

本發明可以許多不同形式實施。本文中揭示本發明的非限制性、說明性實施例，該等實施例舉例說明本發明原理。本文所用之任何章節標題僅出於組織目的而不應視為限制所述標的物。出於本發明之目的，除非另外說明，否則所有鑑別之序列寄存編號可發現於NCBI參考序列(RefSeq)資料庫及/或NCBI GenBank[®]歸檔序列資料庫中。

授受性轉移免疫療法之最新進展提供一種用於治療各種瘤形成的有前景的方法及改善患者體驗，尤其關於實體腫瘤改善患者體驗的機會。就此而言，本發明係有關新穎嵌合抗原受體(「CAR」)之用途，該等嵌合抗原受體包含與 δ 樣配體3(「DLL3」)結合或反應的細胞外結合域或靶向域。如本文中將展開廣泛論述，DLL3為在多種不同的癌症上表現之尤其有效的腫瘤標記物，且值得注意地，已發現與癌症幹細胞相關。因此，當本發明之抗-DLL3結合域併入在淋巴細胞

上表現之嵌合抗原受體中時，所得「DLL3致敏淋巴細胞」(例如，自然殺手細胞或免疫特異性識別DLL3決定子之T細胞)能夠有效地建立針對異常DLL3陽性細胞(包括癌症幹細胞)之免疫反應。這種有效地消除致瘤「種子」細胞之能力在降低腫瘤復發或轉移之可能性方面常常至關重要。為此目的，應瞭解，本發明之抗-DLL3 CAR淋巴細胞可以與其他治療劑(包括抗-DLL3抗體藥物結合物)組合使用或作為標準照護治療後之維持方案之一部分而使用。

更一般而言，嵌合抗原受體為含有或包含抗體之抗原結合域連接至信號傳導域(例如T細胞信號傳導或T細胞活化域)的人工構築之混合蛋白質或多肽。本發明CAR具有藉由利用單株抗體之抗原結合性質，以非MHC限制方式重新引導致敏淋巴細胞(例如T細胞)對DLL3陽性目標細胞之特異性及反應性的能力。非MHC限制性抗原識別賦予表現DLL3 CAR之T細胞不依賴抗原加工識別致瘤DLL3，從而繞過主要的腫瘤逃逸機制的能力。此外，當在T細胞中表現時，CAR不宜與內源性T細胞受體(TCR) α 及 β 鏈二聚。

因此，本發明大體上關於包含DLL3結合域之嵌合抗原受體，該DLL3結合域與目標細胞上之DLL3免疫特異性結合且刺激免疫反應。

在較佳實施例中，CAR之DLL3結合域可以包含衍生自本文中所揭示之重鏈及輕鏈抗體可變區的scFv。更特定言之，本發明之「抗-DLL3 CAR」或僅「DLL3 CAR」應包含併入有細胞外DLL3結合域、跨膜域及細胞內信號傳導域之嵌合蛋白(參見圖3)。通常，合成或工程改造得到編碼所要DLL3 CAR之核苷酸序列且將其插入表現載體或系統(例如慢病毒、反轉錄病毒等)中。在較佳實施例中，隨後使自患者或供體獲得之淋巴細胞(包括T淋巴細胞)、自然殺手細胞(「NK細胞」)及樹突狀細胞曝露於(例如轉導)所選擇之DLL3 CAR載體，得到具有細胞外DLL3結合域之表現CAR蛋白質的經工程改造淋巴細胞(亦即，

「DLL3致敏淋巴細胞」)。在視情況選用之擴增之後，可以將此等DLL3致敏淋巴細胞輸注至患者中，建立對DLL3陽性腫瘤細胞之免疫特異性反應(大體上參見圖5)。就此而言，DLL3致敏淋巴細胞將在接觸表現DLL3決定子之目標細胞後得到活化。「活化致敏淋巴細胞」(例如T細胞及NK細胞)意謂誘導其生物狀態改變，其生物狀態改變引起細胞表現活化標記物，產生細胞因子，增殖及/或對目標細胞變成有細胞毒性。所有此等改變均可以由初級刺激信號產生。在初始刺激之後，協同刺激信號擴大初級信號之量值且抑制細胞死亡，產生較持久的活化狀態且因此產生較高的細胞毒性能力。

因此，將進一步瞭解到，除DLL3結合域之外，本發明CAR亦將包含可起始初級細胞質信號傳導序列(例如，經由T細胞受體複合物起始抗原依賴性初級活化的序列)之細胞內域或細胞質域。相容性細胞內域可以例如衍生自CD3 ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b及CD66d。在其他較佳實施例中，本發明CAR將包含可起始二級信號或協同刺激信號之細胞內域。相容性協同刺激域可以包含例如衍生自CD2、CD4、CD5、CD8 α 、CD8 β 、CD28、CD134、CD137、ICOS、CD154、4-1BB及糖皮質激素誘導之腫瘤壞死因子受體的細胞內域(參見U.S.P.N. US/2014/0242701)。另外，在較佳實施例中，所揭示之CAR將包含插入於細胞外DLL3結合域與細胞內信號傳導域之間的跨膜(及視情況存在之間隔子)域。如下文更詳細地論述，跨膜域可以包含例如抗體恆定(Fc)區之一部分、人類CD8a或此項技術中已知之人工產生之間隔子。基本上，錨定細胞膜中之CAR且允許DLL3結合域之有效結合及來自細胞內域之恰當信號傳導之傳輸的任何胺基酸序列均可與本發明相容。

關於本發明之新穎DLL3 CAR，應瞭解，選擇DLL3作為腫瘤目標為產生有效抗腫瘤免疫反應所必須的。更特定言之，已發現，

DLL3表型決定子在臨床上與各種增生性病徵(包括展現神經內分泌特徵之瘤形成)相關，且DLL3蛋白質及其變異體或同功異型物提供可用於治療相關疾病的有用的腫瘤標記物。就此而言，本發明提供多種嵌合抗原受體，其除任何信號傳導組分之外亦包含抗-DLL3結合域。如下文更詳細地論述，所揭示之DLL3 CAR在消除致瘤細胞方面尤其有效且因此適用於治療與預防某些增生性病徵或其進程或復發。

此外，如本申請案中所示，已發現，諸如細胞表面DLL3蛋白質之DLL3標記物或決定子在治療上與癌症幹細胞(亦稱為腫瘤不朽化細胞)相關且可以有效地用來消除或沈默癌症幹細胞。經由使用如本文中所揭示之DLL3 CAR選擇性減少或消除癌症幹細胞的能力出人意料，因為已知該等細胞一般對許多習知治療均具有抗性。亦即，傳統的以及較新的靶向治療方法之有效性常常由於能夠使腫瘤生長不朽化、甚至在面對不同治療方法時仍能夠使腫瘤生長不朽化的抗性癌症幹細胞之存在及/或出現而受到限制。此外，與癌症幹細胞相關之決定子常常使得治療目標不佳，此係歸因於低表現或不一致的表現，無法保持與致瘤細胞結合或無法在細胞表面呈現。與先前技術之教示形成鮮明對比，本發明所揭示之DLL3 CAR及相關方法可有效地解決此固有抗性，從而特異性消除、耗盡、沈默或促進該等癌症幹細胞之分化，從而否定其維持腫瘤生長之能力，或重要地，否定其再誘導潛在腫瘤生長之能力。此外，因為DLL3蛋白質之表現在很大程度上與細胞內位置(諸如高基體(Golgi))相關，所以不確定該等表型決定子能否成功地用作如本文所教示之特定DLL3 CAR之治療目標。

因此，尤其值得注意的是，DLL3 CAR (諸如本文中所揭示之彼等DLL3 CAR)可以有利地用於治療及/或預防所選擇之增生性(例如贅生性)病症或其進程或復發。應瞭解，雖然本發明之較佳實施例將在下文展開廣泛論述，尤其在例示性信號傳導或協同刺激域或區域方面

或在包含神經內分泌特徵之癌症幹細胞或腫瘤及其與所揭示之DLL3 CAR之相互作用的情況下展開廣泛論述，但熟習此項技術者應瞭解，本發明之範疇不受該等例示性實施例限制。實際上，本發明之大多數可擴展的實施例及隨附申請專利範圍係廣泛地且明確地針對包含與DLL3免疫特異性連接或結合之結合域的任何嵌合抗原受體及其在治療及/或預防各種DLL3相關或介導病症(包括贅生性或細胞增殖性病變)方面的用途，與任何特定作用機制、CAR構築體或特異性靶向之腫瘤、細胞或分子組分無關。

為此目的，且如本申請案中所展示，已意外地發現，所揭示之DLL3 CAR可以有效地用於靶向與消除增殖細胞或致瘤細胞或以其他方式使得該等細胞無能，且治療DLL3相關病症(例如瘤形成)。如本文所用，「DLL3相關病症」應理解為意謂藉由疾病或病症之病程或病源學期間，DLL3遺傳組分之表型畸變或表現(「DLL3決定子」)所標記、診斷、偵測或鑑別之任何病症或疾病(包括增生性病變)。就此而言，DLL3表型畸變或決定子可以例如包含升高或降低水準之DLL3蛋白質表現、在某些可定義細胞群體上之異常DLL3蛋白質表現或在細胞生命週期之不當時期或階段的異常DLL3蛋白質表現。當然，應瞭解，亦可使用DLL3之基因型決定子之類似表現模式(例如mRNA轉錄水準)對DLL3病症進行分類、偵測或治療。

I. DLL3生理學

已發現，DLL3表型決定子在臨床上與各種增生性病變(包括展現神經內分泌特徵之瘤形成)相關，且DLL3蛋白質及其變異體或同功異型物提供可用於治療相關疾病的有用的腫瘤標記物。就此而言，本發明提供多種DLL3 CAR構築體，其包含與一或多個能夠在淋巴細胞中誘導免疫反應之信號傳導域可操作地結合的經工程改造之抗-DLL3結合劑或靶向劑。如下文更詳細地論述及隨附實例中所闡述，所揭示之

抗-DLL3 CAR在消除致瘤細胞方面尤其有效，且因此適用於治療與預防某些增生性病征或其進程或復發。

此外，已發現，諸如細胞表面DLL3蛋白質之DLL3標記物或決定子在治療上與癌症幹細胞(亦稱為腫瘤不朽化細胞)相關且可以有效地用於消除或沈默癌症幹細胞。經由使用如本文中所揭示之DLL3 CAR選擇性減少或消除癌症幹細胞的能力出人意料，因為已知該等細胞一般對許多習知治療均具有抗性。亦即，傳統的以及較新的靶向治療方法之有效性常常由於能夠使腫瘤生長不朽化、甚至在面對此等不同治療方法時仍能夠使腫瘤生長不朽化的抗性癌症幹細胞之存在及/或出現而受到限制。此外，與癌症幹細胞相關之決定子常常使得治療目標不佳，此係歸因於低表現或不一致的表現，無法保持與致瘤細胞結合或無法在細胞表面呈現。與先前技術之教示形成鮮明對比，本發明所揭示之CAR及方法可有效地解決此固有抗性，且特異性消除、耗盡、沈默或促進該等癌症幹細胞之分化，從而否定其維持或再誘導潛在腫瘤生長之能力。

在果蠅(*Drosophila*)中，Notch信號傳導主要由一個Notch受體基因及兩個配體基因(稱為Serrate及Delta)介導(Wharton等人，1985；Rebay等人，1991)。在人類中，存在四個已知的Notch受體及五個DSL(Delta-Serrate LAG2)配體：兩種Serrate同源物，稱為Jagged1及Jagged2；及三種Delta同源物，稱為δ樣配體或DLL1、DLL3及DLL4。總體而言，信號接收細胞表面上之Notch受體藉由與相對的信號發送細胞表面上表現之配體相互作用(稱為反式相互作用)而得到活化。此等反式相互作用產生可介導Notch受體裂解之蛋白酶序列。因此，Notch受體細胞內域可自由地自細胞膜移動至細胞核，在細胞核中，Notch受體細胞內域與轉錄因子CSL家族(在人類中，RBPJ)搭配且將其自轉錄抑制因子轉化成Notch反應基因之活化因子。

在人類Notch配體中，DLL3之不同之處在於，似乎不能經由反式相互作用活化Notch受體(Ladi等人, 2005)。Notch配體亦可與Notch受體發生順式相互作用(在相同細胞上)，從而抑制Notch信號，但確切的順式抑制機制仍不清楚且可能視配體而改變(例如參見Klein等人, 1997；Ladi等人, 2005；Glittenberg等人, 2006)。兩種假設的抑制模式包括藉由防止反式相互作用，或者藉由擾亂Notch受體之加工或藉由以物理方式致使該受體停留在內質網或高基體中，從而減少細胞表面上之Notch受體之量，來調節細胞表面之Notch信號傳導(Sakamoto等人, 2002；Dunwoodie, 2009)。然而，顯然，相鄰細胞上之Notch受體及配體之表現的隨機差異會經由轉錄及非轉錄過程擴大，且順式相互作用與反式相互作用之微妙平衡會產生相鄰組織中不同細胞命運之Notch介導之描繪的微調(Sprinzak等人, 2010)。

DLL3為Notch DSL配體之 δ 樣家族之成員。代表性DLL3蛋白質直系同源物包括(但不限於)人類(寄存編號NP_058637及NP_982353)、黑猩猩(寄存編號XP_003316395)、小鼠(寄存編號NP_031892)及大鼠(寄存編號NP_446118)。在人類中，DLL3基因由位於染色體19q13上跨越9.5 kBp之8個外顯子組成。在最後一個外顯子內之選擇式剪接產生兩種經加工之轉錄物，一種具有2389個鹼基(寄存編號NM_016941)且一種具有2052個鹼基(寄存編號NM_203486)。前一種轉錄物編碼具有618個胺基酸之蛋白質(寄存編號NP_058637；SEQ ID NO: 1)，而後者編碼具有587個胺基酸之蛋白質(寄存編號NP_982353；SEQ ID NO: 2)。DLL3之這兩種蛋白質同功異型物在其細胞外域及其跨膜域內共享總共100%一致性，不同之處僅在於：較長同功異型物含有在蛋白質之羧基端含有32個額外殘基之擴展胞質尾區。同功異型物之生物相關性不清楚，但兩種同功異型物均可以在腫瘤細胞中偵測到。

如圖2中示意性地所示，DLL3蛋白質之細胞外區包含六個EGF樣

域、單個DSL域及N端域。一般而言，EGF域公認出現在hDLL3 (SEQ ID NO: 1及2)之約胺基酸殘基216-249 (域1)、274-310 (域2)、312-351 (域3)、353-389 (域4)、391-427 (域5)及429-465 (域6)，其中DSL域在約胺基酸殘基176-215且N端域在約胺基酸殘基27-175。如本文中更詳細地論述及下文實例中所示，EGF樣域、DSL域及N端域各自包含DLL3蛋白質中如藉由不同胺基酸序列所定義之部分。應注意，出於本發明之目的，對應的EGF樣域可以稱為EGF1至EGF6，其中EGF1最靠近蛋白質之N端部分。關於蛋白質之結構組成，本發明之一個重要態樣為，所揭示之DLL3調節劑可以按與所選擇之域、基元或抗原決定基反應之方式產生、製造、工程改造或選擇。在某些情況下，該等位點特異性調節劑可以視其主要作用模式而定，提供增強的反應性及/或功效。在尤佳實施例中，DLL3 CAR將結合至DSL域，且在甚至更佳實施例中，將結合至在DSL域內包含G203、R205、P206 (SEQ ID NO: 4)之抗原決定基。

II. 癌症幹細胞

如上文所提及，已意外發現，異常的DLL3表現(基因型及/或表型)與各種致瘤細胞亞群相關。就此而言，本發明提供DLL3 CAR介導之治療方案，其可能特別適用於靶向該等細胞(例如癌症幹細胞)，從而有助於治療、管理或預防贅生性病徵。因此，在較佳實施例中，所揭示之DLL3 CAR可以根據本教示有利地用於降低腫瘤起始細胞頻率且從而有助於治療或管理增生性病徵。

根據本發明模型，腫瘤包含非致瘤細胞及致瘤細胞。非致瘤細胞不具有自我更新的能力且不能可再現地形成腫瘤，即使以過量的細胞數目移植至免疫功能不全小鼠中亦如此。致瘤細胞在本文中亦稱為「腫瘤起始細胞」(TIC)，在腫瘤細胞群體中佔0.1-40% (更典型地為0.1-10%)，有能力形成腫瘤。致瘤細胞涵蓋腫瘤不朽化細胞(TPC)，

可互換地稱為癌症幹細胞(CSC)及腫瘤祖細胞(TProg)。

CSC像支持正常組織中之細胞層次的正常幹細胞一樣，能夠無限地自我複製，同時維持多譜系分化的能力。CSC能夠產生致瘤後代與非致瘤後代且能夠完整地複製親代腫瘤之非均質細胞組成，如少數的經分離CSC連續分離及移植至免疫功能不全小鼠中所證明。

TProg像CSC一樣，具有促進初始移植之腫瘤生長的能力。然而，不同於CSC，其不能再現親代腫瘤之細胞非均質性且在隨後移植中再起始腫瘤形成時不太有效，因為TProg通常僅能夠發生有限次數的細胞分裂，如少數的高度純化TProg連續移植至免疫功能不全小鼠中所證明。TProg可進一步分成早期TProg及晚期TProg，此可根據表型(例如細胞表面標記物)及其再現腫瘤細胞架構的不同能力來區分。雖然兩者均不能以與CSC相同的程度再現腫瘤，但早期TProg再現親代腫瘤特徵的能力大於晚期TProg。儘管存在前述不同，但已顯示，一些TProg群體可在罕見的情形下獲得通常歸因於CSC之自我更新能力且自身可變成CSC。

相比於以下各者，CSC展現較高致瘤性且相對較為靜止：(i) TProg (早期TProg與晚期TProg)；及(ii)非致瘤細胞，諸如腫瘤浸潤性細胞，例如纖維母細胞/基質、內皮及造血細胞，其可來源於CSC且通常包含腫瘤塊。鑒於習知療法及方案大部分設計成使腫瘤塊消退及攻擊快速增殖細胞，因此CSC對習知療法及方案的抗性大於較快速增殖的TProg及其他塊體腫瘤細胞群體，諸如非致瘤細胞。可使CSC對習知療法產生相對的抗化學性的其他特徵為多重藥物抗性轉運蛋白之表現增強、DNA修復機制及抗細胞凋亡基因表現的增強。CSC之此等性質構成標準腫瘤學治療方案無法確保大多數患有晚期瘤形成之患者的長期利益的關鍵原因，因為標準化學療法不靶向實際上促進持久的腫瘤生長及復發之CSC。

已意外發現，DLL3表現與各種致瘤細胞群體相關。本發明提供DLL3 CAR，其可以特別適用於靶向致瘤細胞且可用於沈默、致敏、中和、降低頻率、阻斷、廢除、干擾、減少、阻礙、限制、控制、耗盡、緩和、介導、減輕、再程式化、消除或以其他方式抑制(統稱為「抑制」)致瘤細胞，從而促進增生性病徵(例如癌症)之治療、管理及/或預防。有利地，可以選擇本發明之新穎DLL3 CAR，因此其較佳在向個體投與後降低致瘤細胞之頻率或致瘤性，無論DLL3決定子之形式如何(例如同型a或b)。致瘤細胞頻率的降低可作為以下各者之結果而發生：(i)抑制或根除致瘤細胞；(ii)控制致瘤細胞的生長、擴增或復發；(iii)中斷致瘤細胞的起始、繁殖、維持或增殖；或(iv)以其他方式阻礙致瘤細胞的存活、再生及/或轉移。在一些實施例中，致瘤細胞的抑制可作為一或多種生理學路徑改變的結果而發生。路徑的改變，不論係藉由致瘤細胞之抑制、其潛能的修改(例如藉由誘導性分化或小生境破壞)或以其他方式干擾致瘤細胞影響腫瘤環境或其他細胞的能力，均允許藉由抑制腫瘤形成、腫瘤維持及/或轉移及復發而使DLL3相關病徵得到較有效的治療。

可用於評估致瘤細胞頻率降低的方法包括(但不限於)細胞學或免疫組織化學分析，較佳為活體外或活體內限制稀釋法分析(Dylla等人, 2008, PMID: PMC2413402及Hoey等人, 2009, PMID: 19664991)。

亦可使用流動式細胞測量術及免疫組織化學測定致瘤細胞頻率。兩種技術均使用一或多種結合此項技術中公認的已知可富集致瘤細胞的細胞表面蛋白質或標記物的抗體或試劑(參見WO 2012/031280)。如此項技術中所知，亦可使用流動式細胞測量術(例如螢光活化細胞分選(FACS))來表徵、分離、純化、富集或分選各種細胞群體，包括致瘤細胞。流動式細胞測量術係藉由使懸浮有混合細胞群體之液流通過能夠每秒量測多達數千個粒子之物理及/或化學特徵

的電子偵測設備來量測致瘤細胞含量。免疫組織化學提供額外資訊，其使得能夠藉由用結合至致瘤細胞標記物之經標記抗體或試劑對組織樣品進行染色，使致瘤細胞原位(例如，在組織切片中)可視化。

與CSC群體相關且已用於分離或表徵CSC之標記物列舉如下：

ABCA1、ABCA3、ABCG2、DLL3、ADCY9、ADORA2A、AFP、AXIN1、B7H3、BCL9、Bmi-1、BMP-4、C20orf52、C4.4A、羧胺酶M、CAV1、CAV2、CD105、CD133、CD14、CD16、CD166、CD16a、CD16b、CD2、CD20、CD24、CD29、CD3、CD31、CD324、CD325、CD34、CD38、CD44、CD45、CD46、CD49b、CD49f、CD56、CD64、CD74、CD9、CD90、CEACAM6、CELSR1、CPD、CRIM1、CX3CL1、CXCR4、DAF、核心蛋白聚糖(decorin)、easyh1、easyh2、EDG3、eed、EGFR、ENPP1、EPCAM、EPHA1、EPHA2、FLJ10052、FLVCR、FZD1、FZD10、FZD2、FZD3、FZD4、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、GD2、GJA1、GLI1、GLI2、GPNMB、GPR54、GPCR5B、IL1R1、IL1RAP、JAM3、Lgr5、Lgr6、LRP3、LY6E、MCP、mf2、mllt3、MPZL1、MUC1、MUC16、MYC、N33、Nanog、NB84、巢蛋白(nestin)、NID2、NMA、NPC1、抑瘤素M (oncostatin M)、OCT4、OPN3、PCDH7、PCDHA10、PCDHB2、PPAP2C、PTPN3、PTS、RARRES1、SEMA4B、SLC19A2、SLC1A1、SLC39A1、SLC4A11、SLC6A14、SLC7A8、smarcA3、smarcD3、smarcE1、smarcA5、Sox1、STAT3、STEAP、TCF4、TEM8、TGFB3、TMEM43、TMEM44、轉鐵蛋白受體、TrkA、WNT10B、WNT16、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT5A、YY1及 β -索脛素(β -catenin)。參見例如Schulenburg等人, 2010, PMID: 20185329、U.S.P.N. 7,632,678及U.S.P.N. 2007/0292414、2008/0175870、2010/0275280、2010/0162416及2011/0020221。

類似地，與某些腫瘤類型之CSC相關的細胞表面表型之非限制性實例包括CD44^{hi}CD24^{low}、ALDH⁺、CD133⁺、CD123⁺、CD34⁺CD38⁻、CD44⁺CD24⁻、CD46^{hi}CD324⁺CD66c⁻、CD133⁺CD34⁺CD10⁻CD19⁻、CD138⁻CD34⁻CD19⁺、CD133⁺RC2⁺、CD44⁺α₂β₁^{hi}CD133⁺、CD44⁺CD24⁺ESA⁺、CD271⁺、ABCB5⁺以及此項技術中已知的其他CSC表面表型。參見例如Schulenburg等人, 2010, 同上文獻；Visvader等人, 2008, PMID: 18784658；及U.S.P.N. 2008/0138313。本發明尤其關注包含CD46^{hi}CD324⁺表型之CSC製劑。

「陽性」、「低」及「陰性」表現量當其應用於標記物或標記物表型時定義如下。具有陰性表現(亦即「-」)之細胞在本文中定義為表現小於或等於同型對照抗體在完全抗體染色混合物存在下、在螢光通道中所觀測到之表現之95%的彼等細胞，該完全抗體染色混合物用於標記其他螢光發射通道中之其他相關蛋白質。熟習此項技術者將瞭解，用於定義陰性事件的此程序稱為「螢光減一(fluorescence minus one)」或「FMO」染色。表現大於使用同型對照抗體、使用上述FMO染色程序所觀測到之表現之95%的細胞在本文中定義為「陽性」(亦即「+」)。如本文所定義，存在廣泛定義為「陽性」的各種細胞群。若抗原表現平均觀測值大於如上文所述使用同型對照抗體、使用FMO染色所測定的95%，則細胞定義為呈陽性。若平均表現觀測值大於藉由FMO染色所測定的95%且在95%之一個標準差內，則該等陽性細胞可稱為表現低的細胞(亦即「lo」)。或者，若平均表現觀測值大於藉由FMO染色所測定的95%且比95%高一個標準差以上，則該等陽性細胞可稱為表現高的細胞(亦即「hi」)。在其他實施例中，較佳可使用99%作為陰性FMO染色與陽性FMO染色之間的分界點且在尤佳實施例中，百分比可大於99%。

CD46^{hi}CD324⁺標記物表型及上文剛剛舉例說明的彼等標記物表

型可結合標準流動式細胞測量分析及細胞分選技術使用來表徵、分離、純化或富集TIC及/或TPC細胞或細胞群體以進行進一步分析。

因此，本發明CAR降低致瘤細胞頻率的能力可使用上述技術及標記物測定。在一些情況下，DLL3 CAR可以使致瘤細胞頻率降低10%、15%、20%、25%、30%或甚至35%。在其他實施例中，致瘤細胞頻率之降低量可為約40%、45%、50%、55%、60%或65%。在某些實施例中，所揭示之授受性免疫療法可以使致瘤細胞頻率降低70%、75%、80%、85%、90%或甚至95%。應瞭解，致瘤細胞頻率之任何降低可能引起贅瘤之致瘤性、持久性、復發性及侵襲性相應地降低。

III. 嵌合抗原受體療法

癌症免疫療法旨在利用人類免疫系統經由細胞毒性淋巴細胞(包含細胞毒性T淋巴細胞及NK細胞)之活動根除腫瘤之能力。細胞毒性淋巴細胞介導之免疫反應可能引起殘餘腫瘤細胞之根除這一點係自研究推斷得到，該等研究比較經歷了各種類型之移植之白血病患者的復發率：觀察到在同種異體移植中自HLA一致同胞接受非T細胞缺乏骨髓之患者相比於接受異體同質移植之彼等患者，復發率明顯降低；且此作用可以歸因於超越移植物抗宿主疾病反應(graft-versus-host disease response)的其他T細胞介導之活動。然而，抗腫瘤T細胞之臨床上有效的授受性轉移一直受到大部分腫瘤抗原為自體抗原這一事實的阻礙，且因此免疫原性不佳。更特定言之，在發展期間，在胸腺中進行攜帶有識別自體抗原之高親和力T細胞受體(TCR)的T細胞的陰性選擇，產生中樞耐受性且選出對腫瘤/自體抗原具有低親合力識別的T細胞。此等親合力較低之T細胞隨後具有抗腫瘤T細胞功能之隨之而來的微弱活化及有限的持久性。在兩種主要方法中採用經基因工程改造之細胞毒性淋巴細胞來避開此耐受性/低親合力對強抗腫瘤T細胞活化之阻擋。在第一種方法中，使用分子基因工程改造技術，將識別腫

瘤抗原之親和力增強之TCR人工引入T細胞中。此方法受到若干因素限制，該等因素包括難以按接近野生型TCR表現之水準來表現親和力增強之TCR；當向天然T細胞中引入數組額外的TCR基因時可能出現TCR鏈之錯配；及腫瘤細胞藉由下調MHC分子來避開MHC限制性TCR識別的能力。

對細胞毒性淋巴細胞進行基因工程改造之第二種方法為將人工非MHC限制性嵌合抗原受體(CAR)引入各種淋巴細胞群體中。此方法最典型地係藉由以下達成：收集大量淋巴細胞群體，對其進行離體培養、刺激及擴增，隨後用編碼CAR分子之反轉錄病毒或慢病毒載體轉導。像天然TCR一樣，CAR必須具有以下能力：特異性且選擇性地識別目標抗原，且隨後在結合至此抗原後，將恰當信號轉導至淋巴細胞以刺激持久的抗腫瘤免疫反應所必須的效應功能及/或細胞因子產生。經CAR修飾之T細胞的概念源於某些研究，在該等研究中觀察到，當獨立於TCR:CD3蛋白質複合物表現時，尤其當CD3 ζ ITAM域融合至異源細胞外域及跨膜域時，CD3 ζ 鏈之細胞質ITAM域可以活化T細胞。將第一代CD4-CD3 ζ CAR轉導至T細胞中且在HIV患者中進行測試。隨訪研究顯示，此等經工程改造之CAR-T細胞在輸注之後持續長達十年，說明了經工程改造細胞之一些增殖及持久性。隨後，藉由以單一重組分子形式組合scFv域及跨膜域與CD3 ζ 鏈之細胞質域來構築抗腫瘤CAR，且可以顯示出，此等經工程改造之CAR-T細胞之抗原識別經重新定向以反映scFv之特異性(U.S.P.N. 7,446,179)。此第一代scFv定向CAR-T細胞能夠充當非MHC限制性細胞毒性淋巴細胞，識別天然腫瘤抗原而非經加工肽，且促進表現天然抗原之腫瘤細胞的溶解。

雖然第一代scFv定向CAR-T細胞中有許多在活體外顯示出預期的作用，但在癌症患者中之活體內研究令人失望，因為其缺乏抗腫瘤作

用且缺乏CAR-T持久性。隨著對T細胞生物學愈來愈瞭解，已非常清楚，T細胞群體由短壽命的效應細胞、較長壽命的中樞及周邊記憶T細胞以及與其他T細胞亞群相互作用之調控T細胞(Treg)構成。對此等群體之功能至關重要的為協同刺激信號經由細胞因子產生誘導靜止的初始T細胞或記憶T細胞之持續性活化的作用，以及協同刺激在預防因應性缺失方面所提供之作用，因應性缺失為在不存在協同刺激信號的情況下可能由排他性TCR:CD3 ζ 信號傳導引起的T細胞無反應狀態。特定言之，來自蛋白質之各種協同刺激信號(諸如CD28、OX40、CD27、CD137/4-1BB、CD2、CD3、CD11a/CD18、CD54及CD58)可能有益於最佳水準之細胞因子產生、增殖及無性擴增以及細胞溶解活動之誘導。在此等協同刺激信號中，CD28或許為最深入瞭解之協同刺激信號，且CD28協同刺激已顯示出可藉由經抗原活化之CAR-T細胞加強細胞因子釋放。類似地，經由CD137/4-1BB之協同刺激信號傳導已顯示出增強天然T細胞增殖，且可有助於較長的活體內CAR-T持久性。因此，已設計出所謂的第二代CAR構築體，其中已向CD3 ζ 域中串聯添加來自此等分子之各種額外信號傳導域(U.S.P.N.s. 5,686,281及8,399,645)。據報導，包括三個或三個以上信號傳導域(例如CD3 ζ 及兩個協同刺激信號傳導域)之所謂的第三代CAR分子亦在研發之中。

若干針對CD19抗原之第二代CAR-T細胞已在患有血液惡性腫瘤之患者中顯示出具有強抗腫瘤作用以及強持久性。迄今為止，CAR-T療法關於治療實體腫瘤之有效性依然有待確切證明。關於本發明，已意外發現，抗-DLL3結合域可以有利地與上述嵌合抗原受體及授受性免疫療法中之每一者整合，從而提供解決了前述限制問題中之一些的有效抗贅生性治療。

IV. 嵌合抗原受體

如上文所提及，本發明CAR通常包含含有DLL3結合域之細胞外

域、跨膜域及細胞內信號傳導域，其活化某些淋巴細胞且產生針對DLL3陽性腫瘤細胞之免疫反應。更一般而言，所揭示之嵌合抗原受體包含胞外域及胞內域，各自如由宿主細胞壁所限定。就此而言，術語「胞外域」或「細胞外域」係指CAR多肽中超出細胞或在膜脂質雙層外部之部分，其可以包含抗原識別(例如DLL3)結合域、視情況存在之鉸鏈區及在以物理方式跨越細胞膜之胺基酸殘基的外部的任何間隔子域。反之，術語「胞內域」或「細胞內域」係指CAR多肽中在細胞內部或在膜脂質雙層內部之部分，其可以包含在以物理方式跨越細胞膜之胺基酸殘基的內部的任何間隔子域以及細胞內信號傳導域。

A. DLL3結合域

1. 結合域結構

如本發明通篇中廣泛地論述，可以有利地使用包含抗-DLL3結合域之嵌合抗原受體來提供用於各種增生性病徵之靶向療法。應瞭解，相容性抗-DLL3結合域可以包含抗-DLL3抗體或其免疫反應性片段或構築體或衍生物。在某些實施例中，完整抗體或包含Fc或恆定域之至少某一部分的抗體包含DLL3結合域(參見例如U.S.P.N. 2015/0139943)。在其他較佳實施例中，且如在此所附之實例中所展示，抗-DLL3結合域可以包含衍生自結合至DLL3之單株抗體(包括人類化或CDR移植之單株抗體)的scFv。根據本發明，可以用於提供DLL3結合域之相容性抗體緊接著在下文中進行更詳細的論述。出於本申請案之目的，除非上下文另有說明，否則術語「結合域」及「抗體」可以互換使用。

抗體及其變異體及衍生物(包括公認命名及編號系統)例如在Abbas等人 (2010), *Cellular and Molecular Immunology* (第6版), W.B. Saunders Company；或Murphey等人 (2011), *Janeway's Immunobiology* (第8版), Garland Science中已有廣泛描述。

「完整抗體」通常包含Y形四聚蛋白質，其包含藉由共價二硫鍵及非共價相互作用結合在一起的兩條重鏈(H)及兩條輕鏈(L)多肽鏈。各輕鏈由一個可變域(VL)及一個恆定域(CL)組成。各重鏈包含一個可變域(VH)及恆定區，在IgG、IgA及IgD抗體的情況下，恆定區包含三個域，稱為CH1、CH2及CH3 (IgM及IgE具有第四域CH4)。在IgG、IgA及IgD類別中，CH1及CH2域藉由可撓性鉸鏈區隔開，該鉸鏈區為具有可變長度(在各種IgG子類中為約10至約60個胺基酸)之富含脯胺酸及半胱胺酸的區段。輕鏈與重鏈中之可變域藉由約12或超過12個胺基酸之「J」區域與恆定域連接且重鏈亦具有約10個額外胺基酸之「D」區域。各類抗體進一步包含由成對半胱胺酸殘基形成的鏈間及鏈內二硫鍵。

如上文所提及，術語「抗體」應該寬泛地理解且包括多株抗體、單株抗體、嵌合抗體、人類化及靈長類化抗體、CDR移植抗體、人類抗體、重組產生的抗體、胞內抗體、多特異性抗體、雙特異性抗體、單價抗體、多價抗體、抗個體基因型抗體、合成抗體(包括其突變蛋白質及變異體)、免疫特異性抗體片段(諸如Fd、Fab、F(ab')₂、F(ab')片段、單鏈片段(例如scFv及ScFvFc))；及其衍生物，包括Fc融合物及其他修飾，及任何其他免疫反應性分子，只要其展現與DLL3決定子的優先連接或結合即可。此外，除非藉由語境限制另有說明，否則該術語進一步包含所有種類之抗體(亦即IgA、IgD、IgE、IgG及IgM)及其所有子類(亦即IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)及所有免疫反應性片段。對應於抗體之不同類別的重鏈恆定域通常分別藉由相應小寫希臘字母 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 表示。來自任何脊椎動物物種之抗體之輕鏈可基於其恆定域之胺基酸序列而歸為兩種明顯不同類型中之一種，這兩種明顯不同類型稱為 κ 及 λ 。簡言之，結合至人類DLL3或與人類DLL3結合的任何抗體均與本文中之教示相容且可以用作所

揭示之嵌合抗原受體之結合域組分。

抗體可變域在胺基酸組成方面在不同抗體中顯示出相當大的差異且主要負責抗原識別及結合。各輕鏈/重鏈對之可變區形成抗體結合位點，使得完整IgG抗體具有兩個結合位點(亦即其為二價的)。VH及VL域包含三個極端可變區，該等區域稱為高變區，或更通常稱為互補決定區(CDR)，由四個不大變化的區域(稱為構架區(FR))框住及隔開。VH區與VL區之間的非共價結合形成Fv片段(關於「片段可變」)，其含有完整抗體之兩個抗原結合位點中之一者。在可以藉由如下文更廣泛地論述之基因工程改造獲得的備受關注之scFv構築體(關於單鏈片段可變)中，經由肽連接子連接VH區及VL區(較佳來自同一抗體)。視所要構形而定，應瞭解，肽連接子可以具有各種長度。

除非另外指出，否則如本文所用，可以根據由以下各者提供之編號方案中之一者將胺基酸分配至各域、構架區及CDR：Kabat等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (第5版)，美國衛生與人群服務部(US Dept. of Health and Human Services), PHS, NIH, NIH出版號91-3242；Chothia等人，1987, PMID: 3681981；Chothia等人，1989, PMID: 2687698；MacCallum等人，1996, PMID: 8876650；或Dubel編 (2007) *Handbook of Therapeutic Antibodies*, 第3版, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co；或AbM (Oxford Molecular/MSI藥典)。如自Abysis網站資料庫(下文)獲得，包含如所由Kabat、Chothia、MacCallum (亦稱為Contact)及AbM方案定義之CDR的胺基酸殘基列舉如下。

表1

	Kabat	Chothia	MacCallum	AbM
VH CDR1	31-35	26-32	30-35	26-35
VH CDR2	50-65	52-56	47-58	50-58
VH CDR3	95-102	95-102	93-101	95-102
VL CDR1	24-34	24-34	30-36	24-34

VL CDR2	50-56	50-56	46-55	50-56
VL CDR3	89-97	89-97	89-96	89-97

抗體序列中之可變區及CDR可根據此項技術中已開發的通用規則 (如上文所述，諸如Kabat編號系統)或藉由將序列針對已知可變區之資料庫比對來鑑別。用於鑑別此等區域之方法描述於Kontermann及Dubel編，Antibody Engineering, Springer, New York, NY, 2001及Dinarello等人，Current Protocols in Immunology, John Wiley and Sons Inc., Hoboken, NJ, 2000中。抗體序列之例示性資料庫描述於「Abysis」網站www.bioinf.org.uk/abs (由A.C. Martin, Department of Biochemistry & Molecular Biology University College London, London, England維護)及VBASE2網站www.vbase2.org (如Retter等人，Nucl. Acids Res., 33 (資料庫期刊): D671-D674 (2005)中所述)中，且可經由此等網站存取。較佳使用Abysis資料庫分析抗體序列，該資料庫整合了來自Kabat、IMGT及蛋白質資料庫(PDB)的序列資料及來自PDB的結構資料。參見Dr. Andrew C. R. Martin之書籍章節*Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. Antibody Engineering Lab Manual* (Duebel, S.及Kontermann, R.編，Springer-Verlag, Heidelberg, ISBN-13: 978-3540413547，亦可在網站bioinforg.uk/abs上獲得)。Abysis資料庫網站進一步包括已開發之用於鑑別可根據本文中之教示使用之CDR的通用規則。除非另外指明，否則本文所闡述之所有CDR均根據Abysis資料庫網站、根據Kabat等人獲得。

就本發明中所論述之重鏈恆定區胺基酸位置而言，編號係根據首次描述於Edelman等人，1969, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63(1): 78-85中之Eu索引進行，該索引描述骨髓瘤蛋白質Eu (據報導為第一種經定序的人類IgG1)之胺基酸序列。Edelman之EU索引亦闡述於Kabat等

人, 1991 (同上文獻)中。因此, 術語「如Kabat中所闡述之EU索引」或「Kabat之EU索引」或「EU索引」在重鏈之情形中係指基於Edelman等人之人類IgG1 Eu抗體的殘基編號系統, 如Kabat等人, 1991 (同上文獻)中所闡述。輕鏈恆定區胺基酸序列所用的編號系統同樣闡述於Kabat等人(同上文獻)中。下文緊接著闡述與本發明相容的例示性κ輕鏈恆定區胺基酸序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 5)。

類似地, 下文緊接著闡述與本發明相容的例示性IgG1重鏈恆定區胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 6)。

可以使用標準分子生物學技術, 將所揭示之恆定區序列或其變異體或衍生物與所揭示之重鏈及輕鏈可變區可操作地結合, 從而得到抗體(全長或包含部分Fc區之免疫反應性片段), 該等抗體可以按原樣使用或併入本發明之DLL3 CAR中(較佳作為跨膜域之一部分)。

更一般而言, 相容性CAR之抗-DLL3結合域組分可以自任何特異性識別DLL3決定子或與DLL3決定子結合之抗體產生。如本文所用, 「決定子」或「目標」意謂與特定細胞、細胞群體或組織可鑑別地關聯或特異性地存在於特定細胞、細胞群體或組織中或特異性地存在於特定細胞、細胞群體或組織上的任何可偵測特性、性質、標記物或因子。決定子或目標可具有形態、功能或生物化學性質且較佳具有表型。在某些較佳實施例中, 決定子為特定細胞類型或細胞在某些條件下(例如在細胞週期之特定點期間或特定小生境下之細胞)差異表現(過

度表現或表現不足)的蛋白質。出於本發明之目的，決定子較佳差異表現於異常癌細胞上且可以包含DLL3蛋白質，或其剪接變異體、同功異型物、同源物或家族成員、或其特定域、區域或抗原決定基中之任一者。「抗原」、「免疫原性決定子」、「抗原決定子」或「免疫原」意謂當引入具有免疫能力之動物中時可刺激免疫反應且由免疫反應產生之抗體識別的任何蛋白質或其任何片段、區域或域。本文中所涵蓋之DLL3決定子的存在或不存在均可用於鑑別細胞、細胞亞群或組織(例如腫瘤、致瘤細胞或CSC)。

2. 抗體產生及製造

與本發明相容之抗體可以使用此項技術中已知之各種方法製造且任何該等抗體可以進一步經修飾以得到本發明抗-DLL3嵌合抗原受體之結合域。

a. 在宿主動物中產生多株抗體

在各種宿主動物中產生多株抗體在此項技術中為熟知的(參見例如Harlow及Lane (編) (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press ; 及Harlow等人 (1989) *Antibodies*, NY, Cold Spring Harbor Press)。為產生多株抗體，用抗原性蛋白質或包含抗原性蛋白質之細胞或製劑對具有免疫能力之動物(例如小鼠、大鼠、兔、山羊、非人類靈長類動物等)進行免疫。一段時間之後，藉由將動物放血或處死來獲得含有多株抗體之血清。該血清可以按自動物獲得之形式使用或可使抗體部分或完全純化以提供免疫球蛋白部分或經分離抗體製劑。

任何形式的抗原或含有抗原之細胞或製劑均可用於產生特異性針對決定子的抗體。術語「抗原」在廣泛的意義上使用且可包含所選目標之任何免疫原性片段或決定子，包括單一抗原決定基、多個抗原決定基、單一或多個域，或完整細胞外域(ECD)。抗原可為經分離全長蛋白、細胞表面蛋白(例如用表現表面上之抗原之至少一部分的細

胞免疫)或可溶性蛋白(例如僅用蛋白質之ECD部分免疫)。可在經基因修飾之細胞中產生抗原。前述抗原中之任一者均可單獨使用或與此項技術中已知的一或多種免疫原性增強佐劑組合使用。編碼抗原的DNA可為基因組DNA或非基因組DNA (例如cDNA)且可編碼足以引起免疫原性反應的ECD之至少一部分。可採用任何載體使表現抗原之細胞轉型，該等載體包括(但不限於)腺病毒載體、慢病毒載體、質體及非病毒載體，諸如陽離子脂質。

b. 單株抗體

在所選實施例中，本發明涵蓋單株抗體之使用。術語「單株抗體」或「mAb」係指自基本上均質抗體之群體獲得的抗體，亦即構成該群體的個別抗體除了可能少量存在的可能突變(例如天然產生之突變)之外均相同。

單株抗體可以使用各種技術製備，該等技術包括融合瘤技術、重組技術、噬菌體呈現技術、轉殖基因動物(例如XenoMouse®)或其某一組合。舉例而言，在較佳實施例中，單株抗體可以使用融合瘤及生物化學及基因工程技術製造，諸如以下各者中更詳細地所述：An, Zhigiang (編) *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, John Wiley and Sons, 第1版 2009；Shire等人 (編) *Current Trends in Monoclonal Antibody Development and Manufacturing*, Springer Science + Business Media LLC, 第1版 2010；Harlow等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版 1988；Hammerling等人, *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)。在產生多種特異性地結合至決定子之單株抗體之後，可以經由各種篩選方法，基於例如對決定子之親和力或內化速率來選擇適合抗體。在尤佳實施例中，如本文所述製造之單株抗體可以用作「源」抗體且進一步經修飾以得到可以與

所揭示之CAR結合的有效DLL3結合域。舉例而言，可以操控源抗體來提供scFv或其他片段，改良對目標之親和力，改良其在細胞培養中之產量，降低活體內免疫原性，創建多特異性構築體等。單株抗體製造及篩選之更詳細說明闡述於下文及所附實例中。

c. 人類抗體

與本發明相容之抗體可以包含完全人類抗體。術語「人類抗體」係指胺基酸序列對應於由人類產生及/或使用下文所述用於製造人類抗體之技術中之任一者製得的抗體之胺基酸序列的抗體(較佳單株抗體)。

在一個實施例中，重組人類抗體可藉由篩選使用噬菌體呈現所製備之重組組合抗體文庫來分離。在一個實施例中，文庫為scFv噬菌體或酵母呈現文庫，該文庫係使用自B細胞分離之mRNA製備的人類VL及VH cDNA產生。

人類抗體亦可藉由將人類免疫球蛋白基因座引入轉殖基因動物(例如內源性免疫球蛋白基因已部分或完全失活且已引入人類免疫球蛋白基因的小鼠)中製得。在攻擊後，觀察到抗體產生，其在所有方面均與在人類中所見極其類似，包括基因重排、組裝及完全人類抗體譜系。此方法描述於例如關於XenoMouse[®]技術的U.S.P.N. 5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425、5,661,016及U.S.P.N. 6,075,181及6,150,584；及Lonberg及Huszar, 1995, PMID: 7494109中。或者，人類抗體可經由使人類B淋巴細胞不朽化，產生針對目標抗原之抗體來製備(此類B淋巴細胞可自罹患贅生性病徵之個體回收或可能已活體外免疫)。參見例如Cole等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第77頁 (1985)；Boerner等人, 1991, PMID: 2051030；及U.S.P.N. 5,750,373。如同其他單株抗體一樣，此類人類抗體亦可用作源抗體。

d. 抗體產生及工程改造

抗體及其片段可使用自產抗體細胞獲得之遺傳物質及重組技術產生或修飾(參見例如Berger及Kimmel, *Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in Enzymology* 第152卷 Academic Press, Inc., San Diego, CA ; Sambrook及Russell (編) (2000) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第3版), NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press ; Ausubel等人 (2002) *Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley, John & Sons, Inc. ; 及U.S.P.N. 7,709,611)。

如下文將更詳細地論述，本發明之另一態樣係關於編碼本發明之DLL3結合域及CAR之核酸分子。核酸可存在於全細胞、細胞溶解產物中或以部分純化或基本上純的形式存在。核酸當藉由標準技術(包括鹼性/SDS處理、CsCl聚束、管柱層析、瓊脂糖凝膠電泳及在此項技術中熟知的其他技術)而與其他細胞組分或其他污染物(例如其他細胞核酸或蛋白質)分離時，為「經分離」或呈實質上純的。本發明核酸可為例如DNA (例如基因組DNA、cDNA)、RNA及其人工變異體(例如肽核酸)(不論單股或雙股或RNA、RNA)，且可含或可不含內含子。在一較佳實施例中，核酸為cDNA分子。

本發明核酸可以使用標準分子生物學技術獲得且操控。對於由融合瘤(例如，如下文實例中所述製備之融合瘤)表現之抗體而言，可藉由標準PCR擴增或cDNA選殖技術獲得編碼抗體輕鏈及重鏈的cDNA。對於自免疫球蛋白基因文庫獲得(例如使用噬菌體呈現技術)之抗體，可自文庫回收編碼抗體之核酸。

可以藉由標準重組DNA技術進一步操控編碼VH及VL區段之DNA片段，例如以將可變區基因轉化為全長抗體鏈基因、Fab片段基因或較佳轉化為編碼DLL3特異性scFv之核苷酸序列。在此等操控中，編

碼VL或VH之DNA片段可操作地連接至編碼另一蛋白質(諸如抗體恆定區或彈性連接子)之另一DNA片段。如此上下文中所使用，術語「可操作地連接(operatively linked/operably linked)」意謂兩個DNA片段之連接方式使得由這兩個DNA片段編碼之胺基酸序列保持同框。

編碼VH區之經分離DNA可藉由將編碼VH之DNA可操作地連接至另一編碼重鏈恆定區(CH1、CH2及CH3)之DNA分子而轉化為全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因序列在此項技術中已知(參見例如Kabat等人(1991) (同上文獻))且涵蓋此等區域之DNA片段可以藉由標準PCR擴增獲得。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，但最佳為IgG1或IgG4恆定區。例示性IgG1恆定區展示於SEQ ID NO: 6中。對於Fab片段重鏈基因，編碼VH之DNA可操作地連接至另一個僅編碼重鏈CH1恆定區之DNA分子。

編碼VL區之經分離DNA可藉由將編碼VL之DNA可操作地連接至另一個編碼輕鏈恆定區CL之DNA分子轉化為全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因序列在此項技術中已知(參見例如Kabat等人(1991) (同上文獻))且涵蓋此等區域之DNA片段可以藉由標準PCR擴增獲得。輕鏈恆定區可為 κ 或 λ 恆定區，但最佳為 κ 恆定區。就此而言，例示性相容性 κ 輕鏈恆定區展示於SEQ ID NO: 5中。

本文中涵蓋展現出與本發明多肽之「序列一致性」、「序列相似性」或「序列同源性」的某些多肽(例如抗體可變區)。「同源」多肽可展現65%、70%、75%、80%、85%或90%序列一致性。在其他實施例中，「同源」多肽可展現93%、95%或98%序列一致性。如本文所用，兩個胺基酸序列之間的同源性百分比相當於兩個序列之間的一致性百分比。在考慮了為達成兩個序列之最佳比對而需要引入之空隙的數目及各空隙之長度的情況下，兩個序列之間的一致性百分比為該等序列所共有之一致位置之數目的函數(亦即同源性%=一致位置之數目/

位置之總數目 $\times 100$)。如下文非限制性實例中所述，序列之比較及兩個序列之間的一致性百分比之確定可使用數學演算法完成。

兩個胺基酸序列之間的一致性百分比可使用E. Meyers及W. Miller (*Comput. Appl. Biosci.*, 4:11-17 (1988))之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)、使用PAM120權重殘基表、空隙長度罰分12及空隙罰分4來確定。另外，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比可使用Needleman及Wunsch (*J. Mol. Biol.* 48:444-453 (1970))演算法(其已併入GCG軟體套件(可在www.gcg.com獲得)中之GAP程式中)，使用Blossom 62矩陣或PAM250矩陣，及空隙權數16、14、12、10、8、6或4及長度權數1、2、3、4、5或6來確定。

另外地或可替代地，本發明之蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以對公共資料庫進行搜尋，例如鑑別相關序列。此等搜尋可使用Altschul等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10之XBLAST程式(2.0版)進行。BLAST蛋白質搜尋可使用XBLAST程式、評分=50、字長=3來進行，從而獲得與本發明之抗體分子同源的胺基酸序列。為使空隙比對達成比較目的，可如Altschul等人，(1997) *Nucleic Acids Res.* 25(17):3389-3402中所述，採用空隙式BLAST。當採用BLAST及空隙式BLAST程式時，可使用相應程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數。

不一致的殘基位置可因保守性胺基酸取代或因非保守性胺基酸取代而不同。「保守性胺基酸取代」為胺基酸殘基經側鏈之化學性質(例如電荷或疏水性)類似之另一胺基酸殘基取代的胺基酸取代。一般而言，保守性胺基酸取代基本上不改變蛋白質之功能性質。在兩個或兩個以上胺基酸序列因保守性取代而彼此不同的情況下，可上調序列一致性百分比或相似度以針對取代之保守性進行校正。在用非保守性胺基酸取代的情況下，在較佳實施例中，展現序列一致性之多肽將保

留本發明多肽(例如抗體)之所要功能或活性。

本文中亦涵蓋展現與本發明核酸之「序列一致性」、「序列相似性」或「序列同源性」的核酸。「同源序列」意謂展現至少約65%、70%、75%、80%、85%或90%序列一致性的核酸分子之序列。在其他實施例中，核酸之「同源序列」可以展現出與參考核酸細胞或CSCs具有93%、95%或98%序列一致性。

3. 呈DLL3結合域形式之衍生抗體

在如上文所述產生源抗體、對其進行選擇且分離之後，可以進一步更改源抗體，得到與本文中之教示相容之抗-DLL3 CAR結合域組分。較佳地，使用已知分子工程技術修飾或更改源抗體，得到具有所要治療性質之衍生結合域組分。

a. 嵌合及人類化抗體

如上文所論述，本發明之所選實施例包含免疫特異性結合至DLL3之鼠單株抗體，且出於本發明之目的，可以視為DLL3結合域之「源」抗體。在所選實施例中，與本發明相容之DLL3結合域可以經由視情況對源抗體之恆定區及/或抗原結合胺基酸序列進行修飾而衍生自該等源抗體。在某些實施例中，若源抗體中之所選胺基酸經由缺失、突變、取代、整合或組合發生更改，則抗體衍生自該源抗體。在另一實施例中，「衍生」抗體為源抗體之片段(例如一或多個CDR或整個重鏈及輕鏈可變區)與受體結合域構築體組合或併入受體結合域構築體中以得到所衍生的DLL3結合域(例如嵌合或人類化結合域)的抗體。此等衍生結合域可以使用如下所述之標準分子生物技術產生，例如用於提供scFv；改良對決定子之親和力；改良抗體穩定性；改良表現；降低活體內免疫原性；降低毒性或促進信號之傳輸。此類抗體亦可經由化學方式或轉譯後修飾法修飾成熟分子(例如糖基化型態或聚乙二醇化)而衍生自源抗體。

在一個實施例中，本發明之嵌合結合區衍生自來自共價連接之至少兩個不同物種或類別之抗體的蛋白質區段。術語「嵌合」抗體係指構築體，其中重鏈及/或輕鏈的一部分與來自特定物種或屬於特定抗體類別或子類之抗體中的相應序列一致或同源，而鏈之其餘部分與來自另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體中的相應序列一致或同源；以及此類抗體之片段(U.S. P.N. 4,816,567；Morrison等人, 1984, PMID: 6436822)。在一些較佳實施例中，本發明之嵌合抗體可以包含與人類輕鏈及重鏈恆定區之全部或部分可操作地連接的所選鼠重鏈及輕鏈可變區之所有或大多數。在其他尤佳實施例中，DLL3結合域可以「衍生」自本文中所揭示之小鼠抗體。

在其他實施例中，本發明之嵌合結合域為「CDR移植」結合域，其中CDR (如使用Kabat、Chothia、McCallum等所定義)衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類，而結合區之其餘部分衍生自來自另一物種或屬於另一抗體類別或子類之抗體。關於在人類中使用，可以將一或多個所選啮齒動物CDR (例如，小鼠CDR)移植至人類受體結合域(亦即，含人類構架區)中，替換人類抗體之天然產生之CDR中之一或多者。此等構築體一般具有以下優勢：提供有效結合，同時減少與個體結合域之不需要的免疫反應。在尤佳實施例中，CDR移植結合域將包含一或多個自小鼠獲得且併入於人類構架序列中之CDR。

「人類化」結合域類似於CDR移植結合域。如本文所用，「人類化」結合域為包含一或多個衍生自一或多個非人類抗體(供體或源抗體)之胺基酸序列(例如CDR序列)的人類結合域(一般包含人類構架區之受體域)。在某些實施例中，可以在人類化結合域中引入「回復突變」，其中受者人類結合域之可變區之一或多個FR中之殘基經來自非人類物種供體抗體之相應殘基置換。此類回復突變可有助於維持所移植CDR之適當三維組態且藉此改良親和力及結合域穩定性。可以使用

來自各種供體物種之抗體，包括(但不限於)小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物。此外，人類化抗體或片段可以包含未發現於受者抗體中或供體抗體中之新殘基，例如用於進一步改進抗體效能之新殘基。因此，與本發明相容且包含下文實例中所闡述之源鼠抗體之CDR移植及人類化抗體(及相關DLL3結合域)可以容易地提供，而不需使用如本文中所述之先前技術之技術進行不當實驗。

可以進一步使用此項技術中公認的各種技術確定使用哪些人類序列作為受體抗體來提供根據本發明之人類化構築體。相容性人類生殖系序列及確定其作為受體序列之適用性的方法的彙編物揭示於例如 Tomlinson, I. A.等人 (1992) *J. Mol. Biol.* 227:776-798; Cook, G. P.等人 (1995) *Immunol. Today* 16: 237-242; Chothia, D.等人 (1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817; 及 Tomlinson等人 (1995) *EMBO J* 14:4628-4638中，該等出版物各自以其全文併入本文中。亦可使用V-BASE目錄(VBASE2 - Retter等人, *Nucleic Acid Res.*33; 671-674, 2005)鑑別相容性受體序列，V-BASE目錄提供人類免疫球蛋白可變區序列之全面目錄(由Tomlinson, I. A.等人彙編, MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK)。另外，共同人類構架序列(例如U.S.P.N. 6,300,064中所述)亦可證實為相容性受體序列，可根據本發明之教示使用。一般而言，基於與鼠源構架序列之同源性以及對源抗體及受體抗體之CDR典型結構之分析來選擇人類構架受體序列。衍生抗體(或結合域)之重鏈及輕鏈可變區之衍生序列隨後可以使用此項技術中公認的技術合成。

舉例而言，CDR移植及人類化抗體以及相關方法描述於U.S.P.N. 6,180,370及5,693,762中。關於其他細節，參見例如Jones等人, 1986, PMID: 3713831; 及U.S.P.N. 6,982,321及7,087,409。

CDR移植或人類化抗體可變區與人類受體可變區的序列一致性或

同源性可如本文中所論述加以測定且當以此方式量測時，較佳共享至少60%或65%序列一致性，更佳至少70%、75%、80%、85%或90%序列一致性，甚至更佳至少93%、95%、98%或99%序列一致性。不一致的殘基位置較佳係因保守性胺基酸取代而不同。「保守性胺基酸取代」為胺基酸殘基經側鏈(R基)之化學性質(例如電荷或疏水性)類似之另一胺基酸殘基取代的胺基酸取代。一般而言，保守性胺基酸取代基本上不改變蛋白質之功能性質。在兩個或兩個以上胺基酸序列因保守性取代而彼此不同的情況下，可上調序列一致性百分比或相似度以針對取代之保守性進行校正。

應瞭解，如所附圖1A及圖1B中所提供的註釋CDRs及構架序列係使用專屬Abysis資料庫、根據Kabat等人定義。然而，如本文中所論述，熟習此項技術者可以根據Chothia等人、ABM或MacCallum等人以及Kabat等人提供之定義輕易地鑑別CDRs。因而，包含一或多個根據前述系統中任一者衍生之CDR的抗-DLL3人類化抗體明確涵蓋於本發明範疇內。

b. 抗體片段、衍生物或構築體

在尤佳實施例中，DLL3結合域將包含抗體片段、衍生物或構築體。更特別地，無論選擇何種形式之抗體(例如嵌合抗體、人類化抗體等)來實踐本發明，應瞭解，根據本文中之教示可以使用抗體之免疫反應性片段作為DLL3 CAR之一部分。從廣義上來講，「抗體片段」包含完整抗體之至少一個免疫反應性部分。亦即，如本文所用，術語「抗體片段」包括完整抗體之至少一個抗原結合片段或部分，且術語「抗原結合片段」係指免疫球蛋白或抗體之多肽片段，免疫特異性地與DLL3之免疫原性決定子結合或反應或與衍生該等片段之完整抗體競爭特異性抗原結合。此外，出於本發明之目的，「抗體構築體」或「抗體衍生物」應意謂包含抗體片段之任何分子結構。較佳

地，該等衍生物或構築體應為非天然的，且將製造以賦予有利的分子性質，同時維持抗體之免疫反應性(或免疫特異性)性質。

例示性相容抗體片段、構築體或衍生物包括：可變輕鏈片段(VL)、可變重鏈片段(VH)、scFv、F(ab')₂片段、Fab片段、Fd片段、Fv片段、單域抗體片段、雙功能抗體(diabodies)、線性抗體、單鏈抗體分子，及由抗體片段形成或衍生之多特異性抗體。在其他實施例中，本發明之DLL3結合域可以包含完整抗體、scFv-Fc構築體、微型抗體(minibody)、雙功能抗體、scFv構築體、Fab-scFv₂構築體、Fab-scFv構築體或肽體。在某些態樣中，DLL3結合域將共價連接(例如藉由使用此項技術中認知的基因工程技術)至CAR之跨膜域及細胞內域。在其他實施例中，DLL3結合域可以非共價連接(例如經由結合域之Fc部分，如U.S.P.N. 2015/0139943中所述)至CAR之跨膜域及細胞內域。結合域連接之各形式與本發明相容，只要致敏淋巴細胞能夠誘導所欲免疫反應。

在尤佳實施例中，且如隨附實例中所示，DLL3結合域將包含scFv構築體。如本文所用，「單鏈可變片段(scFv)」意謂衍生自保留有與抗原結合之能力的抗體之單鏈多肽。scFv之實例包括藉由重組DNA技術形成之抗體多肽，且其中免疫球蛋白重鏈及輕鏈片段之Fv區域經由間隔子序列連接。scFv之各種製備方法已知，且包括U.S.P.N. 4,694,778中所述之方法。

在其他實施例中，DLL3結合域為包含Fc區且保留至少一種通常與Fc區相關之生物學功能(當存在於完整抗體中時，諸如FcRn結合、抗體半衰期調節、ADCC功能及補體結合)的結合域。在一個實施例中，抗體片段為活體內半衰期基本上類似於完整抗體的單價抗體。舉例而言，此類結合域可以包含連接至Fc序列的免疫反應性區域，其包含至少一個能夠賦予該片段活體內穩定性的游離半胱胺酸。在其他實

施例中，Fc區可以使用此項技術中公認的技術修飾，從而修改所揭示之CAR及致敏淋巴細胞之藥物動力學或藥效學。

在DLL3結合域包含Fc部分的情況下，其可以經由與跨膜域及細胞內域可操作地結合的細胞外Fc受體或結合分子(「Fc結合子」)而與CAR之其餘部分非共價連接或結合。如本文所用，術語「Fc結合子」應理解為意謂結合至抗體之Fc部分(例如Fc受體)或與抗體之Fc部分(例如Fc受體)結合的任何分子或其部分。該等構築體(亦即，包含Fc結合子、跨膜域及細胞內信號傳導域之「原CAR (proto-CAR)」)可以使用標準分子生物學技術製造且與如本文所述之所選淋巴細胞(自體或同種異體)結合(例如，經由轉導)，產生「預致敏淋巴細胞」。隨後在引入患者前之某一時刻，可以使預致敏淋巴細胞在允許DLL3結合域與原CAR結合之條件下曝露於所選擇之至少包含Fc部分之DLL3結合域。結合域與原CAR之非共價結合提供本發明之DLL3致敏淋巴細胞且可以用於抑制致瘤細胞增殖，如本文所述(大體上參見U.S.P.N. 2015/0139943，其以全文併入本文中)。

在包含原CAR之彼等實施例中，Fc結合子可以包含Fc受體，諸如Fc- γ 受體、Fc- α 受體或Fc- ϵ 受體。在某些所選實施例中，Fc受體可以包含以下各者之配體結合域：CD16 (例如，CD16A或CD16B)、CD32 (例如，CD32A或CD32B)或CD64 (例如，CD64A、CD64B或CD64C)。在某些其他實施例中，Fc結合子不為Fc受體。舉例而言，Fc結合子可以包含蛋白A或蛋白G之全部或部分，只要原CAR具有與DLL3結合域結合之能力。在其他實施例中，Fc結合子可以包含結合免疫球蛋白之Fc部分的免疫反應性抗體或其片段或構築體或衍生物。關於該等實施例，Fc結合子可以例如包含scFv、奈米抗體或微型抗體。類似地，與該等實施例相容之DLL3結合域包括能夠由Fc結合子結合且與DLL3免疫特異性反應的任何分子。在一些實施例中，DLL3結合域將包含完

整DLL3單株抗體或完整DLL3單株抗體之混合物。在其他實施例中，DLL3結合域可以包含完整多株DLL3抗體(較佳地，完全人類抗體)。在其他實施例中，DLL3結合域可以包含scFv-Fc構築體。更一般而言，基於本發明之教示，熟習此項技術者將能夠容易地鑑別原CAR相容性DLL3結合區。

此外，如熟習此項技術者容易認識到，所揭示之片段、構築體或衍生物可以藉由分子工程或經由化學或酶處理(諸如番木瓜蛋白酶或胃蛋白酶)完整的或完全的抗體或抗體鏈或藉由重組方式獲得。關於抗體片段之更詳細說明，參見例如Fundamental Immunology, W. E. Paul編, Raven Press, N.Y. (1999)。

c. 製造後選擇

無論如何獲得，產抗體細胞(例如，融合瘤、酵母群落等)均可以針對所要特徵(包括例如對DLL3之高親和力)加以選擇、選殖及進一步篩選。融合瘤可以在細胞培養物中活體外擴增或在同基因型免疫功能不全動物中活體內擴增。選擇、選殖及擴增融合瘤及/或群落之方法已為一般技術者熟知。鑑別出所要抗體之後，可使用此項技術中公認的通用分子生物學及生物化學技術分離、操控及表現相關遺傳物質。

藉由初始文庫(天然或合成)產生之抗體可以具有中等親和力(K_d 為約 10^6 至 10^7 M^{-1})。為增強親和力，可以藉由構築抗體文庫(例如，藉由使用易錯聚合酶，從而活體外引入隨機突變)且自彼等二級文庫再選擇對抗原具有高親和力之抗體(例如藉由使用噬菌體或酵母呈現術)來活體外模擬親和力成熟。WO 9607754描述一種誘導免疫球蛋白輕鏈之CDR發生突變以產生輕鏈基因文庫的方法。

可以使用各種技術來選擇抗體，該等技術包括(但不限於)噬菌體或酵母呈現術，其中在噬菌體或酵母上合成人類組合抗體或scFv片段之文庫，利用相關抗原或其抗體結合部分篩選文庫，且分離出結合抗

原的噬菌體或酵母，自其可以獲得抗體或免疫反應性片段(Vaughan等人, 1996, PMID: 9630891 ; Sheets等人, 1998, PMID: 9600934 ; Boder等人, 1997, PMID: 9181578 ; Pepper等人, 2008, PMID: 18336206)。用於產生噬菌體或酵母呈現文庫之套組可在市面上購得。亦存在可用於產生及篩選抗體呈現文庫的其他方法及試劑(參見 U.S.P.N. 5,223,409 ; WO 92/18619 、 WO 91/17271 、 WO 92/20791 、 WO 92/15679 、 WO 93/01288 、 WO 92/01047 、 WO 92/09690 ; 及Barbas等人, 1991, PMID: 1896445)。該等技術有利地允許篩選大量候選抗體且提供相對容易的序列操控(例如藉由重組改組)。

4. DLL3結合域之特徵

在所選實施例中，產抗體細胞(例如，融合瘤或酵母群落)可以針對有利性質加以選擇、選殖及進一步篩選，該等有利性質包括例如強勁生長、高抗體產量及如下文更詳細地論述之所要結合域特徵。在其他情況下，可以藉由選擇用於接種動物之特定抗原(例如特異性DLL3域)或目標抗原之免疫反應性片段來賦予抗體特徵。在其他實施例中，所選抗體可如上文所述經工程改造以增強或改進免疫化學特徵，諸如親和力或藥物動力學片段。

a. 結合域親和力

本文中揭示對特異性決定子(例如DLL3)具有高結合親和力的抗體。術語「免疫特異性結合」、「特異性結合」、「選擇性結合」、「選擇性地結合」及「特異性地結合」係指抗體結合至預定抗原上之抗原決定基。通常，抗體以約小於 10^{-7} M，諸如約小於 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更低的親和力(K_D)結合。術語「 K_D 」係指特定抗體-抗原相互作用之解離常數或表觀親和力。

更特定言之，當解離常數 K_D (k_{off}/k_{on}) $\leq 10^{-7}$ M時，本發明抗體可以免疫特異性地結合其目標抗原。當 $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$ M時，抗體以高親和

力特異性地結合抗原，且當 $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$ M時，抗體以非常高的親和力特異性地結合抗原。在本發明之一個實施例中，抗體具有 $\leq 10^{-9}$ M之 K_D 及約 1×10^{-4} /sec之解離速率。在本發明之一個實施例中，解離速率為 $< 1 \times 10^{-5}$ /sec。在本發明之其他實施例中，抗體將以約 10^{-7} M與 10^{-10} M之間的 K_D 結合至決定子，且在又一實施例中，其將以 $K_D \leq 2 \times 10^{-10}$ M結合。本發明之其他所選實施例包含具有以下 K_D (k_{off}/k_{on})之抗體：小於 10^{-6} M、小於 5×10^{-6} M、小於 10^{-7} M、小於 5×10^{-7} M、小於 10^{-8} M、小於 5×10^{-8} M、小於 10^{-9} M、小於 5×10^{-9} M、小於 10^{-10} M、小於 5×10^{-10} M、小於 10^{-11} M、小於 5×10^{-11} M、小於 10^{-12} M、小於 5×10^{-12} M、小於 10^{-13} M、小於 5×10^{-13} M、小於 10^{-14} M、小於 5×10^{-14} M、小於 10^{-15} M或小於 5×10^{-15} M。

在某些實施例中，免疫特異性地結合至例如DLL3之決定子的本發明抗體所具有之結合速率常數或 k_{on} (或 k_a)速率(抗體+抗原(Ag) $\xrightarrow{k_{on}}$ 抗體-Ag)可以為至少 10^5 M⁻¹s⁻¹、至少 2×10^5 M⁻¹s⁻¹、至少 5×10^5 M⁻¹s⁻¹、至少 10^6 M⁻¹s⁻¹、至少 5×10^6 M⁻¹s⁻¹、至少 10^7 M⁻¹s⁻¹、至少 5×10^7 M⁻¹s⁻¹或至少 10^8 M⁻¹s⁻¹。

在另一實施例中，免疫特異性地結合至例如DLL3之決定子的本發明抗體所具有的解離速率常數或 k_{off} (或 k_d)速率(抗體 + 抗原(Ag) $\xrightarrow{k_{off}}$ 抗體-Ag)可以為小於 10^{-1} s⁻¹、小於 5×10^{-1} s⁻¹、小於 10^{-2} s⁻¹、小於 5×10^{-2} s⁻¹、小於 10^{-3} s⁻¹、小於 5×10^{-3} s⁻¹、小於 10^{-4} s⁻¹、小於 5×10^{-4} s⁻¹、小於 10^{-5} s⁻¹、小於 5×10^{-5} s⁻¹、小於 10^{-6} s⁻¹、小於 5×10^{-6} s⁻¹、小於 10^{-7} s⁻¹、小於 5×10^{-7} s⁻¹、小於 10^{-8} s⁻¹、小於 5×10^{-8} s⁻¹、小於 10^{-9} s⁻¹、小於 5×10^{-9} s⁻¹或小於 10^{-10} s⁻¹。

結合親和力可以使用此項技術中已知的各種技術測定，例如表面電漿子共振、生物層干涉法、雙重極化干涉法、靜態光散射、動態光散射、等溫滴定熱量測定法、ELISA、分析型超離心法及流動式細

胞測量術。

b. 框並及抗原決定基定位

如本文所用，術語「框並(binning)」係指用於基於抗體(或結合域)之抗原結合特徵及其是否彼此競爭而將其分成各「框組(bin)」的方法。框組之初始判定可以藉由抗原決定基定位及如本文所述之其他技術進一步改進及確認。然而，應瞭解，按經驗將抗體分配至個別框組可提供可以指示所揭示抗體之治療潛能的資訊。

更特定言之，可以藉由使用此項技術中已知且本文實例中所闡述之方法判定所選參考抗體(或其片段)是否與第二測試抗體(亦即，在同一個框組中)競爭結合。在一個實施例中，參考抗體在飽和條件下與DLL3抗原結合且隨後使用標準免疫化學技術測定二級抗體或測試抗體與DLL3結合之能力。若測試抗體基本上能夠與參考抗-DLL3抗體同時結合至DLL3，則二級抗體或測試抗體與初級抗體或參考抗體結合至不同抗原決定基。然而，若測試抗體基本上不能夠同時結合至DLL3，則測試抗體結合至與由初級抗體所結合之抗原決定基相同的抗原決定基、重疊抗原決定基或與由初級抗體所結合之抗原決定基緊密相鄰(至少在空間上如此)的抗原決定基。亦即，測試抗體競爭抗原結合且與參考抗體處於同一框組內。

術語「競爭」或「競爭性抗體」當在所揭示之抗體的情況下使用時意謂如藉由某一分析所測定的介於抗體之間的競爭，在該分析中，所測試之測試抗體或免疫功能片段抑制參考抗體與共同抗原之特異性結合。通常，此類分析涉及使用結合至固體表面或細胞之經純化抗原(例如，DLL3或其域或片段)、未標記測試抗體及已標記參考抗體。競爭性抑制係藉由在測試抗體存在下測定結合至固體表面或細胞之標籤的量來量測。通常，存在過量測試抗體及/或使測試抗體先結合。關於測定競爭性結合之方法的其他細節提供於本文實例中。通

常，當競爭性抗體過量存在時，其將使參考抗體與共同抗原之特異性結合抑制至少30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情況下，結合遭到至少80%、85%、90%、95%或97%或超過97%之抑制。

反之，當結合參考抗體時，其較佳使隨後添加之測試抗體(亦即DLL3抗體)之結合抑制至少30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。在一些情況下，測試抗體之結合遭到至少80%、85%、90%、95%或97%或超過97%之抑制。

一般而言，框並或競爭性結合可以使用此項技術中公認的各種技術來測定，該等技術諸如免疫分析，諸如西方墨點法、放射免疫分析、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、「夾心」免疫分析、免疫沈澱分析、沈澱素反應、凝膠擴散沈澱素反應、免疫擴散分析、凝集分析、補體固定分析、免疫放射分析、螢光免疫分析及蛋白A免疫分析。該等免疫分析在此項技術中為常規且熟知的(參見Ausubel等人編，(1994) *Current Protocols in Molecular Biology*, 第1卷, John Wiley & Sons, Inc., New York)。另外，可以使用交叉阻斷分析(參見例如WO 2003/48731；及Harlow等人 (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow及David Lane)。

用於測定競爭性抑制(且從而確定「框組」)之其他技術包括：使用例如BIAcore™ 2000系統(GE Healthcare)之表面電漿子共振；使用例如ForteBio® Octet RED (ForteBio)之生物層干涉法；或使用例如FACSCanto II (BD Biosciences)或多重LUMINEX™偵測分析(Luminex)之流動式細胞測量術珠粒陣列。

Luminex為基於珠粒的免疫分析平台，其能夠實現大規模多重抗體配對。該分析比較抗體對針對目標抗原的同時結合模式。抗體對中之一個抗體(捕捉mAb)結合至Luminex珠粒，其中各捕捉mAb結合至

不同顏色之珠粒。另一抗體(偵測mAb)結合至螢光信號(例如藻紅素(PE))。該分析可分析抗體對抗原之同時結合(配對)且將具有類似配對概況之抗體歸入一組。偵測mAb與捕捉mAb之類似概況表明，此兩種抗體結合至相同或密切相關的抗原決定基。在一個實施例中，配對概況可使用皮爾森相關係數(Pearson correlation coefficient)來確定，從而鑑別與所測試之抗體群組中之任何特定抗體最密切相關的抗體。在較佳實施例中，若抗體對之皮爾森相關係數為至少0.9，則將確定測試/偵測mAb與參考/捕捉mAb在同一框組內。在其他實施例中，皮爾森相關係數為至少0.8、0.85、0.87或0.89。在其他實施例中，皮爾森相關係數為至少0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99或1。自Luminex分析獲得之資料的其他分析方法描述於U.S.P.N. 8,568,992中。Luminex同時分析100種(或超過100種)不同類型珠粒之能力使得抗原及/或抗體表面幾乎不受限制，從而改良生物感測分析中之處理量及抗體抗原決定基譜之解析度(Miller等人，2011，PMID: 21223970)。

「表面電漿子共振」係指允許藉由偵測生物感測器基質內之蛋白質濃度變化來分析即時特異性相互作用的光學現象。

在其他實施例中，可用於判定測試抗體是否與參考抗體「競爭」結合的技術為「生物層干涉法」，一種光學分析技術，其分析自兩個表面反射之白光的干涉圖案：生物感測器尖端上所固著蛋白質層及內部參考層。結合至生物感測器尖端之分子數目的任何變化均導致可即時量測之干涉圖案的轉移。該等生物層干涉法分析可以使用ForteBio® Octet RED機器如下執行。將參考抗體(Ab1)捕捉於抗小鼠捕捉晶片上，隨後使用高濃度非結合抗體阻斷晶片且收集基線。隨後用特異性抗體(Ab1)捕捉單體、重組目標蛋白且將尖端浸漬於具有相同抗體(Ab1)作為對照物的孔中或具有不同測試抗體(Ab2)的孔中。若

未發生進一步結合(如藉由與對照Ab1比較結合程度所確定)，則Ab1與Ab2確定為「競爭性」抗體。若觀測到Ab2存在另外的結合，則確定Ab1與Ab2彼此間無競爭。可在代表獨特框組之96孔盤中使用全列抗體，擴大此方法，從而篩選獨特抗體之大型文庫。在較佳實施例中，若參考抗體使測試抗體與共同抗原之特異性結合抑制至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%，則測試抗體將與參考抗體競爭。在其他實施例中，結合遭到至少80%、85%、90%、95%或97%或超過97%之抑制。

在已定義好涵蓋一組競爭性抗體之框組之後，可以進行進一步表徵以確定框組中之抗體所結合之抗原上的特異性域或抗原決定基。域級抗原決定基定位可以使用Cochran等人，2004, PMID: 15099763所述之方案的修改來進行。精細抗原決定基定位為確定抗原上之特定胺基酸(包含抗體所結合之決定子的抗原決定基)的方法。術語「抗原決定基」在其常見生物化學意義上使用且係指目標抗原中能夠由特定抗體識別且特異性地結合的部分。在某些實施例中，抗原決定基或免疫原性決定子包括諸如胺基酸、糖側鏈、磷醯基或磺醯基之分子的化學活性表面分組，且在某些實施例中，可以具有特定三維結構特徵及/或荷質比特徵。在某些實施例中，在蛋白質及/或大分子之複雜混合物中，當抗體優先識別其目標抗原時，稱該抗體特異性地結合抗原。

當抗原為諸如DLL3之多肽時，抗原決定基一般可以由鄰接胺基酸及由蛋白質之三級摺疊拼接之非鄰接胺基酸形成(「構形抗原決定基」)。在該等構形抗原決定基中，相互作用點出現在蛋白質上彼此線性隔開之胺基酸殘基之間。由鄰接胺基酸形成之抗原決定基(有時稱為「線性」或「連續」抗原決定基)在蛋白質變性後通常保留，而由三級摺疊形成之抗原決定基在蛋白質變性後通常丟失。抗體抗原決定基在獨特空間構形中通常包括至少3個，且更通常至少5個或8-10個

胺基酸。抗原決定基判定或「抗原決定基定位」方法為此項技術中熟知且可以結合本發明使用來鑑別由所揭示抗體結合之DLL3上的抗原決定基。

相容性抗原決定基定位技術包括丙胺酸掃描突變體、肽墨點法(Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63)或肽裂解分析。另外，可以採用諸如抗原決定基切除、抗原決定基提取及化學修飾抗原之方法(Tomer (2000) *Protein Science* 9: 487-496)。其他相容性方法包含酵母呈現法。在其他實施例中，修飾輔助譜(Modification-Assisted Profiling; MAP)，亦稱為基於抗原結構之抗體譜(Antigen Structure-based Antibody Profiling; ASAP)，提供根據各抗體對經化學或酶修飾之抗原表面之結合概況的相似性，對大量針對相同抗原的單株抗體進行分類的方法(U.S.P.N. 2004/0101920)。此項技術允許快速過濾基因相同的抗體，使得表徵可以集中於基因不同的抗體。應瞭解，MAP可以用於將本發明之DLL3抗體分成結合不同抗原決定基之抗體組。

抗原上之所要抗原決定基確定之後，可能產生針對該抗原決定基之抗體，例如使用本發明中所述之技術，用包含抗原決定基之肽進行免疫。或者，在探索過程期間，抗體之產生及表徵可以闡明關於位於特定域或基元中之所要抗原決定基的資訊。根據此資訊，隨後可能競爭性篩選結合至同一抗原決定基之抗體。用於達成這一點之方法為執行競爭研究來尋找競爭結合至該抗原之抗體。基於抗體之交叉競爭框並抗體之高處理量方法描述於WO 03/48731中。框並或域級或抗原決定基定位之其他方法包含抗體競爭或抗原片段於酵母上之表現，為此項技術中熟知。

B. 視情況存在之鉸鏈區

如本文所用，術語「鉸鏈區」係指可以包括在CAR胞外域(或細胞外域)之內，為側接多肽區提供結構可撓性之可撓性多肽連接區(在

本文中亦稱作「鉸鏈」)。鉸鏈區可以由天然或合成多肽組成。熟習此項技術者應瞭解，鉸鏈區可以藉由促進DLL3結合域關於由其識別之抗原部分的最佳定位來改良CAR之功能。應瞭解，在一些實施例中，鉸鏈區可能並非最佳CAR活性所需。在其他實施例中，包含短序列胺基酸之有利鉸鏈區藉由促成抗原結合域或抗體之可撓性而促進CAR活性。編碼鉸鏈區之序列可以位於抗原識別部分(例如抗-DLL3 scFv)與跨膜域之間。鉸鏈序列可以為自任何適合分子衍生或獲得之任何部分或序列。在一個實施例中，舉例而言，鉸鏈序列衍生自人類CD8 α 分子或CD28分子。衍生自免疫球蛋白(例如IgG1)之「鉸鏈區」一般定義為自人類IgG1之Glu216延伸至Pro230。其他IgG同型之鉸鏈區可以藉由將形成重鏈間二硫鍵(S-S)之第一個及最後一個半胱胺酸殘基置放在相同位置而與IgG1序列對齊。在其他實施例中，鉸鏈區可以天然產生或非天然產生，包括(但不限於)如U.S.P.N. 5,677,425中所述之經更改鉸鏈區。當然，當在CAR中使用某些諸如(Fab')₂或完整抗體之結合域時，自然將遵循將包括相應鉸鏈區。

在其他所選實施例中，鉸鏈區可以包括衍生自不同於CH1域之類別或子類的抗體類別或子類的完全鉸鏈區。術語「鉸鏈區」亦可以包括衍生自人類CD8 α (亦稱為CD8a)分子或CD28分子及提供類似於向側接區提供可撓性之功能的任何其他受體的區域。鉸鏈區之長度可以為約4個胺基酸至約50個胺基酸，例如約4 aa至約10 aa、約10 aa至約15 aa、約15 aa至約20 aa、約20 aa至約25 aa、約25 aa至約30 aa、約30 aa至約40 aa或約40 aa至約50 aa。適合鉸鏈區可以容易選擇且可以具有多種適合長度中之任一者，諸如1個胺基酸(例如Gly)至20個胺基酸、2個胺基酸至15個胺基酸、3個胺基酸至12個胺基酸，包括4個胺基酸至10個胺基酸、5個胺基酸至9個胺基酸、6個胺基酸至8個胺基酸或7個胺基酸至8個胺基酸，且可以為1、2、3、4、5、6或7個胺基

酸。

熟習此項技術者應瞭解，相容性鉸鏈區為熟知的且因此，可操作實施例可以容易地選出且併入本發明之DLL3 CAR中。

C. 跨膜/間隔子域

如上文所提及，本發明之DLL3 CAR較佳包含插入在細胞外DLL3結合域及/或鉸鏈區與細胞內或細胞質信號傳導域之間的跨膜域。出於當前論述之目的，使用術語「跨膜域」時應理解，雖然其始終包括以物理方式埋入細胞膜之脂質雙層中之胺基酸殘基，但其可以包括可以延伸超過細胞膜之任一側的載體或「間隔子域」。熟習此項技術者可以鑒於本發明容易地區分CAR組分之功能態樣且容易確定何者構成相容性跨膜域。

應瞭解，跨膜域可以衍生自天然多肽，或可以經人工設計。相容性跨膜域可以衍生自可以視需要修飾或截短之任何膜結合蛋白或跨膜蛋白。舉例而言，衍生自T細胞受體 α 或 β 鏈、IgG（諸如IgG4）之Fc區、CD3 ζ 鏈、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8（例如CD8a，亦稱為CD8 α ）、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、ICOS、CD154或GITR的跨膜域均與所揭示之DLL3 CAR構築體之各個實施例相容。在某些實施例中，為保留與受體複合物之其他成員的物理性締合，較佳採用CD8 ζ 、FcR η 、Fc ϵ R1- γ 及Fc ϵ R1- β 、MB1（Ig α ）、B29或CD3- γ 、 ζ 或 ϵ 之跨膜域。相容性人工跨膜域可以包含各種併入有高濃度疏水性殘基（諸如白胺酸及纈胺酸）之多肽序列。在其他較佳實施例中，跨膜域可以包含位於合成跨膜域之各末端之苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸三元組。

本發明之某些實施例將包含具有間隔子之跨膜域。在本發明之DLL3 CAR中，「間隔子域」或「間隔子區」為可以配置在細胞外功能域（例如，抗原結合域或鉸鏈區（若包括））與跨膜域之間或細胞內信

號傳導域與跨膜域之間的胺基酸序列。間隔子域意謂用以連接跨膜域與細胞外域及/或跨膜域與細胞內域，意欲將此等元件最佳地定位在CAR多肽內以達成有效CAR功能的任何寡肽或多肽。間隔子域包含至多300個胺基酸，較佳10至100個胺基酸，且最佳25至50個胺基酸。間隔子域較佳具有促進DLL3 CAR與DLL3之結合且增強跨膜信號傳導至細胞中之序列。預期可促進結合之胺基酸之實例包括在潛在糖基化位點處之半胱胺酸、帶電荷胺基酸及絲胺酸及蘇胺酸，且此等胺基酸可以用作構成間隔子域之胺基酸。在較佳實施例中，間隔子可以包含可視情況二聚之抗體恆定區(例如IgG1 CH或CL)之全部或部分。

其他相容性間隔子包括甘胺酸聚合物(G)_n、甘胺酸-絲胺酸聚合物、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物及此項技術中已知之其他可撓性間隔子。可以使用甘胺酸及甘胺酸-絲胺酸聚合物；Gly及Ser均相對非結構化，且因此可以充當各組分之間的中性範圍。可以使用甘胺酸聚合物；甘胺酸甚至比丙胺酸進入明顯更多的 ϕ - ψ 空間，且所受限制遠少於具有較長側鏈之殘基。

熟習此項技術者應瞭解，相容性跨膜域為此項技術中熟知且因此，可操作實施例可以容易地選出且併入本發明之DLL3 CAR中。

D. 細胞內信號傳導域

除細胞外DLL3結合域及跨膜域之外，本發明之DLL3 CAR亦將併入包含至少一個信號傳導及/或T細胞活化部分之細胞內或細胞質域。本發明中所使用之細胞內信號傳導域為當同一分子內存在(或非共價連接)之細胞外域結合至DLL3 (與DLL3相互作用)時，可以將一或多個信號傳輸至細胞中之分子。DLL3之結合觸發信號，該信號沿著CAR傳遞且在細胞內傳輸以活化致敏淋巴細胞。此淋巴細胞活化觸發所要免疫反應，該免疫反應促成消除目標細胞。

T淋巴細胞活化之雙信號理論提出，有效地活化T細胞需要兩個

信號：第一，在MHC分子之情況下呈現的抗原肽與TCR之 $\alpha:\beta$ 鏈雜二聚體相互作用，引起構形改變，構形改變引起信號自TCR複合物之蛋白質組分中所存在之細胞質域活化；且第二，來自單個或若干個協同刺激分子之細胞質域之信號隨著該等分子與其在呈現肽:MHC複合物之細胞上之同源配體相互作用而傳輸。更特定言之，已知僅經由TCR複合物產生之信號可能不足以活化T細胞，且亦需要二級或協同刺激信號來避免稱為因應性缺失之T細胞不活動狀態。天然T細胞活化係藉由兩種不同種類之細胞質信號傳導序列傳輸，亦即，經由TCR複合物起始抗原依賴性初級活化之序列(初級細胞質信號傳導序列)及獨立於抗原起作用以提供二級或協同刺激信號的序列(二級細胞質信號傳導序列)。在一較佳態樣中，本發明之DLL3 CAR包含初級細胞質信號傳導序列及/或二級細胞質信號傳導序列作為CAR胞內域。

總體而言，免疫系統受體之細胞質域中所存在之信號傳導基元可為活化的或抑制的。刺激活化之初級細胞質信號傳導序列可以包含稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)的信號轉導基元[Nature, 第338卷, 第383-384頁 (1989)]。另一方面，以抑制性方式起作用的初級細胞質信號傳導序列包含稱為基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)的信號轉導基元。在本發明中，可以使用具有ITAM或ITIM之細胞內域。

傳輸來自天然TCR複合物之用於T細胞活化之第一刺激信號的初級細胞質信號傳導序列為CD3 ζ 鏈中所存在之ITAM，但已知亦可採用其他ITAM來傳輸陽性初級活化信號。可用於本發明中之具有ITAM之細胞內域的實例包括具有衍生自CD3 ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b及CD66d之ITAM的細胞內域。特定言之，ITAM之實例包括具有以下各者之序列之肽：CD3 ζ (NCBI RefSeq: NP_932170.1)之胺基酸編號51至164、Fc ϵ RI γ (NCBI

RefSeq: NP_004097.1)之胺基酸編號45至86、FcεRIβ (NCBI RefSeq: NP_000130.1)之胺基酸編號201至244、CD3γ (NCBI RefSeq: NP_000064.1)之胺基酸編號139至182、CD3 δ (NCBI RefSeq: NP_000723.1)之胺基酸編號128至171、CD3ε (NCBI RefSeq: NP_000724.1)之胺基酸編號153至207、CD5 (NCBI RefSeq: NP_055022.2)之胺基酸編號402至495、0022 (NCBI RefSeq: NP_001762.2)之胺基酸編號707至847、CD79a (NCBI RefSeq: NP_001774.1)之胺基酸編號166至226、CD79b (NCBI RefSeq: NP_000617.1)之胺基酸編號182至229及CD66d (NCBI RefSeq: NP_001806.2)之胺基酸編號177至252；及其與此等肽具有相同功能之變異體。基於本文所述之NCBI RefSeq ID或GenBank之胺基酸序列資訊的胺基酸編號係基於各蛋白質之前體(包含信號肽序列等)之全長進行編號。

二級協同刺激信號可以來自各種協同刺激分子之細胞質域，其最佳特徵為CD28。CD28在T細胞上表現且為CD80 (B7.1)及CD86 (B7.2)之受體。然而，其他協同刺激分子包括(但不限於)CD27分子、CD137/4-1BB分子、CD134/OX40分子及此項技術中已知之其他細胞內信號傳導分子。已知CD134/OX40可能藉由抑制細胞凋亡而增強T細胞無性擴增，且可以參與建立記憶細胞。4-1BB亦稱為CD137，將強協同刺激信號傳輸給T細胞，促進T淋巴細胞分化且增強其長期存活。因為此等協同刺激分子各自活化不同細胞內信號傳導路徑且在不同的T淋巴細胞群體中可以具有不同影響，所以可以在CAR之胞內域中包括來自一個、若干個或每一個此等協同刺激分子之域以便使T細胞活化及CAR之其他所要性質達到最大。在一較佳實施例中，CD28、CD27、4-1BB及OX40分子為人類的。可用於本發明中之包含二級細胞質信號傳導序列之細胞內域的實例包括衍生自CD2、CD4、CD5、CD8α、CD8β、CD28、CD134、CD137 (4-1BB)、ICOS及

CD154之序列。其具體實例包括具有以下各者之序列之肽：CD2 (NCBI RefSeq: NP-001758.2)之胺基酸編號236至351、CD4 (NCBI RefSeq: NP-000607.1)之胺基酸編號421至458、CD5 (NCBI RefSeq: NP-055022.2)之胺基酸編號402至495、CD8 α (NCBI RefSeq: NP-001759.3)之胺基酸編號207至235、CD83 (GenBank: AAA35664.1)之胺基酸編號196至210、CD28 (NCBI RefSeq: NP—006130.1)之胺基酸編號181至220 (SEQ ID NO: 25)、CD137 (4-1BB, NCBI RefSeq: NP-001552.2)之胺基酸編號214至255、CD134 (OX40, NCBI RefSeq: NP-003318.1)之胺基酸編號241至277及ICOS (NCBI RefSeq: NP-036224.1)之胺基酸編號166至199；及其與此等肽具有相同功能之變異體。

由所揭示核酸序列編碼之DLL3 CAR之信號傳導/活化域可以包含上述信號傳導域中之任一者及上述細胞間T細胞活化域中之任何一或多者的任意組合。舉例而言，本發明核酸序列可以編碼包含CD28信號傳導域及CD28及CD3 ζ 之細胞內T細胞活化域的CAR。或者舉例而言，本發明核酸序列可以編碼包含CD8 α 信號傳導域及CD28、CD3 ζ 、Fc受體 γ (FcR γ)鏈及/或4-1BB之T細胞信號傳導域的CAR。如下文實例中所示，所選實施例可以包含4-1BB協同刺激區以及CD3 ζ 細胞質區或其變異體。

熟習此項技術者應瞭解，上述信號傳導/刺激域中之每一者均與本發明相容且可以與所揭示之DLL3 CAR一起有效地使用(單獨或較佳呈組合形式)。因此，上述部分中之每一者之任何組合或組態均作為細胞內/細胞質域之組分而明確地涵蓋在本發明之範疇內。

V. CAR核酸及載體

本發明提供一種編碼抗-DLL3嵌合抗原受體之經分離或純化之核酸序列，其中CAR較佳包含細胞外DLL3結合域(例如，scFv)、跨膜域及細胞內信號傳導域(例如，T細胞活化部分)。如本文所用，「核酸序

列」意欲涵蓋DNA或RNA之聚合物，亦即聚核苷酸，其可為單股或雙股且其可以含有非天然核苷酸或經更改核苷酸。如本文所用，術語「核酸」及「聚核苷酸」係指任何長度之核苷酸之聚合物形式，為核糖核苷酸(RNA)或去氧核糖核苷酸(DNA)。此等術語係指分子之一級結構，且因此包括雙股及單股DNA以及雙股及單股RNA。該等術語包括由核苷酸類似物及經修飾聚核苷酸(諸如但不限於甲基化及/或封端聚核苷酸)製成之RNA或DNA類似物作為等效物。

「經分離」意謂將核酸自其天然環境中移出。「經純化」意謂指定核酸之純度已增加，無論該指定核酸係自天然環境移出(包括基因組DNA及mRNA)抑或在實驗室條件下合成(包括cDNA)及/或擴增，其中「純度」為相對術語，非「絕對純度」。然而，應理解，核酸及蛋白質可以用稀釋劑或佐劑進行調配且出於實際目的再進行分離。舉例而言，當用於引入細胞中時，核酸通常與可接受之載劑或稀釋劑混合。

如本文所述且隨附實例中所示，與本發明相容之核酸序列可以使用此項技術中已知之方法產生。舉例而言，核酸序列、多肽及蛋白質可以使用標準重組DNA方法以重組方式製造(參見例如Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 第3版, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 2001)。此外，以合成方式製造之編碼DLL3 CAR之核酸序列可以自諸如CHO細胞、植物、細菌、昆蟲或哺乳動物(例如大鼠、人類等)之來源分離及/或純化。分離及純化方法為此項技術中熟知。或者，本文所述之核酸序列可以在商業上合成。就此而言，本發明核酸序列可為合成核酸序列、重組核酸序列、經分離核酸序列及/或經純化核酸序列。

本發明核酸序列可以編碼任何長度之DLL3 CAR，亦即CAR可以包含任何數目之胺基酸，其限制條件為CAR保留其生物活性，例如特

異性結合至抗原且治療或預防哺乳動物之疾病等能力。舉例而言，CAR可以包含50個或超過50個、60個或或超過60個、100個或超過100個、250個或超過250個、或500個或超過500個胺基酸。較佳地，CAR為約50至約700個胺基酸(例如，約70、約80、約90、約150、約200、約300、約400、約550或約650個胺基酸)、約100至約500個胺基酸(例如，約125、約175、約225、約250、約275、約325、約350、約375、約425、約450或約475個胺基酸)、或由以上各值中之任意兩者限定之範圍。

在本發明範疇中包括編碼本文所述之DLL3 CAR之功能部分的核酸序列。術語「功能部分」當在提及CAR時使用時，係指本發明CAR之任何部分或片段，該部分或片段保留作為其來源之CAR(親本CAR)之生物活性。功能部分涵蓋例如CAR中之在與親本CAR類似的程度、與親本CAR相同的程度或高於親本CAR之程度上保留識別目標細胞或提供免疫調節信號或治療疾病之能力的彼等部分。關於編碼親本DLL3 CAR之核酸序列，編碼CAR之功能部分之核酸序列可以編碼包含親本CAR之例如約10%、25%、30%、50%、68%、80%、90%、95%或超過95%的蛋白質。就此而言，相容性核酸序列可以編碼CAR之某個功能部分，在該部分之胺基端或羧基端或在兩個末端處均含有附加胺基酸，該等附加胺基酸不存在於親本CAR之胺基酸序列中。期望附加胺基酸不會干擾功能部分之生物功能，該生物功能例如識別目標細胞，偵測癌症，治療或預防癌症等。更加期望附加胺基酸可使CAR之生物活性相比於親本CAR之生物活性有所增強。

本發明亦提供編碼DLL3 CAR之功能變異體之核酸序列。如本文所用，術語「功能變異體」係指與由所揭示之核酸序列編碼之CAR具有大量的或顯著的序列一致性或相似性的CAR、多肽或蛋白質，該功能變異體保留作為該變異體之來源之CAR的DLL3結合能力。功能變

異體涵蓋例如本文所述之CAR (親本CAR)中在與親本CAR類似的程度、與親本CAR相同的程度或高於親本CAR之程度上保留識別DLL3陽性目標細胞之能力的彼等變異體。關於編碼親本CAR之核酸序列，編碼CAR之功能變異體之核酸序列可以例如與編碼親本CAR之核酸序列約10%一致、約25%一致、約30%一致、約50%一致、約65%一致、約80%一致、約90%一致、約95%一致或約99%一致。

無論DLL3 CAR之確切形式如何，均應瞭解，本發明核酸可以用於所選宿主細胞(例如淋巴細胞)之離體轉型或直接引入個體中用於活體內基因療法。在各情況下，除本文中所揭示之其他賦形劑之外，所揭示之核酸亦可以與促進核酸轉移至細胞中之物質組合，該物質例如用於引入核酸之試劑，諸如脂質體或陽離子脂質。在某些較佳實施例中，本發明核酸將與適合於活體內基因療法之載體組合或整合。

因此，結合上文，本發明提供包含DLL3 CAR核酸之組合物，其連同醫藥學上可接受之載劑一起可以用作活性成分(例如，在活體內基因療法中)以產生致敏淋巴細胞。適合醫藥學上可接受之添加劑已為熟習此項技術者所熟知。醫藥學上可接受之添加劑或賦形劑之實例包括磷酸鹽緩衝鹽水(例如0.01 M磷酸鹽、0.138 M NaCl、0.0027 M KCl，pH 7.4)、含有諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽或硫酸鹽之無機酸鹽的水溶液、生理食鹽水、乙二醇或乙醇溶液及諸如乙酸鹽、丙酸鹽、丙二酸鹽或苯甲酸鹽之有機酸鹽。亦可以使用諸如濕潤劑或乳化劑及pH緩衝劑之佐劑。本發明組合物可以調配成適合例如注射或輸注之非經腸投藥之已知形式。此外，該等組合物可以包含調配添加劑，諸如懸浮劑、防腐劑、穩定劑及/或分散劑及用於延長儲存有效期之保鮮劑。此外，組合物可以呈在使用前用恰當無菌液體復原之乾燥形式。

除編碼DLL3 CAR之核酸序列之外，相容性載體較佳包含表現控

制序列，諸如啟動子、強化子、聚腺苷酸化信號、轉錄終止子、內部核糖體進入位點(IRES)及其類似者，其用於核酸序列在宿主細胞中之表現。就此而言，此項技術中熟知大量來自各種不同來源之啟動子，包括組成型啟動子、誘導型啟動子及阻抑型啟動子。代表性啟動子來源包括例如病毒、哺乳動物、昆蟲、植物、酵母及細菌，且來自此等來源之適合啟動子為現成的，或可以基於例如自諸如ATCC之保藏處以及其他商業或個人來源公開可用之序列，以合成方式製得。啟動子可為單向(亦即，沿一個方向起始轉錄)或雙向(亦即，沿3'或5'方向起始轉錄)。啟動子之非限制性實例包括例如T7細菌表現系統、pBAD (araA)細菌表現系統、細胞巨大病毒(CMV)啟動子、SV40啟動子及RSV啟動子。誘導型啟動子包括例如Tet系統、蛻皮激素誘導型系統、T-REX™系統(Invitrogen, Carlsbad, Calif.)、LACSWITCH™系統(Stratagene, San Diego, Calif.)及Cre-ERT他莫昔芬(tamoxifen)誘導型重組酶系統。另外，DLL3 CAR可能與可作為用於證實核酸表現之標記物的基因(例如，抗藥性基因、編碼報導酶之基因或編碼螢光蛋白之基因)相關。

在某些實施例中，編碼DLL3 CAR之核酸以及任何控制元件可以較佳地插入載體中，該載體隨後可以引入所選細胞中，從而得到所揭示之DLL3致敏淋巴細胞。在較佳實施例中，載體可為例如質體、轉座子、黏質體或病毒載體(例如噬菌體、反轉錄病毒、慢病毒或腺病毒)。舉例而言，可以使用病毒載體，諸如反轉錄病毒載體(包括致癌反轉錄病毒載體、慢病毒載體及假型載體)、腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體、猿猴病毒載體、牛痘病毒載體或仙台病毒載體、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus; EBV)載體及HSV載體。

更一般而言，術語「載體」、「選殖載體」及「表現載體」意謂可以藉以將DNA或RNA序列(例如，編碼DLL3 CAR之外源基因)引入

宿主細胞中，以便使宿主轉型且促進所引入序列之表現(例如轉錄及轉譯)的媒劑。應瞭解，所引入之基因或序列可以包括調節或控制序列，諸如啟動序列、停止序列、啟動子序列、信號序列、分泌序列或由細胞之遺傳機構使用之其他序列。如本文所述，相容性載體為此項技術中熟知且包括質體、轉座子、噬菌體、病毒等。載體可以隨後用於使所選淋巴細胞(自體或同種異體)轉型，從而得到所揭示之致敏淋巴細胞。出於本發明之目的，術語「轉型(transform/transformation)」將以其最普遍之意義使用且應理解為意謂將異源基因、DNA或RNA序列引入宿主細胞(原核生物或真核生物細胞)，使得宿主細胞將表現所引入之基因或序列，從而產生所要物質，通常為藉由所引入之基因或序列編碼之蛋白質或酶。與本發明相容之例示性細胞轉型方法包含轉染及轉導。如本文所用，術語「轉染」意謂使用物理或化學手段將外源核酸或基因引入細胞(原核生物或真核生物細胞)中，而術語「轉導」意謂經由使用病毒載體將外源核酸或基因引入細胞(原核生物或真核生物細胞)中。

就轉導而言，可以將噬菌體或病毒載體引入宿主細胞中，較佳在感染性粒子在適合包裝細胞中生長之後，其中之多者可在市面上購得。相容性轉導方法及包裝細胞闡述於下文實例中且熟習此項技術者鑒於本發明將容易辨別。

舉例而言，當欲使用反轉錄病毒載體時，與本文中之教示相容之組合物可以藉由基於載體所具有之LTR序列及包裝信號序列選擇適合包裝細胞且使用包裝細胞製備反轉錄病毒粒子來產生。包裝細胞之實例包括 PG13 (ATCC CRL-10686)、PA317 (ATCC CRL-9078)、GP+E-86及 GP+envAm-12及 Psi-Crip。反轉錄病毒粒子亦可使用具有高轉染效率之293細胞或293T細胞製備。基於反轉錄病毒產生之多種反轉錄病毒載體及可用於包裝反轉錄病毒載體之包裝細胞可廣泛地購

自多家公司。亦可在市面上購得用於根據本文中之教示製造相容性慢病毒載體之類似系統。該等載體可以用於轉導所選淋巴細胞群體以提供所要DLL3致敏淋巴細胞。

另外，在本發明中亦可使用非病毒包裝載體系統以及脂質體及縮合劑(諸如陽離子脂質)，如WO 96/10038、WO 97/18185、WO 97/25329、WO 97/30170及WO 97/31934 (其以引用的方式併入本文中)中所述。

類似地，諸多轉染方法亦與本發明相容且可以結合本文中之教示使用，提供所要組合物。如所論述，轉染通常指藉由使用物理或化學方法，將一或多個外源性聚核苷酸引入宿主細胞中。多種轉染技術為此項技術中所已知且包括例如磷酸鈣DNA共沈澱；DEAE-聚葡萄糖；電穿孔；陽離子脂質體介導之轉染；鎢粒子促進之微粒轟擊；及磷酸鋁DNA共沈澱。另外，電穿孔、聲致穿孔、刺穿感染、光學轉染及液壓動態傳遞包含一些與本發明相容之基於非化學方式之基因轉染方法。

無論選擇何種方法進行轉型，均應瞭解，可以使用DLL3 CAR核酸構築體及載體產生所揭示之致敏淋巴細胞。

VI. 宿主細胞

可以將包含編碼DLL3CAR之核酸之載體引入任何能夠攜帶及/或表現CAR蛋白質之宿主細胞中，該宿主細胞包括任何適合之原核生物或真核生物細胞。尤其相容之轉型方法包含與轉座子及裸RNA一起使用慢病毒及反轉錄病毒系統。較佳宿主細胞為可以容易地且可靠地生長，具有合理地快的生長速率，具有良好表徵之表現系統且可以容易地且有效地轉型或轉染的彼等宿主細胞。

如本文所用，術語「宿主細胞」係指可以含有表現載體之任何類型之細胞。宿主細胞可以為真核生物細胞(例如，植物、動物、真

菌或藻類)、原核生物細胞(例如,細菌或原蟲)或病毒或反轉錄病毒載體。宿主細胞可以為經培養或「現成的(off-the-shelf)」細胞或初級細胞(亦即,直接自個體分離)。宿主細胞可以為黏附細胞或懸浮細胞,亦即在懸浮液中生長之細胞。適合宿主細胞為此項技術中已知且包括例如DH5 α 大腸桿菌(*E. coli*)細胞、中國倉鼠卵巢細胞、猴VERO細胞、COS細胞、HEK293細胞及其類似者。出於擴增或複製重組表現載體之目的,宿主細胞可以為原核生物細胞,例如DH5 α 細胞。出於製造重組CAR之目的,宿主細胞可以為哺乳動物細胞。宿主細胞較佳為人類細胞。宿主細胞可以具有任何細胞類型,可以源自任何類型之組織,且可以處於任何發育階段。舉例而言,可以使用自體液、組織或器官(諸如血液(外周血、臍帶血等)或骨髓)收集、分離、純化或誘導之細胞。可以使用外周血單核細胞(PBMC)、免疫細胞[樹突狀細胞、B細胞、造血幹細胞、巨噬細胞、單核細胞、NK細胞或造血細胞(嗜中性白血球、嗜鹼性血球)]、臍帶血單核細胞、纖維母細胞、前體脂肪細胞、肝細胞、皮膚角質細胞、間充質幹細胞、脂肪幹細胞、各種癌細胞株或神經幹細胞。在尤佳實施例中,宿主細胞可以為外周血淋巴細胞(PBL)、外周血單核細胞(PBMC)或自然殺手(NK)細胞。在所選實施例中,宿主細胞為自然殺手(NK)細胞。在其他較佳實施例中,宿主細胞將為T細胞。選擇適合哺乳動物宿主細胞之方法及細胞之轉型、培養、擴增、篩選及純化方法為此項技術中已知。

本發明提供一種表現編碼本文所述之DLL3 CAR之核酸序列的經分離宿主細胞或其組合物。在尤佳實施例中,宿主細胞包含淋巴細胞,該淋巴細胞在所揭示之CAR之表現之後轉型為DLL3致敏淋巴細胞。在一個實施例中,宿主細胞為T細胞。本發明T細胞可以為任何T細胞,諸如經培養之T細胞(例如,初級T細胞或來自經培養之T細胞株之T細胞或自哺乳動物獲得之T細胞)。若自哺乳動物獲得,則T細

胞可以自眾多來源獲得，包括(但不限於)血液、骨髓、淋巴結、胸腺或其他組織或體液。T細胞亦可經富集或純化。T細胞較佳為人類T細胞(例如，自人類分離)。T細胞可以處於任何發育階段，包括(但不限於) CD4+/CD8+雙陽性T細胞、CD4+輔助T細胞(例如Th1及Th2細胞)、CD8+ T細胞(例如，細胞毒性T細胞)、腫瘤浸潤性細胞、記憶T細胞、初始T細胞及其類似者。在一個實施例中，T細胞為CD8+ T細胞或CD4+ T細胞。T細胞株可獲自商業來源(例如，美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)及德國微生物與細胞培養保藏中心(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures))且包括例如Jurkat細胞(ATCC TIB-152)、Sup-T1細胞(ATCC CRL-1942)、RPMI 8402細胞(DSMZ ACC-290)、Karpas 45細胞(DSMZ ACC-545)及其衍生物。

在另一實施例中，宿主細胞為自然殺手(NK)細胞。NK細胞為在先天免疫系統中起作用的一類細胞毒性淋巴細胞。NK細胞定義為大顆粒淋巴細胞且構成不同於亦產生B及T淋巴細胞之常見淋巴祖細胞的第三類細胞(參見例如 *Immunobiology*, 第5版, Janeway等人編, Garland Publishing, New York, N.Y. (2001))。NK細胞在骨髓、淋巴結、脾臟、扁桃體及胸腺中分化及成熟。在成熟之後，NK細胞以具有獨特的細胞毒性顆粒之大淋巴細胞形式進入循環。NK細胞能夠識別且殺死一些異常細胞，諸如一些腫瘤細胞及病毒感染細胞，且認為在針對細胞內病原體之先天免疫防禦中至關重要。如上文關於T細胞所述，NK細胞可以為任何NK細胞，諸如經培養之NK細胞，例如初級NK細胞，或來自經培養之NK細胞株之NK細胞，或自哺乳動物獲得之NK細胞。若自哺乳動物獲得，則NK細胞可以自眾多來源獲得，包括(但不限於)血液、骨髓、淋巴結、胸腺或其他組織或體液。NK細胞亦可經富集或純化。NK細胞較佳為人類NK細胞(例如，自人類分

離)。NK細胞株可獲自商業來源(例如，美國菌種保藏中心)且包括例如NK-92細胞(ATCC CRL-2407)、NK92MI細胞(ATCC CRL-2408)及其衍生物。

在自體授受性免疫療法中，患者之循環淋巴細胞或腫瘤浸潤淋巴細胞經活體外分離(例如，藉由血球分離)，較佳藉由諸如IL-2之淋巴因子活化或刺激且隨後用編碼DLL3 CAR構築體之核酸轉導。在轉導之後，較佳使用如此項技術中已知之細胞因子載體擴增自體致敏淋巴細胞且再投與給患者。為達成此目的，將向動物或人類患者投與免疫學上有效量之經遺傳修飾可表現如本文所述之DLL3 CAR基因的經活化淋巴細胞。在該等自體程序中，經活化淋巴細胞(亦即，DLL3致敏淋巴細胞)為患者自身之細胞，其最佳較早地自血液或腫瘤樣品分離且經活體外活化及擴增。在本發明之一些態樣中，將來自患有癌症之患者的T淋巴細胞或NK細胞分離且用SCT1-h16.15聚核苷酸(例如，參見下文實例10)轉導，使得DLL3 CAR在T細胞或NK細胞之細胞表面上表現。隨後將經修飾細胞再投與至患者中以靶向且殺死腫瘤細胞(大體上參見圖5)。

本發明之其他較佳態樣包含DLL3致敏淋巴細胞之同種異體移植。在該等實施例中，所揭示之DLL3 CAR可以引入(例如，經由轉導)自除待治療之個體以外的來源獲得之淋巴細胞中。本發明之一些態樣包含使用自供體獲得之同種異體淋巴細胞，該供體已與受者進行免疫匹配以降低排斥反應之可能性。在其他態樣中，所揭示之CAR將引入「現成的」同種異體淋巴細胞(參見PMID: 26183927，其以引用的方式併入本文中)中，該等淋巴細胞已經修飾以有助於移植且在與目標細胞接觸後產生恰當的免疫反應。應瞭解，此類預製同種異體淋巴細胞製劑之使用可以在製備醫藥活性致敏淋巴細胞及降低患者排斥反應之可能性方面提供若干優勢。

亦應瞭解，所選宿主細胞可以在用DLL3 CAR轉型之前或之後進行活體外擴增。用於擴增所選細胞群體之方法為此項技術中熟知且可獲得與本發明相容之若干商業套組。就此而言，T細胞及或NK細胞可以活體外擴增以提供較穩固的給藥選擇。舉例而言，根據本發明，NK細胞可以藉由曝露於缺乏或不良地表現主要組織相容複合體I及/或II分子且已經遺傳修飾以表現膜結合IL-15及4-1BB配體(CDI37L)之細胞而發生優先擴增。此類細胞株包括(但不一定限於) K562 (ATCC、CCL 243)及Wilms腫瘤細胞株HFWT、子宮內膜腫瘤細胞株HHUA、黑色素瘤細胞株HBMV-II、肝母細胞瘤細胞株HuH-6、肺小細胞癌細胞株Lu-130及Lu-134-A、神經母細胞瘤細胞株NB 19及N1369、來自睪丸之胚胎性瘤細胞株NEC 14、子宮頸瘤細胞株TCO-2及骨髓轉移性神經母細胞瘤細胞株TNB 1。較佳地，所用細胞株缺乏或不良地表現MHC I及II分子，諸如K562及HFWT細胞株。類似技術允許擴增所選T細胞群體。就此而言，一些方法採用抗CD3+自體性或同種異體飼養細胞及高劑量IL-2。其他方法使用IL-7、IL-15、IL-21或其組合來擴增且刺激T細胞。應瞭解，上述方法中之每一者連同提供所要數目之DLL3致敏淋巴細胞之任何方法均與本發明相容。

VII. 調配且投與DLL3致敏淋巴細胞

如本文所闡述，所選宿主細胞可以經活體外擴增以用於包含自體或同種異體DLL3致敏淋巴細胞之授受性細胞免疫療法中。就此而言，本發明之組合物及方法可以用來產生較佳地傳遞初級信號及協同刺激信號之致敏淋巴細胞群體，其用於治療癌症，且舉例而言，治療肺癌，包括小細胞肺癌、黑色素瘤、乳癌、前列腺癌、結腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、白血病及淋巴瘤。本發明中所述之組合物及方法可以結合其他類型之癌症療法使用，其他類型之癌症療法諸如化學療法、外科手術、放射、基因療法等。

DLL3致敏淋巴細胞或宿主細胞較佳以包含一或多種醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物形式向個體投與。在尤佳實施例中，所揭示之醫藥組合物將包含表現DLL3 CAR之T細胞或NK細胞群體(自體或同種異體)。除此類宿主細胞之外，本發明之醫藥組合物可以包含其他醫藥活性劑或藥物，諸如化學治療劑(例如，天冬醯胺酶(asparaginase)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲(hydroxyurea)、甲胺喋呤(methotrexate)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、利妥昔單抗(rituximab)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)等)或進一步刺激免疫反應之輔助療法。在一較佳實施例中，醫藥組合物包含可表現所揭示之DLL3 CAR之經分離T細胞或NK細胞且更佳包含可表現所揭示之DLL3 CAR之致敏T細胞或NK細胞群體。另外，此類組合物可以包含醫藥學上可接受之緩衝劑、防腐劑、賦形劑等，如此項技術中所熟知。

或者，可以將編碼DLL3 CAR之核酸序列或包含編碼DLL3 CAR之核酸序列之載體調配至醫藥組合物中且直接投與給患者。在該等實施例中，包含病毒載體宿主細胞(例如，慢病毒系統或反轉錄病毒系統)或定向人工病毒包膜之載體系統為較佳的。此類載體允許活體內產生DLL3致敏淋巴細胞，該等DLL3致敏淋巴細胞隨後可以誘導所要抗腫瘤免疫反應。

在任何情況下，本發明之DLL3 CAR宿主細胞及任何輔試劑均可以使用此項技術中公認的技術按各種方式調配。在一些實施例中，本發明之治療組合物可純淨投與或與最少量之附加組分一起投與，而其他可視情況調配成含有適合的醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包含此項技術中熟知之賦形劑、媒劑、佐

劑及稀釋劑且可以獲自用於醫藥製劑之商業來源(參見例如 Gennaro (2003) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 第20版, Mack Publishing ; Ansel等人 (2004) *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第7版, Lippencott Williams and Wilkins ; Kibbe等人(2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第3版, Pharmaceutical Press)。

適合的醫藥學上可接受之載劑通常包含呈相對惰性且可以促進致敏淋巴細胞或宿主細胞之投與或可以幫助將致敏淋巴細胞或宿主細胞處理成對於傳遞至作用位點而言為醫藥學上最佳的製劑的物質。此類醫藥學上可接受之載劑包括可更改調配物之形式、稠度、黏度、pH、張力、穩定性、容積滲透濃度、藥物動力學、蛋白質聚集或溶解度的藥劑且包括緩衝劑、濕潤劑、乳化劑、稀釋劑、囊封劑及皮膚穿透增強劑。載劑之某些非限制性實例包括鹽水、緩衝鹽水、右旋糖、精胺酸、蔗糖、水、甘油、乙醇、山梨糖醇、聚葡萄糖、羧甲基纖維素鈉及其組合。用於全身性投與之致敏淋巴細胞可以調配成用於經腸、非經腸或局部投與。實際上，所有三種類型的調配物可同時使用以達成活性成分的全身性投與。用於非經腸及經腸藥物傳遞之賦形劑以及調配物為此項技術中熟知。

適合於非經腸投與DLL3致敏淋巴細胞(例如，藉由注射或輸注)之調配物包括水性或非水性、等張、無熱原質、無菌液體(例如，溶液、懸浮液)，活性成分溶解於其中、懸浮於其中或以其他方式提供於其中(例如，呈脂質體或其他微粒形式)。此類液體可另外含有其他醫藥學上可接受之載劑，諸如抗氧化劑、緩衝劑、防腐劑、穩定劑、抑菌劑、懸浮劑、增稠劑及使得調配物與預期受者之血液(或其他相關體液)等張的溶質。賦形劑之實例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油及其類似物。適用於此類調配物中之醫藥學上可接受之等

張載劑之實例包括氯化鈉注射液、林格氏溶液(Ringer's Solution)或乳酸化林格氏注射液。

細胞組分之引入方法亦為此項技術中已知且包括諸如U.S.P.N. 4,844,893及4,690,915中所例示之彼等程序。DLL3致敏淋巴細胞(例如，T細胞或NK細胞)之使用量可以在活體外使用與活體內使用之間改變，目標細胞之量及類型亦如此。投與量亦將視患者之病狀而改變且應該由行醫者在考慮所有恰當因素之後確定。

DLL3致敏淋巴細胞之具體給藥方案(亦即，劑量、時間安排及重複方式)將視特定個體以及諸如藥物動力學(例如，半衰期、清除率等)之經驗考慮因素而定。舉例而言，可以向個體給予遞增劑量之如本文所述產生之致敏淋巴細胞。在所選實施例中，可分別基於憑經驗確定或所觀測到之副作用或毒性來逐漸增加或降低或減弱劑量。投藥頻率可由熟習此項技術者(諸如主治醫師)基於如下考慮因素確定：待治療之病狀及病狀的嚴重程度、待治療個體之年齡及一般健康狀態及其類似因素。可基於所選組合物及給藥方案之功效評估來調整治療過程中之投藥頻率。此類評估可基於特定疾病、病症或病狀之標記物來進行。在個體患癌症之實施例中，此等評估包括經由觸診或目視觀測直接量測腫瘤尺寸；藉由x射線或其他成像技術間接量測腫瘤大小；如藉由直接腫瘤生檢及顯微鏡下檢查腫瘤樣品所評估之改良情況；量測間接腫瘤標記物(例如用於SCLC之DLL3)或根據本文所述方法鑑別之抗原；增殖細胞或致瘤細胞之數目減少、此類贅生性細胞之減少得以維持；贅生性細胞之增殖減少；或轉移之形成延遲。

鑒於本發明，DLL3 CAR可以按特定時程投與。一般而言，向個體投與有效劑量之致敏淋巴細胞一或多次。更特定言之，向個體投與有效劑量之DLL3 CAR一月一次、多於一月一次或少於一月一次。在某些實施例中，可以多次投與有效劑量之DLL3致敏淋巴細胞，包括

持續至少一個月、至少六個月、至少一年、至少兩年時間或數年時間。在其他實施例中，各DLL3致敏淋巴細胞之投與可以間隔數天(2、3、4、5、6或7)、數週(1、2、3、4、5、6、7或8)或數月(1、2、3、4、5、6、7或8)或甚至一年或數年。

在某些較佳實施例中，涉及DLL3 CAR之治療過程將包含在數週或數月時間內投與多個劑量之所選致敏淋巴細胞。更特定言之，本發明之DLL3致敏淋巴細胞可以每天、每兩天、每四天、每一週、每十天、每兩週、每三週、每一個月、每六週、每兩個月、每十週或每三個月投與一次。就此而言，應瞭解，可基於患者反應及臨床實踐來更改劑量或可以調整間隔時間。

投與給哺乳動物(例如人類)之宿主細胞之典型量可以為例如在100萬至1000億個細胞之範圍內；然而，低於或高於此例示性範圍之量亦在本發明之範疇內。舉例而言，本發明宿主細胞之日劑量可以為約100萬至約500億個細胞(例如約500萬個細胞、約2500萬個細胞、約5億個細胞、約10億個細胞、約50億個細胞、約200億個細胞、約300億個細胞、約400億個細胞或由以上各值中之任何兩者限定之範圍)，較佳約1000萬至約1000億個細胞(例如約2000萬個細胞、約3000萬個細胞、約4000萬個細胞、約6000萬個細胞、約7000萬個細胞、約8000萬個細胞、約9000萬個細胞、約100億個細胞、約250億個細胞、約500億個細胞、約750億個細胞、約900億個細胞或由以上各值中之任何兩者限定之範圍)，更佳約1億個細胞至約500億個細胞(例如約1.2億個細胞、約2.5億個細胞、約3.5億個細胞、約4.5億個細胞、約6.5億個細胞、約8億個細胞、約9億個細胞、約30億個細胞、約300億個細胞、約450億個細胞或由以上各值中之任何兩者限定之範圍)。在較佳實施例中，以一或多個劑量向患者投與約5億、10億、15億、20億、25億、30億、35億、40億、45億、50億、55億、60億、65億、70億、

75億、80億、85億、90億、95億或100億個細胞。

可以藉由定期評估所治療患者來監控治療或預防功效。對於歷經數天或更長時間之重複投與，視病狀而定，重複治療直至出現疾病症狀之所需抑制為止。然而，其他給藥方案可能適用且屬於本發明之範疇。所要劑量可藉由單次快速投與組合物、藉由多次快速投與組合物或藉由連續輸注投與組合物來傳遞。

如上文所論述，包含表現DLL3 CAR之致敏宿主細胞之組合物可以使用標準投與技術投與給哺乳動物，該等標準投與技術包括靜脈內、腹膜內、皮下、經肺、經皮、肌肉內或鼻內投與。組合物較佳適合於非經腸投與。如本文所用，術語「非經腸」包括靜脈內、肌肉內、皮下、經直腸、經陰道及腹膜內投與。更佳地，組合物使用周邊全身傳遞法，藉由靜脈內、腹膜內或皮下注射投與給哺乳動物。

此外，表現DLL3 CAR核酸序列之宿主細胞或包含編碼CAR之核酸序列之載體可以與一或多種附加治療劑一起投與，該一或多種附加治療劑可以共投與給哺乳動物。「共投與」意謂一或多種附加治療劑與包含本發明宿主細胞或本發明載體之組合物的投與時間足夠接近，使得DLL3 CAR可以增強一或多種附加治療劑之作用，或反之亦然。就此而言，包含致敏淋巴細胞之組合物可以首先投與，且一或多種附加治療劑可以其次投與，或反之亦然。或者，包含DLL3致敏淋巴細胞之組合物及一或多種附加治療劑可以同時投與。

在所選較佳實施例中，DLL3致敏淋巴細胞將結合淋巴毒性療法投與以增加恆穩細胞因子(例如，IL-7、IL-15等)之可利用性，從而支持T細胞擴增。在此類方案中，淋巴毒性療法較佳將在投與致敏淋巴細胞之前進行。更特定言之，感信耗盡淋巴細胞之預備療法可以藉由減少內源性淋巴細胞，從而引起恆穩細胞因子之累積，該等恆穩細胞因子支持所投與致敏淋巴細胞之擴增及存留，從而增強授受性細胞療

法之功效。此外，此類預備治療可以引起Treg之數目及頻率暫時下降，從而減弱淋巴細胞遏制及對腸道損傷之誘發，淋巴細胞遏制及對腸道損傷之誘發會造成細菌副產物(例如，脂多醣)之全身性釋放，細菌副產物活化先天免疫系統。綜合而言，此類機制可以大致上增強免疫環境對所移植之DLL3致敏淋巴細胞之接受性，從而促進DLL3致敏淋巴細胞之擴增及存留。

VIII. 適應症

本發明較佳提供DLL3致敏淋巴細胞用於治療、維持及/或預防各種病症之用途，該等病症包括贅生性、發炎性、血管生成及免疫DLL3相關病症。較佳治療目標為贅生性病狀，包含實體腫瘤及血液科惡性疾病。在某些實施例中，本發明之DLL3 CAR療法將用於抑制、減少或消除表現DLL3之腫瘤或致瘤細胞。在所選態樣中，所揭示之組合物可以用於抑制腫瘤細胞增殖。較佳地，所治療之「個體」或「患者」為人類，然而如本文所用，該等術語明確地包含任何哺乳動物物種。

根據本發明治療之贅生性病狀可以為良性的或惡性的；實體腫瘤或其他血液瘤形成；且可以選自下組，該組包括(但不限於)：腎上腺腫瘤、AIDS相關癌症、肺泡軟組織肉瘤、星形細胞腫瘤、自主神經節腫瘤、膀胱癌(鱗狀細胞癌及移行細胞癌)、囊胚病症、骨癌(釉質瘤、動脈瘤骨骼囊腫、骨軟骨瘤、骨肉瘤)、腦及脊髓癌、轉移性腦瘤、乳癌(包括三陰性乳癌)、頸動脈體瘤、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、嫌色細胞腎細胞癌、透明細胞癌瘤、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚良性纖維組織細胞瘤、促結締組織增生小圓細胞腫瘤、室管膜瘤、上皮病症、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、骨外黏液樣軟骨肉瘤、骨纖維生成不良、骨纖維性結構不良、膽囊及膽管癌、胃癌、胃腸道癌、妊娠滋養細胞疾病、生殖細胞腫瘤、腺體病症、頭頸癌、下丘腦癌、

腸癌、胰島細胞瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma)、腎癌(腎母細胞瘤、乳頭狀腎細胞癌)、白血病、脂肪瘤/良性脂肪瘤樣腫瘤、脂肪肉瘤/惡性脂肪瘤樣腫瘤、肝癌(肝母細胞瘤、肝細胞癌)、淋巴瘤、肺癌(小細胞癌、腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌等)、巨噬細胞病、神經管胚細胞瘤、黑色素瘤、脊膜瘤、多發性內分泌瘤、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、神經母細胞瘤、神經內分泌腫瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀甲狀腺癌、副甲狀腺腫瘤、兒科癌症、周邊神經鞘腫瘤、嗜鉻細胞瘤、垂體腫瘤、前列腺癌、後葡萄膜黑色素瘤(posterious unveal melanoma)、罕見血液科病症、腎轉移性癌症、橫紋肌樣腫瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮膚癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌、基質病症、滑膜肉瘤、睪丸癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲狀腺轉移性癌症及子宮癌(子宮頸癌、子宮內膜癌及平滑肌瘤)。

在某些實施例中，本發明之化合物及組合物將用作前線療法且投與給先前未針對癌性病狀加以治療的個體。在其他實施例中，本發明之化合物及組合物將用於治療先前已經(用本發明之組合物或用其他抗癌劑)治療且已復發或經確定為先前治療難治癒的個體。在所選實施例中，本發明之化合物及組合物可用於治療患有復發性腫瘤之個體。

在所選態樣中，增生性病變將包含實體腫瘤，包括(但不限於)腎上腺腫瘤、肝臟腫瘤、腎臟腫瘤、膀胱腫瘤、乳房腫瘤、胃腫瘤、卵巢腫瘤、子宮頸腫瘤、子宮腫瘤、食道腫瘤、結腸直腸腫瘤、前列腺腫瘤、胰臟腫瘤、肺(小細胞及非小細胞)腫瘤、甲狀腺腫瘤、癌瘤、肉瘤、神經膠母細胞瘤及各種頭頸部腫瘤。

在其他較佳實施例中，化合物或組合物將投與給罹患黑色素瘤之個體。更一般而言，本文所揭示之組合物及方法可用於診斷、監測、治療或預防黑色素瘤。如本文所用，術語「黑色素瘤」包括所有

類型之黑色素瘤，包括(但不限於)原發性黑色素瘤、惡性黑色素瘤、皮膚黑色素瘤、真皮外黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、息肉樣黑色素瘤、黑色素癌、黑色素上皮瘤、黑色素肉瘤、原位黑色素瘤、結節性惡性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、雀斑黑色素瘤、雀斑惡性黑色素瘤、黏膜雀斑黑色素瘤、黏膜黑色素瘤、肢端雀斑黑色素瘤、軟組織黑色素瘤、眼黑色素瘤、侵襲性黑色素瘤、家族性非典型痣及黑色素瘤(familial atypical mole and melanoma; FAM-M)症候群、促結締組織增生惡性黑色素瘤或葡萄膜黑色素瘤。

在所選態樣中，所揭示之DLL3 CAR療法在治療肺癌方面尤其有效，肺癌包括以下亞型：小細胞肺癌、非小細胞肺癌(例如鱗狀細胞非小細胞肺癌或鱗狀細胞小細胞肺癌)及大細胞神經內分泌癌(LCNEC)。在所選實施例中，DLL3敏感淋巴細胞可以投與給展現侷限期疾病或蔓延期疾病之患者。在其他較佳實施例中，所揭示之結合抗體將投與給難治性患者(亦即，疾病在初始療程期間或在完成初始療程之後不久復發的患者)；敏感患者(亦即，在初步治療之後超過2至3個月復發的患者)；或對基於鉑之藥劑(例如卡鉑、順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin))及/或紫杉烷(taxane)(例如多西他賽(docetaxel)、太平洋紫杉醇、拉洛他賽(larotaxel)或卡巴他賽(cabazitaxel))展現抗藥性的患者。

在另一尤佳實施例中，所揭示之DLL3 CAR療法可有效治療卵巢癌，包括卵巢漿液性癌及卵巢-乳頭狀漿液性癌。

所揭示之組合物可以進一步用於預防、治療或診斷具有神經內分泌特徵或表型之腫瘤，包括神經內分泌腫瘤。真正的或典型的神經內分泌腫瘤(NET)源於分散的內分泌系統，相對較罕見，且發生率為每100,000個人中2-5人，但侵襲性較高。神經內分泌腫瘤出現在腎臟、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、子宮頸及子宮內膜)、胃腸道

(結腸、胃)、甲狀腺(髓質甲狀腺癌)及肺(小細胞肺癌及大細胞神經內分泌癌)中。此等腫瘤會分泌若干激素，該等激素包括血清素及/或染色顆粒素A，其會造成稱為類癌瘤症候群之使人衰弱的症狀。此類腫瘤可以用陽性免疫組織化學標記物或已知展現升高的表現之基因(諸如ASCL1)表示，該等陽性免疫組織化學標記物諸如神經元特異性烯醇酶(NSE，亦稱為 γ 烯醇酶，基因符號=ENO2)、CD56 (或NCAM1)、染色顆粒素A (CHGA)及突觸素(SYP)。令人遺憾的是，傳統的化學療法尚不可以特別有效地治療NET且肝轉移為常見結果。

雖然所揭示之組合物可以有利地用於治療神經內分泌腫瘤，但其亦可用於治療、預防或診斷在基因型或表型上模擬、類似或展現典型神經內分泌腫瘤之共同特點的假性神經內分泌腫瘤(pNET)。假性神經內分泌腫瘤或具有神經內分泌特徵之腫瘤為源自彌漫性神經內分泌系統之細胞或源自神經內分泌分化級聯已在致癌過程期間發生異常地再活化的細胞的腫瘤。此類pNET通常與按傳統定義之神經內分泌腫瘤共享某些表型或生物化學特徵，包括產生生物學上活性胺、神經傳遞素及肽激素之子類的能力。在組織學上，此類腫瘤(NET及pNET)共享常見外觀，該外觀常常顯示密集連接之小細胞，該等小細胞具有極少的細胞病理學溫和的細胞質及圓形-卵形斑點狀細胞核。出於本發明之目的，可以用於界定神經內分泌腫瘤及假神經內分泌腫瘤之共同表現之組織學標記物或遺傳標記物包括(但不限於)染色顆粒素A、CD56、突觸素、PGP9.5、ASCL1及神經元特異性烯醇酶(NSE)。

因此，本發明之致敏淋巴細胞可以有利地用於治療假性神經內分泌腫瘤及典型神經內分泌腫瘤。就此而言，ADC可以如本文所述用於治療在腎臟、泌尿生殖道(膀胱、前列腺、卵巢、子宮頸及子宮內膜)、胃腸道(結腸、胃)、甲狀腺(髓質甲狀腺癌)及肺(小細胞肺癌及大細胞神經內分泌癌)中產生之神經內分泌腫瘤(NET及pNET)。此

外，本發明組合物可用於治療表現一或多種選自由NSE、CD56、突觸素、染色顆粒素A、ASCL1及PGP9.5 (UCHL1)組成之群的標記物的腫瘤。亦即，本發明可以用於治療罹患腫瘤NSE⁺或CD56⁺或PGP9.5⁺或ASCL1⁺或SYP⁺或CHGA⁺或其某一組合之個體。

在另一較佳實施例中，本發明之DLL3 CAR療法可在維持療法中使用以降低或消除疾病初始呈現之後的腫瘤復發機率。較佳地，病症已經治療且初始腫瘤塊已消除、減小或以其他方式改善，因此患者無症狀或處於緩解狀態。此時，可以向個體投與醫藥學上有效量之所揭示之DLL3 CAR療法一或多次，儘管使用標準診斷程序幾乎不存在或不存在疾病適應症。在一些實施例中，將在一段時間內按規律的時程投與調節劑，諸如每週、每兩週、每月、每六週、每兩個月、每三個月、每六個月或每年。鑒於本文中之教示，熟習此項技術者可以容易地確定用於降低疾病復發可能性之有利劑量及給藥方案。此外，此類治療可以視患者反應及臨床與診斷參數而定，繼續數週、數月、數年之時間或甚至無限期。

在另一較佳實施例中，本發明之DLL3 CAR療法可以預防性地或作為輔助療法用於預防在去腫塊程序後腫瘤轉移或降低其可能性。如本發明中所用，「去腫塊程序(debulking procedure)」廣泛地定義且應意謂消除、減少、治療或改善腫瘤或腫瘤增殖的任何程序、技術或方法。例示性去腫塊程序包括(但不限於)外科手術、放射線療法(亦即放射束)、化學療法、免疫療法或消融。在恰當時間，熟習此項技術者鑒於本發明容易確定，可以如藉由臨床、診斷或放射診斷程序所建議般投與所揭示之DLL3 CAR療法來減少腫瘤轉移。DLL3致敏淋巴細胞可以按使用標準技術確定之醫藥學上有效劑量投與一或多次。較佳地，給藥方案將伴隨著允許對其進行修改之恰當診斷或監測技術。

本發明之其他實施例包含向無症狀但具有患增生性病變風險的

個體投與所揭示之DLL3 CAR療法。亦即，本發明之DLL3 CAR療法可以在真正的預防意義上使用且給予已經檢查或測試且具有一或多個指定風險因素(例如基因組適應症、家族史、活體內或活體外測試結果等)、但尚未出現贅瘤的患者。在此類情況下，熟習此項技術者將能夠經由經驗觀察或經由公認的臨床實踐確定有效給藥方案。

IX. 組合療法

如先前所論述，應瞭解，本文所述之DLL3 CAR療法可以與其他臨床腫瘤學療法組合使用。一般而言，本發明療法可以與治療部分或藥物一起使用，該治療部分或藥物諸如抗癌劑，包括(但不限於)細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、抗血管生成劑、去腫塊劑、化學治療劑、放射性治療劑、靶向抗癌劑、生物反應調節劑、癌症疫苗、細胞因子、激素療法、抗轉移性藥劑及免疫治療劑。

組合療法可適用於預防或治療癌症及預防癌症轉移或復發。如本文所用，「組合療法」意謂投與包含至少一種DLL3 CAR療法及至少一種治療部分(例如抗癌劑)之組合，其中該組合在治療癌症時較佳具有治療協同作用或相對於以下而言改良可量測的治療作用：(i)單獨使用的DLL3 CAR療法；或(ii)單獨使用的治療部分；或(iii)治療部分與另一治療部分組合使用而未添加DLL3 CAR療法。如本文所用，術語「治療協同作用」或「協同作用」意謂DLL3 CAR療法與一或多種治療部分組合的治療作用大於DLL3 CAR療法與一或多種治療部分組合之累加效應。

藉由與對照或基線量測結果進行比較來定量所揭示之組合的所要結果。如本文所用，諸如「改良」、「增加」或「減少」之相對術語表示相對於對照而言的值，該對照諸如同一個體在本文所述之療法起始之前的量測結果，或在不存在本文所述之DLL3 CAR療法，但存在諸如標準照護療法之其他治療部分的情況下，某一對照個體(或多個

對照個體)之量測結果。代表性對照個體為所罹患癌症形式與所治療個體相同、年齡與所治療個體大致相同的個體(以確保所治療個體與對照個體之疾病階段類似)。

響應於療法之變化或改良通常具有統計顯著性。如本文所用，術語「顯著性」或「顯著」係指兩個或兩個以上實體之間存在非隨機關聯之概率的統計學分析。為確定關係是否「顯著」或具有「顯著性」，可計算「p值」。低於使用者定義之截止點的p值視為顯著。小於或等於0.1、小於0.05、小於0.01、小於0.005或小於0.001之p值可視為顯著。

協同治療作用可為比由單一治療部分或DLL3 CAR療法所引起之治療作用或由指定組合之DLL3 CAR療法或單一治療部分(多種治療部分)所引起之治療作用的總和大至少約兩倍，或大至少約五倍，或大至少約十倍，或大至少約二十倍，或大至少約五十倍，或大至少約一百倍的作用。亦可以治療作用相比於由單一治療部分或DLL3 CAR療法所引起之治療作用或由指定組合之DLL3 CAR療法或單一治療部分(多種治療部分)所引起之治療作用之總和增加至少10%、或至少20%、或至少30%、或至少40%、或至少50%、或至少60%、或至少70%、或至少80%、或至少90%、或至少100%或100%以上的形式觀察到協同治療作用。協同作用亦為當治療劑組合使用時允許治療劑之劑量降低的作用。

在實踐組合療法時，DLL3 CAR療法及治療部分可以使用相同的或不同的投與途徑，以單一組合物形式或以兩種或兩種以上不同組合物形式同時向個體投與。或者，用DLL3 CAR療法治療可先於或後於治療部分治療，例如相隔數分鐘至數週範圍內之時間間隔。在一個實施例中，CAR治療部分及抗體或ADC彼此相隔約5分鐘至約兩週投與。在其他實施例中，抗體與治療部分之投與之間可以間隔數天(2、

3、4、5、6或7)、數週(1、2、3、4、5、6、7或8)或數月(1、2、3、4、5、6、7或8)。

組合療法可依各種時程(諸如每天一次、兩次或三次、每兩天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每個月一次、每兩個月一次、每三個月一次、每六個月一次)投與或可連續投與，直至病狀得到治療、緩解或治癒。抗體及治療部分可以隔日或隔週投與；或可以給予一系列DLL3 CAR療法，繼之以一或多種含附加治療部分之療法。在一個實施例中，DLL3 CAR以短治療週期與一或多種治療部分組合投與。在其他實施例中，組合療法以長治療週期投與。組合療法可經由任何途徑投與。

在所選實施例中，本發明之化合物及組合物可結合檢查點抑制劑(諸如PD-1抑制劑或PDL-1抑制劑)使用。PD-1連同其配體PD-L1一起為抗腫瘤T淋巴細胞反應之負調節劑。在一個實施例中，組合療法可以包含連同抗-PD-1抗體(例如派立珠單抗(pembrolizumab)、尼沃單抗(nivolumab)、皮立珠單抗(pidilizumab))及視情況存在之一或多種其他治療部分一起投與DLL3致敏淋巴細胞。在另一實施例中，組合療法可以包含連同抗-PD-L1抗體(例如艾維路單抗(avelumab)、阿特唑單抗(atezolizumab)、杜瓦爾單抗(durvalumab))及視情況存在之一或多種其他治療部分一起投與DLL3致敏淋巴細胞。在另一實施例中，組合療法可以包含連同投與給患者之抗PD-1抗體或抗PD-L1一起投與DLL3致敏淋巴細胞，該等患者在用檢查點抑制劑及/或靶向BRAF組合療法(例如，伊匹單抗(ipilimumab)及維羅非尼(vemurafenib)或達拉非尼(dabrafenib))治療之後繼續有所進展。

在一些實施例中，致敏淋巴細胞可以與各種一線癌症療法組合使用。在一個實施例中，組合療法包含使用本發明之組合物及細胞毒性劑(諸如異環磷醯胺(ifosfamide)、絲裂黴素C (mytomicin C)、長春

地辛(vindesine)、長春鹼、依託泊苷(etoposide)、伊立替康(irinotecan)、吉西他濱(gemcitabine)、紫杉烷、長春瑞濱(vinorelbine)、甲胺喋呤及培美曲塞(pemetrexed))及視情況存在之一或多種其他治療部分。

在另一實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及基於鉑之藥物(例如卡鉑或順鉑)及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如長春瑞濱；吉西他濱；紫杉烷，諸如多西他賽或太平洋紫杉醇；伊立替康；或培美曲塞)。

在一個實施例中，舉例而言，在治療BR-ERPR、BR-ER或BR-PR癌症時，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及一或多種描述為「激素療法」之治療部分。如本文所用，「激素療法」係指例如他莫昔芬；促性腺素或促黃體釋放激素(GnRH或LHRH)；依維莫司(everolimus)及依西美坦(exemestane)；托瑞米芬(toremifene)；或芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦或氟維司群(fulvestrant))。

在另一實施例中，舉例而言，在治療BR-HER2時，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及曲妥珠單抗(trastuzumab)或阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如帕妥珠單抗(pertuzumab)及/或多西他賽)。

在一些實施例中，舉例而言，在治療轉移性乳癌時，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及紫杉烷(例如多西他賽或太平洋紫杉醇)及視情況存在之附加治療部分，例如蒽環黴素(anthracycline) (例如小紅莓或表柔比星(epirubicin))及/或艾瑞布林(eribulin)。

在另一實施例中，舉例而言，在治療轉移性或復發性乳癌或BRCA突變型乳癌時，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及甲地孕酮(megestrol)及視情況存在之附加治療部分。

在其他實施例中，舉例而言，在治療BR-TNBC時，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制劑(例如BMN-673、奧拉帕尼(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)及維利帕尼(veliparib))及視情況存在之附加治療部分。

在另一實施例中，舉例而言，在治療乳癌時，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及環磷醯胺及視情況存在之附加治療部分(例如小紅莓、紫杉烷、表柔比星、5-FU及/或甲胺喋呤)。

在另一實施例中，用於治療EGFR陽性NSCLC之組合療法包含使用DLL3 CAR療法及阿法替尼(afatinib)及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如埃羅替尼(erlotinib)及/或貝伐單抗(bevacizumab))。

在另一實施例中，用於治療EGFR陽性NSCLC之組合療法包含使用DLL3 CAR療法及埃羅替尼及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如貝伐單抗)。

在另一實施例中，用於治療ALK陽性NSCLC之組合療法包含使用DLL3 CAR療法及色瑞替尼(ceritinib)及視情況存在之一或多種其他治療部分。

在另一實施例中，用於治療ALK陽性NSCLC之組合療法包含使用DLL3 CAR療法及克卓替尼(crizotinib)及視情況存在之一或多種其他治療部分。

在另一實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及貝伐單抗及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如紫杉烷，諸如多西他賽或太平洋紫杉醇；及/或鉑類似物)。

在另一實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及貝伐單抗及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如吉西他濱及/或鉑類似物)。

在一個實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及基於鉑之

藥物(例如卡鉑或順鉑)類似物及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如紫杉烷，諸如多西他賽及太平洋紫杉醇)。

在一個實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及基於鉑之藥物(例如卡鉑或順鉑)類似物及視情況存在之一或多種其他治療部分(例如紫杉烷，諸如多西他賽及太平洋紫杉醇；及/或吉西他濱及/或小紅莓)。

在一個特定實施例中，用於治療抗鉑腫瘤之組合療法包含使用DLL3 CAR療法及小紅莓及/或依託泊苷及/或吉西他濱及/或長春瑞濱及/或異環磷醯胺及/或甲醯四氫葉酸(leucovorin)調節之5-氟尿嘧啶及/或貝伐單抗及/或他莫昔芬；及視情況一或多種其他治療部分。

在另一實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及PARP抑制劑及視情況一或多種其他治療部分。

在另一實施例中，組合療法包含使用DLL3 CAR療法及貝伐單抗及視情況環磷醯胺。

組合療法可以包含DLL3 CAR療法及對於包含突變或異常表現之基因或蛋白質(例如BRCA1)的腫瘤有效的化學治療部分。

更一般而言，本發明之DLL3 CAR療法可以與多種抗癌劑組合使用。如本文所用，術語「抗癌劑」或「化學治療劑」為「治療部分」之一個子類，其又為描述為「醫藥活性部分」之藥劑之子類。更特定言之，「抗癌劑」意謂可用於治療細胞增殖性病徵(諸如癌症)的任何藥劑，且包括(但不限於)細胞毒性劑、細胞生長抑制劑、抗血管生成劑、去腫塊劑(debulking agents)、化學治療劑、放射線療法及放射治療劑、靶向抗癌劑、生物學反應調節劑、治療抗體、癌症疫苗、細胞因子、激素療法、抗轉移劑及免疫治療劑。應瞭解，在如上文論述之所選實施例中，此類抗癌劑可以包含抗體藥物結合物且可以在投與之前與抗體結合。

術語「細胞毒性劑」(亦可為抗癌劑)意謂對細胞具有毒性且降低或抑制細胞功能及/或引起細胞毀壞的物質。通常，該物質為來源於活有機體的天然存在分子(或合成製備的天然產物)。細胞毒性劑之實例包括(但不限於)以下之小分子毒素或酶活性毒素：細菌(例如白喉毒素(Diphtheria toxin)、假單胞菌(*Pseudomonas*)內毒素及外毒素、葡萄球菌腸毒素A (*Staphylococcal enterotoxin A*))、真菌(例如 α -帚麴菌素(α -sarcin)、侷限麴菌素(restrictocin))、植物(例如相思子毒素(abrin)、蓖麻毒素(ricin)、莫迪素(modeccin)、槲寄生素(viscumin)、商陸(pokeweed)抗病毒蛋白、皂草素(saporin)、白樹素(gelonin)、苦瓜蛋白(momoridin)、天花粉蛋白(trichosanthin)、大麥毒素、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、康乃馨(dianthin)蛋白、美洲商陸(*Phytolacca americana*)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(crotonin)、肥皂草(*saponaria officinalis*)抑制劑、絲林黴素(mitegellin)、侷限麴菌素、酚黴素(phenomycin)、新黴素(neomycin)及單端孢黴烯族毒素(tricothecenes))或動物(例如細胞毒性核糖核酸酶，諸如細胞外胰臟核糖核酸酶；去氧核糖核酸酶I，包括其片段及/或變異體)。

抗癌劑可包括抑制或設計成抑制癌細胞或可能癌變或產生致瘤後代之細胞(例如致瘤細胞)的任何化學藥劑。此類化學藥劑往往針對細胞生長或分裂所需的細胞內過程，且因此特別有效地針對通常快速生長及分裂的癌細胞。舉例而言，長春新鹼使微管解聚合且因此抑制細胞進入有絲分裂。此類藥劑往往以組合方式投與且往往以組合方式投與最有效，例如調配物CHOP。

可以與本發明之DLL3 CAR療法組合使用之抗癌劑的實例包括(但不限於)烷基化劑、磺酸烷基酯、阿那曲唑(anastrozole)、瓢菌素(amanitin)、氮丙啶(aziridine)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺、多聚乙醯

(acetogenin)、喜樹鹼(camptothecin)、BEZ-235、硼替佐米(bortezomib)、苔蘚抑素(bryostatin)、卡利斯他汀(callystatin)、CC-1065、色瑞替尼、克卓替尼、念珠藻環肽(cryptophycin)、海兔毒素(dolastatin)、倍癌黴素(duocarmycin)、艾榴素(eleutherobin)、埃羅替尼、水鬼蕉鹼(pancratistatin)、匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)、海綿抑素(spongistatin)、氮芥(nitrogen mustard)、抗生素、烯二炔達內黴素(enediyne dynemicin)、雙膦酸鹽(bisphosphonate)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、色素蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安麩黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素(cactinomycin)、康弗醯胺(canfosfamide)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓、表柔比星、依索比星(esorubicin)、依西美坦、氟尿嘧啶、氟維司群、吉非替尼(gefitinib)、艾達黴素(idarubicin)、拉帕替尼(lapatinib)、來曲唑、洛那法尼(lonafarnib)、麻西羅黴素(marcellomycin)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、絲裂黴素(mitomycin)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、帕佐泮尼(pazopanib)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、雷帕黴素(rapamycin)、羅多比星(rodorubicin)、索拉非尼(sorafenib)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、他莫昔芬、檸檬酸他莫昔芬、替莫唑胺(temozolomide)、替泊啶(tepodina)、替吡法尼(tipifarnib)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、凡德他尼(vandetanib)、伏羅唑

(vorozole)、XL-147、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)、抗代謝物、葉酸類似物、嘌呤類似物、雄激素、抗腎上腺素、葉酸補充劑(諸如亞葉酸)、乙醯葡醛酯、醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)、胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)、恩尿嘧啶(eniluracil)、安吡啶(amsacrine)、倍思塔布(bestrabucil)、比生群(bisantrene)、艾達曲克(edatraxate)、得弗伐胺(defofamine)、秋水仙胺(demecolcine)、地吡醯(diaziquone)、艾弗鳥胺酸(elfornithine)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、艾普塞隆(epothilone)、依託格魯(etoglucid)、硝酸鎂、羥基脲、香菇多糖(lentinan)、羅尼達寧(lonidainine)、類美登素(maytansinoid)、丙脒脲(mitoguazone)、米托蒽醯(mitoxantrone)、莫哌達醇(mopidanmol)、硝拉維林(nitraerine)、噴司他汀(pentostatin)、凡那明(phenamet)、吡柔比星(pirarubicin)、洛索蒽醯(losoxantrone)、鬼臼酸(podophyllinic acid)、2-乙基醯肼、丙卡巴肼(procarbazine)、多醣複合物、雷佐生(razoxane)、根瘤菌素(rhizoxin)、SF-1126、西佐喃(sizofiran)、鍺螺胺(spirogermanium)、細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)、三亞胺醯(triaziquone)、2,2',2''-三氯三乙胺、新月毒素(trichothecene) (T-2毒素、黏液黴素A (verracurin A)、桿孢菌素A (roridin A)及蛇形菌毒素(anguidine))、烏拉坦(urethan)、長春地辛、達卡巴嗪(dacarbazine)、甘露莫司汀(mannomustine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、哌泊溴烷(pipobroman)、甲托辛(gacytosine)、阿拉伯糖苷(arabinoside)、環磷醯胺、噻替派(thiotepa)、類紫杉醇(taxoids)、苯丁酸氮芥(chloranbucil)、吉西他濱、6-硫鳥嘌呤、巯基嘌呤、甲胺喋呤、鉑類似物、長春鹼、鉑、依託泊苷、異環磷醯胺、米托蒽醯(mitoxantrone)、長春新鹼、長春瑞濱、諾凡特龍(novantrone)、替尼泊苷(teniposide)、依達曲沙(edatrexate)、道諾黴素、胺基喋呤

(aminopterin)、希羅達(xeloda)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、伊立替康(irinotecan)、拓撲異構酶抑制劑RFS 2000、二氟甲基鳥胺酸、類視黃素、卡培他濱(capecitabine)、康柏斯達汀(combretastatin)、甲醯四氫葉酸、奧沙利鉑(oxaliplatin)、XL518；PKC- α 、Raf、H-Ras、EGFR及VEGF-A之減少細胞增殖之抑制劑；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、酸或衍生物。此定義中亦包括用來調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體抗體；抑制芳香酶(芳香酶調節腎上腺產生雌激素)之芳香酶抑制劑，及抗雄激素；以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧雜環戊烷核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸、核糖核酸酶，諸如VEGF表現抑制劑及HER2表現抑制劑；疫苗，PROLEUKIN[®] rIL-2；LURTOTECAN[®]拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX[®] rmRH；長春瑞濱及埃斯培拉黴素；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、酸或衍生物。

尤佳抗癌劑包含商業上或臨床上可獲得的化合物，諸如埃羅替尼(TARCEVA[®]，Genentech/OSI Pharm.)、多西他賽(TAXOTERE[®]，Sanofi-Aventis)、5-FU (氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶，CAS號51-21-8)、吉西他濱(GEMZAR[®]，Lilly)、PD-0325901 (CAS號391210-10-9，Pfizer)、順鉑(順二胺二氯鉑(II)，CAS號15663-27-1)、卡鉑(CAS號41575-94-4)、太平洋紫杉醇(TAXOL[®]，Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN[®]，Genentech)、替莫唑胺(4-甲基-5-側氧基-2,3,4,6,8-五氮雜雙環[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲醯胺，CAS號85622-93-1，TEMODAR[®]、TEMODAL[®]，Schering Plough)、他莫昔芬((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺，NOLVADEX[®]、ISTUBAL[®]、VALODEX[®])及小紅莓(ADRIAMYCIN[®])。其他商業上或臨床上可獲得的抗癌劑包含奧沙利鉑(ELOXATIN[®]，Sanofi)、硼替佐米(VELCADE[®]，Millennium

Pharm.)、舒癌特(sutent) (SUNITINIB®，SU11248, Pfizer)、來曲唑(FEMARA®，Novartis)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)(GLEEVEC®，Novartis)、XL-518 (Mek 抑制劑，Exelixis, WO 2007/044515)、ARRY-886 (Mek抑制劑，AZD6244，Array BioPharma, Astra Zeneca)、SF-1126 (PI3K抑制劑，Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K抑制劑，Novartis)、XL-147 (PI3K抑制劑，Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟維司群(FASLODEX®，AstraZeneca)、甲醯四氫葉酸(亞葉酸)、雷帕黴素(西羅莫司(sirolimus)，RAPAMUNE®, Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB®，GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(SARASAR™，SCH 66336, Schering Plough)、索拉非尼(NEXAVAR®，BAY43-9006, Bayer Labs)、吉非替尼(IRESSA®，AstraZeneca)、伊立替康(CAMPTOSAR®，CPT-11, Pfizer)、替吡法尼(ZARNESTRA™，Johnson & Johnson)、ABRAXANE™ (不含克列莫佛(Cremophor))、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Il)、凡德他尼(rINN，ZD6474，ZACTIMA®, AstraZeneca)、苯丁酸氮芥、AG1478、AG1571 (SU 5271；Sugen)、替西羅莫司(TORISEL®，Wyeth)、帕佐泮尼(GlaxoSmithKline)、康弗醯胺(TELCYTA®，Telik)、噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN®、NEOSAR®)、長春瑞濱(NAVELBINE®)、卡培他濱(XELODA®，Roche)、他莫昔芬(包括NOLVADEX®；檸檬酸他莫昔芬)、FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬)、MEGASE® (乙酸甲地孕酮)、AROMASIN® (依西美坦；Pfizer)、福美斯坦(formestanie)、法屈唑(fadrozole)、RIVISOR® (伏羅唑)、FEMARA® (來曲唑；Novartis)及ARIMIDEX® (阿那曲唑；AstraZeneca)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」或「鹽」意謂分子或大分子之有

機鹽或無機鹽。酸加成鹽可經由胺基形成。例示性鹽包括(但不限於)硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一個分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為使母化合物上之電荷穩定之任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽的結構中可具有超過一個帶電原子。在多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分的情況下，該鹽可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

「醫藥學上可接受之溶劑合物」或「溶劑合物」係指一或多個溶劑分子與分子或大分子之締合物。形成醫藥學上可接受之溶劑合物之溶劑的實例包括(但不限於)水、異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸及乙醇胺。

在其他實施例中，本發明之DLL3 CAR療法可以與當前臨床試驗中或可在市面上購得之多種抗體(或免疫治療劑)中之任一者組合使用。所揭示之抗體可以與選自由以下組成之群的抗體組合使用：阿巴伏單抗(abagovomab)、阿德木單抗(adecatumumab)、阿托珠單抗(afutuzumab)、阿侖單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、阿特唑單抗、艾維路單抗、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐單抗、比伐珠單抗

(bivatuzumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、西他土珠(citatumuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、昔瓦土單抗(clivatuzumab)、康納木單抗(conatumumab)、達土木單抗(daratumumab)、德珠單抗(droxitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、地莫單抗(detumomab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、杜瓦爾單抗、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、伐吐珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、浮土西單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴土木單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗(ibratumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、瑪帕單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、納納土單抗(narnatumab)、那莫單抗(naptumomab)、萊西單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、尼沃單抗(nivolumab)、諾伐木單抗(nofetumomabn)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、奧卡拉珠單抗

(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧拉帕尼(olaparib)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕特里士單抗(patritumab)、派立珠單抗、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、皮立珠單抗、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、雷莫蘆單抗(ramucirumab)、里樂木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗、羅妥木單抗(robatumumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、司美替尼(selumetinib)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、索利托單抗(solitomab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗、土庫珠單抗(tucotuzumab)、尤必昔單抗(ublrituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紮魯姆單抗(zalutumumab)、CC49、3F8、MDX-1105及其組合。

其他尤佳實施例包含使用所揭示之含有經批准用於癌症療法之抗體的組合物，該等抗體包括(但不限於)利妥昔單抗、吉妥珠單抗奧唑甘辛(ozogamycin)、阿倫單抗、替伊莫單抗替西坦(tiuxetan)、托西莫單抗、貝伐單抗、西妥昔單抗、帕替塗單抗(patitumumab)、奧伐木單抗、伊匹單抗及貝倫妥單抗維多汀(vedotin)。熟習此項技術者將能夠容易鑑別與本文中之教示相容的其他抗癌劑。

本發明亦提供DLL3 CAR療法與放射線療法(亦即用於局部誘導腫瘤細胞內發生DNA損傷的任何機制，諸如 γ 照射、X射線、UV照射、微波、電子發射及其類似機制)之組合。亦涵蓋使用放射性同位

素至腫瘤細胞之定向傳遞的組合療法，且所揭示之DLL3 CAR療法可以結合靶向抗癌劑或其他靶向手段使用。通常，在約1至約2週時間內以脈衝方式投與放射線療法。放射線療法可向患有頭頸癌之個體投與約6至7週。視情況，放射線療法可以單一劑量投與或以多個劑量依序投與。

X. 診斷

本發明提供用於偵測、診斷或監測任何淋巴細胞轉導之功效或任何DLL3致敏淋巴細胞對包括致瘤細胞在內之腫瘤細胞的作用的活體外及活體內方法。此類方法包括針對癌症之治療或監測進程鑑別患有癌症(例如DLL3陽性腫瘤)之個體，包含在用DLL3致敏淋巴細胞治療之前、期間或之後，用如本文所述之抗體詢問患者或自患者獲得之樣品(活體內或活體外)，且偵測存在或不存在抗體與樣品中之結合的或游離的目標分子之結合或偵測此結合之程度。在一些實施例中，DLL3抗體將包含如本文所述之可偵測標籤或報導分子。在其他實施例(例如原位雜交或ISH)中，將在偵測、診斷或監測增生性病變時使用與基因組DLL3決定子反應的核酸探針。

更一般而言，DLL3決定子之存在及/或含量可以使用蛋白質或核酸分析技術中之一般技術者可獲得之多種技術中之任一者量測，例如直接物理量測(例如質譜法)、結合分析(例如免疫分析、凝集分析及免疫層析分析)、聚合酶鏈反應(PCR、RT-PCR、RT-qPCR)技術、分支鏈寡核苷酸技術、北方墨點技術、寡核苷酸雜交技術及原位雜交技術。該方法亦可包含量測由化學反應產生之信號，例如吸光度改變；螢光改變；產生化學發光或電化學發光；反射率、折射率或光散射改變；可偵測標籤累積或自表面釋放；氧化或還原或氧化還原核素；電流或電勢；磁場改變等。適合的偵測技術可藉由量測經標記之結合試劑的參與情況來偵測結合事件，此係經由標籤之光致發光(例如經由量測

螢光、時差式螢光、消散波螢光、上轉換磷光體、多光子螢光等)、化學發光、電化學發光、光散射、吸光度、放射性、磁場、酶活性(例如經由導致吸光度或螢光改變或導致發射化學發光之酶反應來量測酶活性)來量測標籤。或者,可以使用不需要使用標籤之偵測技術,例如基於量測分析物之質量(例如表面聲波量測)、折射率(例如表面電漿子共振量測)或固有發光的技術。

在一些實施例中,偵測劑與樣品中之特定細胞或細胞組分的結合表示樣品可能含有致瘤細胞,從而表示患有癌症的個體可以用如本文所述之組合物有效地治療。

在某些較佳實施例中,分析可以包含免疫組織化學(IHC)分析或其變化形式(例如螢光、顯色、標準ABC、標準LSAB等)、免疫細胞化學或其變化形式(例如直接、間接、螢光、顯色等)或原位雜交(ISH)或其變化形式(例如顯色原位雜交(CISH)或螢光原位雜交(DNA-FISH或RNA-FISH))。

就此而言,本發明之某些態樣包含使用經標記之DLL3用於免疫組織化學(IHC)。更特定言之,DLL3 IHC可以用作診斷工具,幫助診斷各種增生性病變及監測對治療(包括DLL3抗體療法)的潛在反應。如本文中所論述及下文實例中所示,可對已以化學方式固定(包括(但不限於):甲醛、戊二醛、四氧化銻、重鉻酸鉀、乙酸、醇、鋅鹽、氯化汞、四氧化鉻及苦味酸)且包埋(包括(但不限於):甲基丙烯酸乙二醇酯、石蠟及樹脂)或經由冷凍保藏之組織進行相容性診斷分析。此類分析可用於指導治療決策及確定給藥方案及時序。

本發明之其他特別相容態樣涉及使用原位雜交來偵測或監測DLL3決定子。原位雜交技術或ISH已為熟習此項技術者所熟知。簡言之,固定細胞且將含有特定核苷酸序列的可偵測探針添加至所固定之細胞中。若細胞含有互補核苷酸序列,則可偵測的探針將與其雜交。

使用本文所闡述之序列資訊，可設計出用於鑑別表現基因型DLL3決定子之細胞的探針。探針較佳與對應於此類決定子的核苷酸序列雜交。雜交條件可以常規方式最佳化以藉由非完全互補雜交來最小化背景信號，然而較佳地，探針較佳與所選DLL3決定子完全互補。在所選實施例中，探針經連接至探針的螢光染料標記，該螢光染料容易藉由標準螢光方法偵測。

相容性活體內治療診斷或診斷分析可以包含此項技術中公認的成像或監測技術，諸如磁共振成像、電腦化斷層攝影術(例如CAT掃描)、正電子斷層攝影術(例如PET掃描)、放射攝影術、超音波等，如熟習此項技術者所知。

在一尤佳實施例中，本文所揭示之抗體可以用於在用DLL3致敏淋巴細胞治療之前及之後偵測及定量患者樣品(例如血漿或血液)中之特定決定子(例如DLL3)的含量，此等含量又可用於偵測、診斷或監測增生性病徵。在相關實施例中，本文所揭示之抗體可以與所揭示之藉由DLL3致敏淋巴細胞達成之療法組合用於活體內或活體外偵測、監測及/或定量循環腫瘤細胞(WO 2012/0128801)。在其他實施例中，循環腫瘤細胞可以包含致瘤細胞。

在本發明之某些實施例中，在DLL3 CAR療法或療程之前，可以使用所揭示之抗體評估或表徵個體或個體樣品中之致瘤細胞以建立基線。在其他實施例中，可評估來源於經治療個體之樣品中的致瘤細胞。

XI. 製品

本發明進一步包括包含一或多個容器或貯器之醫藥包裝及套組，其中容器可以包含一或多個轉型劑量之本發明DLL3 CAR質體或載體。在某些實施例中，包裝或套組含有載體製劑(例如慢病毒或反轉錄病毒)，該載體製劑包含編碼DLL3 CAR之核酸，存在或不存在一或多種附加試劑及視情況選用之影響轉導之構件。較佳地，套組將進

一步包括用於監測及表徵DLL3致敏淋巴細胞在投與前之製備的構件。

某些其他實施例將包含併入有、含有或容納有DLL3致敏淋巴細胞之液體調配物(分散液、懸浮液或溶液)的容器或貯器。在所選實施例中，DLL3致敏淋巴細胞將為同種異體的。在其他實施例中，DLL3致敏淋巴細胞將包含自體宿主細胞。在某些其他實施例中，液體調配物將包含醫藥學上可接受之載劑。

在所選態樣中，與本發明相容之套組將允許使用者製造DLL3敏感淋巴細胞，監測轉導率及在投與之前表徵所得DLL3敏感淋巴細胞群體以確保品質。因此，本發明套組一般可以含有CAR核酸(或載體)之醫藥學上可接受之調配物及視情況存在於相同或不同容器中之一或多種試劑。在較佳實施例中，DLL3 CAR載體將包含病毒載體(例如慢病毒或反轉錄病毒)，其允許轉導所選宿主細胞，從而得到所揭示之致敏淋巴細胞。在某些實施例中，所選宿主細胞將為自體宿主細胞，而在其他實施例中，所選宿主細胞將為同種異體宿主細胞。本發明之一些態樣係針對包括同種異體細胞以及DLL3 CAR載體之套組。其他實施例包含併入有醫藥組合物之套組或容器或貯器，該醫藥組合物包含同種異體DLL3致敏淋巴細胞。其他製品包含併入有或容納有於醫藥學上可接受之載劑中之自體DLL3致敏淋巴細胞之液體調配物的容器。在所有此類套組中，容器可以包含允許直接向患者投與DLL3致敏淋巴細胞之輸液袋、小瓶、注射器或瓶子。

套組亦可含有其他醫藥學上可接受之調配物或裝置，用於診斷或組合療法。診斷裝置或儀器之實例包括可用以偵測、監測、定量或概括與DLL3敏感淋巴細胞相關之細胞或標記物、轉型效率或待治療之增生性病症的彼等診斷裝置或儀器。在尤佳實施例中，可以使用該等裝置對循環腫瘤細胞進行活體內或活體外偵測、監測及/或定量。

在其他較佳實施例中，循環腫瘤細胞可以包含致瘤細胞。

當以一或多種液體溶液形式提供所選套組組分(例如DLL3致敏淋巴細胞)時，該液體溶液可為非水性溶液，但水溶液較佳，且無菌水溶液尤佳。亦可以乾粉形式或以可以在添加適當液體後復原之凍乾形式提供套組調配物(例如病毒載體)。復原所用的液體可包含於另一容器中。此類液體可以包含醫藥學上可接受之無菌緩衝液或其他稀釋劑，諸如抑菌注射用水、磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液或右旋糖溶液。在套組包含本發明CAR質體或載體以及附加試劑之情況下，溶液可以莫耳當量組合或按一種組分超過其他組分之方式預混合。或者，本發明質體及任何視情況存在之輔試劑在淋巴細胞轉型之前可以分開保存在不同容器內。在其他較佳實施例中，套組之容器可以包含同種異體DLL3致敏淋巴細胞之液體調配物。

所揭示之套組可以包含一個或多個容器及在容器中、在容器上或與容器相關之標籤或藥品說明書，其指出所密封之組合物適用於治療增生性病變或製備用於治療所選疾病之細胞。適合容器或貯器包括例如瓶子、小瓶、注射器等。容器可以由各種材料形成，諸如玻璃或塑膠。容器可以包含無菌接取口，例如容器可為具有可由皮下注射針刺穿之塞子的靜脈內溶液袋或小瓶。

在一些實施例中，套組可以含有藉以向患者投與DLL3致敏淋巴細胞及任何視情況存在之組分的構件，例如一或多個針或注射器(預填充或空的)、滴眼管、吸液管或其他構件，諸如可以將調配物自其注射或引入個體中或施加至身體之患病區域的設備。本發明套組通常亦包括用於容納小瓶或其類似物及其他組件，密封以供商業銷售的構件，諸如置放及保存所要小瓶及其他設備的吹塑模製的塑膠容器。

XII. 雜項

除非本文中另外定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語

將具有一般技術者通常瞭解之含義。此外，除非上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。另外，本說明書及所附申請專利範圍中提供的範圍包括端點與介於端點之間的所有點。因此，2.0至3.0之範圍包括2.0、3.0及介於2.0與3.0之間的所有點。

一般而言，本文所述之細胞及組織培養、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳及化學技術為此項技術中熟知及常用的技術。本文中結合此類技術使用的命名法亦常用於此項技術中。除非另外指明，否則本發明之方法及技術通常根據此項技術中熟知之習知方法且如本發明通篇中所引用之各種參考文獻所述進行。

XIII. 參考文獻

本文中所引用之所有專利、專利申請案及公開案及以電子方式可獲得之材料的完整揭示內容(包括例如提交於例如GenBank及RefSeq中的核苷酸序列，及提交於例如SwissProt、PIR、PRF、PBD中之胺基酸序列，及GenBank及RefSeq之編碼區註釋中的翻譯)以引用的方式併入本文中，不論片語「以引用的方式併入」是否關於特定參考文獻使用。前述詳細說明及下述實例僅為了清楚理解而示出。不應理解其存在不必要的限制。本發明不限於所示及所述的確切細節。由申請專利範圍限定的本發明包括對於熟習此項技術者而言顯而易見的變化形式。本文所用之任何章節標題僅出於組織目的而不應視為限制所述標的物。

XIV. 序列

包含多種核酸及胺基酸序列的圖式及序列表隨附於本申請案中。下表2提供所包括之序列之概述。

表2

SEQ ID NO:	描述
1	DLL3同功異型物1蛋白質
2	DLL3同功異型物2蛋白質

3	抗原決定基蛋白質 - SC16.23
4	抗原決定基蛋白質- SC16.34及SC 16.56
5	κ 恆定區蛋白質
6	IgG1恆定區蛋白質
7	(G ₄ S) ₃ 五聚體
8	h16.15 scFv蛋白質
9	SCT1-h16.15 CAR DNA
10	SCT1-h16.15 CAR蛋白質
11	h16.13 scFv DNA
12	h16.13 scFv蛋白質
13	h16.25 scFv DNA
14	h16.25 scFv蛋白質
15	h16.15 scFv DNA
16	SCT1-h16.13 CAR DNA
17	SCT1-h16.13 CAR蛋白質
18	SCT1-h16.25 CAR DNA
19	SCT1-h16.25 CAR蛋白質
20	SC16.3 VL DNA (與所編碼蛋白質比對)
21	SC16.3 VL蛋白質
22	SC16.3 VH DNA (與所編碼蛋白質比對)
23	SC16.3 VH蛋白質
24-387	額外的鼠純系，如在SEQ ID NO: 20-23中
388-407	人類化純系，如在SEQ ID NO: 20-23中
408、409、410	hSC16.13 CDRL1、CDRL2、CDRL3
411、412、413	hSC16.13 CDRH1、CDRH2、CDRH3
414、415、416	hSC16.15 CDRL1、CDRL2、CDRL3
417、418、419	hSC16.15 CDRH1、CDRH2、CDRH3
420、421、422	hSC16.25 CDRL1、CDRL2、CDRL3
423、424、425	hSC16.25 CDRH1、CDRH2、CDRH3
426、427、428	hSC16.34 CDRL1、CDRL2、CDRL3
429、430、431	hSC16.34 CDRH1、CDRH2、CDRH3
432、433、434	hSC16.56 CDRL1、CDRL2、CDRL3
435、436、437	hSC16.56 CDRH1、CDRH2、CDRH3

如下文實例2所論述，上表2可以進一步用於命名圖1A及圖1B中所描繪之例示性Kabat CDR的SEQ ID NO。更特定言之，圖1A及圖1B表示各重鏈(CDRH)及輕鏈(CDRL)可變區序列之三個Kabat CDR，且上表2提供SEQ ID名稱之分配，其可以應用於輕鏈之各CDRL1、CDRL2及CDRL3以及重鏈之各CDRH1、CDRH2及CDRH3。使用此方法，可以依序給圖1A及圖1B中所闡述之各獨特CDR分配SEQ ID NO且其可以用來提供本發明之衍生抗體。

XV. 腫瘤清單

PDX腫瘤細胞類型係由縮寫後加數字表示，該數字表示特定腫瘤細胞株。測試樣品之繼代次數係由附加於樣品名稱之p0-p#指示，其中p0指示直接自患者腫瘤獲得的未繼代樣品且p#指示測試之前，腫瘤已經由小鼠繼代的次數。如本文所用，腫瘤類型及亞型之縮寫顯示於如下表3中：

表3

腫瘤類型	縮寫	腫瘤亞型	縮寫
乳房	BR		
		雌激素受體陽性及/或孕酮受體陽性	BR-ERPR
		ERBB2/Neu陽性	BR- ERBB2/Neu
		HER2陽性	BR-HER2
		三陰性	TNBC
		三陰性之緊密連接蛋白亞型	TNBC-CLDN
結腸直腸	CR		
子宮內膜	EN		
胃	GA		
		瀰漫性腺癌	GA-Ad-Dif/Muc
		腸腺癌	GA-Ad-Int
		基質腫瘤	GA-GIST
神經膠母細胞瘤	GB		
頭頸部	HN		
腎臟	KDY		
		透明腎細胞癌	KDY-CC
		乳頭狀腎細胞癌	KDY-PAP
		移行細胞或尿道上皮癌	KDY-URO
		未知	KDY-UNK
肝臟	LIV		
		肝細胞癌	LIV-HCC
		膽管癌	LIV-CHOL
淋巴瘤	LN		
肺	LU		
		腺癌	LU-Ad
		類癌瘤	LU-CAR
		大細胞神經內分泌	LU-LCC
		非小細胞	NSCLC
		鱗狀細胞	LU-SCC
		小細胞	SCLC
		紡錘體細胞	LU-SPC
黑色素瘤	MEL		

卵巢	OV		
		透明細胞	OV-CC
		子宮內膜樣	OV-END
		混合亞型	OV-MIX
		惡性混合中胚層	OV-MMT
		黏液性	OV-MUC
		神經內分泌	OV-NET
		乳頭狀漿液性	OV-PS
		漿液性	OV-S
		小細胞	OV-SC
		移行細胞癌	OV-TCC
胰臟	PA		
		腺泡細胞癌	PA-ACC
		十二指腸癌	PA-DC
		黏液腺癌	PA-MAD
		神經內分泌	PA-NET
		腺癌	PA-PAC
		腺癌外分泌型	PA-PACe
		導管腺癌	PA-PDAC
		壺腹腺癌	PA-AAC
前列腺	PR		
皮膚	SK		
		黑色素瘤	MEL
		鱗狀細胞癌	SK-SCC

實例

因此，上文一般性描述之本發明參考以下實例將更容易瞭解，該等實例係為了說明而提供且不希望限制本發明。該等實例不打算表示下述實驗為所進行之所有實驗或僅有的實驗。除非另外指示，否則份數為重量份，分子量為重量平均分子量，溫度以攝氏度為單位，且壓力為大氣壓或近大氣壓。

實例1

產生鼠抗-DLL3抗體

抗-DLL3鼠抗體製造如下。在第一免疫操作中，給三隻小鼠(以下品系各一隻：Balb/c、CD-1、FVB)接種人類DLL3-fc蛋白質(hDLL3-Fc)，該蛋白質經相等體積之TiterMax[®]或明礬佐劑乳化。hDLL3-Fc融合構築體購自Adipogen International (目錄號AG-40A-

0113)。用10 μg hDLL3-Fc/小鼠於TiterMax中之乳液進行初始免疫。隨後用含5 μg hDLL3-Fc/小鼠之明礬佐劑使小鼠增強免疫，兩週一次。在融合之前，最後注射含5 μg hDLL3-Fc/小鼠之PBS。

在第二免疫操作中，給六隻小鼠(以下品系各兩隻：Balb/c、CD-1、FVB)接種人類DLL3-His蛋白質(hDLL3-His)，該蛋白質經相等體積之TiterMax[®]或明礬佐劑乳化。自經工程改造以過度表現hDLL3-His之CHO-S細胞的上清液純化重組hDLL3-His蛋白質。用10 μg hDLL3-His/小鼠於TiterMax中之乳液進行初始免疫。隨後用含5 μg hDLL3-His/小鼠之明礬佐劑使小鼠增強免疫，兩週一次。最後注射 2×10^5 個經工程改造以過度表現hDLL3之HEK-293T細胞。

使用固相ELISA分析篩選小鼠血清中對人類DLL3具有特異性之小鼠IgG抗體。高於背景之正信號指示對DLL3具有特異性之抗體。簡言之，用0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 於ELISA塗佈緩衝液中之重組DLL3-His塗佈96孔盤(VWR International, 目錄號610744)隔夜。在用含有0.02% (v/v) Tween 20之PBS洗滌之後，在室溫(RT)下，用含3% (w/v) BSA之PBS以200微升/孔阻斷各孔，持續1小時。滴定(1:100、1:200、1:400及1:800)小鼠血清且將該血清以50微升/孔添加至塗有DLL3之培養盤中，且在室溫下培育1小時。洗滌培養盤且隨後在室溫下，與PBS中之50微升/孔經HRP標記之山羊抗小鼠IgG一起培育1小時，該山羊抗小鼠IgG經過在3% BSA-PBS或2% FCS中1:10,000稀釋。再次洗滌培養盤且在室溫下歷時15分鐘以40微升/孔添加TMB受質溶液(Thermo Scientific 34028)。顯影後，添加相等體積之2 N H_2SO_4 以停止受質顯影，且在OD 450下藉由分光光度計分析培養盤。

殺死血清陽性免疫小鼠且剝離引流淋巴結(臙、腹股溝及髂內)且將其用作產抗體細胞之來源。藉由電細胞融合，使用型號BTX混合免疫系統(BTX Harvard Apparatus)，使B細胞(約 229×10^6 個來自hDLL3-

Fc免疫小鼠之細胞及 510×10^6 個來自hDLL3-His免疫小鼠之細胞)之細胞懸浮液與非分泌P3x63Ag8.653骨髓瘤細胞以1:1之比率融合。將細胞再懸浮於由補充有偶氮絲胺酸、15%胎兒純系I血清、10% BM Condimed (Roche Applied Sciences)、1 mM非必需胺基酸、1 mM HEPES、100 IU青黴素-鏈黴素及50 μ M 2-巰基乙醇之DMEM培養基組成的融合瘤選擇培養基中，且在四個T225燒瓶中、在每個燒瓶100 mL選擇培養基中培養。燒瓶在含有5% CO₂及95%空氣的37°C含濕氣培育箱中置放六至七天。

在第六天或第七天，在融合之後，自燒瓶收集融合瘤文庫細胞且於200 μ L補充型融合瘤選擇培養基(如上所述)中以每孔一個細胞(使用FACS Aria I細胞分選儀)塗至64個Falcon 96孔盤及48個96孔盤中以進行hDLL3-His免疫操作。文庫之其餘部分儲存在液氮中。

將融合瘤培養10天且使用如下進行之流動式細胞測量術篩選上清液中對hDLL3具有特異性之抗體。使每孔 1×10^5 個經工程改造以過度表現人類DLL3、小鼠DLL3 (用染料預染色)或食蟹獼猴DLL3(用Dylight800預染色)之HEK-293T細胞與25 μ L融合瘤上清液一起培育30分鐘。細胞用PBS/2% FCS洗滌，且隨後與每個樣品25 μ L於PBS/2% FCS中1:300稀釋之經DyeLight 649標記之二級特異性山羊抗小鼠IgG Fc片段一起培育。15分鐘後，培育細胞用PBS/2% FCS洗滌兩次且再懸浮於PBS/2% FCS與DAPI中，且藉由流動式細胞測量術分析，因為螢光超過用同型對照抗體染色之細胞的螢光。將剩餘未使用的融合瘤文庫細胞冷凍在液氮中用於未來的文庫測試及篩選。

hDLL3-His免疫操作產生約50個鼠抗-hDLL3抗體且hDLL3-Fc免疫操作產生約90個鼠抗-hDLL3抗體。

實例2

抗-DLL3抗體之定序

基於以上內容，選擇明顯以高親和力結合所固定之人類DLL3或h293-hDLL3細胞的多種例示性獨特單株抗體進行定序及進一步分析。實例1中產生之所選單株抗體的輕鏈可變區及重鏈可變區之序列分析證明，多者具有新穎互補決定區且常常呈現新穎VDJ配置。

在Trizol[®]試劑(Trizol[®] Plus RNA純化系統, Life Technologies)中裂解最初所選之表現所要抗體之融合瘤細胞以製備編碼抗體之RNA。使介於 10^4 個與 10^5 個之間的細胞再懸浮於1 mL Trizol中且在添加200 μ L 氯仿之後劇烈震盪。隨後使樣品在4°C下離心10分鐘且將水相轉移至新的微量離心管且添加相等體積之70%乙醇。將樣品加載至RNeasy Mini旋轉柱上，置放在2 mL收集管中且根據製造商之說明書處理。藉由用100 μ L不含核糖核酸酶之水溶離，將總RNA直接萃取至旋轉柱膜中。藉由在1%瓊脂糖凝膠中對3 μ L進行分級來測定RNA製劑之品質，隨後將其存儲在-80°C下直至使用。

與對所有小鼠Ig同型具有特異性的3'小鼠C γ 引子組合使用包含32個經設計以靶向完整小鼠VH譜系的小鼠特異性前導序列引子的5'引子混合物來擴增各融合瘤之Ig重鏈可變區。類似地，與對小鼠 κ 恆定區具有特異性的單一反向引子組合使用含有三十二個經設計以擴增V κ 小鼠家族中之每一者的5' V κ 前導序列的引子混合物，以便擴增且定序 κ 輕鏈。關於含有 λ 輕鏈之抗體，與對小鼠 λ 恆定區具有特異性之一個反向引子組合使用三個5' VL前導序列來進行擴增。如下使用Qiagen一步式RT-PCR套組，自100 ng總RNA擴增VH及VL轉錄物。各融合瘤總共進行八次RT-PCR反應：V κ 輕鏈四次且V γ 重鏈四次。PCR反應混合物包括3 μ L RNA、0.5 μ L之100 μ M之重鏈或 κ 輕鏈引子(由Integrated Data Technologies定製合成)、5 μ L之5 $\times$ RT-PCR緩衝液、1 μ L dNTP、1 μ L含有反轉錄酶及DNA聚合酶之酶混合物及0.4 μ L核糖核酸酶抑制劑RNasin (1個單位)。熱循環儀程序為RT步驟：50°C，30

分鐘；95℃，15分鐘；繼之以30個循環(95℃，30秒；48℃，30秒；72℃，1分鐘)。隨後在72℃下最後培育10分鐘。

使用與上文針對可變區擴增所述相同的特定可變區引子，對所萃取的PCR產物進行定序。為使PCR產物準備好進行直接DNA定序，使用QIAquick™ PCR純化套組(Qiagen)，根據製造商之說明書對其進行純化。使用50 μL無菌水自旋轉柱溶離DNA且隨後直接對兩股進行定序(MCLAB)。

使用IMGT序列分析工具(http://www.imgt.org/IMGTmedical/sequence_analysis.html)分析所選核苷酸序列以鑑別具有最高序列同源性的生殖系V、D及J基因成員。使用專屬抗體序列資料庫，藉由比對VH及VL基因與小鼠生殖系資料庫來比較此等衍生序列與Ig V區及J區之已知生殖系DNA序列。

圖1A描繪來自抗-DLL3抗體之眾多新穎的鼠輕鏈可變區及衍生自代表性鼠抗-DLL3抗體之可變輕鏈的例示性人類化輕鏈可變區的鄰接胺基酸序列(根據下文實例3)。圖1B描繪來自相同的抗-DLL3抗體之新穎的鼠重鏈可變區及衍生自相同的鼠抗體之人類化重鏈可變區的鄰接胺基酸序列，提供人類化輕鏈(根據下文實例3)。鼠輕鏈及重鏈可變區胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 21-387 (奇數)中，而人類化輕鏈及重鏈可變區胺基酸序列提供於SEQ ID NO: 389-407 (奇數)中。

因此，綜合而言，圖1A及圖1B提供以下各者之註釋序列：眾多鼠抗-DLL3結合域或靶向域，稱為SC16.3、SC16.4、SC16.5、SC16.7、SC16.8、SC16.10、SC16.11、SC16.13、SC16.15、SC16.18、SC16.19、SC16.20、SC16.21、SC16.22、SC16.23、SC16.25、SC16.26、SC16.29、SC16.30、SC16.31、SC16.34、SC16.35、SC16.36、SC16.38、SC16.41、SC16.42、SC16.45、SC16.47、SC16.49、SC16.50、SC16.52、SC16.55、SC16.56、

SC16.57、SC16.58、SC16.61、SC16.62、SC16.63、SC16.65、SC16.67、SC16.68、SC16.72、SC16.73、SC16.78、SC16.79、SC16.80、SC16.81、SC16.84、SC16.88、SC16.101、SC16.103、SC16.104、SC16.105、SC16.106、SC16.107、SC16.108、SC16.109、SC16.110、SC16.111、SC16.113、SC16.114、SC16.115、SC16.116、SC16.117、SC16.118、SC16.120、SC16.121、SC16.122、SC16.123、SC16.124、SC16.125、SC16.126、SC16.129、SC16.130、SC16.131、SC16.132、SC16.133、SC16.134、SC16.135、SC16.136、SC16.137、SC16.138、SC16.139、SC16.140、SC16.141、SC16.142、SC16.143、SC16.144、SC16.147、SC16.148、SC16.149及SC16.150；及人類化抗體，稱為hSC16.13、hSC16.15、hSC16.25、hSC16.34及hSC16.56。

在本發明之特定態樣中，CAR結合域特異性地結合至hDLL3且衍生自某種抗體、包含某種抗體或與某種抗體競爭結合，該抗體包含：SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區(VL)及SEQ ID NO: 23之重鏈可變區(VH)；或SEQ ID NO: 25之VL及SEQ ID NO: 27之VH；或SEQ ID NO: 29之VL及SEQ ID NO: 31之VH；或SEQ ID NO: 33之VL及SEQ ID NO: 35之VH；或SEQ ID NO: 37之VL及SEQ ID NO: 39之VH；或SEQ ID NO: 41之VL及SEQ ID NO: 43之VH；或SEQ ID NO: 45之VL及SEQ ID NO: 47之VH；或SEQ ID NO: 49之VL及SEQ ID NO: 51之VH；或SEQ ID NO: 53之VL及SEQ ID NO: 55之VH；或SEQ ID NO: 57之VL及SEQ ID NO: 59之VH；或SEQ ID NO: 61之VL及SEQ ID NO: 63之VH；或SEQ ID NO: 65之VL及SEQ ID NO: 67之VH；或SEQ ID NO: 69之VL及SEQ ID NO: 71之VH；或SEQ ID NO: 73之VL及SEQ ID NO: 75之VH；或SEQ ID NO: 77之VL及SEQ ID NO: 79之VH；或SEQ ID NO: 81之VL及SEQ ID NO: 83之VH；或SEQ ID NO: 85之VL及SEQ ID NO: 87之VH；或SEQ ID NO: 89之VL及SEQ ID NO: 91之VH；或SEQ ID

NO: 93之VL及SEQ ID NO: 95之VH ; 或SEQ ID NO: 97之VL及SEQ ID NO: 99之VH ; 或SEQ ID NO: 101之VL及SEQ ID NO: 103之VH ; 或SEQ ID NO: 105之VL及SEQ ID NO: 107之VH ; 或SEQ ID NO: 109之VL及SEQ ID NO: 111之VH ; 或SEQ ID NO: 113之VL及SEQ ID NO: 115之VH ; 或SEQ ID NO: 117之VL及SEQ ID NO: 119之VH ; 或SEQ ID NO: 121之VL及SEQ ID NO: 123之VH ; 或SEQ ID NO: 125之VL及SEQ ID NO: 127之VH ; 或SEQ ID NO: 129之VL及SEQ ID NO: 131之VH ; 或SEQ ID NO: 133之VL及SEQ ID NO: 135之VH ; 或SEQ ID NO: 137之VL及SEQ ID NO: 139之VH ; 或SEQ ID NO: 141之VL及SEQ ID NO: 143之VH ; 或SEQ ID NO: 145之VL及SEQ ID NO: 147之VH ; 或SEQ ID NO: 149之VL及SEQ ID NO: 151之VH ; 或SEQ ID NO: 153之VL及SEQ ID NO: 155之VH ; 或SEQ ID NO: 157之VL及SEQ ID NO: 159之VH ; 或SEQ ID NO: 161之VL及SEQ ID NO: 163之VH ; 或SEQ ID NO: 165之VL及SEQ ID NO: 167之VH ; 或SEQ ID NO: 169之VL及SEQ ID NO: 171之VH ; 或SEQ ID NO: 173之VL及SEQ ID NO: 175之VH ; 或SEQ ID NO: 177之VL及SEQ ID NO: 179之VH ; 或SEQ ID NO: 181之VL及SEQ ID NO: 183之VH ; 或SEQ ID NO: 185之VL及SEQ ID NO: 187之VH ; 或SEQ ID NO: 189之VL及SEQ ID NO: 191之VH ; 或SEQ ID NO: 193之VL及SEQ ID NO: 195之VH ; 或SEQ ID NO: 197之VL及SEQ ID NO: 199之VH ; 或SEQ ID NO: 201之VL及SEQ ID NO: 203之VH ; 或SEQ ID NO: 205之VL及SEQ ID NO: 207之VH ; 或SEQ ID NO: 209之VL及SEQ ID NO: 211之VH ; 或SEQ ID NO: 213之VL及SEQ ID NO: 215之VH ; 或SEQ ID NO: 217之VL及SEQ ID NO: 219之VH ; 或SEQ ID NO: 221之VL及SEQ ID NO: 223之VH ; 或SEQ ID NO: 225之VL及SEQ ID NO: 227之VH ; 或SEQ ID NO: 229之VL及SEQ ID NO: 231之VH ; 或SEQ ID NO: 233之VL及SEQ ID NO: 235之VH ; 或

SEQ ID NO: 237之VL及SEQ ID NO: 239之VH ; 或SEQ ID NO: 241之VL及SEQ ID NO: 243之VH ; 或SEQ ID NO: 245之VL及SEQ ID NO: 247之VH ; 或SEQ ID NO: 249之VL及SEQ ID NO: 251之VH ; 或SEQ ID NO: 253之VL及SEQ ID NO: 255之VH ; 或SEQ ID NO: 257之VL及SEQ ID NO: 259之VH ; 或SEQ ID NO: 261之VL及SEQ ID NO: 263之VH ; 或SEQ ID NO: 265之VL及SEQ ID NO: 267之VH ; 或SEQ ID NO: 269之VL及SEQ ID NO: 271之VH ; 或SEQ ID NO: 273之VL及SEQ ID NO: 275之VH ; 或SEQ ID NO: 277之VL及SEQ ID NO: 279之VH ; 或SEQ ID NO: 281之VL及SEQ ID NO: 283之VH ; 或SEQ ID NO: 285之VL及SEQ ID NO: 287之VH ; 或SEQ ID NO: 289之VL及SEQ ID NO: 291之VH ; 或SEQ ID NO: 293之VL及SEQ ID NO: 295之VH ; 或SEQ ID NO: 297之VL及SEQ ID NO: 299之VH ; 或SEQ ID NO: 301之VL及SEQ ID NO: 303之VH ; 或SEQ ID NO: 305之VL及SEQ ID NO: 307之VH ; 或SEQ ID NO: 309之VL及SEQ ID NO: 311之VH ; 或SEQ ID NO: 313之VL及SEQ ID NO: 315之VH ; 或SEQ ID NO: 317之VL及SEQ ID NO: 319之VH ; 或SEQ ID NO: 321之VL及SEQ ID NO: 323之VH ; 或SEQ ID NO: 325之VL及SEQ ID NO: 327之VH ; 或SEQ ID NO: 329之VL及SEQ ID NO: 331之VH ; 或SEQ ID NO: 333之VL及SEQ ID NO: 335之VH ; 或SEQ ID NO: 337之VL及SEQ ID NO: 339之VH ; 或SEQ ID NO: 341之VL及SEQ ID NO: 343之VH ; 或SEQ ID NO: 345之VL及SEQ ID NO: 347之VH ; 或SEQ ID NO: 349之VL及SEQ ID NO: 351之VH ; 或SEQ ID NO: 353之VL及SEQ ID NO: 355之VH ; 或SEQ ID NO: 357之VL及SEQ ID NO: 359之VH ; 或SEQ ID NO: 361之VL及SEQ ID NO: 363之VH ; 或SEQ ID NO: 365之VL及SEQ ID NO: 367之VH ; 或SEQ ID NO: 369之VL及SEQ ID NO: 371之VH ; 或SEQ ID NO: 373之VL及SEQ ID NO: 375之VH ; 或SEQ ID NO: 377之VL及SEQ ID NO:

379之VH；或SEQ ID NO: 381之VL及SEQ ID NO: 383之VH；或SEQ ID NO: 385之VL及SEQ ID NO: 387之VH；或SEQ ID NO: 389之VL及SEQ ID NO: 391之VH；或SEQ ID NO: 393之VL及SEQ ID NO: 395之VH；或SEQ ID NO: 397之VL及SEQ ID NO: 399之VH；或SEQ ID NO: 401之VL及SEQ ID NO: 403之VH；或SEQ ID NO: 405之VL及SEQ ID NO: 407之VH。

出於本申請案之目的，各特定抗體之SEQ ID NO為連續的奇數。因此，單株抗-DLL3抗體SC16.3之輕鏈及重鏈可變區分別包含胺基酸SEQ ID NO: 21及23；SC16.4包含SEQ ID NO: 25及27；SC16.5包含SEQ ID NO: 29及31，以此類推。編碼各抗體胺基酸序列之相應核酸序列包括在隨附序列表中且其SEQ ID NO為相應胺基酸SEQ ID NO的前一個。因此，舉例而言，SC16.3抗體之VL及VH之SEQ ID NO分別為21及23，且編碼SC16.3抗體之VL及VH之核酸序列的SEQ ID NO分別為SEQ ID NO: 20及22。

應注意，由於定序異常，所以某些重鏈及輕鏈可變區序列在定序過程期間過早地截斷。此導致在所報導之FR4序列中遺漏了一或多個胺基酸。在此類情況下，提供相容性胺基酸(藉由檢查其他抗體純系之相應序列確定)以使可變區序列基本上完整。舉例而言，向圖1A中之SC16.22輕鏈序列(SEQ ID NO: 73)之末端添加殘基「IK」，得到具有完整構架4之可操作輕鏈可變區。類似地，向相應核酸序列(SEQ ID NO: 72)中添加編碼所添加之胺基酸的鹼基以確保一致性。在每種此類情況下，在圖1A及圖1B中(但不在隨附序列表中)，所添加之胺基酸加底線且加粗，因此容易鑑別。圖1A及圖1B中之CDR根據Kabat等人(同上文獻)，使用專屬版本之Abysis資料庫定義。

實例3

產生嵌合及人類化抗-DLL3抗體

為提供與本發明相容之人類化結合域的基準，使用此項技術中公認的技術如下產生五個(例如 SC16.13、SC16.15、SC16.25、SC16.34及SC16.56)例示性嵌合抗-DLL3抗體。自融合瘤提取總RNA且如實例1中所闡述般擴增。自所衍生之核酸序列獲得鼠抗體VH及VL鏈中關於V、D及J基因區段之資料。使用以下限制位點設計出對抗體VH及VL鏈之前導序列具有特異性的引子集合：對於VH片段而言，AgeI及XhoI；且對於VL片段而言，XmaI及DraIII。用QIAquick PCR純化套組(Qiagen)純化PCR產物，隨後用限制酶消化：對於VH片段而言，AgeI及XhoI；且對於VL片段而言，XmaI及DraIII。純化經VL及VH消化之PCR產物且將其分別連接至 κ CL (SEQ ID NO: 5)人類輕鏈恆定區表現載體或IgG1 (SEQ ID NO: 6)人類重鏈恆定區表現載體。

使用200U T4-DNA連接酶(New England Biolabs)、7.5 μ L經消化及純化之基因特異性PCR產物及25 ng線性化載體DNA，以10 μ L總體積進行連接反應。使勝任型大腸桿菌DH10B細菌(Life Technologies)在42°C下經由熱衝擊經3 μ L連接產物轉型且以100 μ g/mL之濃度塗至含有安比西林(ampicillin)之培養盤上。在經擴增之連接產物之純化及消化之後，將VH片段選殖至pEE6.4HuIgG1表現載體(Lonza)之AgeI-XhoI限制位點且將VL片段選殖至pEE12.4Hu- κ 表現載體(Lonza)之XmaI-DraIII限制位點。

藉由pEE6.4HuIgG1及pEE12.4Hu- κ 表現載體共轉染HEK-293T細胞來表現嵌合抗體。在轉染之前，在150 mm培養盤中在標準條件下在補充有10%熱不活化FCS、100 μ g/mL鏈黴素及100 U/mL青黴素G之達爾伯克氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM)中培養HEK-293T細胞。關於短暫性轉染，細胞生長至80%匯合度。向含50 μ L HEK-293T轉染試劑之1.5 mL Opti-MEM中添加pEE6.4HuIgG1及pEE12.4Hu- κ 載體DNA各12.5 μ g。在室溫下培育混合

物30分鐘且塗鋪。轉染後三至六天，收集上清液。藉由在800×g下離心10分鐘，清除含有重組嵌合抗體之培養物上清液中的細胞碎片且將其儲存在4℃下。藉由蛋白A親和層析純化重組嵌合抗體。

亦使用相同的鼠抗-DLL3抗體(例如SC16.13、SC16.15、SC16.25、SC16.34及SC16.56)衍生出CDR移植結合域或人類化結合域。使用專屬電腦輔助式CDR移植方法(Abysis資料庫，UCL Business)及標準分子工程技術，按以下使鼠抗體人類化。基於人類生殖系抗體序列之構架序列及CDR典型結構與相關小鼠抗體之構架序列及CDR之間的最高同源性設計出可變區之人類構架區。出於分析的目的，根據Kabat等人將胺基酸分配至各CDR域。選擇好可變區之後，自合成基因區段(Integrated DNA Technologies)產生該等可變區。使用上文針對嵌合抗體所述之分子方法選殖及表現人類化抗體。

各人類化抗體之所選人類受體可變區之基因組成緊接著示出在下表4中。表4中所描繪之序列對應於圖1A及圖1B中之SEQ ID NO: 389及391 (hSC16.13)、SEQ ID NO: 393及395 (hSC16.15)、SEQ ID NO: 397及399 (hSC16.25)、SEQ ID NO: 401及403 (hSC16.34)以及SEQ ID NO: 405及407 (hSC16.56)中所闡述之鄰接可變區胺基酸序列。表4顯示，構架改變或回復突變並非維持所選抗體之有利結合性質所必需的。

表4

mAb	人類VH	人類DH	人類JH	FW改變	人類VK	人類JK	FW改變
hSC16.13	IGHV2-5*01	IGHD1-1	JH6	無	IGKV1-39*01	JK1	無
hSC16.15	IGHV1-46*01	IGHD2-2	JH4	無	IGKV1-13*02	JK4	無
hSC16.25	IGHV2-5*01	IGHD3-16	JH6	無	IGKV6-21*01	JK2	無
hSC16.34	IGHV1-3*02	IGHD3-22	JH4	無	IGKV1-27*01	JK1	無
hSC16.56	IGHV1-18*01	IGHD2-21	JH4	無	IGKV3-15*01	JK2	無

雖然構架區中沒有殘基發生更改，但在人類化純系中之一者(hSC16.13)中，在重鏈CDR2中引入了突變以解決穩定性問題。檢查

含經修飾CDR之抗體的結合親和力以確保，其等效於相應嵌合抗體或鼠抗體。

在所選抗體之人類化之後，分析所得VL及VH鏈胺基酸序列以測定其相對於鼠供體及人類受體輕鏈及重鏈可變區之同源性。緊接著在下表5中所示之結果揭示，人類化構築體所展現之相對於人類受體序列之同源性始終高於相對於鼠供體序列之同源性。鼠重鏈及輕鏈可變區顯示出類似的總同源性百分比，相比於人類化抗體及供體融合瘤蛋白質序列之同源性(74%-83%)，最接近匹配人類生殖系基因(85%-93%)。

表5

mAb	與人類(CDR受體)之同源性	與鼠親本(CDR供體)之同源性
hSC16.13 HC	93%	81%
hSC16.13 LC	87%	77%
hSC16.15 HC	85%	83%
hSC16.15 LC	85%	83%
hSC16.25 HC	91%	83%
hSC16.25 LC	85%	79%
hSC16.34 HC	87%	79%
hSC16.34 LC	85%	81%
hSC16.56 HC	87%	74%
hSC16.56 LC	87%	76%

使用表面電漿子共振分析所衍生之人類化構築體中之每一者，以判定CDR移植方法是否可觀地更改了其對DLL3蛋白質之表觀親和力。比較人類化構築體與嵌合抗體，該等嵌合抗體包含鼠親本(或供體)重鏈及輕鏈可變域及人類恆定區，該人類恆定區基本上等效於人類化構築體中所用之人類恆定區。人類化抗-DLL3抗體所展現之結合特徵與嵌合親本抗體(資料未示出)所示之結合特徵大致相當。

實例4

抗-DLL3抗體之域及抗原決定基定位

為表徵且定位所揭示之抗-DLL3抗體所結合之抗原決定基，使用Cochran等人, 2004 (同上文獻)所述之方案的修改進行域級抗原決定基

定位。包含特定胺基酸序列之DLL3之個別域在酵母表面上表現，且經由流動式細胞測量術測定各抗-DLL3抗體之結合。

形成酵母呈現質體構築體以表現以下構築體：DLL3細胞外域(胺基酸27-466)；DLL1-DLL3嵌合體，其由融合至DLL3之EGF樣域1至6(胺基酸220-466)的DLL1之N端區及DSL域(胺基酸22-225)組成；DLL3-DLL1嵌合體，其由融合至DLL1之EGF樣域1至8(胺基酸222-518)的DLL3之N端區及DSL域(胺基酸27-214)組成；EGF1(胺基酸215-249)；EGF2(胺基酸274-310)；EGF1及EGF2(胺基酸215-310)；EGF3(胺基酸312-351)；EGF4(胺基酸353-389)；EGF5(胺基酸391-427)；及EGF6(胺基酸429-465)。關於域資訊，大體上參見UniProtKB/Swiss-Prot資料庫條目Q9NYJ7。應注意，胺基酸編號參考未經處理之DLL3蛋白質，其前導序列包括於SEQ ID NO: 1中闡述之序列中。關於N端區或EGF域之總體分析，與片段相反，使用與家族成員DLL1之嵌合體(DLL1-DLL3及DLL3-DLL1)以使潛在的蛋白質摺疊問題減至最少。經域定位之抗體先前已顯示不與DLL1交叉反應，說明與此等構築體之任何結合均係經由與構築體之DLL3部分的結合發生的。將此等質體轉型至酵母中，隨後使酵母生長且對其進行誘導，如Cochran等人中所述。

為測試與特定構築體之結合，將200,000個經誘導表現所要構築體之酵母細胞在PBS + 1 mg/mL BSA (PBSA)中洗滌兩次，且在50 μ L PBSA中與0.1 μ g/mL生物素化抗-HA純系3F10 (Roche Diagnostics)以及50 nM經純化抗體或來自所培養之融合瘤的未純化上清液之1:2稀釋液一起培育7天。將細胞在冰上培育90分鐘，繼之以在PBSA中洗滌兩次。隨後在50 μ L PBSA中與適當的二級抗體一起培育細胞：對於鼠抗體而言，Alexa 488結合的抗生蛋白鏈菌素及Alexa 647結合的山羊抗小鼠(Life Technologies)各自以1 μ g/mL添加；且對於人類化抗體或

嵌合抗體而言，Alexa 647結合的抗生蛋白鏈菌素(Life Technologies)及R-藻紅素結合的山羊抗人類(Jackson Immunoresearch)各自以1 $\mu\text{g/mL}$ 添加。在冰上培育二十分鐘後，用PBSA洗滌細胞兩次且在FACS Canto II上分析。結合至DLL3-DLL1嵌合體之抗體特指為結合至N端區+DSL。特異性地結合至存在於特定EGF樣域上的抗原決定基的抗體特指為結合至其對應的域(圖2)。

為將抗原決定基歸類為構形抗原決定基(例如不連續)或線性抗原決定基，將呈現DLL3 ECD之酵母在80°C下熱處理30分鐘以使DLL3 ECD變性，且隨後在冰冷的PBSA中洗滌兩次。使用與上文所述相同的染色方案，藉由FACS測試抗-DLL3抗體結合變性酵母之能力。結合至變性酵母及天然酵母之抗體歸類為結合至線性抗原決定基，而結合天然酵母但不結合變性酵母之抗體歸類為構形特異性的。

所測試抗體之域級抗原決定基定位資料的示意性概述呈現在圖2中，其中結合線性抗原決定基之抗體加底線，且若確定，則相應框組在括弧中指出。圖2之評述顯示，大多數抗-DLL3抗體傾向於定位存在於DLL3或EGF2之N端/DSL區中之抗原決定基。

使用兩種方法中之一種，進一步對所選抗體進行精細的抗原決定基定位。第一種方法採用Ph.D.-12噬菌體呈現肽文庫套組(New England Biolabs)，該套組根據製造商之說明書使用。將用於抗原決定基定位之抗體於3 mL 0.1 M碳酸氫鈉溶液(pH 8)中以50 $\mu\text{g/mL}$ 塗佈至Nunc MaxiSorp管(Nunc)上隔夜。用碳酸氫鹽溶液中之3% BSA溶液阻斷該管。隨後，使 10^{11} 個輸入噬菌體在PBS + 0.1% Tween-20中進行結合。接著用0.1% Tween-20連續洗滌十次以洗掉未結合噬菌體。其餘的噬菌體在室溫下在溫和攪拌下用1 mL 0.2 M甘胺酸溶離10分鐘，接著用150 μL 1 M Tris-HCl pH 9中和。經溶離之噬菌體再次用 10^{11} 個輸入噬菌體進行擴增及淘選，在洗滌步驟期間使用0.5% Tween-20來提

高選擇嚴格性。使用Qiaprep M13 Spin套組(Qiagen)分離來自第二輪之經溶離噬菌體之24個噬斑的DNA且對其進行定序。使用ELISA分析證實純系噬菌體之結合，其中將經定位之抗體或對照抗體塗佈至ELISA培養盤上，阻斷且曝露於各噬菌體純系中。使用辣根過氧化酶結合的抗-M13抗體(GE Healthcare)及一步式Turbo TMB ELISA解決方案(Pierce)偵測噬菌體結合。使用Vector NTI (Life Technologies)比對來自特異性結合噬菌體之噬菌體肽序列與抗原ECD肽序列，從而判定結合之抗原決定基。

或者，使用酵母呈現方法(Chao等人, 2007, PMID: 17406305)來定位所選抗體之抗原決定基。出於每純系一個胺基酸突變之目標突變誘發率，使用核苷酸類似物8-側氧基-2'-去氧鳥苷-5'-三磷酸及2'-去氧-p-核苷-5'-三磷酸(TriLink Bio)，用易錯PCR產生DLL3 ECD突變體文庫。將此等物質轉型成酵母呈現格式。使用上文針對域級定位所述之技術，對文庫進行染色以便以50 nM進行HA及抗體結合。使用FACS Aria (BD)，分選相比於野生型DLL3 ECD展現結合損失之純系。此等純系再生長，且針對與目標抗體之結合的損失，經歷另一輪FACS分選。使用Zymoprep酵母質體小規模純化套組(Zymo Research)對個別ECD純系進行分離及定序。必要時，使用Quikchange定點突變誘發套組(Agilent)使突變重組為單一突變型ECD純系。

接下來篩選個別ECD純系，以確定結合損失是否歸因於抗原決定基中之突變或引起錯誤摺疊之突變。涉及半胱胺酸、脯胺酸及終止密碼子的突變由於錯誤摺疊突變之可能性高而自動丟棄。隨後針對與非競爭性構形特異性抗體之結合，篩選其餘ECD純系。與非競爭性構形特異性抗體之結合損失的ECD純系經推斷含有錯誤摺疊突變，而保持與野生型DLL3 ECD等效之結合的ECD純系經推斷為正確摺疊的。後一類ECD純系中的突變經推斷位於抗原決定基中。

所選抗體與其包含參與抗體結合之胺基酸殘基的衍生抗原決定基的概述列於下表6中。抗體SC16.34及SC16.56與共同的胺基酸殘基相互作用，這一點符合框並資訊及圖2中所示之域定位結果。此外，發現SC16.23與不同的鄰接抗原決定基相互作用且發現其不與SC16.34或SC16.56框並。應注意，出於隨附序列表的目的，SEQ ID NO: 4包含在位置204處之占位器胺基酸。

表6

抗體純系	抗原決定基	SEQ ID NO:
SC16.23	Q93、P94、G95、A96、P97	3
SC16.34	G203、R205、P206	4
SC16.56	G203、R205、P206	4

實例5

產生抗-DLL3嵌合抗原受體

製造抗CD19 CAR

為產生陽性對照CAR構築體，合成(Life Technologies)出編碼針對人類CD19之第二代CAR的合成開放閱讀框架(參見US2014/0271635)且將其次選殖至慢病毒表現載體pCDH-CMV-MCS-EF1-GFP-T2A-Puro (System Biosciences, Mountain View CA)之多個選殖位點(MCS)。此抗CD19 CAR開放閱讀框架自5'至3'包含編碼人類CD8 α 鏈之信號前導序列的核苷酸(胺基酸1-21，UniProt寄存號P01732-1)、衍生自識別人類CD19之小鼠單株抗體的scFv (Nicholson等人, 1997; PMID 9566763)、人類CD8 α 鉸鏈、跨膜域及近端區(胺基酸138-206，UniProt寄存號P01732-1)、來自人類4-1BB蛋白質之細胞內協同刺激信號傳導區(胺基酸214-255，UniProt寄存號Q07011-1)及人類CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導區(胺基酸52-164，UniProt寄存號P20963-1，含Q65K修飾)。當在淋巴細胞上表現時，所得CD19 CAR-T展現出預期的免疫刺激性活性。

除提供陽性對照之外，亦設計含限制位點之抗CD19 CAR/慢病毒

表現載體，其方式為使得抗CD19 scFv組分可以容易地移除且經針對任何所選決定子(例如，DLL3)之替代結合區組分取代。如下所述，使用此卡匣系統(稱為SCT1-XX，其中XX表示特定DLL3結合域組分)驗證本發明之各個實施例。應注意，SCT命名法視情況而定可以指所表現之抗-DLL3 CAR蛋白質、表現CAR蛋白質之細胞毒性淋巴細胞、抗-DLL3 CAR ORF或包含相同ORF的表現載體(例如，慢病毒、反轉錄病毒、質體等)。

製造SCT1-h16.15

為產生新穎的抗-DLL3 CAR構築體(SCT1-h16.15)，首先經由編碼五聚體多聚體 GlyGlyGlyGlySer (G₄S)₃ (GGGGSGGGGSGGGGS；SEQ ID NO: 7)連接子之核酸序列，將抗-hSC16.15 VL (SEQ ID NO: 394)及VH (SEQ ID NO:396)核苷酸序列可操作地連接在一起來合成編碼scFv片段之核苷酸序列，從而得到編碼hSC16.15-scFv蛋白質之hSC16.15-scFv聚核苷酸(SEQ ID NO: 15)。緊接著如下闡述例示性核酸序列及胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASENIYYNLAWYQQKPGKAPKLLIYTANS
LEDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCKQAYDVPPTFGGGTKLEI
KGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRY
WIHWIRQAPGQGLEWMGYINPTVYTEFNQNFKDRVTMTRDTSTSTVYMELS
SLRSEDVAVYYCARGGSNFFDYWQGTTVTVSS
(SEQ ID NO: 8)

及

gccatccagttgacccagtcctccctcctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatcacttgccggg
caagtgagaacatttactacaatttagcctggtatcagcagaaaccagggaagctcctaagctcctgatct
atactgccaatagtttgaagatgggggtcccatcaagggtcagcggcagtggtatctgggacagatttactct
caccatcagcagcctgcagcctgaagattttgcaactattttgtaaacaggcctatgacgttcctccgacgttc
ggtggaggcaccaagctggaaatcaaaggcgccgaggatctggcgaggcggaagtggcggaggg
ggatctcagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggttctg
caaggcatctggatacaccttcaccaggtactggatacactggatacagacaggccccctggacaagggctt
gagtgatgggatacatcaaccttacaactgtttatactgagttcaatcagaactcaaggacagagtcacc
atgaccagggaacagctccacgagcacagctctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggc
cgtgtattactgtgcgagaggcggtagtaactctttgactactggggccaaggcaccactgtcacagtctcct
cg
(SEQ ID NO: 15)。

隨後使用標準分子工程技術，將hSC16.15-scFv核苷酸序列選殖至SCT1卡匣中，得到包含抗-DLL3 CAR之SCT1-h16.15慢病毒表現載

體。就此而言，SCT1-h16.15 CAR自5'至3'包含編碼以下元件之開放閱讀框架：CD8 α 鏈前導區(胺基酸1-21，UniProt P01732-1)、h16.15 VL域(根據實例3)、(G₄S)₃合成連接子序列(胺基酸1-15，Huston等人，1988)、h16.15 VH域(根據實例3)、人類CD8 α 鉸鏈及跨膜域(胺基酸138-206，UniProt寄存號P01732-1)、來自人類4-1BB蛋白質之細胞內協同刺激信號傳導區(胺基酸214-255，UniProt寄存號Q07011-1)及人類CD3 ζ 鏈細胞內信號傳導區(胺基酸52-164，UniProt寄存號P20963-1，含Q65K修飾)。證實CAR開放閱讀框架之序列。SCT1-h16.15 CAR開放閱讀框架之示意圖闡述於圖3中，且相應核酸(SEQ ID NO: 9)及胺基酸(SEQ ID NO: 10)序列闡述於圖4A中。應注意，在圖4A中，所併入之sc16.15 scFv結合域加底線(對應於SEQ ID NO: 8)。

實例6

產生其他例示性抗-DLL3嵌合抗原受體

為進一步說明本發明之範疇及適合性，製造兩個DLL3結合域，其呈與所揭示之DLL3 CAR相容之scFv構築體形式，且將其併入SCT1-16 CAR中，大體上如上文所闡述。更特定言之，為產生根據本發明之新穎的抗-DLL3結合域構築體，經由編碼五聚體多聚體GlyGlyGlyGlySer (G₄S)₃ (GGGGSGGGGSGGGGS；SEQ ID NO: 7)連接子之核酸序列，將所選VL及VH核苷酸序列可操作地連接在一起來合成編碼scFv片段之核苷酸序列。在第一種情況中，scFv聚核苷酸(scFv-hSC16.13)包含來自hSC16.13之可變輕鏈及重鏈序列(SEQ ID NO: 388及390)，而在第二種情況中，scFv聚核苷酸(scFv-hSC16.25)包含來自hSC16.25之可變輕鏈及重鏈序列(SEQ ID NO: 396及398)。隨後使用經工程改造之限制位點將所得編碼scFv-hSC16.13 (SEQ ID NO: 11)及scFv-hSC16.25 (SEQ ID NO: 13)之核酸構築體插入SCT1卡匣中，得到SCT1-hSC16.13及SCT1-hSC16.25。SCT1-hSC16.13之核酸

(SEQ ID NO: 16)及胺基酸(SEQ ID NO: 17)序列示出在圖4B中，而SCT1-hSC16.25之核酸(SEQ ID NO: 18)及胺基酸(SEQ ID NO: 19)序列示出在圖4C中。應注意，在兩副圖中，對應於DLL3 scFv結合域之胺基酸序列加底線，且分別闡述於SEQ ID NO: 12 (h16.13 scFv)及SEQ ID NO:14 (h16.25 scFv)中。

使用所揭示之SCT1卡匣系統製造此等CAR之簡易性展示出本發明在選擇及併入各種DLL3結合域方面的通用性，且更一般而言，證明了構築體之模組化性質。因此，應瞭解，本文所闡述之DLL3 CAR之概念不限於任何特定DLL3結合域或不受任何其他特定組分(例如，特異性跨膜域或信號傳導域)之選擇的限制，只要所得DLL3致敏淋巴細胞可藉由曝露於表現DLL3之細胞(例如，腫瘤細胞)受到免疫刺激或得以活化即可。

實例7

產生且表徵慢病毒載體粒子

來自實例5及6之例示性DLL3 CAR SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25之慢病毒載體包裝按以下進行：將10 µg所選SCT1-h16質體、7 µg pΔR8.74及4 µg pMD2.G在聚乙炔亞胺(Polysciences)存在下以1:4之DNA:PEI比率共轉染至1000萬個HEK-293T細胞(ATCC)中。在37°C (5% CO₂)下培育經共轉染之細胞隔夜，隨後在第二天更換培養基。轉染後四十八小時，收集含有慢病毒粒子之培養基且藉由在1200 rpm下在4°C下離心5分鐘進行澄清化，移除細胞碎片。為集結慢病毒載體粒子，使澄清的培養基在19500 rpm下在4°C下超速離心兩小時。在超速離心之後，丟棄上清液，使病毒集結粒再懸浮於無菌PBS中，且儲存在-80°C下。藉由p24 ELISA (Cell Biolabs)評估所回收慢病毒載體儲備液之定量，且藉由標準慢病毒載體滴定方法評估基因轉移效率(功能滴度)。慢病毒載體儲備液之典型產量介於7-15 µg/ml之p24抗原

的範圍內，且功能滴度介於 $1-3 \times 10^8$ TU/ml的範圍內。冷凍且儲存SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25慢病毒載體儲備液直至使用。

如後續實例中所闡述，可以使用載體儲備液來誘導所要免疫反應，如本申請案通篇中所詳細論述且示意性地示出在隨附於此之圖5中。此外，雖然SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25用作例示性構築體來說明本發明之各個方面(且可以在圖中顯現出來)，但應瞭解，本發明之真正範疇不限於任何特定DLL3結合域或特定信號傳導域或其任何例示性構築體，而應涵蓋在曝露於表現DLL3之腫瘤細胞後實現所要免疫反應之任何DLL3 CAR。

實例8

產生表現SCT1-h16.13、SCT1-h16.15或SCT1-h16.25 CAR蛋白質之永生T淋巴細胞

如下產生表現SCT1-h16.13、SCT1-h16.15或SCT1-h16.25之DLL3目標特異性Jurkat淋巴細胞：用來自前一個實例之本發明SCT1-h16慢病毒載體以約4之感染倍率(MOI)在10 μ g/ml聚凝胺(EMD Millipore)存在下轉導100萬個Jurkat E6-1 (ATCC) T淋巴細胞，從而確保有效病毒轉導。使細胞在慢病毒粒子存在下在37°C (5% CO₂)下培育七十二小時。之後，用含有2 μ g/ml嘌呤黴素(Life Technologies)之新鮮培養基更換用過的培養基，以正選擇表現SCT1-h16 CAR之細胞。使細胞在嘌呤黴素存在下再培育5天，隨後藉由流動式細胞測量術評估抗-DLL3 CAR表面表現(圖6A)。流動式細胞測量術亦用於偵測過度表現hDLL3 (圖6B)之經工程改造之HEK-293T細胞株之表面上的hDLL3蛋白質的存在情況，其將用於表徵本發明之CAR構築體。

按以下對表現SCT1-h16.13、SCT1-h16.15或SCT1-h16.25之經轉導Jurkat細胞及非轉導Jurkat對照細胞進行流動式細胞測量術分析：各

細胞株收集 10^6 個細胞且藉由在1200 rpm下在4°C下離心5分鐘進行球粒化；移除上清液且將集結粒在冷PBS/2% FCS中洗滌兩次。在移除最終洗滌之上清液之後，使細胞集結粒再懸浮於100微升含有1微克Alexa Fluor® 647結合的親和純化山羊抗人類IgG F(ab')抗體(Jackson ImmunoResearch)之PBS/2% FCS中且在暗處在4°C下培育30分鐘。培育之後，將細胞在PBS/2% FCS中洗滌三次，隨後再懸浮於PBS/2% FCS與DAPI (用於偵測活細胞)中。隨後在BD FACS Canto II流式細胞儀上根據製造商之說明書分析細胞，得到圖6A中所闡述之資料。

類似地，收集過度表現hDLL3之HEK-293T親本細胞或HEK-293T細胞且用維爾烯(Versene) (Life Technologies)分離成單細胞懸浮液。如上所述洗滌經分離細胞且將其在4°C下在暗處與1微克抗-DLL3抗體一起培育30分鐘，隨後在PBS/2% FCS中洗滌三次。隨後使細胞與每樣品50 μ L在PBS/2% FCS中1:200稀釋之經AlexaFluor-647標記的山羊抗小鼠IgG Fc片段特異性二級抗體(Life Technologies)一起培育30分鐘，用PBS/2% FCS洗滌三次且再懸浮於PBS/2% FCS與DAPI (用於偵測活細胞)中。隨後在BD FACS Canto II流式細胞儀上根據製造商之說明書分析細胞，得到圖6B中所闡述之資料。

圖6A及圖6B分別說明，本發明SCT1-h16 CAR在經轉導之Jurkat T淋巴細胞上表現，但不在非轉導Jurkat細胞上表現，且人類DLL3蛋白質在經工程改造之HEK-293T細胞上表現，但不在HEK-293T初始細胞上表現。

實例9

Jurkat-SCT1-h16.15 T淋巴細胞在接觸表現hDLL3之細胞後誘導產生IL-2

藉由量測IL-2誘導評估經轉導Jurkat-SCT1-h16.13、Jurkat-SCT1-h16.15及Jurkat-SCT1-h16.25淋巴細胞之目標特異性活化，IL-2誘導指

示CAR介導之T細胞活化。更特定言之，使用來自前一個實例之表現hDLL3的經轉導之Jurkat淋巴細胞及經工程改造之293T細胞，監測IL2含量，證明表現CAR之淋巴細胞在與表現hDLL3之細胞接觸後得到活化且建立免疫反應。

就此而言，將來自實例8之Jurkat-SCT1-h16.15淋巴細胞與如藉由流動式細胞測量術所證明，經工程改造以過度表現細胞表面上之hDLL3抗原之HEK-293T細胞(亦來自實例8)共培養。以圖7A中所闡述之四種不同的淋巴細胞:目標(L:T)比率，共培養淋巴細胞與目標HEK-293T-hDLL3細胞，從而評估劑量反應且確定最大IL-2產量條件。在37°C (5% CO₂)下培育共培養物48小時，此時收集培養基且藉由在1200 rpm下離心5分鐘清除細胞碎片。隨後藉由ELISA (Thermo Scientific)，根據製造商之說明書評估澄清上清液之IL-2產量。為評估背景IL-2產量，共培養非轉導Jurkat細胞(Jurkat初始)與HEK-293T-hDLL3細胞。關於IL2誘導，結果示出在圖7A中。

類似地，基本上以如上一段中所闡述之3:1 L:T比率共培養來自實例8之三種不同的SCT1-h16淋巴細胞(Jurkat-SCT1-h16.13、Jurkat-SCT1-h16.15及Jurkat-SCT1-h16.25)與經工程改造之hDLL3+HEK-293T細胞。同樣地，關於IL2誘導，結果示出在圖7B中。

如藉由圖7A中所闡述之資料證明，Jurkat-SCT1-h16.15淋巴細胞在曝露於表現hDLL3之細胞後得到刺激，以濃度依賴性方式產生IL-2。另外，圖7B中所示之資料證實各種DLL3 CAR構築體在曝露於抗原呈現細胞時一致地誘導IL2產生的能力。更特定言之，應瞭解，如此產生IL-2說明在識別表現hDLL3之細胞(包括表現hDLL3之致瘤細胞)上之DLL3抗原後，SCT1 CAR活化了T細胞。關於圖7A及圖7B，Jurkat細胞之目標特異性CAR介導之活化藉由在含有HEK-293T-DLL3及非轉導Jurkat細胞之共培養物中缺乏可觀測之IL-2產生而得以進一

步闡明。

實例10

產生表現SCT1-h16.13、SCT1-h16.15或SCT1-h16.25 CAR蛋白質之初級T淋巴細胞

為說明所揭示之CAR可以用於提供致敏淋巴細胞，使用人類CD3正選擇套組 (Stemcell Technologies)，自市售外周血單核細胞製劑 (PBMC：AllCells)分離出初級人類CD3+ T淋巴細胞。

自單一供體分離之後，在含有10%熱不活化之胎牛血清 (Hyclone)、1%青黴素/鏈黴素(Corning)、1% l-麩醯胺酸(Corning)及10 mM HEPES (Corning)之RPMI培養基中培養CD3+ T細胞。在37°C (5% CO₂)下在CD3/CD28活化珠粒(Dynabeads)存在下以1:5之比率培育T淋巴細胞進行活化。每隔一天添加IL-2 (Peprotech)至50 IU/ml之最終濃度。在初始活化之後二十四小時，藉由用大體上如實例7中所闡述產生之CAR慢病毒載體以約5之感染倍率(MOI)在10 µg/ml聚凝胺(EMD Millipore)存在下轉導100萬個T細胞，產生表現SCT1-h16.13、SCT1-h16.15或SCT1-h16.25之DLL3目標特異性T淋巴細胞，從而確保有效病毒轉導。使細胞在慢病毒粒子存在下在37°C (5% CO₂)下培育七十二小時，隨後藉由流動式細胞測量術評估抗-DLL3 CAR表面表現。

按以下對表現SCT1-h16.13、SCT1-h16.15或SCT1-h16.25之經轉導T淋巴細胞及不攜帶CAR之T淋巴細胞對照細胞進行流動式細胞測量術分析：各樣品收集10⁶個細胞且藉由在1200 rpm下在4°C下離心5分鐘進行球粒化；移除上清液且將集結粒在冷PBS/2% FCS中洗滌兩次。在移除最終洗滌之上清液之後，使細胞集結粒再懸浮於100微升含有1微克Alexa Fluor® 647結合的親和純化山羊抗人類IgG F(ab')抗體 (Jackson ImmunoResearch)之PBS/2% FCS中且在暗處在4°C下培育30分鐘。培育之後，將細胞在PBS/2% FCS中洗滌三次，隨後再懸浮於

PBS/2% FCS與DAPI (用於偵測活細胞)中。隨後在BD FACS Canto II 流式細胞儀上根據製造商之說明書分析細胞，得到圖8中所闡述之資料。

圖8清楚地顯示，SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25在經轉導之初級T淋巴細胞(亦即致敏淋巴細胞)上表現，但不在非轉導淋巴細胞上表現。

實例11

產生且表徵表現DLL3目標抗原之細胞

如實例8中所闡述，使用流動式細胞測量術偵測過度表現人類DLL3之經工程改造之HEK-293T細胞株之表面上的DLL3蛋白質之存在情況。類似地，使用流動式細胞測量術確認人類DLL3在源於患者之異種移植(PDX)腫瘤細胞株(LU64)上之表現。使用經人工工程改造之293T細胞株及所衍生之小細胞癌細胞株來表徵本發明之致敏淋巴細胞。

更特定言之，收集過度表現人類DLL3之HEK-293T細胞(293T-DLL3)且用維爾烯(Life Technologies)分離成單細胞懸浮液。類似地，使用腫瘤解離套組(Mylteni Biotec)，將新收集的LU64 PDX腫瘤處理成單細胞懸浮液。如本文所述洗滌經分離細胞且將其在4°C下在暗處與1微克抗-DLL3抗體或同型對照一起培育30分鐘，隨後在PBS/2% FCS中洗滌三次。隨後使細胞與每樣品50微升在PBS/2% FCS中1:200稀釋之經AlexaFluor-647標記的山羊抗小鼠IgG Fc片段特異性二級抗體(Life Technologies)一起培育30分鐘，用PBS/2% FCS洗滌三次且再懸浮於PBS/2% FCS與DAPI (用於偵測活細胞)中。隨後在BD FACS Canto II流式細胞儀上根據製造商之說明書分析細胞，得到圖9A及圖9B中所闡述之資料。

所得圖顯示，人類DLL3蛋白質在經工程改造之HEK-293T細胞

(圖9A)及LU64 PDX腫瘤細胞(圖9B)上均表現。

實例12

SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25初級淋巴細胞在曝露後消除表現DLL3之細胞

為證明DLL3致敏初級淋巴細胞以目標特異性方式殺死細胞之能力，使本發明之CAR轉導細胞(大體上如實例10中所闡述製備)曝露於經工程改造之表現DLL3之293細胞(以及適當對照)。在曝露之後，計算剩餘活目標細胞之數目，且結果闡述於圖10中。

更特定言之，以3:1之淋巴細胞:目標(L:T)之比率共培養表現抗-DLL3 CAR (SCT1-h16.13、SCT1-h16.15及SCT1-h16.25)之初級T淋巴細胞與293T-DLL3細胞。在37°C (5% CO₂)下培育共培養物48小時，隨後測定剩餘的活的攜帶DLL3之細胞的百分比。

活細胞之百分比計算如下：收集共培養物且如本文所闡述般洗滌，隨後在4°C下在暗處與1微克抗-DLL3抗體或同型對照一起培育30分鐘，接著在PBS/2% FCS中洗滌三次。隨後使細胞與每樣品50微升PBS/2% FCS中1:200稀釋之經AlexaFluor-647標記的山羊抗小鼠IgG Fc片段特異性二級抗體(Life Technologies)一起培育30分鐘。細胞用PBS/2% FCS洗滌三次，接著再懸浮於200微升PBS/2% FCS中，其含有用於鑑別細胞存活率之DAPI (Life Technologies)及用於使細胞計數標準化之10000個絕對計數珠粒(Life Technologies)。在BD FACS Canto II流式細胞儀上，藉由定量每7500個所收集之絕對計數珠粒中活的攜帶DLL3之細胞的對應數目，來分析且枚舉剩餘的活的攜帶DLL3之目標細胞。使用在不攜帶CAR之T淋巴細胞存在下剩餘的活目標細胞作為基準來比較DLL3致敏淋巴細胞對攜帶DLL3之細胞的目標特異性殺死。

如圖10中所示，SCT1-16.15展現出顯著的目標特異性殺死，而

SCT1-h16.13及SCT1-h16.25顯示較溫和的目標特異性殺死。藉由致敏淋巴細胞介導之殺死的免疫特異性藉由與DLL3+目標細胞共培養之非轉導初級T淋巴細胞所示之活性損失得以證明(圖10)。此等資料證明了表現各種抗-DLL3 CAR之致敏淋巴細胞的目標特異性活性。

實例13

SCT1-h16.15初級T淋巴細胞在接觸表現DLL3之細胞後誘導產生細胞因子

為證明所揭示之CAR可以用於自各種供體提供致敏淋巴細胞，使用人類CD3正選擇套組(Stemcell Technologies)，自市售外周血單核細胞製劑(PBMC：AllCells)分離初級人類CD3+ T淋巴細胞且對其進行轉導。藉由量測在與表現DLL3之目標細胞接觸後的TNF α 及IFN γ 誘導，評估所得致敏淋巴細胞組合物之CAR表現(圖11)及目標特異性活化，該等致敏淋巴細胞組合物包含SCT1-h16.15及自兩種不同供體(供體1及供體2)獲得之PBMC。應瞭解，細胞因子產生(例如，TNF α 及IFN γ 誘導)指示能夠誘導抗腫瘤免疫反應之活性嵌合抗原受體。

更特定言之，大體上如實例10中所闡述，使用來自兩種不同供體(供體1及供體2)之PBMC製劑來提供CD3+ T淋巴細胞製劑。隨後用SCT1-h16.15轉導對應的淋巴細胞製劑(再次如實例10中所闡述)，得到供體1及供體2 DLL3致敏淋巴細胞製劑(以及非轉導淋巴細胞作為對照)。圖11顯示，如藉由如上文所闡述般進行之流動式細胞測量術所測定，淋巴細胞製劑各自有效地表現DLL3 CAR。

使所得包含來自兩個不同供體之宿主細胞的致敏淋巴細胞曝露於DLL3+ 293T細胞及表現DLL3之小細胞肺癌細胞(均來自實例11)。就此而言，隨後以3:1之淋巴細胞:目標(L:T)之比率共培養各致敏淋巴細胞製劑(含對照)與293T-DLL3或LU64 PDX目標細胞。在37°C (5% CO₂)下培育共培養物48小時，此時收集培養基且藉由在1200 rpm下離

心5分鐘清除細胞碎片。隨後評估澄清上清液，對於TNF α 產量而言，藉由ELISA (Thermo Fisher)根據製造商之說明書評估；且對於IFN γ 而言，藉由ELISA (Invitrogen)根據製造商之說明書評估。TNF α 及IFN γ 之含量的所得量測結果分別顯示於圖12A及圖12B (TNF α)以及圖13A及圖13B (IFN γ)中，其中細胞因子產量愈高，說明CAR之信號傳導愈穩固。

如圖12A (293細胞)及圖12B (腫瘤細胞)以及圖13A (293細胞)及圖13B (腫瘤細胞)中所闡述之資料所證明，攜帶SCT1-h16.15之T淋巴細胞之製劑在曝露於表現人類DLL3之細胞(經工程改造之細胞及腫瘤細胞)後受到刺激，產生TNF α 及IFN γ 兩者，然而，不攜帶CAR之T淋巴細胞在與相同的目標細胞共培養時展現出極少的TNF α 及IFN γ 誘導。此舉證明，來自不同供體之DLL3致敏淋巴細胞具有活性且能夠在曝露於DLL3+腫瘤細胞後產生免疫刺激信號。

實例14

藉由SCT1-h16.15-T淋巴細胞活體外靶向殺死表現DLL3之細胞

為證明DLL3致敏淋巴細胞以目標特異性方式殺死細胞之能力，使本發明之CAR轉導細胞曝露於表現DLL3之經工程改造之293細胞及腫瘤細胞(再次來自實例11)。在曝露之後，計算剩餘活目標細胞之數目，且結果闡述於圖14A (293細胞)及圖14B (腫瘤細胞)中。

更特定言之，以3:1之淋巴細胞:目標(L:T)之比率共培養SCT1-h16.15致敏淋巴細胞(根據實例13，用來自兩個供體之宿主細胞製備)與293T-DLL3或LU64 PDX細胞。在37°C (5% CO₂)下培育共培養物48小時，隨後測定剩餘的活的攜帶DLL3之細胞。

活細胞之百分比計算如下：收集共培養物且如本文所闡述般洗滌，隨後在4°C下在暗處與1微克抗-DLL3抗體或同型對照一起培育30分鐘，接著在PBS/2% FCS中洗滌三次。隨後使細胞與每樣品50微升

在PBS/2% FCS中1:200稀釋之經AlexaFluor-647標記的山羊抗小鼠IgG Fc片段特異性二級抗體(Life Technologies)一起培育30分鐘。細胞用PBS/2% FCS洗滌三次，接著再懸浮於200微升PBS/2% FCS中，其含有用於鑑別細胞存活率之DAPI (Life Technologies)及用於使細胞計數標準化之10000個絕對計數珠粒(Life Technologies)。在BD FACS Canto II流式細胞儀上，藉由定量每7500個所收集之絕對計數珠粒中活的攜帶DLL3之細胞的對應數目，來分析且枚舉剩餘的活的攜帶DLL3之目標細胞。使用在不攜帶CAR之T淋巴細胞存在下剩餘的活目標細胞作為基準來比較SCT1-h16.15致敏淋巴細胞對攜帶DLL3之細胞的目標特異性殺死。

如圖14A (293細胞)及圖14B (腫瘤細胞)中所示，DLL3+細胞展現出極易經源自兩個供體之致敏淋巴細胞發生細胞溶解，且約99%之目標細胞遭到消除。DLL3致敏淋巴細胞亦能夠消除基本上大多數(約70%至80%) LU64 PDX小細胞肺癌細胞。總體而言，此等資料證明，所揭示之DLL3致敏淋巴細胞能夠有效地以目標特異性方式消除DLL3+細胞，包括DLL3+腫瘤細胞。

熟習此項技術者應進一步瞭解，本發明可以在不脫離其精神或核心屬性的情況下按其他特定形式實施。因為本發明之以上說明僅揭示其例示性實施例，所以應理解，在本發明之範疇內涵蓋其他變化形式。因此，本發明不限於已在本文中詳細描述的特定實施例。實際上，作為本發明之範疇及內容之指示，應該參考隨附申請專利範圍。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美商史坦森特瑞斯公司

<120> 抗-DLL3嵌合抗原受體及其使用方法

<130> S69697 1250WO / sc1605.pct

<150> US 62/119793

<151> 2015-02-23

<150> US 62/241662

<151> 2015-10-14

<150> US 62/296560

<151> 2016-02-17

<160> 437

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 618

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
20 25 30

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser
35 40 45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly
65 70 75 80

Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala
85 90 95

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe
100 105 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg
115 120 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala
130 135 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg
145 150 155 160

Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala
165 170 175

Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg
180 185 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala
195 200 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys
210 215 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu
225 230 235 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser
245 250 255

Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val
260 265 270

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser
275 280 285

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
290 295 300

Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro
305 310 315 320

Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala
325 330 335

Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys
340 345 350

Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys
355 360 365

Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala
370 375 380

Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys
385 390 395 400

Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser
405 410 415

Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro
420 425 430

Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe
435 440 445

Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys
450 455 460

Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro
465 470 475 480

Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
485 490 495

Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
500 505 510

Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
515 520 525

Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu
530 535 540

Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser
545 550 555 560

Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val
565 570 575

Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Thr Pro Leu Phe
580 585 590

Pro Pro Leu His Thr Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln His Leu Leu Phe
595 600 605

Pro Tyr Pro Ser Ser Ile Leu Ser Val Lys
610 615

<210> 2
<211> 587
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
20 25 30

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser
35 40 45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly
65 70 75 80

Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala
85 90 95

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe
100 105 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg
115 120 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala
130 135 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg
145 150 155 160

Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala
165 170 175

Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg
180 185 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala
195 200 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys
210 215 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu
225 230 235 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser
245 250 255

Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val
260 265 270

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser
275 280 285

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
290 295 300

Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro

305		310		315		320
Cys Phe Asn Gly	Gly Leu Cys Val Gly	Gly Ala Asp Pro Asp	Ser Ala			
	325	330	335			
Tyr Ile Cys His Cys	Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys					
	340	345	350			
Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys						
	355	360	365			
Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala						
	370	375	380			
Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys						
	385	390	395			400
Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser						
	405	410	415			
Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro						
	420	425	430			
Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe						
	435	440	445			
Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys						
	450	455	460			
Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro						
	465	470	475			480
Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala						
	485	490	495			
Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu						
	500	505	510			
Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu						
	515	520	525			
Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu						
	530	535	540			
Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser						
	545	550	555			560
Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val						
	565	570	575			

Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Ala
580 585

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Gln Pro Gly Ala Pro
1 5

<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可為任何天然產生之胺基酸

<400> 4

Gly Xaa Arg Pro
1

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

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> 6
<211> 329
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

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
325

<210> 7
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 五聚體多聚體連接子

<400> 7

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 8
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h16.15 scFv蛋白質

<400> 8

Ala Ile Gln Leu 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 Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
20 25 30

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

Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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



Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser
115 120 125

Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys
130 135 140

Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp Ile His Trp Ile Arg Gln
145 150 155 160

Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Val
165 170 175

Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg
180 185 190

Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
195 200 205

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe
210 215 220

Asp Tyr Trp Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 9
<211> 1452
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> SCT1-h16.15 CAR DNA

<400> 9
atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgcggcgcgc 60
cccgccatcc agttgaccca gtctccatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 120
accatcactt gccgggcaag tgagaacatt tactacaatt tagcctggta tcagcagaaa 180
ccagggaag ctcctaagct cctgatctat actgccaata gtttgaaga tggggtccca 240
tcaaggttca gcggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 300
cctgaagatt ttgcaactta tttttgtaaa caggcttatg acgttcctcc gacgttcggt 360
ggaggcacca agctggaaat caaaggcggc ggaggatctg gcggaggcgg aagtggcgga 420
gggggatctc aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgagg tgaagaagcc tggggcctca 480
gtgaagggtt cctgcaaggc atctggatac acctcacca ggtactggat aactggata 540

cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggalaca tcaaccctac aactgtttat 600
actgagtcca atcagaactt caaggacaga gtcacatga ccaggacac gtccacgagc 660
acagtctaca tggagctgag cagcctgaga tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg 720
agaggcggta gtaacttctt tgactactgg ggccaaggca ccactgtcac agtctcctcg 780
accacaaccc ctgccccag acctcctaca cccgcccta caattgccag ccagcctctg 840
tctctgaggc ccgaggcttg tagaccagct gctggcggag ccgtgcacac cagaggactg 900
gatttcgcct gcgacatcta catctgggcc cctctggccg gcacatgtgg cgtgctgctg 960
ctgagcctcg tgatcacctt gtactgcaag cggggcagaa agaaactgct gtacatcttt 1020
aagcagccct tcatgcggcc cgtgcagacc acccaggaag aggacggctg ctccctgcaga 1080
ttccccgagg aagaagaagg cggctgcgag ctgagagtga agttcagcag atccgccgac 1140
ggccctgcct acaagcaggg ccagaaccag ctgtacaacg agctgaacct gggcagacgg 1200
gaagagtacg acgtgctgga caagcggaga ggccgggatc ctgaaatggg cggcaagccc 1260
agacggaaga acccccagga aggcctgtat aacgaactgc agaaagacaa gatggccgag 1320
gcctacagcg agatcggaat gaagggcgag cggagaagag gcaagggccca cgatggcctg 1380
taccagggcc tgagcaccgc caccaaggac acctatgacg ccctgcacat gcaggccctg 1440
ccacctagat ga 1452

<210> 10
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SCT1-h16.15 CAR蛋白質

<400> 10

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
20 25 30

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

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro
65 70 75 80

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



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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
130 135 140

Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser
145 150 155 160

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Trp
165 170 175

Ile His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
180 185 190

Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe Lys
195 200 205

Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met
210 215 220

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270

Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
275 280 285

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300

Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365

Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380

Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
465 470 475 480

Pro Pro Arg

<210> 11
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h16.13 scFv DNA

<400> 11
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca gtgcaagtag cagcgttagc tatatgtatt ggtatcagca gaaaccaggg 120
aaagccccta agctcctgat ctacctcact agtaacttgg caagtggggg cccatcaagg 180
ttcagtgcca gtggatctgg gacagatttc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa 240
gattttgcaa ctactactg tcaacagtgg cgtagtaacc cattcacgtt cggccagggg 300
acaaagtigg aaataaaagg cggcggagga tctggcggag gcggaagtgg cggaggggga 360
tctcagatca ccttgaagga gtctggtcct acgctggiga aaccacaca gaccctcacg 420
ctgacctgca ctttctctgg gtctcactc agcactagtg gaatgggtgt gggctggatc 480
cgtcagcccc caggaaaggc cctggagtgg cttgcacaca ttgggtggga tgatgttaag 540
cgctacagcc catctctgaa gagcaggctc accatcacca aggacacctc caaaaaccag 600
gtggtcctta caatgaccaa catggacct gtggacacag ccacatatta ctgtgcacgc 660
atagtttctt ttgataacga cgttgtctct gctatggact actggggta aggaacccta 720

gtcaccgtct cctcg

735

<210> 12
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> h16.13 scFv蛋白質

<400> 12

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30

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

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser
 115 120 125

Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr
 130 135 140

Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile
 145 150 155 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp
 165 170 175

Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
 180 185 190

Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met
 195 200 205

Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe
 210 215 220

Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 13
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h16.25 scFv DNA

<400> 13
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca gtgccagtag cagtgtgagc tacatgcact ggtaccagca gaaaccagat 120
cagtctccaa agctcctcat caaggatagt tccaaactcg cctcaggggt cccctcgagg 180
ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc accctcacca tcaatagcct ggaagctgaa 240
gatgctgcaa cgtattactg tcagcagtgagg agtagtaacc cgctcacgtt cggtcagggg 300
accaagctgg agatcaaagg cggcggagga tctggcggag gcggaagtgg cggaggggga 360
tctcagatca ccttgaagga gtctggctct acgctgggtga aaccacaca gaccctcacg 420
ctgacctgca ccttctctgg gttctcactc agcactagtg gaatgggtgt gggctggatc 480
cgtcagcccc caggaaaggc cctggagtgg cttacagaca ttgtgtggga tgataataag 540
tactacaacc catctctgaa gagcaggctc accatcacca aggacacctc caaaaaccag 600
gtggctcctta caatgaccaa catggacctt gtggacacag ccacatatta ctgtgcacga 660
agagttaact attattacga cccgtactat gctatggact actggggtca aggaacccta 720
gtcaccgtct cctcg 735

<210> 14
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> sc16.25 scFv蛋白質

<400> 14

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser
115 120 125

Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr
130 135 140

Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile
145 150 155 160

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp
165 170 175

Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
180 185 190

Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met
195 200 205

Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr
210 215 220

Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 15
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h16.15 scFv DNA

<400> 15
gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac tacaatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatact gccaatagtt tggaagatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttattt ttgtaaacag gcttatgacg ttccctccgac gttcgggtgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa aggcggcgga ggatctggcg gaggcggaag tggcggaggg 360
ggatctcagg tgcagctggg gcagtctggg gctgagggtga agaagcctgg ggcctcagtg 420
aaggtttctt gcaaggcatc tggatacacc ttcaccaggt actggataca ctggatacga 480
caggccccctg gacaagggct tgagtggatg ggatacatca accctacaac tgtttatact 540
gagttcaatc agaacttcaa ggacagagtc accatgacca gggacacgtc cagcagcaca 600
gtctacatgg agctgagcag cctgagatct gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgaga 660
ggcggtagta acttctttga ctactggggc caaggcacca ctgtcacagt ctcctcg 717

<210> 16
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> SCT1-h16.13 CAR DNA

<400> 16
atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgcctgtgca tgcggcgcgc 60
cccagatcc agatgacca gtcctcatcc tccctgtctg catctgtagg agacagagtc 120
accatcactt gcagtgaag tagcagcgtt agctatatgt attggtatca gcagaaacca 180
gggaaagccc ctaagctcct gatctacctc actagtaact tggcaagtgg ggtcccatca 240
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 300
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag tggcgtagta acccattcac gttcggccag 360
gggacaaaagt tggaaataaa aggcggcgga ggatctggcg gaggcggaag tggcggaggg 420
ggatctcaga tcacctgaa ggagtctggt cctacgctgg tgaaccac acagaccctc 480
acgctgacct gcacctctc tgggttctca ctacagacta gtggaatggg tgtgggctgg 540
atccgtcagc cccaggaaa ggccctggag tggcttgac acatttggtg ggatgatgtt 600
aagcgctaca gcccatctct gaagagcagg ctacccatca ccaaggacac ctccaaaaac 660
cagggtgtcc ttacaatgac caacatggac cctgtggaca cagccacata ttactgtgca 720
cgcatagttt cctttgataa cgacgtgtc tctgctatgg actactggg tcaaggaacc 780
ctagtaccg tctcctcgac cacaacctt gccccagac ctctacacc cgtccctaca 840
attgccagcc agcctctgtc tctgaggccc gaggttgtta gaccagctgc tggcggagcc 900
gtgcacacca gaggactgga tttcgctgc gacatctaca tctgggcccc tctggccggc 960
acatgtggcg tgcctgtgct gagcctcgtg atcacctgt actgcaagcg gggcagaaag 1020
aaactgtgt acatctttaa gcagcccttc atgcggcccc tgcagaccac ccaggaagag 1080
gacggctgct cctgcagatt ccccaggaa gaagaaggcg gctgcgagct gagagtgaag 1140



ttcagcagat ccgccgacgc ccctgcctac aagcagggcc agaaccagct gtacaacgag 1200
ctgaacctgg gcagacggga agagtacgac gtgctggaca agcggagagg ccgggaccc 1260
gaaatgggcg gcaagcccag acggaagaac ccccaggaag gccctgtataa cgaactgcag 1320
aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg gagaagaggc 1380
aagggccacg atggcctgta ccagggcctg agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgcc 1440
ctgcacatgc aggcctgcc acctagatga 1470

<210> 17
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SCTI-h16.13 CAR蛋白質

<400> 17

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile
130 135 140

Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu
145 150 155 160

Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met
165 170 175

Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
180 185 190

Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
195 200 205

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
210 215 220

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp Tyr Trp
245 250 255

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 18
<211> 1470
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> SCT1-h16.25 CAR DNA

<400> 18
atggccctgc ctgtgacagc cctgctgctg cctctggctc tgctgctgca tgcggcgcgc 60
cccgaattg tgctgactca gtctccagac ttccagtctg tgactccaaa ggagaaagtc 120
accatcacct gcagtgccag tagcagtgtg agctacatgc actggtacca gcagaaacca 180
gatcagtctc caaagctcct catcaaggat agttccaaac tcgcctcagg ggtcccctcg 240
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccatcaatag cctggaagct 300
gaagatgctg caacgtatta ctgtcagcag tggagtagta acccgctcac gttcggtcag 360
gggaccaagc tggagatcaa aggcggcgga ggatctggcg gaggcggaag tggcggaggg 420
ggatctcaga tcaccttgaa ggagtctggt cctacgctgg tgaaaccac acagaccctc 480
acgctgacct gcacctctc tgggttctca ctcagcacta gtggaatggg tgtgggctgg 540
atccgtcagc cccaggaaa ggccttgag tggcttacag acatttggtg ggatgataat 600
aagtactaca acccatctct gaagagcagg ctacacatca ccaaggacac ctccaaaaac 660
caggtgggtc ttacaatgac caacatggac cctgtggaca cagccacata ttactgtgca 720
cgaagagtta actattatta cgaccctgac tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc 780
ctagtcaccg tctctcgac cacaacctt gccccagac ctctacacc cgcccctaca 840
attgccagcc agcctctgtc tctgaggccc gaggtttgta gaccagctgc tggcggagcc 900
gtgcacacca gaggactgga ttctgcctgc gacatctaca tctgggcccc tctggccggc 960
acatgtggcg tgctgctgct gagcctcgtg atcaccctgt actgcaagcg gggcagaaag 1020
aaactgctgt acatctttaa gcagccctc atgcggcccg tgcagaccac ccaggaagag 1080
gacggctgct cctgcagatt ccccaggaa gaagaaggcg gctgcgagct gagagtgaag 1140
ttcagcagat ccgccgacgc cctgcctac aagcagggcc agaaccagct gtacaacgag 1200
ctgaacctgg gcagacggga agagtacgac gtgctggaca agcggagagg ccgggatcct 1260
gaaatggcg gcaagcccag acggaagaac cccagggaag gcctgtataa cgaactgcag 1320
aaagacaaga tggccgaggc ctacagcgag atcggaatga agggcgagcg gagaagaggc 1380

aagggccacg atggcctgta ccagggcctg agcaccgcca ccaaggacac ctatgacgcc 1440
ctgcacatgc aggccctgcc acctagatga 1470

<210> 19
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> SCT1-h16.25 CAR蛋白質

<400> 19

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln
20 25 30

Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser
35 40 45

Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
50 55 60

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

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

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile
130 135 140

Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu
145 150 155 160

Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met
165 170 175

Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
180 185 190

Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
195 200 205

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 210 215 220
 Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 225 230 235 240
 Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
 245 250 255
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 260 265 270
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 275 280 285
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 290 295 300
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 305 310 315 320
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
 325 330 335
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
 340 345 350
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 355 360 365
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 370 375 380
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 385 390 395 400
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 405 410 415
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
 420 425 430
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 435 440 445
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 450 455 460
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
 465 470 475 480

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 20
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.3 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 20
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gta tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac caa caa aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tat ttt ttc aca atc agc agc atg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca 288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

ttc acg ttc ggc gcg ggg aca aag ttg aaa ata aga 324
Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 21
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 21
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35

40

45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 22
<211> 369
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.3 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 22
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tga ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

ctg aag agc cga cta act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga ata gct gac tat ggc gga gat tac tat gct atg gac tac 336
Cys Ala Arg Ile Ala Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 369
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 123
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 23

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

<210> 24
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.4 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 24
gat atc cag atg aca cag act aca tct tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca aga tta cac tca ggc gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag cta 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Leu
 65 70 75 80
 gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt gat atg ctt ccg tgg 288
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Met Leu Pro Trp
 85 90 95
 acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 25
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 25

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

<210> 26
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(351)
 <223> SC16.4 VH

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(351)



<400> 26
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat acc ttc aca gac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac act gag act ggt gag cca gga tat gca gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gct cgg tac gac ggg tat gct atg gac tat tgg ggt caa gga acc tca 336
Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser			
115			
<210> 28			
<211> 318			
<212> DNA			
<213> 小家鼠			
<220>			
<221> misc_feature			
<222> (1)..(318)			
<223> SC16.5 VL			
<220>			
<221> CDS			
<222> (1)..(318)			
<400> 28			
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg			48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
1 5 10 15			
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg			96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			
20 25 30			
cac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat			144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr			
35 40 45			
gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt			192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
50 55 60			
ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa			240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu			
65 70 75 80			
gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg act aga aac ccg ctc acg			288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Arg Asn Pro Leu Thr			
85 90 95			
ttc ggg gct gga acc aag ctg gag ctg aaa			318
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys			
100 105			
<210> 29			
<211> 106			
<212> PRT			
<213> 小家鼠			
<400> 29			
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
1 5 10 15			
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met			
20 25 30			

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Arg Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 30
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.5 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 30
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cct tca gga gag ggt cta gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca gac att tgg tgg gat gac aat aag tac tat aac cca tcc 192
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga aga gtt aac tat gtt tac gac ccg tac tat gct atg gac 336
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 124
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 31

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

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

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

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

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

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

<210> 32
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.7 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 32
aac att atg atg aca cag tcg cca tca tct ctg gct gtg tct gca gga 48
Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

gaa aag gtc act atg agc tgt aag tcc agt caa agt gtt tta tac agt 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

tca aat cag aag aac tac ttg gcc tgg tac caa cag aaa cca ggg cag 144
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

354045

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggt gtc
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
505560

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttt act ctt acc
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65707580

atc agc act gta caa gtt gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cat caa
Ile Ser Thr Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
859095

tac ctc tcc tcg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa
Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105110

192240288336

<210> 33
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 33

Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
151015

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
202530

Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
354045

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
505560

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65707580

Ile Ser Thr Val Gln Val Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
859095

Tyr Leu Ser Ser Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105110

<210> 34
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.7 VH

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 34
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tat 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

aaa atg cac tgg gtg aag caa agc cat gta aag agc ctt gag tgg att 144
Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga cgt att aat cct tac aat ggt gct act agc tac aac cag aat ttc 192
Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

aag gac aag gcc acc ttg act gta gat aag tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gac ctc cac agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat ttc tgt 288
Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga ggg gac tat agg tac gac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 35
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 36
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.8 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 36
gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga 48
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96
Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
35 40 45

tat tat gca att gaa ctg gca gaa ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Ala Ile Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agc aac ctg gag tct 240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

gaa gat ttt gca gac tat tac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc 288
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 37
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 37
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 38
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.8 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 38
cag gcc cag ctg cag cag tct gga gct gag ctg gta agg cct ggg act 48
Gln Ala Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc act aat tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ttg ata gag tgg gta aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga gtg att aat cct gga act ggt ggt act aac tac aat gag aac ttc 192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

aag ggc aag gca act ctg act gca gac aaa tcc tcc agt act gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga tcc ccc tat gat tac cac gag ggt gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 39
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 39

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

<210> 40
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.10 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 40
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tca tcc ccc aaa ctc tgg 144

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
att tat agc act tcc aac ctg gct tct gga gtc cca act cgc ttc agt 192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser
50 55 60
ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80
gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca 288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 41
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 42
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.10 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 42
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag tcc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Ser Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gtc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
50 55 60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tat 288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga tta gtt gat gat ctg tac tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
Cys Ala Arg Leu Val Asp Asp Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
50 55 60

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

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



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

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.11 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 44
gat gtt gag atg acc cag act cca ctc act ttg tgc gtt acc att gga 48
Asp Val Glu Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15
caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tca gac agt 96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
20 25 30
gat gga aag aca tat ttg aat tgg atg ttt cag agg cca ggc cgg tct 144
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
35 40 45
cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tac tat tgc tgg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95
aaa cat ttt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336
Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 45
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 45

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 46
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.11 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 46
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat acc ttc aca gac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac act gag act gtt gag cca aca tat gca gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

atg gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc gaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gct aga ttt ggt tcc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 47

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.13 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 48	
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca ctc gtg tct gca tct cca ggg	48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Val Ser Ala Ser Pro Gly	
1 5 10 15	
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg	96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met	
20 25 30	

tac tgg tac cag cag aaa cca aga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

ctc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg cgt agt aac cca ttc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 318
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 49

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 50
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.13 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 50
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgg cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cgc ata gtt tcc ttt gat aac gac gtt gtc tct gct atg gac 336
Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tcn 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Xaa
115 120

<210> 51
<211> 124
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (124)..(124)
<223> 位置124處之『Xaa』代表Ser。

<400> 51
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val

- 42 -

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

<210> 54
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.15 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 54
cag gtc cag ctt cag cag tct ggg gct gaa ctg gca aaa cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag atg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act cgc tac 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
tgg ata cac tgg ata aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144
Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga tac att aat cct aca act gtt tat act gag ttc aat cag aac ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
50 55 60
aag gac aag gcc act ttg act gca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tcc 240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Ser
65 70 75 80
atg caa ctg agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggc ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 55
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.18 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 56 48
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ttg gga
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15
gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag aat att atc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ile Asn Tyr
20 25 30
tta aac tgg tat cag cag aag cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt ggg tct ggg aca gat tat tct ctc acc atc agc aac ctg gaa cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
55 70 75 80
gaa gat att gcc act tac tat tgt caa cag tat agt gag cgt ccg tac 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
85 90 95
acg ttc ggg ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 57
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ile Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.18 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 58
gaa gtg aag ctg gag gag tca gga gga ggc ttg gta caa cct gga gaa 48
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15

tcc atg aaa ctc tct tgt gct gct tct gga ttc act ttt agt gat gcc 96
Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

tgg atg gac tgg gtc cgc cag tct cca gag aag gga ctt gag tgg gtt 144
Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gct gaa att aga aac aaa gct aat aat cat gca aca tat tat gct gag 192
Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

tct gtg aaa ggg aaa ttc acc atc tca aga gat gat tcc aaa agt aga 240
Ser Val Lys Gly Lys Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg
65 70 75 80

gtg tac ctg caa atg aac aac tta aga gct gca gac act ggc att tat 288
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

tac tgt acg gcc tat agt aac ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Tyr Cys Thr Ala Tyr Ser Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

gtc act gtc tct aca 351
Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 59
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 59
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Tyr Ser Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 60
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.19 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 60
gac atc cag atg aca cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

ggc aaa gtc acc ttc act tgc aag gca agc caa gac att cac aag tat 96
Gly Lys Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr
20 25 30

gta gct tgg tac caa cac aag cct gga aaa ggt cct agg ctg ctc ata 144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

cat tac aca tct aca tta cag cca ggc atc tca tca agg ttc agt gga 192
His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggg aga gat tat tcc ttc agc atc agc aac ctg gag cct 240
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gat att gca act tat tat tgt cta cag tat aat aat ctg tac acg 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Asn Leu Tyr Thr
85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 61

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

<210> 62
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.19 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 62
gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct gag ctt gtg agg cca ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtc aag ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac agc 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Ser
20 25 30
ctt ttg cac tgg gtg aag cag agg cct gaa aag ggc ctg gag tgg att 144
Leu Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
ggg tgg att gat cct gag gat ggt gaa act aaa tat gcc ccg aac ttc 192
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe
50 55 60
cag gac aag gcc act ata act aca gac tca tcc tcc aac aca gcc tac 240
Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
ctg caa ctc atc agc ctg aca tct gtt gac act gcc atc tat tac tgt 288
Leu Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys



859095

gcc tat ggt aac tac gtg cgg cac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc
Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100105110

336

act ctc aca gtc tcc tca
Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

354

<210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 63

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Ser

202530

Leu Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile

354045

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe

505560

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65707580

Leu Gln Leu Ile Ser Leu Thr Ser Val Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

859095

Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100105110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 64
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.20 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 64

gaa atc cag atg acc cag tct cca tcc tct atg tct gca tct ctg gga

48

Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gac aga ata acc atc act tgc cag gca act caa gac att gtt aag aat 96
Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30
tta aac tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa ccc cct tca ttc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile
35 40 45
tat tat gca act gaa ctg gca gaa ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Ala Thr Glu Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt ggg tct ggg tca gac tat tct ctg aca atc agg aac ctg gag tct 240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Arg Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80
gaa gac ttt gca gac cat tac tgt cta cag ttt tat gag ttt ccg ttc 288
Glu Asp Phe Ala Asp His Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
85 90 95
acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 65

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

<210> 66
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.20 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 66
cag gtc cag ttg cag cag tct gga act gag ctg gta agg cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

tca gtg agg gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc ggt aat cac 96
Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Gly Asn His
20 25 30

ttg att gag tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga gtg att aat cct gga act ggt ggt act cac tac aat gag aag ttc 192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aag gac aag gca aga ctg acc gca gac aaa tcc tcc aac act gcc tac 240
Lys Asp Lys Ala Arg Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cac ctc aac agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga tcc ccc tat gat tac cac gag ggt gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 67
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Gly Asn His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Arg Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 339
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.21 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 68
gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15
cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt 96
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
agc aat caa aag aat tat ttg gcc tgg tat cag cag gaa cca gga cag 144
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln
35 40 45
tct cct aaa ctt ctg gta tcc ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
atc agc ggt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288
Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
cat tat agc att ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg 336
His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110
aaa 339
Lys

<210> 69

<211> 113
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 69

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

Lys

<210> 70
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.21 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 70
cag gtt cag cta caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag att tcc tgc aag gct tct ggc tat gca ttc agt agc tcc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30
tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga aag ggt ctt gag tgg att 144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga cgg att tat cct gga gat gga gat act aac tac aat ggg aag ttc 192

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tac ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca atg ggt att tat aac tac gat ggt agc cgt tac tat tct atg gac 336
Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 71
<211> 124
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 71

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
100 105 110

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

<210> 72
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature



<222> (1)..(321)
<223> SC16.22 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 72
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att aag aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ccc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Pro Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca aga gta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc cag cag ggt tat acg ctt cca ttc 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ath aar 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 73
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 74
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.22 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 74
cag gtc cag ctg cag cag cct ggg gct gaa ctg gtg aag cct ggg gct 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ctg tcc tgt aag gct tct gga tac acc ttc act acc tac 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

tgg atg cac tgg gtg aag cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg atc 144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga gag att gat cct tct gat agt tat act tac tac aat caa aag ttc 192
Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tat tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggg gac tat ggt aac ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa 336
Ala Arg Gly Asp Tyr Gly Asn Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

gga tcc tca gtc acc gtc tcc tca 360
Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 75
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

<210> 76
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(324)
 <223> SC16.23 VL

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(324)

<400> 76
 caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cct ggg 48
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 gag aag gtc acc ttg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tcc agg 96
 Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Arg
 20 25 30
 tac ttg tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
 Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45
 att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt 192
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
 50 55 60
 gcc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc ata atc agc agc atg gag 240
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80
 gcc gaa gat gct gcc tct tat ttc tgc cat cag tgg agt aat tac cca 288
 Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Asn Tyr Pro
 85 90 95
 ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 324

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 77

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

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

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

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 78
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.23 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 78
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

aat acg ggc ata ggc tgg att cgt cag cct tca ggg acg ggt ctg gag 144
Asn Thr Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg aat gat gat aag tac tat aat cca tcc 192
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gaa acc tcc aac aac cag gta 240
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val
 65 70 75 80
 ttc ctc aag atc acc aat gtg gac act gca gat act gcc tca tac ttc 288
 Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe
 85 90 95
 tgt gtt caa atc ggg cgc gac tac agt aac tac gcc tgg tat ttc gat 336
 Cys Val Gln Ile Gly Arg Asp Tyr Ser Asn Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110
 gtc tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 372
 Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 79
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 79
 Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30
 Asn Thr Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Thr Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe
 85 90 95
 Cys Val Gln Ile Gly Arg Asp Tyr Ser Asn Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110
 Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 80
 <211> 318
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.25 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 80
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
cac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
gac tca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac ccg ctc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95
ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 81
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 81
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 82
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.25 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 82
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cct tca gga gag ggt cta gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg aca gac att tgg tgg gat gac aat aag tac tat aac cca tcc 192
Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

ctg aag agc cgg ctc aca atc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aat atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac 288
Phe Leu Asn Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga aga gtt aac tat tat tac gac ccg tac tat gct atg gac 336
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 83
<211> 124
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 83

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

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

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

Phe Leu Asn Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

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

<210> 84
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.26 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 84
gat gtt gag atg acc cag act cca ctc act ttg tgc gtt acc att gga 48
Asp Val Glu Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tca gac agt 96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
20 25 30

gat gga aag aca tat ttg aat tgg atg ttt cag agg cca ggc cgg tct 144
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
35 40 45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tac tat tgc tgg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

aaa cat ttt ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 336
Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 85
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 85

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Met Phe Gln Arg Pro Gly Arg Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 86
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.26 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 86
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggt tat tcc ttc aca gac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

tca atg cac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac act gag act gtt gag cca aca tat gca gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

atg gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt 240
Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc gaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gct aga ttt ggt tcc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtn acv gtn tcn tcn 351
Val Xaa Val Xaa Xaa
115

<210> 87
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (114)..(114)
<223> 位置114處之『Xaa』代表Thr。

<220>
<221> misc_feature
<222> (116)..(116)
<223> 位置116處之『Xaa』代表Ser。

<220>
<221> misc_feature
<222> (117)..(117)
<223> 位置117處之『Xaa』代表Ser。

<400> 87

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Xaa Val Xaa Xaa
115

<210> 88
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.29 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 88
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc acc ata acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
cac tgg ttc cag cag aag cca ggc act tct ccc aaa ctc tgg att tat 144
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45
acc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
gga tct ggg acc tct tac tct ctc aca gtc agc cga atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cag caa agg agt ctt tat ccg tac acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95
ttc gga ggg ggg acc aag gtg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 89
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 90
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.29 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 90
cag gtt cag cta cag cag tct gga gct gag ctg gcg agg ccc ggg gct 48
Gln Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ctg tcc tgc aag gct tca ggc tac acc ttc act gac cag 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Gln
20 25 30

tat ata aac tgg gtg aag cag agg act gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga gag att tat ccc gga agg ggt aat act tac tac aat gag aag ttc 192
Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga gag gat ggt ggt tac gac gat gcc tgg ttt gct tac tgg ggc 336
Ala Arg Glu Asp Gly Gly Tyr Asp Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

caa ggg act ctg gtc act gtc tct gca 363

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 91
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 91

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

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asp Gly Gly Tyr Asp Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 92
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.30 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 92
caa att gtt ctg acc cag tct cca aca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta act tcc agt 96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80
gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag ttt cat cgt tcc cca 288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95
ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 93
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 93

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

<210> 94
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.30 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 94
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggt atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aaa cca gcc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala
50 55 60

ctg aag agc cga ctg act gtc tcc aag gat acc tcc agc aac cag gtt 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc act gtg gac gct gca gat act ggc aca tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga atc gtt gat ggt cac ccc ccg ttt gct tac tgg ggc caa 336
Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca 360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 95
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 95
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 96
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.30 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 96
gac att gtg ctg acc cag tct cca ctc tct ctg cct gtc aat att gga 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1 5 10 15
gat caa gcc tct atc tct tgc aag tct act aag agt ctt ctg aat agt 96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30
gat gga ttc act tat ttg gac tgg tat ttg cag agg cca ggc cag tct 144
Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
cca caa ttc cta ata tat ttg gtt tct aat cga ttt tct gga gtt cca 192
Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga aca gat ttc aca ctc aag atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gta tat tat tgc ttc cag agt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
85 90 95
aac tat ctt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 336
Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 97
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 97
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser

20 25 30

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
85 90 95

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 98
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.31 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 98
gag gtc caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc agt cgt ttc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30

tat atg cac tgg gtg aag caa agt cct gaa aat agt ctt gag tgg att 144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga gag att aat cct agc act ggg ggt aca agc tac aac cag aag ttc 192
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca tta act gta gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gaa gag tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

act agg ggt tac ggg agc aac tgg tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg 336
Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

acc acg gtc acc gtc tcc aca
Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115

357

<210> 99
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 99

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 100
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.34 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 100

agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

48

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

96

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
3545

144

tac tat gca tcc aat cgc tac agt gga gtc cct gat cgc ttc act ggc
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
5060

192

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
657580

240

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
859095

288

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

321

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 101

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
202530

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
505560

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65707580

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 102

<211> 354

<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> SC16.34 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 102
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag agg cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Arg Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct gga tat acc ttc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acg tac act gga gac cca aca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga att ggc ggt aat agt ccc tct gat tac tgg ggc caa ggc acc 336
Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

tct ctc aca gtc tcc tca 354
Ser Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 103
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 103
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Arg Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.35 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 104
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt aat acg ctt ccg tac 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 105
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 105
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

<210> 106
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.35 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 106
gat gtg cag ctt cag gag tcg gga cct ggc ctg gtg aaa cct tct cag 48
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
tct ctg tcc ctc acc tgc act gtc act ggc tac tca atc acc agt gat 96
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30
tat gcc tgg aac tgg atc cgg cag ttt cca gga aac aaa ctg gag tgg 144
Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45
atg ggc tac ata agc tac agt ggt agc act agc tac aac cca tct ctc 192
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
aaa agt cga atc tct atc act cga gac aca tcc aag aac cag ttc ttc 240
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
ctg cag ttg aat tct gtg act act gag gac aca gcc aca tat tac tgt 288
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
gca aga ttt tac tac ggt agt agc tat gct atg gac tac tgg ggt caa 336
Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

360

<210> 107
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 107

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

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

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

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.36 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 108

gaa aca act gtg acc cag tct cca gca tcc ctg tcc gtg act aca gga
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

48

gaa aaa gtc act atc aga tgc ata acc acc cct gat att gat gat gat
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp

96

20

25

30

atg aac tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aac ctc ctt att
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile
354045

144

tca gaa ggc aat agt ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc
Ser Glu Gly Asn Ser Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
505560

192

agt ggc tat ggc aca aat ttt gtt ttt aca att gaa aac acg ctc tca
Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65707580

240

gaa gat gtt gca gat tac tac tgt ttg caa agt gat aac atg cca ttc
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Phe
859095

288

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aar
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

321

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 109

Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Thr Gly
151015

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp
202530

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile
354045

Ser Glu Gly Asn Ser Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
505560

Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65707580

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Phe
859095

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 110
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)

<223> SC16.35 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 110
cag gtc cag ctg cag cag tct ggg gct gaa ctg gca aaa cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttt act acc tac 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

tgg atg cac tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tac att aat cct agc agt ggt tat act gag tac aat cag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag gac aag gcc aca ttg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg caa cta agc agc ctg aca tct gag gac tct tca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga aag ggt agt aac agg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act 336
Ala Arg Lys Gly Ser Asn Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc act gtc tct tcn 354
Leu Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 111
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (118)..(118)
<223> 位置118處之『Xaa』代表Ser。

<400> 111
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Lys Gly Ser Asn Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 112
<211> 312
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(312)
<223> SC16.38 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(312)

<400> 112
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt ata aat tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20 25 30
cac tgg tac cag cag aag cca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc tct tat tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cat cag cgg agt acg tgg acg ttc ggt 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Trp Thr Phe Gly
85 90 95
gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 312
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 113
<211> 104
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 113
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Trp Thr Phe Gly
85 90 95
Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 114
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.38 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 114
gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gag ctt gtg aag cca ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtc aag ttg tcc tgc aca gtt tct ggc ttc aac att aaa gac acc 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gaa cag ggc ctg gag tgg att 144
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga agg att gat cct gcg aat ggt aat act aaa tat gac ccg aag ttc 192
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60
cag ggc aag gcc act ata aca gca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac 240
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
ctg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt 288

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gct aga ccg acg ggg tac ttt gaa tac tgg ggc caa ggc acc act ctc 336
Ala Arg Pro Thr Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110
aca gtc tcc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 115

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

<210> 116
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.41 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 116

gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ttg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gat gtt atc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca agg tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct agg aca gat tat tct ctc acc atc agc aac ctg gaa cct 240
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac tat tgt cag cag tat agt gag cgt ccg tac 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 117
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 117

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

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 118
<211> 351
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.41 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 118
gaa gtg aag ctt gag gag tct gga gga ggc ttg gtg caa ttt gga gga 48
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15
tcc atg aaa ctc tct tgt gct gct tct gga ttc act ttt agt gat gcc 96
Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30
tgg atg gac tgg gtc cgc cag tct cca gag aag ggg ctt gag tgg gtt 144
Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
gct gaa att aga aac aaa gct aat aat cat gca aca tat tat cct gag 192
Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Pro Glu
50 55 60
tct gtg aaa ggg agg ttc acc atc tca aga gat gat tcc aaa agt aga 240
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Arg
65 70 75 80
gtg tac ctg caa atg aac aac tta aga gct gaa gac act ggc att tat 288
Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95
tac tgt acg ggt tac tcc tcg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 119
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 119
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ala
20 25 30
Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Pro Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 120
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.42 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 120
gat gtt ttg atg aca cag tct cca ctc tcc ctg tct gtc agt ctt gga 48
Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat caa gcc tcc atc tct tgt aga tct agt cag aac att gta cac agt 96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30

gat aga tac acc tat tta gaa tgg tac ctg cag aaa cca ggc cag tcg 144
Asp Arg Tyr Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca aaa ctc ctg ata tat ggg gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca 192
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctc aag atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat atg gga gtt tat tac tgc ttt caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

aca cat gtt ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 336
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 121
Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser
20 25 30
Asp Arg Tyr Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Val Ser Asn Arg Phe 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 Met Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 122
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.42 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 122
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gaa ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca act gct 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala
20 25 30
gga atg cag tgg gtg caa aag atg cca gga aag ggt ttt aag tgg att 144
Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Ile
35 40 45
ggc tgg ata aac acc cac tct gga gag cca aaa tat gca gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

tta cag ata agc aac ctc aaa gac gag gac acg gct acg ttt ttc tgt 288
Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

gcg ccc cta tgg tcc gat agt agt ttt gct tac tgg ggc caa gga act 336
Ala Pro Leu Trp Ser Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc act gtc tct gca 354
Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 123
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 123

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Ala
20 25 30

Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 124
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.45 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)



2

2

<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.45 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 126
cag gtc cag ctg cag cag tct gga gct gac ctg gta agg cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac tcc ttc act aat tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ctg ata gag tgg gta aag cag agg cca gga cag ggc ctt gag tgg att 144
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga gtg att aat cct gga agt ggt gga act cac tac aat gag aaa ttc 192
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aag gac aag gca gtt ctg act gca gac aaa tcc tcc act act gcc cac 240
Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His
65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gat gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga tcc ccc tat gat tat aac gat ggt gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tct tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 127
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 127
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 128
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.47 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 128
gat gtt gtt ctg acc cag tct cca ctc tct ctg cct gtc aat att gga 48
Asp Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1 5 10 15

gat caa gcc tct atc tct tgc aag tct act aag agt ctt ctg aat agt 96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

gat gga ttc act tat ttg gac tgg tat ttg cag agg cca ggc cag tct 144
Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca caa ttc cta ata tat ttg gtt tct aat cga ttt tct gga gtt cca 192
Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt ggg tca gga aca gat ttc aca ctc aag atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gta tat tat tgc ttc cag agt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
85 90 95

aac tat ctt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 336
Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 129
<211> 112
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 129

Asp Val Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Phe Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
85 90 95

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 130
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.47 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 130
gag gtc caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc agt cgt ttc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30
tat atg cac tgg gtg aag caa agt cct gaa aat agt ctt gag tgg att 144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga gag att aat cct agc act ggg ggt aca agc tac aac cag aag ttc 192
Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
aag ggc aag gcc aca tta act gta gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gaa gag tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

act agg ggt tac ggg agc aac tgt tac ttc gat gtc tgg ggc gca ggg 336
Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Cys Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

acc acg gtc acc gtc tcc aca 357
Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 131
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 131

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Cys Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 132
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.49 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 132
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agt tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
tat cga gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc acc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80
gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gaa ttt ccg ctc 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 133
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 134

<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.49 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 134
cag gtt caa ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

tta gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac acc ttc aca agc tac 96
Leu Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gat ata aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag gga ctt gaa tgg att 144
Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tgg att tat cct gga gat ggt aat act aag tac agt gag aaa ttc 192
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc acc agc ctg act tct gag aac tct gca gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asn Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga gac tat gat tac cct ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 135
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 135
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 136
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.50 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 136
gat atc cag atg aca cag act aca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att agc aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggt aca gat tat tct ctc acc att agc aac ctg gag caa 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt aat acg ctt cgg acg 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Arg Thr
85 90 95

ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 137
<211> 106

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 137

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

<210> 138
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.50 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 138
gaa gtg cag ctg gtg gag tgt ggg gga tgc tta gtg aag cct gga ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Cys Gly Gly Cys Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
tac ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Tyr Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
gcc atg tct tgg gtt cgc cag tct cca gag aag agg ctg gag tgg gtc 144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
gca gaa atc agt att ggt ggt agc tac acc tac tat cca gac act gtg 192
Ala Glu Ile Ser Ile Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60
acg ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

65	70	75	80	
ctg gaa atg agc agt	ctg agg tct gag gac	acg gcc atg tat	tac tgt	288
Leu Glu Met Ser Ser	Leu Arg Ser Glu Asp	Thr Ala Met Tyr	Tyr Cys	
	85	90	95	
gca agg gag ggc tat gat	tac gac gtg aga gct atg	gac tac tgg ggt		336
Ala Arg Glu Gly Tyr Asp	Tyr Asp Val Arg Ala Met	Asp Tyr Trp Gly		
	100	105	110	
caa gga acc tca gtc acc	gtc tcc tca			363
Gln Gly Thr Ser Val Thr	Val Ser Ser			
	115	120		

<210> 139
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 139

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

<210> 140
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.52 VL

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 140
gac atc cag atg att cag tct cca tcg tcc atg ttt gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc agt ctc tct tgt cgg gct agt cag ggc att aga ggg act 96
Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Thr
20 25 30

tta gac tgg tat caa cag aaa cca aat gga act att aaa ctc ctg atc 144
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asn Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tcc aca tcc aat tta aat tct ggt gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct ggg tca gat tat tct ctc acc atc agc agc cta gag tct 240
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

gaa gat ttt gca gac tat tac tgt cta cag cgt aat gcg tat cct ctc 288
Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 141
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asn Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 142
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.52 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 142
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc acg tgc gct gtc tct gga ttt tca tta acc agc ttt 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

gca ata cac tgg ttt cgc aag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gta ata tgg act ggt gga acc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga gac gat tac gac aat aat tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga 336
Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

acc tca gtc acc gtc tcc tca 357
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 143
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.55 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 144
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

tta aac tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt ccg tac 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145

<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 145

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 146
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.55 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 146

gag gtg cag ctt gtt gag tct ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gtc tct gca ttc acc ttc act acc tac 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gag tgg gtt 144
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gct cgc ata aga aat aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat 192
Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

tca gtg aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa agc atg 240

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65 70 75 80
ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa att gag gac aca gcc atg tat 288
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
tac tgt gtg ttc tac tat gat tac gtc tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 147
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 148
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.56 VL
<220>



```

<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 148
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga      48
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat      96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

gta gta tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata      144
Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc gct ggc      192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly
50 55 60

agt gga tat ggg acg gat ttc tct ttc acc atc agc act gtg cag gct      240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat acc tct ccg tgg      288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aga      321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
100 105

```

```

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

```

```

<400> 149

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

```

<210> 150
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.56 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 150
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gaa ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

gcc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc 192
Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tct 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

ttg cag atc atc aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca agg atc ggc gat agt agt ccc tct gac tac tgg ggg cag ggc acc 336
Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

act ctc aca gtc tcc tca 354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 151
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.57 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 152
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc ata tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt att ttt 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Phe
20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg acg gat ttc att ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tac tac tgt cag caa cat tat ggt act cca ttc 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg aaa ata aga 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 153

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Phe
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 154
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.57 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 154
gaa gtg aaa ctg gtg gag tct ggg gga gac tta gtg aag cct gga ggg 48
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc cta aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc gct ttc agt agt tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

gac atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag aga ctg gag tgg gtc 144
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agc agt ggt ggt agt tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gtc agg gac acc ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Arg Asp Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ttg agg tct gag gac acg gcc ttg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga cag gca att ggg acg tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc 336
Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

act ctc aca gtc tcc tca 354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 155

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.58 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 156
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct tca tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly
1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aat att tac agt tat 96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cag ctc ctg gtc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

tat aat gca aaa act tta gca gaa ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tca ggc aca cag ttt tct ctg aag atc aac agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gat ttt ggg act tat tac tgt caa cat cat tat gat tct ccg ctc 288
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aga 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105

<210> 157
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 157
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105

<210> 158
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.58 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 158
gat gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc ttt 96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggg ctg gag tgg gtc 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca tac att agt agt ggc agt agt aac atc tac tat gca gac aca gtg 192
Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggc tac tat ggt aac tac gat gct atg gac tac tgg ggt caa 336
Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 159
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

354045

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe
65707580

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100105110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 160
<211> 339
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.61 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 160

gat att gtg atg aca cag tct aca tcc tcc ctg gct atg tca gta gga48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
15

cag aag gtc act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta aat agt96
Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
202530

agc aat caa aag aat tat ttg gcc tgg tac cag cag gaa cca gga cag144
Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln
354045

tct cct aaa ctt ctg gta tcc ttt gca tcc act agg gaa tct ggg gtc192
Ser Pro Lys Leu Leu Val Ser Phe Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
505560

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctt acc240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65707580

atc agc ggt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa288
Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
859095

cat tat agc att ccg ctc acg ttc ggt gct gga acc aag ctg gag ctg336
His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100105110

aaa
Lys

339

<210> 161
<211> 113
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 161

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

Lys

<210> 162
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.61 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 162
gag gtc ctg ctc caa cgg tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct
Glu Val Leu Leu Gln Arg Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg acg ata ccc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act gac tac
Ser Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

48

96

aac atg gac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga aat att aat act tac aat ggt ggt act atc tac aac cag aag ttc 192
Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aag ccc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac act gca gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga cgt cta cgg tat ggg gga cac tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
Ala Arg Arg Leu Arg Tyr Gly Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc gct ctc aca gtc tcc tca 360
Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 163

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

Ser Val Thr Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Leu Arg Tyr Gly Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 164
<211> 321

<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.62 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 164
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc ttt 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Phe
20 25 30

tta agc tgg ttc cag cgg aaa cca ggg aaa tct ccg aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

tat cgt gca aac aga tta gta gat gga gtc cca tca agg ttc act ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gaa ttt tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat ttg gga att tat tat tgt ctt cag tat gat gag ttt ccg tac 288
Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 165
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Phe
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

S

S

S

S

S

S

S

S

S

S

S

S

S

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

<210> 168
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.63 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 168
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gtc agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
tac tgg tac cag cag aag tca ggc acc tcc ccc aaa aga tgg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45
gac aca tcc aaa ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac ccg tac acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aar 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 169
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 169

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 170
<211> 342
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> SC16.63 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(342)

<400> 170
cag gtt cag ctg cag cag tct gga act gag ctg ctg agg cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Leu Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct act ggc tac aca ttc agt agc tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr

202530

tgg atg gag tgg gta aag cag agg cct gga cat ggc ctt gag tgg att
Trp Met Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
354045

gga gag att tta cct gga agt ggt act act cag tac aat gag aag ttc
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
505560

aag ggc aag gcc acc ttc act gca gat aca tcc tcc aac aca gcc tac
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65707580

atg cat ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcc gtc tat tac tgt
Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

gca aga ggg act aac tct ctc tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc
Ala Arg Gly Thr Asn Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100105110

tct gca
Ser Ala

144192240288336342

<210> 171
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 171

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Leu Arg Pro Gly Ala
151015

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
202530

Trp Met Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
505560

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65707580

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Gly Thr Asn Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100105110

Ser Ala

<210> 172

<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.65 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 172
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca ctc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gtc acc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Val Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

tac tgg tac cag cag aag cct aga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

ctc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc gtg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agg aat aac cca ttc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Asn Asn Pro Phe Thr
85 90 95

ttc ggc tcg ggg aca aag gtg gaa ata aaa 318
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 173
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 173
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Val Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Asn Asn Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 174
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.65 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 174
cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca ctc att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aat cca gcc 192
Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

ctg aag agt cga ctg act atc tcc aag gat gcc tcc agc agc cag gtc 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga ata gct tcc tat gat tac gac gta gtc tat gct atg gac 336
Cys Ala Arg Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Val Tyr Ala Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc tca gtc agc gtc tcc tca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 175
<211> 124
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 175

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

<210> 176
<211> 327
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(327)
<223> SC16.67 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(327)

<400> 176
cag gct gtt gtg act cag gaa tct gca ctc acc aca tca cct ggt gaa 48
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
aca gtc aca ctc act tgt cgc tca agt act ggg gct gtt aca act agt 96
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30
aac tat gcc aac tgg atc caa gaa aaa cca gat cat tta ttc act ggt 144
Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45
cta ata ggt ggt acc aac aac cga gct cca ggt gtt cct gcc aga ttc 192
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60
tca ggc tcc ctg att gga gac aag gct gcc ctc acc atc aca ggg gca 240
Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala

65

70

75

80

cag act gag gat gag gca ata tat ttc tgt ggt cta tgg tac agc aac
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Gly Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

cat ttg gtg ttc ggt gga gga acc aaa ctg act gtc cta
His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

288

327

<210> 177
<211> 109
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 177

Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Gly Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 178
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.67 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 178

gag gtg cag ctt gtt gag act ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gtc tct gca ttc acc ttc act acc tac

48

96

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Val Ser Ala Phe Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gag tgg gtt 144
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
gct cgc ata aga aat aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat 192
Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
tca gtg aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa agc atg 240
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65 70 75 80
ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa att gag gac aca gcc atg tat 288
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95
tac tgt gtg ttc tac tat gat tac gtc tac tgg ggc caa ggg act ctg 336
Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
gtc act gtc tct gca 351
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 179
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 179

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

<210> 180
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.68 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 180
gaa aca act gtg acc cag tct cca gca ttc ctg tcc gtg gct aca gga 48
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ala Thr Gly
1 5 10 15

gaa aaa gtc act atc aga tgc ata acc agc act gat att gat gat gat 96
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

atg aac tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aat gtc ctt att 144
Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Val Leu Ile
35 40 45

tca gaa ggc aat act ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc 192
Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

agt ggc tat ggc aca gat ttt gtt ttt aca att gaa aac acg ctc tca 240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65 70 75 80

gaa gat gtt gca gat tac tac tgt ttg caa agt gat aac atg cct ctc 288
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Met Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 181
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ala Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Val Leu Ile
35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 182
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.68 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 182
cag gtg caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctg gtg aag cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct ggc tac aca ttt acc aat tac 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

aat atg cac tgg gta aag cag aca cct gga cag ggc ctg gaa tgg att 144
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggg gct att ttt cca gga aat ggt ggt act tcc tac aat cag aag ttc 192
Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ttg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc acc agt ttg aca tct ggg gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga tgg ggc tac ggt agt ggc ctt tat gct atg gac tac tgg ggt 336
Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 363
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 183
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly Tyr Gly Ser Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.72 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 184
gaa aat gta ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag aag gtc acc atg agc tgc agg gcc agc tca agt gta aat tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Asn Tyr Met
20 25 30
tcc tgg tac cag cag aag tca gat gcc tcc ccc aaa cta tgg att tat 144
Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45
tac aca tcc aac ctg gct cct gga gtc cca gct cgc ttc agt ggc agt 192
Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg aac tct tat tct ctc aca atc agc agc atg gag ggt gaa 240

Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Gly Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cag cag ttt act agt tcc ccg tac acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr
85 90 95
ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 185

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

<210> 186
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.72 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 186
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ttg agg tcg agg gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Ala Arg Leu Arg Ser Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 187
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 187

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.73 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 188
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc tta tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc agt ctc act tgt cgg gca agt cag gac att ggt tat agc 96
Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Tyr Ser
20 25 30

tta aac tgg ctt cag cag gaa cca gat gga act att aaa cgc ctg atc 144
Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

tac gcc aca tcc agt tta gat tct ggt gtc ccc aaa agg ttc agt ggc 192
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt agg tct ggg tca gat tat tct ctc acc atc agc agc ctt gag tct 240
Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

gaa gat ttt gta gac tat tac tgt cta caa tat gct agt tct ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 189
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Tyr Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 190
<211> 369
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.73 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 190
cag gtg cag ctg cag tct gga gct gag ctg atg aag cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct aat ggc tac aca ttc agt agc tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
tgg ata gag tgg tta agg cag agg cct gga cat ggc ctt gag tgg att 144
Trp Ile Glu Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga gag att tta cct gga agt gat aat agt aat tat aat gag aag ttc 192
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Asn Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
aag ggc aag gcc aca ttc act gca gat aca tcc tcc aac aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gaa tct gcc gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
aca agg gga tta cga cga gac ggc tca tat tac tat gtt atg gaa cat 336
Thr Arg Gly Leu Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Val Met Glu His
100 105 110
tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 369
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 123
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 191
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Glu Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Asp Asn Ser Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Leu Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Val Met Glu His
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.78 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 192
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
tta agc tgg ttc cag cag aag cca ggg aga tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gac tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gaa ttt cca ttc 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gar ath aar 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 193

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 194
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.78 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 194 48
gaa gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc ggt cgc tat	96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Arg Tyr	
20 25 30	
gtc atg tct tgg gtt cgc cag act cca gaa aag aaa ctg gag tgg gtc	144
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val	
35 40 45	
gca tcc att act agt ggt ggt act acc tac tat cca gac agt gtg aag	192
Ala Ser Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
50 55 60	
ggc cga ttc acc atc tcc aga gat aat gcc agg aac atc ctg tac cta	240
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu	
65 70 75 80	
caa atg agc agt ctg agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt gca	288
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala	
85 90 95	
aga gtc tac tat cat tac gac gac atc ttt gct tac tgg ggc caa ggg	336
Arg Val Tyr Tyr His Tyr Asp Asp Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly	
100 105 110	
act ctg gtc act gtc tct gca	357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	
115	

<210> 195
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 195

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

<210> 196
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.79 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 196
gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc ctg gct gtg tca gca gga 48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

gag aag gtc act atg agc tgc aaa tcc agt cag agt ctg ctc aac agt 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

aga acc cga aag aac tac ttg gct tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

tct cct aaa ctg ctg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

atc agc agt gtg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgc aag caa 288
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

tct tat aat ctt tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg aaa ata aaa 336
Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys Ile Lys
100 105 110

<210> 197
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 197
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50

55

60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys Ile Lys
100 105 110

<210> 198
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.79 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 198
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag ata tcc tgc aag act tct gga tac aca ttc act gaa tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
acc atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga ggt att aat cct aac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc 192
Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aag tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gat tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gca agg ggt ccc gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Ala Arg Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 199
<211> 116
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 199

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

<210> 200
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.80 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 200
gaa aca act gtg acc cag tct cca gca tcc ctg tcc atg gct ata gga 48
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly
1 5 10 15
gaa aaa gtc acc atc aga tgc ata acc agc act gat att gat gat gat 96
Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30
atg atc tgg tac cag cag aag cca ggg gaa cct cct aag ctc ctt att 144
Met Ile Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tca gaa ggc aat act ctt cgt cct gga gtc cca tcc cga ttc tcc agc 192
Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

agc ggc tat ggt aca gat ttt gtt ttt aca att gaa aac atg ctc tca 240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
65 70 75 80

gaa gat gtt gcc gat tac tac tgt ttg aaa agg gat gac ttg cct tac 288
Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Lys Arg Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

acg ttc ggc ggg ggg aca cag gtg gaa att aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 201
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 201

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

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

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

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Met Leu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Lys Arg Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 202
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.80 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 202
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct gga ggt 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly

1	5	10	15	
tca aag aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac				96
Ser Lys Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr	20	25	30	
agt atg aac tgg gtg aag cag agc cat gga aag aac ctt gag tgg att				144
Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile	35	40	45	
gga ctt att aat cct tac agt ggt ggt act atc tac aac cag aaa ttc				192
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe	50	55	60	
aag ggc aag gcc aca tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac				240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	65	70	75	80
atg gag ctc ctc agt ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt				288
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	85	90	95	
gca aga agg agt gat tac ccg tta gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg				336
Ala Arg Arg Ser Asp Tyr Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	100	105	110	
gtc act gtc tct gca				351
Val Thr Val Ser Ala	115			

<210> 203
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 203

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

Ser Lys Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 204
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.81 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 204
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa cgg gtc acc ctg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca act cgc ttc agt 192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aga atc agc agc atg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Arg Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

gct gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat aat cgt tcc ccg 288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Arg Ser Pro
85 90 95

ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 324
Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 205

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

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

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

<210> 206
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.81 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 206
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct gtc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc agc tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
gga gta att tgg gct ggt gga agt aca aat tat aat tca gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aaa cag ggc aac ttc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110
gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207
<211> 117

<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 207

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.84 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 208
gac atc cag atg aca cag tct cca tcc tca ctg tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
ggc aaa gtc acc atc act tgc aag gca agc caa gac att aag aag tat 96
Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
20 25 30
ata gct tgg tac caa cac aag cct gga aaa ggt cct agg cta ctc ata 144
Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
cat tac aca tct aca tta gag cca ggc atc cca tca agg ttc agt gga 192
His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

agt ggg tct ggg aga gat tat tcc ttc agc atc agc aac ctg gag cct
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65707580

gaa gat att gca act tat tat tgt cta caa tat gat att ctg tgg acg
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ile Leu Trp Thr
859095

ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

240288318

<210> 209
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 209

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
151015

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
202530

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
354045

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65707580

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ile Leu Trp Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 210
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.84 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 210
gag gtc cag ctg caa cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct gga gct

48

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca atg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
acc atg aac tgg gtg aag cag agc cat gga aag aac ctt gag tgg att 144
Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45
gga ctt att aat cct tac aat ggt ggt act acc tac aac cag aag ttc 192
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
aag ggc aag gcc aca tta act gta gac aag tca tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
atg gag ctc ctc agt ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gca tta ggt tac tat ggt aac tac agg agg tac ttc gat gtc tgg ggc 336
Ala Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110
gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 363
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 211

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

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 212
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.88 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 212
gaa aat gtg ctc acc cag tct cca gca ata atg gct gcc tct ctg ggg 48
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag tca ggc gct tcc ccc aaa ccc ttg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
35 40 45

att cat agg aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192
Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc gtg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

gct gaa gat gat gca act tat tac tgc cgg cag tgg agt ggt tac ccg 288
Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 324
Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 213
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 213
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
35 40 45

Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 214
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.88 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 214
cag gtt cag ctg cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg gct 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc tgt act agc tac 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Cys Thr Ser Tyr
20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att 144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggg gct att tat cct gga gat ggt gat act agg tac act cag aag ttc 192
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gca gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg caa ctc agc agc ttg gca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca agg ggg agg cgg acg gag gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Gly Arg Arg Thr Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 215

<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 215

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

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

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Arg Thr Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 216
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.101 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 216
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
ggc agt gag tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aac atg gag 240
Gly Ser Glu Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu
65 70 75 80
gct gag gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc cca 288
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 217
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 217
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Glu Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu
65 70 75 80
Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 218
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.101 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 218



cag gtt act ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct gga ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

ggc atg ggc gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

ctt aag agc cga ctg act atc tcc aag gat gcc tcc agc agc cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gaa act gcc aca tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gcc cac atc ctc gac cgg gct tac tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc acc tca 360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser
115 120

<210> 219
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 219

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser
115 120

<210> 220
<211> 333
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.103 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 220
gac att gtg ctg aca cag tct cct gct tcc tta gct gta tct ctg ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt aca tct 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

ggc tat agt tat atg cac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag cac agt agg 288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

gag ctt cct ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 333
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 221
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 221

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45



Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 222
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.103 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 222
caa gtt act cta aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg aag ccc tca cag 48
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
ggg atg ggt ata ggc tgg att cgt cag cct tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Ile Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gat aag tac tat aac cca tcc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
ctg aag agc cag ctc aca atc tcc aag gat tcc tcc aga aac cag gtt 240
Leu Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Arg Asn Gln Val
65 70 75 80
ttc ctc aag atc acc agt gtg gac act gca gat act gcc act tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
tgt gct cga aga ggg act gcg tac tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc 336
Cys Ala Arg Arg Gly Thr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
acc act ctc aca gtc tcc tca 357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 223

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

<210> 224
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.104 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 224

caa att gtt ctc tcc cag tct cca gca atc ctg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc aca atg act tgc agg gcc agt tca agt gta agt tac att 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30
cac tgg tac cgg cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

gcc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aga gtg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agc agt aat cca ccc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 225
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 225

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 226
<211> 345
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.104 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 226

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct gac ctt gtg cag ccc tca cag
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

48

acc ctg tct ctc acc tgc act gtc tct ggg ttc tca tta acc ttc tat
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Phe Tyr
20 25 30

96

ggt gtt cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag gga ctg gag tgg gtg
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

144

gga aca atg ggc tgg gat gac aaa aaa tat tat aat tca gct cta aaa
Gly Thr Met Gly Trp Asp Asp Lys Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

192

tct cga ctg agc atc agc agg gat acc tcc aag aac cag gtt ttc tta
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

240

aaa ctg agc agt ctg caa act gaa gac aca gcc atg tac tac tgt act
Lys Leu Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

288

aga ggt ggg acg ggg ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act ctc aca
Arg Gly Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

336

gtc tcc tca
Val Ser Ser
115

345

<210> 227

<211> 115

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 227

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Phe Tyr
20 25 30

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

Gly Thr Met Gly Trp Asp Asp Lys Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110



Val Ser Ser
115

<210> 228
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.105 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 228
gac att gtg atg acc cag tcg cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg ggt act gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tgg gca tcc atc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Ile Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat agc agc tat ccg ctc 288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 229

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35

4045

Tyr Trp Ala Ser Ile Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65707580

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
859095

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100105

<210> 230
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.105 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 230

cag gtc caa ctg cag cag cct ggg gct gag ctt gtg aag cct ggg gct
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
15

48

tca gtg aag ctg tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc acc agc tac
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
202530

96

tgg atg cac tgg gtg aag cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg att
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
354045

144

gga gtg att aat cct agc aac ggt cgt act aac tac aat gag aag ttc
Gly Val Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
505560

192

aag agc aag gcc aca ctg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

240

atg caa ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

288

gca aga aga agg gaa ctg gga acc ctc tat gct atg gac tac tgg ggt
Ala Arg Arg Arg Glu Leu Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100105110

336

caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115120

363

<210> 231
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 231

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

<210> 232
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.106 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 232

gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 233

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 234
<211> 345
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.106 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

```

<400> 234
cag gtg caa ctg aag cag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag      48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg ttc atc aca tgc acc gtc tca ggg ttc tca tta acc agc tat      96
Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

gaa ata aac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg      144
Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gtg ata tgg act ggt gga agc aca aat tat aat tca gct ctc ata      192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc cta gtt ttc tta      240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc ata tat tac tgt gta      288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

aga ggt gtt tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc      336
Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
100 105 110

gtc tcc tca
Val Ser Ser
115

```

```

<210> 235
<211> 115
<212> PRT
<213> 小家鼠

```

```

<400> 235
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

```

100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 236
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.107 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 236
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg aat act gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

gta ggc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tcg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt agt ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag gtg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 237
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 237

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
 85 90 95

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

<210> 238
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(357)
 <223> SC16.107 VH

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(357)

<400> 238
 gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act aac tat 96
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
 Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aaa tac aat gag aag ttc 192
 Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tac 240
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

atg gcg ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
 Met Ala Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

gca gta gcc tac tat agt aac tgg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
 Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 239
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 239

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 240
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.108 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 240
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aat att tac agt tat 96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cag ctc ctg gtc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45
tat aat gca aaa acc tta gca gaa ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt aga tca ggc tca cag ttt tct ctg aag atc aac agc ctg cag cct 240
Ser Arg Ser Gly Ser Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
gaa gat ttt ggg agt tat tac tgt caa cat cat tat ggt act ccg tac 288
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr
85 90 95
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 241
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 241
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg Ser Gly Ser Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 242
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.108 VH

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 242
cag gtt cag ctg gag gag tca ggg gct gag ctg gca aga cct ggg gct 48
Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ttg tcc tgc aag gct tct ggc tat agc tac tgg atg cag 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Trp Met Gln
20 25 30

tgg ata aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gaa tgg att ggg gct att 144
Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ala Ile
35 40 45

tat cct gga aat ggt gat act agg tac act cag aag ttc aag ggc aag 192
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
50 55 60

gcc aca ttg act gca gat aaa tcc tcc agc aca gcc tac atg caa ctc 240
Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
65 70 75 80

agc agc ttg gca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt gca aga tct 288
Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
85 90 95

ccg gcc tac tat agg tac ggc gag ggc tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
Pro Ala Tyr Tyr Arg Tyr Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 243
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 243
Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Tyr Trp Met Gln
20 25 30

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

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
65 70 75 80

Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
85 90 95

Pro Ala Tyr Tyr Arg Tyr Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 244
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.109 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 244
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aga ctc ctg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
gac aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gtt cgc ttc agt ggc agt 192
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc tct ttc tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat act gcc act tat tac tgc cag gag tgg agt ggt aat ccg ctc acg 288
Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95
ttc ggt gat ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 245
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 245

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Phe Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 246
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.109 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 246
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca gca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc gct gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct act ttt ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

gca aat atg agg ccc acg agg ggg ttt gct tac tgg ggg caa ggg act 336
Ala Asn Met Arg Pro Thr Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg ggc act gtc tct gca 354
Leu Gly Thr Val Ser Ala

115

<210> 247
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 247

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

<210> 248
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.110 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 248
aat att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga 48
Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30
gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata 144

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

tac tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct 240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct cct ccg 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Pro
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 249

Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 250
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.110 VH

<220>

<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 250
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct ggg cta gtg agg act ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggt tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

tac atg cac tgg gtc aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att agt tgt tac aat ggt gct act acc tac aac cag aac ttc 192
Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttt att gta gac aca tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ile Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ttc aac agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga tcc gac ggg ggg cat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc 336
Ala Arg Ser Asp Gly Gly His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

tca gtc acc gtc tcc tca 354
Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 251
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ile Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Asp Gly Gly His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 252
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.111 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 252
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc ctg gct gca tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt gag aac att tac tac agt 96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30
tta gca tgg tat cag cag aag caa ggg aaa tct cct cag ctc ctg atc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
tat aat gca aac agc ttg gaa gat ggt gtc cca tcg agg ttc agt ggc 192
Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt gga tct ggg aca cag tat tct atg aag atc aac agc atg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Met Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65 70 75 80
gaa gat acc gca act tat ttc tgt aag cag act tat gac gtt ccg ctc 288
Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Thr Tyr Asp Val Pro Leu
85 90 95
acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 253
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 253
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Ser
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Met Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Thr Tyr Asp Val Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 254
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.111 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 254
gag gtt cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gag aag cct ggc gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

aac atg aac tgg gtg aag cag agc aat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga aat att gat cct tat tat ggt ggt tct agc tac aaa cag aag ttc 192
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
50 55 60

gag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc aag agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggt ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 255

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 256
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(336)
<223> SC16.113 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(336)

<400> 256
gat gtt gtg atg acc cag act cca ctc act ttg tgc gtt acc att gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tta gat agt 96
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

gat gga acg aca tat ttg aat tgg ttg tta cag agg cca ggc cag tct 144
Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tat tat tgc tgg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

aca cat ttt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 257
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 257

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 258
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.113 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 258
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac ccc tac tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

aca aga gat gtc tat gat ggt tac tcc tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 259
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 260
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.114 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 260
caa att gtt ctc tcc cag tct cca gca atc ctg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
gag aag gtc aca atg act tgc agg gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ccc tgg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45
gcc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc aga gtg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65 70 75 80
gat gct gcc act tat tac tgc cag cag tgg agt agt aac cca tac acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95
ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 261
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 261
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

202530

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
354045

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
65707580

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 262
<211> 369
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.114 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 262

gag gtt cag ctg cag cag tct ggg gca gaa ctt gtg aag cca ggg gcc
Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
15

48

tca gtc aaa ttg tcc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac acc
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
202530

96

tat ata cac tgg gtg aaa cag agg cct gaa cag ggc ctg gag tgg att
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
354045

144

gga agg att gat cct gcg aat ggt aat act aaa tat gac ccg aag ttc
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
505560

192

cag ggc aag gcc act ata aca cca gac aca tcc tcc aac aca gcc tac
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65707580

240

ctg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tat tac tgt
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

288

gct aga agc tgg cga aac tac ggt agt agt ttc tgg tac ttc gat gtc
Ala Arg Ser Trp Arg Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Trp Tyr Phe Asp Val
100105110

336

tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca
 Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

369

<210> 263

<211> 123

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 263

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

<210> 264

<211> 336

<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.115 VL

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 264

gat gtt gtg atg acc cag act cca ctc act ttg tcg gtt acc att gga
 Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15
 caa cca gcc tcc atc tct tgc aag tca agt cag agc ctc tta gat agt
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

48

96

gat gga acg aca tat ttg aat tgg ttg tta cag agg cca ggc cag tct 144
Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca aag cgc cta atc tat ctg gtg tct aaa ctg gac tct gga gtc cct 192
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc act ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ttg gga gtt tat tat tgc tgg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

aca cat ttt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 265
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 265

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Thr Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 266
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.115 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 266
gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

acc atg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag aag agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac ccc tac tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

aca aga gat gtc tat gat ggt tac tcc tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 267
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 267
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 268
<211> 333
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.116 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 268
gac att gtg atg aca cag tct cca tcc tcc ctg act gtg aca gca gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15
gag aag gtc act atg agc tgc acg tcc agt cag agt ctg tta acc agt 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
20 25 30
gga aat caa aag aac tac ttg acc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
cct cct aaa ctg ttg atc tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct gga aca gat ttc act ctc acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
atc agc agt ttg cag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag aat 288
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
gat tat agt ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 333
Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 269
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 269

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
20 25 30
Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr 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 Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95
Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 270
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.116 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 270
cag gtg cag ctg aag cag tca gga cct ggc cga gtg cag ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Arg Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
agc ctg tcc atc acc tgc aca gtc tct ggt ttt tca tta act agc aat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Asn
20 25 30
ggt gta cac tgg gtt cgc cag tct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
gga gtg cta tgg agt ggt gga agc aca gac tat aat gca gct ttc ata 192
Gly Val Leu Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
tcc aga ctg agc atc agc aag gac aat tac aag agc caa gtt ttc ttt 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Tyr Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
aaa atg aac agt ctg caa gct aat gac aca gcc ata tat tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aga aat aat aat agg tac gga gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc 336
Arg Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

tca gtc acc gtc tcc tca
Ser Val Thr Val Ser Ser
115

354

<210> 271
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 271

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

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

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 272
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.117 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 272

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

48

gac aca att acc atc act tgc cat gtc agt cag aac att aat gtt tgg
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

96

20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

caa aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc ccc tca agg ttt agt ggc 192
Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 273
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 273

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 274
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)

<223> SC16.117 VH

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 274

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc aac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

ggc gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga atc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc gaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga aat tta ggt ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 275

<211> 117

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 275

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 276
<211> 333
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.118 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 276
gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat tat gat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

ggc gat agt tat ttg acc tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Asp Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gac gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 333
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 277
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 277

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 278
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.118 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 278
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gac ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggt tac tca ttc act ggc tac 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

tac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga cgt gtt aat cct aac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc 192
Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc ata tta act gca gac aag tca tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggg agt tat gat tac gcc gag ggc tgg ggc caa ggg act ctg 336
Ala Arg Gly Ser Tyr Asp Tyr Ala Glu Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100105110351

gtc act gtc tct gca
Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 279
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 279

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
151015

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
202530

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
505560

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Gly Ser Tyr Asp Tyr Ala Glu Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100105110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 280
<211> 339
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.120 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 280

gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc cta gct gtg tca gtt gga
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
151015

gag aag gtt act atg agc tgc aag tcc agt cag agc ctt tta tat agt

4896

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
agc act caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
tat tat agc tat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata 336
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
aaa 339
Lys

<210> 281
<211> 113
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 281
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 282
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.120 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 282
gag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag gta tcc tgc aag gct tct ggt tat gca ttc act agc tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

aac atg tac tgg gtg atg cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Asn Met Tyr Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat gtt gat cct tac aat ggt ggt act agc tac aac cag aag ttc 192
Gly Tyr Val Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gtt gac aag tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cat ctc aac agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga gaa aac tat agg tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351
Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 283
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 283
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 284
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.121 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 284
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag aag gtc acc ata acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

cac tgg ttc cag cag aag cca ggc act tct ccc aaa ctc tgg att tat 144
His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gct cgc ttc agt ggc agt 192
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

gga tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gcc act tat tac tgc cag caa agg agt agt tac cca ccc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
85 90 95

ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aar 318
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 285

<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 285

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 286
<211> 372
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> SC16.121 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 286
gag gtg cag ctt gtt gag tct ggt gga gga ttg gtg cag cct aaa ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

tca ttg aaa ctc tca tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc aat acc tac 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

gcc atg aac tgg gtc cgc cag gct cca gga aag ggt ttg gaa tgg gtt 144
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gct cgc ata aga att aaa agt aat aat tat gca aca tat tat gcc gat 192
Ala Arg Ile Arg Ile Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

tca gta aaa gac agg ttc acc atc tcc aga gat gat tca caa aac atg 240

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Met
65 70 75 80
ctc tat ctg caa atg aac aac ttg aaa act gag gac aca gcc gtg tat 288
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90
tac tgt gtg aga caa ggc tat agt tac gac tgg gga ccc tgg ttt gct 336
Tyr Cys Val Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Asp Trp Gly Pro Trp Phe Ala
100 105 110
tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc tct gca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 287
<211> 124
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 287
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ile Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Met
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Val Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Asp Trp Gly Pro Trp Phe Ala
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 288
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.122 VL

<220>



<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 288
gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa gta ctg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

tac tgc gca tcc tac cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag ttt ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctg 288
Glu Asp Leu Ala Glu Phe Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 289
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 289

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 290
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.122 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 290
gaa gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt gac tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

tac atg ttt tgg gtt cgc cag act ccg gaa aag agg ctg gag tgg gtc 144
Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agt gat ggt ggt agt tac acc tac ttt cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggg cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc cag aac aac ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Asn Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga gcc ggg acc ctc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc 336
Ala Arg Ala Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

tca gtc acc gtc tcc tca 354
Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 291
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 291
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 292
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(324)
<223> SC16.123 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(324)

<400> 292
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa cgg gtc acc atg acc tgc act gcc agc tca agt gta agt tcc agt 96
Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

tac ttg cac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aaa ctc tgg 144
Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

att tat agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cca gct cgc ttc agt 192
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc agc atg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

act gaa gat gct gcc act tat tac tgc cac cag tat cat cgt tcc ccc 288
Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 324
Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 293
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 293

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

<210> 294
<211> 366
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(366)
<223> SC16.123 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 294
cag gtt gct ctg aaa gag tct ggc cct ggg ata ttg cag ccc tcc cag 48
Gln Val Ala Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
acc ctc agt ctg act tgt tct ttc tct ggg ttt tca ctg agc act tct 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
ggg atg ggt gta ggc tgg att cgt cag cca tca ggg aag ggt ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
tgg ctg gca cac att tgg tgg gat gat gtc aag cgc tat aac cca gcc 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

ctg aag agc cga ctg act atc tcc aag gat acc tcc agc agc cag gta 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

ttc ctc aag atc gcc agt gtg gac act gca gat act gcc aca tac tac 288
Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gct cga atg gag gac tac ggt agt agc tcc tac ttt gac ttc tgg 336
Cys Ala Arg Met Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

ggc cac ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 366
Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 295
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 295

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Met Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 296
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.124 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 296
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
tct gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Ser Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80
gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 297
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 297
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 298
<211> 369
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(369)
<223> SC16.124 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(369)

<400> 298
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggg gct ctc tac tat ggt aac tac ctc ggg tac ttc gat gtc 336
Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
100 105 110

tgg ggc gca ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 369
Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 299
<211> 123
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 299
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 300
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.125 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 300
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac att aat gtt tgg 96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tat aag gct tcc atc tta cac aca ggc gtc cca tca agg ttt agt ggc 192
Tyr Lys Ala Ser Ile Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tcc tgt caa cag ggt caa agt tat ccg tac 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105



<210> 301
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 301

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Ile Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 302
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.125 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 302
gat gtg cag ctt cag gag tca gga cct gac ctg gtg aaa cct tct cag 48
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

tca ctt tca ctc acc tgc act gtc act ggc tac tcc atc acc agt ggt 96
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

tat agc tgg cac tgg atc cgg cag ttt cca gga aac aaa ctg gaa tgg 144
Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

atg ggc tac ata cac tac agt ggt agc act aac tac aac cca tct ctc 192
Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aaa agt cga atc tct atc act cga gac aca tcc aag aac cag ttc ttc 240
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

ctg cag ttc aaa tct gtg act act gaa gac tca gcc aca tat tac tgt 288
Leu Gln Phe Lys Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcc cta gag ggg aat tac gac ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act 336
Ala Leu Glu Gly Asn Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc act gtc tct tcn 354
Leu Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 303
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (118)..(118)
<223> 位置118處之『Xaa』代表Ser。

<400> 303

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

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

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

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

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

Leu Gln Phe Lys Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Glu Gly Asn Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 304
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.126 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 304

gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga	48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac ata aat gtt tgg	96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp	
20 25 30	
tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc	144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile	
35 40 45	
tat aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc cca tca agg ttt agt ggc	192
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
50 55 60	
agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct	240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
65 70 75 80	
gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc	288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe	
85 90 95	
acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa	321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
100 105	

<210> 305
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 305

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 306
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.126 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 306
cag gtg cag atg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Met Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg tct tca tta acc aac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

ggc gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt cta gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga agc aca aat tat aat tgc gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

tcc aga ctg agt atc agc aaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga gac tgg gag ggc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 307
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 307

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

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ala
115

<210> 308
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.129 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 308
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tat gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tac 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr

859095321

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 309
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 309

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
151015

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
354045

Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65707580

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr
859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 310
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.129 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 310

cag gtg cag cta aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
151015

agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
202530

ggc gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg
144

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
gga gta ata tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tca gct ctc aaa 192
Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
tcc aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
gaa ctg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc att tac tac tgt gcc 288
Glu Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aaa cat tat ggt cac tac gct gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Lys His Tyr Gly His Tyr Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 311
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 311

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

<210> 312
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(321)
 <223> SC16.130 VL

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(321)

<400> 312
 gac atc cag ttg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt ggg agt att cac aat tat 96
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Ser Ile His Asn Tyr
 20 25 30
 tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aag tct cct cag ctc ctg gtc 144
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 tat aat gca aaa acc tta gta gat ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 agt gga tca gga aca caa tat tct ctc aag atc aac agc ctg cag cct 240
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 gaa gat ttt ggg tat tat tac tgt caa cat ttt tgg act act ccg tgg 288
 Glu Asp Phe Gly Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
 85 90 95
 aca ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 313
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 313
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Ser Ile His Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Tyr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 314
<211> 360
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(360)
<223> SC16.130 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(360)

<400> 314
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act gag tac aat gag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga ggg gtc tat gat ggt tac tct tac ttt gac tac tgg ggc caa 336
Ala Arg Gly Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

ggc acc act ctc aca gtc tcc tca 360
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 315
<211> 120
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 315
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 316
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.131 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 316
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aca att acc atc act tgc cat gtc agt cag aac att aat gtt tgg 96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cct aaa cta ttg atc 144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

caa aag gct tcc aac ttg cac aca ggc gtc ccc tca agg ttt agt ggc 192
Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288

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

acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

321

<210> 317
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 317

Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 318
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.131 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 318

cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

48

agc ctg tcc atc act tgc act gtc tct ggg ttt tca tta acc aac tat
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

96

ggt gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gta ata tgg gct ggt gga atc aca aat tat aat tcg gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc gaa gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga aat tta ggt ccc tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 319
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 319
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 320
<211> 321
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(321)

<223> SC16.132 VL

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 320

gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tat gct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 321

<211> 107

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 321

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

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 322
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.132 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 322
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
ggg gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
gga gta gta tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tcc gct ctc aaa 192
Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
tcc aga ctg agc atc acc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aaa cag agg ggt cag tac ggg gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 323
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 323

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

15

10

5

1

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ala
115

<210> 324
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.133 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

48

96

144

192

240

<400> 324
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gtt tca gca gga
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tgt gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc
Tyr Cys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg ctc 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 321
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 325
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 325

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Cys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 326
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.133 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 326
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc acc tgc aca gtc tct ggt ttc tca tta acc aac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

gct gta cac tgg gtt cgc cag tct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Ala Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gtg ata tgg agt gat gga agc aca gac tat aat gca gct ttc ata 192
Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

tct aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc ttt 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

aag atg aac agt ctg caa gct gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

cga aag aaa gga gga tgg ttt ccc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 327
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 327

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

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

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

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

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

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

Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 328
<211> 333

<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.134 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 328
gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat cat gct 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp His Ala
20 25 30

ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa atc aaa 333
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 329
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 329
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp His Ala
20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

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

<210> 332
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.135 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 332
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agg tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30
tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 333
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 333

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 334
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(363)
<223> SC16.135 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(363)

<400> 334
cag gtc cag ttg cag cag tct gga gct gag ctg gta agg cct ggg act 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

tca gtg aag gtg tcc tgc aag gct tct gga tac gcc ttc act aat tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr

20	25	30	
ttg ata gag tgg gta aag cag agg cct gga cag ggc ctt gag tgg att Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45			144
ggg gtg att aat cct gga agt ggt ggt act aac tcc aat gag aag ttc Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Ser Asn Glu Lys Phe 50 55 60			192
aag gcc aag gca aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc act gcc tac Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80			240
atg cag ctc agc agc ctg aca tct gct gac tct gcg gtc tat ttc tgt Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys 85 90 95			288
gca aga tcg gac tat gat tac gcc ttc tat gct atg gac tac tgg ggt Ala Arg Ser Asp Tyr Asp Tyr Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly 100 105 110			336
caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser 115 120			363
<210> 335			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 小家鼠			
<400> 335			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr 1 5 10 15			
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr 20 25 30			
Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45			
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Ser Asn Glu Lys Phe 50 55 60			
Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80			
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys 85 90 95			
Ala Arg Ser Asp Tyr Asp Tyr Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly 100 105 110			
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser 115 120			
<210> 336			

<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.136 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 336
gac atc cag atg act cag tct cca gcc tcc cta tct gca tct gtg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
gaa act gtc acc atc aca tgt cga gca agt ggg aat att cac aat tat 96
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30
tta gca tgg tat cag cag aaa cag gga aaa tct cct cac ctc ctg gtc 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45
tat aat gca aaa acc tta gca gat ggt gtg cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
agt gga tca gga aca caa tat tct ctc aag atc aac agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
gaa gat ttt ggg agt tat tac tgt caa cat ttt tgg agt act ccg tgg 288
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 337
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro His Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 338
<211> 366
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(366)
<223> SC16.136 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(366)

<400> 338
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gtt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aag tac aat gag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga gac agg tcg ggc tac gaa gat tac tat ggt atg gac tac tgg 336
Ala Arg Asp Arg Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 366
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 339
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 339

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

<210> 340
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.137 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 340
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cta ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag gag atc acc cta acc tgc agt gcc agc tcg agt gta agt tac atg 96
Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30
cac tgg tac cag cag aag tca ggc act tct ccc aaa ctc ttg att tat 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
agc aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct tct cgc ttc agt ggc agt 192
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
ggg tct ggg acc ttt tat tct ctc aca atc agc agt gig gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu

- 224 -

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

ggc atg tct tgg gtt cgc cag act cca gac aag agg ctg gag tgg gtc 144
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca acc att agt agt ggt ggt agt tac acc tac tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

aag ggg cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg agc agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca aga cga aga gcc gat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Ala Arg Arg Arg Ala Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 343
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 343

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Arg Ala Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 344
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.138 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 344
gac att cag atg acc cag tct cct gcc tcc cag tct gca tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gaa agt gtc acc atc aca tgc ctg gca agt cag acc att ggt aca tgg 96
Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

tta gca tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa tct cct cag ctc ctg att 144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

tat tct gca acc agc ttg gca gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggt 192
Tyr Ser Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggc aca aaa ttt tct ttc aag atc agc agc cta cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

gaa gat ttt gta agt tat tac tgt caa caa ctt tac agt act ccg tgg 288
Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 345
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 345
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

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

<210> 346
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.138 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 346
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
agc ctg tcc atc aca tgc act gtc tca ggg ttc tca tta acc gac tat 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
ggg gta agc tgg att cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
gga gta gta tgg ggt ggt gga agc aca tac tat aat tcc gct ctc aaa 192
Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60
tcc aga ctg agc atc agc aag gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
aaa cag agg ggt cag tac ggg gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 347
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 347

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

<210> 348
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.139 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 348
gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg aat act gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
gta ggc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cta ctg att 144
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tac tgg gca tcc tac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt agt ccg tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95
acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa att aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 349
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 349

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

<210> 350
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(357)
<223> SC16.139 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(357)

<400> 350
gag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gta aag cct ggg gct 48
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act aac tat 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ggt atg cac tgg gtg aag cag aag cct ggg cag ggc ctt gag tgg att 144
Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tat att aat cct tac aat gat ggt act aaa tac aat gag aag ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aaa ggc aag gcc aca ctg act tca gac aaa tcc tcc acc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gcg ctc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288
Met Ala Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca gta gcc tac tat agt aac tgg ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 351
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 351

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 352
<211> 333
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(333)
<223> SC16.140 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(333)

<400> 352
gac att gtg ctg aca cag tct ctt gct tcc tta gct gta tct ctg ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Leu Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt aca tct 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
ggc tat agt tat atg cac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
aaa ctc ctc att tat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
cct gtg gaa gac gaa gat gct gca acc tat tac tgt cag cac agt agg 288
Pro Val Glu Asp Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
gag ctt ccg ttc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aag 333
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 353
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 353
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Leu Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Asp Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 354
<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.140 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 354
cag gtc caa ctg cag cag tct ggg cct gag ctg gtg agg cct ggg gct 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag atg tcc tgc aag gct tca ggc tat acc ttc acc agc tac 96
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

tgg atg cac tgg gtg aaa cag agg cct gga caa ggc ctt gag tgg att 144
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggc atg att gat cct tcc aat agt gaa act agg tta aat cag aag ttc 192
Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

aag gac aag gcc aca ttg aat gta gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt 288
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gca gta atg gac tac tac ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act ctc 336
Ala Val Met Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

aca gtc tcc tca 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 355
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Asn Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Met Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 356
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.141 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 356
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat agc tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45
tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt cca ttc 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 357
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 357

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 358
<211> 345
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.141 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 358
cag gtg caa ctg aag cag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg ttc atc aca tgc acc gtc tca ggg ttc tca tta acc agc tat 96
Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

gaa ata aac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gtg ata tgg act ggt gga agc aca aat tat aat tca gct ctc ata 192
Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc aaa gac aac tcc aag agc cta gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65 70 75 80

aaa atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc ata tat tac tgt gta 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

aga ggt gtt tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc 336
Arg Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr
100 105 110

gtc tcc tca 345
Val Ser Ser
115

<210> 359
<211> 115
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 359

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
50 55 60

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 360
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.142 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 360
gac atc aag atg acc cag tct cca tct tcc atg tat gca tct cta gga 48
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gag aga gtc act atc act tgc aag gcg agt cag gac att aat aat tat 96
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

tta agc tgg ttc cag cag aaa cca ggg aaa tct cct aag acc ctg atc 144
Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

tat cgt gca aac aga ttg gta gat ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg caa gat tat tct ctc acc atc agc agc ctg gag tat 240
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

gaa gat atg gga att tat tat tgt cta cag tat gat gag ttt ccg tac 288
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 361
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 361
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 362
<211> 345
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(345)
<223> SC16.142 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(345)

<400> 362

gag gtc cag ctt cag cag tca gga cct gag ctg gtg aaa cct ggg gcc	48
Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct gga tac aca ttc act gac tac	96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
20 25 30	
aac atg cac tgg gtg aag cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att	144
Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
gga ttc ttt tat cct tac aac ggt aat act gtc tac agc cag aag ttc	192
Gly Phe Phe Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe	
50 55 60	
aag agc aag gcc aca ttg act gta gac aat tcc tcc agc aca gcc tac	240
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	
atg gag ctc cgc agc ctg aca tct gag gac tct gca gtc tat tac tgt	288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
gca aga ctt aac tgg gag ggc tac tgg ggc caa ggc acc acc ctc acv	336
Ala Arg Leu Asn Trp Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Xaa	
100 105 110	
gtn tcn tcn	345
Val Xaa Xaa	
115	

<210> 363
<211> 115
<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature

<222> (112)..(112)

<223> 位置112處之『Xaa』代表Thr。

<220>

<221> misc_feature

<222> (114)..(114)

<223> 位置114處之『Xaa』代表Ser。

<220>

<221> misc_feature

<222> (115)..(115)

<223> 位置115處之『Xaa』代表Ser。

<400> 363

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

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Phe Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Asn Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Asn Trp Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Xaa
100 105 110

Val Xaa Xaa
115

<210> 364

<211> 336

<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(336)

<223> SC16.143 VL

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 364

gat gtt ttg atg acc caa act cca ctc tcc ctg cct gtc agt ctt gga 48
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

gat caa gcc tcc atc tct tgc aga tct agt cag agc att gta cat agt 96
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

aat gga aac acc tat tta gaa tgg tac ctg cag aaa cca ggc cag tct 144
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca aag ctc ctg atc tac aaa gtt tcc aac cga ttt tct ggg gtc cca 192
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggg aca gat ttc aca ctc aag atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat ctg gga gtt tat tac tgc ttt caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

tca cat gtt ccg ctc acg ttc ggt gct ggg acc aag ctg gag ctg aaa 336
Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 365
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 365

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe 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 Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 366
<211> 357
<212> DNA

<213> 小家鼠

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(357)

<223> SC16.143 VH

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 366

cag gtc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg agg ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc aca agc tac 96
Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

tat ata cac tgg gtg aag cag agg cct gga cag gga ctt gag tgg att 144
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga tgg att tat cct gga aat ggt aat act aag tac aat gag aag ttc 192
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

aag ggc aag gcc aca ctg act gca gac aaa tcc tcc agc aca gcc tac 240
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag atc agc agc ctg acc tct gag gac tct gcg gtc tat ttc tgt 288
Met Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga gag aga tgg tta cta cta tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

act ctg gtc act gtc tct gca 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 367

<211> 119

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 367

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

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Ile Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 368
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.144 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 368
agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gta tca gca gga 48
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15
gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg agt aat gat 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30
gta ggt tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata 144
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
tac tat gca tcc aat cgc tac aat gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Asn Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct 240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
85 90 95
acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 369

Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Asn Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

- <210> 370
- <211> 354
- <212> DNA
- <213> 小家鼠

- <220>
- <221> misc_feature
- <222> (1)..(354)
- <223> SC16.144 VH

- <220>
- <221> CDS
- <222> (1)..(354)

<400> 370	
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag	48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tat	96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	
20 25 30	
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg gtg	144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val	
35 40 45	
ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc	192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe	
50 55 60	
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat	240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	

rtg cag atc gac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aga gtg ggg gat tac gtc ggc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc 336
Ala Arg Val Gly Asp Tyr Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

act ctc aca gtc tcc tca 354
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 371
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 371
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 372
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.147 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 372
gat atc cag atg aca cag act gca tcc tcc ctg tct gcc tct ctg gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc agt tgc agg gca agt cag gac att aac aat tat 96
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

tta aac tgg tat cag cag aaa cca gat gga act gtt aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac aca tca aga tta cac tca gga gtc cca tca agg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt ggg tct gga aca gat tat tct ctc acc att agc atc ctg gaa caa 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ile Leu Glu Gln
65 70 75 80

gaa gat att gcc act tac ttt tgc caa cag ggt gat acg ctt ccg tgg 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 373
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 373
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ile Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 374
<211> 351

<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.147 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 374
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg acg aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Thr Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gcc tct gga tat acc ttc aca gac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

tca ttg cac tgg gtg aag cag gct cta gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac act gag act ggt gag cca gca tat gca gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac gac ctc aaa aat gag gac acg act aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

ggt att tac gac ggg tat gct atg gac tac tgg ggt caa gga acc tca 336
Gly Ile Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

gtc acc gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 375
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 375
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Thr Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Gly Ile Tyr Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 376
<211> 318
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> SC16.148 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 376
caa att gtt ctc acc cag tct cca gca atc atg tct gca tct cca ggg 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag aag gtc acc atg acc tgc agt gcc agc tca agt gta agt tac atg 96
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

tac tgg tac cag cag aag cca gga tcc tcc ccc aga ctc ctg att tat 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

gac aca tcc aac ctg gct tct gga gtc cct gtt cgc ttc agt ggc agt 192
Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

ggg tct ggg acc tct tac tct ctc aca atc agc cga atg gag gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat act gcc act tat tat tgc cag gag tgg agt aat aat ccg ctc acg 288
Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

ttc ggt gat ggg acc aag ctg gag ctg aaa 318
Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 377
<211> 106
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 377

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 378
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> SC16.148 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 378
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca aac tat 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag cca aca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agg att gtc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr
65 70 75 80

ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

gca aaa tat gag gcc cac gag ggg ttt gtt tat tgg ggc caa ggg act 336
Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc act gtc tct gca 354
Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 379
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 379

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

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 380
<211> 321
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> SC16.149 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 380
gac atc cag atg aac cag tct cca tcc agt ctg tct gca tcc ctt gga 48
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

gac aca att acc atc act tgc cat gcc agt cag aac att aat gtt tgg 96
Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

tta agc tgg tac cag cag aaa cca gga aat att cca aaa cta ttg atc 144
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tat aag gct tcc cac ttg cac aca gcc gtc cca tca agg ttg agt ggc 192
Tyr Lys Ala Ser His Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly
50 55 60

agt gga tct gga aca ggt ttc aca tta acc atc agc agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gac att gcc act tac tac tgt caa cag ggt caa agt tat cca ttc 288
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca acg ttg gaa ata aaa 321
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 381
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 381
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser His Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Leu Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 382

<211> 348
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(348)
<223> SC16.149 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(348)

<400> 382
cag gtg cag ctg aag gag tca gga cct ggc ctg gtg gcg ccc tca cag 48
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

agc ctg tcc atc act tgc gct gtc tct ggg ttt tca tta acc agc ttt 96
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

ggg gta cac tgg gtt cgc cag cct cca gga aag ggt ctg gag tgg ctg 144
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

gga gtt ata tgg gct ggt gga agc aca aat tat tat tgc gct ctc atg 192
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Tyr Ser Ala Leu Met
50 55 60

tcc aga ctg agc atc agc ata gac aac tcc aag agc caa gtt ttc tta 240
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

aag atg aac agt ctg caa act gat gac aca gcc atg tac tac tgt gcc 288
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga gac tgg gag ggc tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc 336
Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

act gtc tct gca 348
Thr Val Ser Ala
115

<210> 383
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 383
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Tyr Ser Ala Leu Met
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ala
115

<210> 384
<211> 339
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> SC16.150 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(339)

<400> 384
gac att gtg atg tca cag tct cca tcc tcc cta act gtg tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
1 5 10 15

gag aag gtt act atg agc tgc atg tcc agt cag agc ctt tta tat agt 96
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Met Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

agc act caa aag aac tac ttg gcc tgg tac cag cag aaa cca ggg cag 144
Ser Thr Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

tct cct aaa ctg ctg att tac tgg gca tcc act agg gaa tct ggg gtc 192
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

cct gat cgc ttc aca ggc agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc 240
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

atc agc agt gtg aag gct gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa 288
Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

tat tat agc tat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata 336
Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

aaa 339
Lys

<210> 385
<211> 113
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 385

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

Lys

<210> 386
<211> 351
<212> DNA
<213> 小家鼠

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> SC16.150 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 386
gag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag ctg gtg aag cct ggg gct 48
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
tca gtg aag gta tcc tgc aag gct tct ggt tat gca ttc act agc tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
aac atg tac tgg gtg agt cag agc cat gga aag agc ctt gag tgg att 144
Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

354045

gga tat att gat cct tac aat ggt ggc act agc tac aac cag aag ttc
Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
505560

agg ggc aag gcc aca ttg act gtt gac aag tcc tca agc aca gcc tac
Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

atg cat ctc aac agc ctg aca tct gag gac tcg gca gtc tat tat tgt
Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

gca aga gag aac tat agg tac ttt gac ttc tgg ggc caa ggc acc act
Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100105110

ctc aca gtc tcc tca
Leu Thr Val Ser Ser
115

192240288336351

<210> 387
<211> 117
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 387

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
202530

Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
354045

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
505560

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65707580

Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
859095

Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100105110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 388
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> HSC16.13 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 388
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc agt gca agt agc agc gtt agc tat atg 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

tat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc tac 144
Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

ctc act agt aac ttg gca agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc agt 192
Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

gat ttt gca act tac tac tgt caa cag tgg cgt agt aac cca ttc acg 288
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

ttc ggc cag ggg aca aag ttg gaa ata aaa 318
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 389
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 389
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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

<210> 390
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> HSC16.13 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 390
cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

gga atg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

tgg ctt gca cac att tgg tgg gat gat gtt aag cgc tac agc cca tct 192
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

tgt gca cgc ata gtt tcc ttt gat aac gac gtt gtc tct gct atg gac 336
Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
100 105 110

tac tgg ggt caa gga acc cta gtc acc gtc tcc tcc 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 391

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 391

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 Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val 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 Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 392
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> HSC16.15 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 392
gcc atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt gag aac att tat tat aat 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
20 25 30

tta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gct cct aag ctc ctg atc
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
354045

tat act gcc aat agt ttg gaa gat ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc
Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

gaa gat ttt gca act tat ttt tgt aaa cag gct tat gac gtt cct ccg
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
859095

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

144192240288321

<210> 393
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 393

Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn
202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
354045

Tyr Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65707580

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 394
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(351)
<223> HSC16.15 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(351)

<400> 394
cag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gca tct gga tac acc ttc acc agg tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

tgg ata cac tgg ata cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg 144
Trp Ile His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

gga tac atc aac cct aca act gtt tat act gag ttc aat cag aac ttc 192
Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
50 55 60

aag gac aga gtc acc atg acc agg gac acg tcc acg agc aca gtc tac 240
Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga ggc ggt agt aac ttc ttt gac tac tgg ggc caa ggc acc act 336
Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

gtc aca gtc tcc tca 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 395
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 395
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 396
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(318)
<223> HSC16.25 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(318)

<400> 396
gaa att gtg ctg act cag tct cca gac ttt cag tct gtg act cca aag 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

gag aaa gtc acc atc acc tgc agt gcc agt agc agt gtg agc tac atg 96
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

cac tgg tac cag cag aaa cca gat cag tct cca aag ctc ctc atc aag 144
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

gat agt tcc aaa ctc gcc tca ggg gtc ccc tcg agg ttc agt ggc agt 192
Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc aat agc ctg gaa gct gaa 240
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
65 70 75 80

gat gct gca acg tat tac tgt cag cag tgg agt agt aac ccg ctc acg 288
Asp Ala Ala Thr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

ttc ggt cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 318
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 397
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 397

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

<210> 398
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(372)
<223> HSC16.25 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(372)

<400> 398
cag atc acc ttg aag gag tct ggt cct acg ctg gtg aaa ccc aca cag 48
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
acc ctc acg ctg acc tgc acc ttc tct ggg ttc tca ctc agc act agt 96
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
gga atg ggt gtg ggc tgg atc cgt cag ccc cca gga aag gcc ctg gag 144

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
tgg ctt aca gac att tgg tgg gat gat aat aag tac tac aac cca tct 192
Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
ctg aag agc agg ctc acc atc acc aag gac acc tcc aaa aac cag gtg 240
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
gtc ctt aca atg acc aac atg gac cct gtg gac aca gcc aca tat tac 288
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
tgt gca cga aga gtt aac tat tat tac gac ccg tac tat gct atg gac 336
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110
tac tgg ggt caa gga acc cta gtc acc gtc tcc tca 372
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 399
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 399

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 Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn 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 Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 400

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> HSC16.34 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 400
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac aga gtc acc atc act tgc aag gcg agt cag agc gtt agc aat gat 96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

gta gcc tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gtt cct aag ctc ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tat tat gca tcc aat agg tac tca ggg gtc cca tct cgg ttc agt ggc 192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gat gtt gca act tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tgg 288
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag gtg gaa atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 401
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 401
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 Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr 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 Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
85 90 95

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

<210> 402
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(354)
<223> HSC16.34 VH

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(354)

<400> 402
cag gtc cag ctt gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag gtt tcc tgc aag gct tct gga tac acc ttc act aac tat 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ggc atg aat tgg gtg cgc cag gcc ccc gga caa agg ctt gag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

gga tgg atc aac act tac act ggt gac cca aca tat gca gat gat ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag ggc aga gtc acc att acc agg gac aca tcc gcg agc aca gcc tac 240
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga att ggc ggt aat agt ccc tct gat tac tgg ggc caa gcc acc 336
Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

act gtc aca gtc tcc tca 354
Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 403
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 403

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 404
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(321)
<223> HSC16.56 VL

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 404
gag atc gtg atg acc cag tcc cct gcc aca ctg tcc gtg tcc cct gga
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

48

gag agg gcc acc ctg tcc tgc aag gcc tcc cag tcc gtg tcc aac gac 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

gtg gtg tgg tac cag cag aag ccc gga cag gct ccc agg ctg ctg atc 144
Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

tac tac gcc tcc aac agg tac acc ggc atc cct gcc agg ttc tcc gga 192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

tcc gga tcc ggc acc gag ttc acc ctg acc atc tcc tcc ctg cag tcc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

gag gac ttc gcc gtg tac tac tgc cag cag gac tac acc tcc ccc tgg 288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
85 90 95

acc ttt ggc cag ggc acc aag ctg gag atc aag 321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 405
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 405

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

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

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

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

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

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

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

<210> 406
<211> 354
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體序列

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(354)

<223> HSC16.56 VH

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 406

cag gtg cag ctg gtg cag tcc ggc gcc gaa gtg aag aaa ccc ggc gcc 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tcc gtg aag gtg tcc tgc aag gcc tcc ggc tac acc ttc acc aac tac 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

ggc atg aac tgg gtg agg cag gct cct gga cag gga ctg gag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ggc tgg atc aac acc tac acc ggc gaa ccc acc tac gcc gac gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

aag ggc agg gtg acc atg acc acc gac acc tcc acc tcc acc gcc tac 240
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg gag ctg agg tcc ctg agg tcc gac gac acc gcc gtg tac tac tgc 288
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gct agg att ggc gac tcc tcc ccc tcc gat tac tgg gga cag ggc acc 336
Ala Arg Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctc gtg acc gtc tcc tcc 354
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 407

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 407

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys 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 Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 408
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.13 CDRL1
<400> 408

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.13 CDRL2
<400> 409

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.13 CDRL3
<400> 410

Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
1 5

<210> 411

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.15 CDRL1

<400> 411

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Tyr Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.15 CDRL2

<400> 412

Thr Ala Asn Ser Leu Glu Asp
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.15 CDRL3

<400> 413

Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro Thr
1 5

<210> 414
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.25 CDRL1

<400> 414

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.25 CDRL2

<400> 415

Asp Ser Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.25 CDRL3

<400> 416

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 417
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.34 CDRL1

<400> 417

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
1 5 10

<210> 418
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.34 CDRL2

<400> 418

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Ser
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.34 CDRL3

<400> 419

Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.56 CDRL1

<400> 420

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Val
1 5 10

<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.56 CDRL2

<400> 421

Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.56 CDRL3

<400> 422

Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 423
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.13 CDRH1

<400> 423

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 424
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.13 CDRH2

<400> 424

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 425
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HSC16.13 CDRH3
<400> 425
Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 426
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.15 CDRH1
<400> 426
Arg Tyr Trp Ile His
1 5

<210> 427
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.15 CDRH2
<400> 427
Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.15 CDRH3
<400> 428
Gly Gly Ser Asn Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 429
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.25 CDRH1
<400> 429
Thr Ser Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 430
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.25 CDRH2
<400> 430

Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.25 CDRH3
<400> 431

Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 432
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.34 CDRH1
<400> 432

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 433
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSC16.34 CDRH2
<400> 433

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HSC16.34 CDRH3

<400> 434

Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr
1 5

<210> 435

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSC16.56 CDRH1

<400> 435

Asn Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 436

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSC16.56 CDRH2

<400> 436

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSC16.56 CDRH3

<400> 437

Ile Gly Asp Ser Ser Pro Ser Asp Tyr
1 5

201639887

發明摘要

※ 申請案號：105105289

※ 申請日：105.2.23

※IPC 分類：
 C07K 16/28.14 (2006.01)
 A61K 39/00 (2006.01)
 C12N 15/11 (2006.01)
 C12N 15/63 (2006.01)
 B61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

抗-DLL3嵌合抗原受體及其使用方法

ANTI-DLL3 CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS AND METHODS
OF USE

【中文】

本文提供新穎的抗-DLL3嵌合抗原受體及使用其治療增生性病徵的方法。

【英文】

Provided herein are novel anti-DLL3 chimeric antigen receptors and methods of using the same to treat proliferative disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（3）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

申請專利範圍

1. 一種嵌合抗原受體，其包含抗-DLL3結合域。
2. 如請求項1之嵌合抗原受體，其中該抗-DLL3結合域包含scFv抗-DLL3結合域。
3. 如請求項1或2之嵌合抗原受體，其中該scFv抗-DLL3結合域係衍生自以下抗體、包含以下抗體或與以下抗體競爭結合，該抗體包含：SEQ ID NO: 21之輕鏈可變區(VL)及SEQ ID NO: 23之重鏈可變區(VH)；或SEQ ID NO: 25之VL及SEQ ID NO: 27之VH；或SEQ ID NO: 29之VL及SEQ ID NO: 31之VH；或SEQ ID NO: 33之VL及SEQ ID NO: 35之VH；或SEQ ID NO: 37之VL及SEQ ID NO: 39之VH；或SEQ ID NO: 41之VL及SEQ ID NO: 43之VH；或SEQ ID NO: 45之VL及SEQ ID NO: 47之VH；或SEQ ID NO: 49之VL及SEQ ID NO: 51之VH；或SEQ ID NO: 53之VL及SEQ ID NO: 55之VH；或SEQ ID NO: 57之VL及SEQ ID NO: 59之VH；或SEQ ID NO: 61之VL及SEQ ID NO: 63之VH；或SEQ ID NO: 65之VL及SEQ ID NO: 67之VH；或SEQ ID NO: 69之VL及SEQ ID NO: 71之VH；或SEQ ID NO: 73之VL及SEQ ID NO: 75之VH；或SEQ ID NO: 77之VL及SEQ ID NO: 79之VH；或SEQ ID NO: 81之VL及SEQ ID NO: 83之VH；或SEQ ID NO: 85之VL及SEQ ID NO: 87之VH；或SEQ ID NO: 89之VL及SEQ ID NO: 91之VH；或SEQ ID NO: 93之VL及SEQ ID NO: 95之VH；或SEQ ID NO: 97之VL及SEQ ID NO: 99之VH；或SEQ ID NO: 101之VL及SEQ ID NO: 103之VH；或SEQ ID NO: 105之VL及SEQ ID NO: 107之VH；或SEQ ID NO: 109之VL及SEQ ID NO: 111之VH；或SEQ ID NO: 113之VL及SEQ ID NO: 115之VH；或SEQ ID NO: 117之VL及

SEQ ID NO: 119之VH ; 或SEQ ID NO: 121之VL及SEQ ID NO: 123之VH ; 或SEQ ID NO: 125之VL及SEQ ID NO: 127之VH ; 或SEQ ID NO: 129之VL及SEQ ID NO: 131之VH ; 或SEQ ID NO: 133之VL及SEQ ID NO: 135之VH ; 或SEQ ID NO: 137之VL及SEQ ID NO: 139之VH ; 或SEQ ID NO: 141之VL及SEQ ID NO: 143之VH ; 或SEQ ID NO: 145之VL及SEQ ID NO: 147之VH ; 或SEQ ID NO: 149之VL及SEQ ID NO: 151之VH ; 或SEQ ID NO: 153之VL及SEQ ID NO: 155之VH ; 或SEQ ID NO: 157之VL及SEQ ID NO: 159之VH ; 或SEQ ID NO: 161之VL及SEQ ID NO: 163之VH ; 或SEQ ID NO: 165之VL及SEQ ID NO: 167之VH ; 或SEQ ID NO: 169之VL及SEQ ID NO: 171之VH ; 或SEQ ID NO: 173之VL及SEQ ID NO: 175之VH ; 或SEQ ID NO: 177之VL及SEQ ID NO: 179之VH ; 或SEQ ID NO: 181之VL及SEQ ID NO: 183之VH ; 或SEQ ID NO: 185之VL及SEQ ID NO: 187之VH ; 或SEQ ID NO: 189之VL及SEQ ID NO: 191之VH ; 或SEQ ID NO: 193之VL及SEQ ID NO: 195之VH ; 或SEQ ID NO: 197之VL及SEQ ID NO: 199之VH ; 或SEQ ID NO: 201之VL及SEQ ID NO: 203之VH ; 或SEQ ID NO: 205之VL及SEQ ID NO: 207之VH ; 或SEQ ID NO: 209之VL及SEQ ID NO: 211之VH ; 或SEQ ID NO: 213之VL及SEQ ID NO: 215之VH ; 或SEQ ID NO: 217之VL及SEQ ID NO: 219之VH ; 或SEQ ID NO: 221之VL及SEQ ID NO: 223之VH ; 或SEQ ID NO: 225之VL及SEQ ID NO: 227之VH ; 或SEQ ID NO: 229之VL及SEQ ID NO: 231之VH ; 或SEQ ID NO: 233之VL及SEQ ID NO: 235之VH ; 或SEQ ID NO: 237之VL及SEQ ID NO: 239之VH ; 或SEQ ID NO: 241之VL及SEQ ID NO: 243之VH ; 或SEQ ID NO: 245之VL及SEQ ID NO: 247之VH ; 或

SEQ ID NO: 249之VL及SEQ ID NO: 251之VH ; 或SEQ ID NO: 253之VL及SEQ ID NO: 255之VH ; 或SEQ ID NO: 257之VL及SEQ ID NO: 259之VH ; 或SEQ ID NO: 261之VL及SEQ ID NO: 263之VH ; 或SEQ ID NO: 265之VL及SEQ ID NO: 267之VH ; 或SEQ ID NO: 269之VL及SEQ ID NO: 271之VH ; 或SEQ ID NO: 273之VL及SEQ ID NO: 275之VH ; 或SEQ ID NO: 277之VL及SEQ ID NO: 279之VH ; 或SEQ ID NO: 281之VL及SEQ ID NO: 283之VH ; 或SEQ ID NO: 285之VL及SEQ ID NO: 287之VH ; 或SEQ ID NO: 289之VL及SEQ ID NO: 291之VH ; 或SEQ ID NO: 293之VL及SEQ ID NO: 295之VH ; 或SEQ ID NO: 297之VL及SEQ ID NO: 299之VH ; 或SEQ ID NO: 301之VL及SEQ ID NO: 303之VH ; 或SEQ ID NO: 305之VL及SEQ ID NO: 307之VH ; 或SEQ ID NO: 309之VL及SEQ ID NO: 311之VH ; 或SEQ ID NO: 313之VL及SEQ ID NO: 315之VH ; 或SEQ ID NO: 317之VL及SEQ ID NO: 319之VH ; 或SEQ ID NO: 321之VL及SEQ ID NO: 323之VH ; 或SEQ ID NO: 325之VL及SEQ ID NO: 327之VH ; 或SEQ ID NO: 329之VL及SEQ ID NO: 331之VH ; 或SEQ ID NO: 333之VL及SEQ ID NO: 335之VH ; 或SEQ ID NO: 337之VL及SEQ ID NO: 339之VH ; 或SEQ ID NO: 341之VL及SEQ ID NO: 343之VH ; 或SEQ ID NO: 345之VL及SEQ ID NO: 347之VH ; 或SEQ ID NO: 349之VL及SEQ ID NO: 351之VH ; 或SEQ ID NO: 353之VL及SEQ ID NO: 355之VH ; 或SEQ ID NO: 357之VL及SEQ ID NO: 359之VH ; 或SEQ ID NO: 361之VL及SEQ ID NO: 363之VH ; 或SEQ ID NO: 365之VL及SEQ ID NO: 367之VH ; 或SEQ ID NO: 369之VL及SEQ ID NO: 371之VH ; 或SEQ ID NO: 373之VL及SEQ ID NO: 375之VH ; 或SEQ ID NO: 377之VL及

SEQ ID NO: 379之VH；或SEQ ID NO: 381之VL及SEQ ID NO: 383之VH；或SEQ ID NO: 385之VL及SEQ ID NO: 387之VH；或SEQ ID NO: 389之VL及SEQ ID NO: 391之VH；或SEQ ID NO: 393之VL及SEQ ID NO: 395之VH；或SEQ ID NO: 397之VL及SEQ ID NO: 399之VH；或SEQ ID NO: 401之VL及SEQ ID NO: 403之VH；或SEQ ID NO: 405之VL及SEQ ID NO: 407之VH。

4. 如請求項1至3中任一項之嵌合抗原受體，其包含細胞內域，該細胞內域包含4-1BB信號傳導域及/或CD3 ζ 信號傳導域。
5. 如請求項1至4中任一項之嵌合抗原受體，其包含跨膜域，該跨膜域包含人類CD8a鉸鏈。
6. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之嵌合抗原受體及醫藥學上可接受之載劑。
7. 一種聚核苷酸，其編碼如請求項1至5中任一項之嵌合抗原受體。
8. 一種載體，其包含如請求項7之聚核苷酸。
9. 如請求項8之載體，其中該載體包含病毒載體。
10. 如請求項9之載體，其中該病毒載體包含慢病毒載體或反轉錄病毒載體。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項7之聚核苷酸或如請求項8至10中任一項之載體。
12. 一種經分離之宿主細胞，其包含如請求項1至5中任一項之嵌合抗原受體。
13. 如請求項12之經分離之宿主細胞，其中該宿主細胞包含DLL3致敏淋巴細胞。
14. 如請求項13之經分離之宿主細胞，其中該DLL3致敏淋巴細胞包含自患者獲得之自體細胞。

15. 如請求項13之經分離之宿主細胞，其中該DLL3致敏淋巴細胞包含同種異體(allogeneic)細胞。
16. 如請求項13之經分離之宿主細胞，其中該DLL3致敏淋巴細胞包含T細胞或NK細胞。
17. 如請求項16之經分離之宿主細胞，其中該T細胞包含CD8+ T細胞。
18. 如請求項16之經分離之宿主細胞，其中該DLL3致敏淋巴細胞包含NK細胞。
19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項12至18中任一項之宿主細胞。
20. 一種治療罹患癌症之患者的方法，其包含投與如請求項19之醫藥組合物之步驟。
21. 如請求項20之方法，其中該患者罹患選自由以下組成之群的癌症：肺癌、黑色素瘤、乳癌、前列腺癌、結腸癌、腎細胞癌、卵巢癌、神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、白血病及淋巴瘤。
22. 如請求項21之方法，其中該癌症為肺癌且該肺癌為小細胞肺癌。
23. 一種產生DLL3致敏淋巴細胞之方法，其包含用DLL3 CAR轉型淋巴細胞之步驟。
24. 一種產生DLL3致敏淋巴細胞之方法，其包含用DLL3 CAR轉導淋巴細胞之步驟。
25. 一種產生DLL3致敏淋巴細胞之方法，其包含用DLL3 CAR轉染淋巴細胞之步驟。
26. 一種製品，其包含含有DLL3致敏淋巴細胞及醫藥學上可接受之載劑的貯器(receptacle)。
27. 一種製品，其包含含有如請求項11之醫藥組合物的貯器。

28. 如請求項27之製品，其中該醫藥組合物包含病毒載體。
29. 一種製品，其包含含有如請求項19之醫藥組合物的貯器。
30. 如請求項26至29中任一項之製品，其中該貯器包含注射器、輸液袋或小瓶。

例示性鼠抗-DLL3抗體輕鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRL1	FR2	CDRL2	FR3	CDRL3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.3	QIVLTQSPAIMSVSLGERVTMTTC	TASSSVSSSYLH	WYQOKPGSSPKLWY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYFFITSSMEAEADAATYYC	HQYHRSPT	FGAGTKLQIR	21
SC16.4	DIQMTQTITSSLSASLGDRVTISC	RASQDISWYN	WYQOKPGDGTVKLLY	YTSRLHS	GVPSPRFGSGSGSDYSLTISNLELEDAITFC	QQGMPLPWT	FGGGTKLEIK	25
SC16.5	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTTC	SASSSVSYMH	WYQOKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	QQWTRNPLT	FGAGTKLEIK	29
SC16.7	NIMMTQSPSSLAIVSAGEKVTMSC	KSSQSVLYSSNOKWYLA	WYQOKPGQSPKLLY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFLTISTYVQVEDLAVYYC	HQVLSST	FGGGTKLEIK	33
SC16.8	EIQMTQSPSSMSASLGDRITTC	QATQDWKLN	WYQOKPGKPPSFYI	YAIELAE	GVPSPRFGSGSGSDYSLTISNLESEDAITFC	LOFYEPPT	FGAGTKLEIK	37
SC16.10	QIVLTQSPAIMSASLGDRVTMTTC	TASSSVSSSYLH	WYQOKPGSSPKLWY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	HQYHRSPT	FGSGTKLEIK	41
SC16.11	DVEMTQTITLTSVTIGQPASISC	KSSQSLSDSGKTYLN	WNFQRPGRSPKRLY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFLTIKISRVEADLGYYC	WQKHFPPWT	FGGGTKLEIK	45
SC16.13	QIVLTQSPALVSPGKVTMTTC	SASSSVSYMY	WYQOKPRSSPKWYI	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	QQWRSNPFT	FGSGTKLEIK	49
SC16.15	DIQMTQSPASLAIVGETVAJTC	RASENIYYNLA	WYQOKGKSPQLLY	TANSLD	GVPSPRFGSGSGTGYSLKINSIMOPEDSATYFC	KQAYDVPPPT	FGGGTKLEIK	53
SC16.18	DIQMTQTITSSLSASLGDRVTISC	RASQNIIMYN	WYQOKPGDGTVKLLY	YTSRLHS	GVPSPRFGSGSGSDYSLTISNLEPEDAITYYC	QQYSERPYT	FGGGTKLEIK	57
SC16.19	DIQMTQSPSSLSASLGKVTFTTC	KASQDIHKYYA	WYQHKPGKGPRLIH	YTSTLQP	GISSRFSGSGSGRDSYFSISNLEPEDAITYYC	LOTNNLYT	FGGGTKLEIK	61
SC16.20	EIQMTQSPSSMSASLGDRITTC	QATQDWKLN	WYQOKPGKPPSFYI	YATELAE	GVPSPRFGSGSGSDYSLTIRNLESEDAITFC	LOFYEPPT	FGAGTKLEIK	85
SC16.21	DIVMTQSPSSLAIVSGKVTMSC	KSSQSLNASSNOKMYLA	WYQDEPGQSPKLLVS	FASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFLTISGVOAEDLAVYYC	QQHYSIPT	FGAGTKLEIK	69
SC16.22	DIQMTQTITSSLSASLGDRVTISC	RASQDIKMYLN	WYQOKPGDGTVKPLLY	YTSRVHS	GVPSPRFGSGSGSDYSLTISNLEDAITFC	QQGYTLPT	FGSGTKLEIK	73
SC16.23	QIVLTQSPAIMSASPGKVTLTTC	SASSSVSSRYLY	WYQOKPGSSPKLWYI	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	HQWSNPPLT	FGAGTKLEIK	77
SC16.25	QIVLTQSPAIMSASPGKVTMTTC	SASSSVSYMH	WYQOKSGTSPKRWY	DSSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	QQWSSNPILT	FGAGTKLEIK	81
SC16.28	DVEMTQTITLTSVTIGQPASISC	KSSQSLSDSGKTYLN	WNFQRPGRSPKRLY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFLTIKISRVEADLGYYC	WQKHFPPWT	FGGGTKLEIK	85
SC16.29	QIVLTQSPAIMSASPGKVTTC	SASSSVSYMH	WYQOKPGTSPKLLWY	TTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	QQRSLYPYT	FGGGTKVEIK	89
SC16.30	QIVLTQSPITMSASLGDRVTMTTC	TASSSVTSSYLH	WYQOKPGSSPKLWYI	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	HQYHRSPT	FGSGTKLEIK	93
SC16.31	DIVLTQSPSLPYNIGQOASISC	KSTKSLNDSGTYLD	WYTORPGQSPQLYI	LVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFLTIKISRVEADLGYYC	FGSNVPLT	FGAGTKLELR	97

圖 1A

圖式

例示性鼠抗-DLL3抗體輕鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRL1	FR2	CDRL2	FR3	CDRL3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.34	SIVMTQPKFLLVSAGDRVTTC	KASQSVNDVA	WYQOKPGOSPGLLY	YASNRYS	GVPDRFTGSGYGTDFITISTVQAEADLAIFYC	QDYSSPWT	FGGKLEIK	101
SC16.35	DIQMTQTTSLSASLGDRVTSC	RASODISNYLN	WYQOKPGDTAKLLY	YTSRLHS	GVPSPRFGSGSGTGYSLTISNLEQEDATFYC	QQGNLTPLY	FGGKLEIK	105
SC16.36	ETTVTQSPASLSVTTGEKVTIRC	ITTPDIDDDMN	WYQOKPGEPPNLLS	EGNSLRP	GVPSPRFGSGSGYGTNFVFTIENTLSEDAVYYC	LOSDNMPFT	FGSGTKLEIK	109
SC16.38	QIVLTQSPAIMSASPGCKVTMT	SASSSVNYMH	WYQOKPGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTYSYSLTISMEAEADAATYYC	HQRSTWT	FGGKLEIK	113
SC16.41	DIQMTQTTSLSASLGDRVTSC	RASODVNYLN	WYQOKPGDTAKLLY	YTSRLHS	GVPSPRFGSGSGRTDYSLTISNLEPEDATYYC	QQYSERPYT	FGGKLEIK	117
SC16.42	DVLMTQSLSLSVSLGDOASISC	RSSQNVHSDRYTYLE	WYLOKPGOSPGLLY	GVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDMGVYYC	FGTHVPYT	FGGKLEIK	121
SC16.45	EIQMTQSPSSMSASLGDRITTC	QATODIVKNLN	WYQOKPGKPPSFLY	YATELAE	GVPARFSGSGSGDYSLTISNLESEDFADYHC	LQYEFPT	FGAGTKLEIK	125
SC16.47	DVVLTSPLSLPNIGDOASISC	KSTKSLNSDGTYYLD	WYLOKPGOSPGLLY	LVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKSRVEAEDMGVYYC	FGSNYPLT	FGAGTKLEIR	129
SC16.49	DIKMTQSPSSMYASLGERVTTC	KASODINSYLS	WFOOKPGKSPKTLTY	RANRLVD	GVPSPRFGSGSGDYSLTISLEVEDMGYYC	LQYDEFLT	FGAGTKLEIK	133
SC16.50	DIQMTQTTSLSASLGDRVTSC	RASQDINSYLN	WYQOKPGDTAKLLY	YTSRLHS	GVPSPRFGSGSGTGYSLTISNLEQEDATFYC	QQGNLTPT	FGGKLEIK	137
SC16.52	DIQMTQSPSSMIFASLGDRVSLSC	RASQGRGTLD	WYQOKPNGTKLLY	STSNLNS	GVPSPRFGSGSGDYSLTISLESEDFADYHC	LORNAYPLT	FGAGTKLEIK	141
SC16.55	DIKMTQSPSSMYASLGERVTTC	KASQDINSYLN	WFOOKPGKSPKTLTY	RANRLVD	GVPSPRFGSGSGDYSLTISLEVEDMGYYC	LOYDEFFYT	FGGKLEIK	145
SC16.58	SIVMTQPKFLLVSAGDRVTTC	KASQSVNDVW	WYQOKPGOSPGLLY	YASNRYT	GVPDRFAGSGYGTDFSTISTVQAEADLAIFYC	QDDYTSPWT	FGGKLEIR	149
SC16.57	DIVMTQSHKFMISISVGDRVSITC	KASQDVSIYA	WYQOKPGOSPGLLY	SASRYRT	GVPDRFTGSGSGTDFITISSVQAEADLAIFYC	QQHYGTPT	FGSGTKLIR	153
SC16.58	DIQMTQSPASLSVSSVGETVTTC	RASENIVSYLA	WYQOKQKSPQLLY	NAKTLAE	GVPSPRFGSGSGTGFSLKINSLOPEDFGTYC	QHYSOSPLT	FGAGTKLEIR	157
SC16.61	DIVMTQSTSLAMSVMGQKVTMASC	KSSQSLNNSNOKNYLA	WYQOEPGOSPGLLY	FASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVQAEADLAIFYC	QQHYSIPLT	FGAGTKLEIK	161
SC16.62	DIKMTQSPSSMYASLGERVTTC	KASODINSFSL	WFOOKPGKSPKTLTY	RANRLVD	GVPSPRFTGSGSGQEFSLTISLEVEDMGYYC	LOYDEFFYT	FGGKLEIK	165
SC16.63	QIVLTQSPAIMSASPGCKVTMT	SASSSVSYMY	WYQOKSGTSPKRWY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTYSYSLTISMEAEADAATYYC	QQWSSNPYT	FGGKLEIK	169
SC16.65	QIVLTQSPALMSASPGCKVTMT	SVTSSVSYMY	WYQOKPRSSPKPWY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTYSYSLTISMEAEADAATYYC	QQWRNMPFT	FGSGTKVEIK	173
SC16.67	QAAVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTCAVTTSNYAN	WIEKPDHLFTGLUG	GTNNRAP	GVPARFSGSLUGDKAALTTTGAQTEDEAIFYC	GLWYSNHLV	FGGKTLTVL	177
SC16.68	ETTVTQSPAFSLVATGEKVTIRC	ITSTDIDDDMN	WYQOKPGEPPNLLS	EGNLTLP	GVPSPRFGSGYGTDFVFTIENTLSEDAVYYC	LOSDNMPFT	FGAGTKLEIK	181
SC16.72	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTMASC	RASSVNYMS	WYQOKSDASPKLWY	YTSNAP	GVPARFSGSGSGNSYSLTISMEGEADAATYYC	QQFTSSPYT	FGGKLEIK	185

圖1A(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體輕鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRL1	FR2	CDRL2	FR3	CDRL3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.73	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTC	RASQDYGSLN	WLOQEPDGTIKRLIY	ATSSLDLS	GVPKRFSGSRSGSDYSLTISLSEDFDYVC	LOYASSPWT	FGGGTKLEIK	188
SC16.78	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFOQKPGKSPKLIY	RANRLVD	GVPKRFSGSGGQDYSLTISLSDYEDMGYYC	LOYDEFPFT	FGSGTKLEIK	193
SC16.79	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC	KSSQSLNSRTRKNYLA	WYQOKPGQSPKLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGGTDFTLTISVQAEADLAVYYC	KQSYNLYT	FGGGTKLKIK	197
SC16.80	ETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRC	ITSTDIDDDWI	WYQOKPGEPKLIIS	EGNLTLP	GVPKRFSSSGYGTDFVTIENMLSEDAVYYC	LKRDOLPYT	FGGGTQVEIK	201
SC16.81	QIVLTQSPAIMSASLGERVLTIC	TASSSVSSSYLH	WYQOKPGSSPKLIWY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLRISMEAEADAATYYC	HOYNRSPLT	FGAGTKLELX	205
SC16.84	DIQMTQSPSSLSASLGGKVITTC	KASQDIIKYYA	WYQHKPGKGPRLIY	YTSLEP	GIPSRFSGSGGRDYSFISINLEPEDATYYC	LOYDILWT	FGGGTKLEIK	209
SC16.88	ENVLQSPAIMAASLGQKVTMTC	SASSSVSSSYLH	WYQOKSGASPKLIH	RTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISVQAEADAATYYC	ROWSGYPWT	FGGGTKLEIK	213
SC16.101	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSYLH	WYQOKPGSSPKLIWY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISNMEAEADAATYYC	HOYHRSPT	FGSGTKLEIK	217
SC16.103	DIVLTQSPASLAVSLGORATISC	RASKSVSTSGYSYMH	WYQOKPGOPPKLIY	LASNLES	GVPARFSGSGGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QHSRELPLT	FGAGTKLELX	221
SC16.104	QIVLSQSPAILASPGKEKVTMTC	RASSSVSYIH	WYQOKPGSSPKPWY	ATSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEADAATYYC	QOWSSNPPT	FGAGTKLELX	225
SC16.105	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVGTA	WYQOKPGQSPKLIY	WASIRHT	GVPDRFTGSGGTDFTLTISNWOSEDLADYFC	QOYSSYPIT	FGAGTKLELX	229
SC16.106	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYLS	WFOQKPGKSPKTIY	RANRLVD	GVPKRFSGSGGQDYSLTISLSEYEDMGYYC	LOYDEFPFT	FGSGTKLEIK	233
SC16.107	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVTAVG	WYQOKPGQSPKLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGGTDFTLTISVQAEADLAVYYC	QOYSSPPT	FGGGRWEIK	237
SC16.108	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASENIYSYA	WYQOKQKQSPKLIY	NAKTLAE	GVPKRFSGSRSGSQFSLKINSIQPEDFGSYVC	QHRVGTPT	FGGGTKLEIK	241
SC16.109	QIVLTQSPAIMSASPGKEKVTMTC	SASSSVSYMY	WYQOKPGSSPKLIY	DTSNLAS	GVPKRFSGSGSGTSFSLTISRMEAEADAATYYC	QOWSGNPLT	FGDGTKLELX	245
SC16.110	NIVMTQTPKFLVSAAGDRVTITC	KASQSVNDVA	WYQOKPGQSPKLIY	YASIRYT	GVPDRFTGSGYGTDFLTISTVQAEADLAVYFC	QODYSSPPT	FGGGTKLEIK	249
SC16.111	DIQMTQSPASLAASVGETVTITC	RASENIYSYA	WYQOKQKQSPKLIY	NANSLED	GVPKRFSGSGSGTQYSMKINSIQPEDATATYFC	KOTYDVPLT	FGAGTKLELX	253
SC16.113	DIVMTQTPTLTVTIGQPASISC	KSSQSLSDSGTGYLN	WLLQRPQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGGTDFTLTISRVEAEADLGYYC	WQGTFFPLT	FGAGTKLELX	257
SC16.114	QIVLSQSPAILASASPGKEKVTMTC	RASSSVSYMH	WYQOKPGSSPKPWY	ATSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEADAATYYC	QOWSSNPYT	FGGGTKLEIK	261
SC16.115	DIVMTQTPTLTVTIGQPASISC	KSSQSLSDSGTGYLN	WLLQRPQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGGTDFTLTISRVEAEADLGYYC	WQGTFFPLT	FGAGTKLELX	265

圖1A(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體輕鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRL1	FR2	CDRL2	FR3	CDRL3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.116	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC	TSSQSLTSGNQKNYLT	WYQOKPGQPPKLLIY	WASTRES	GVPRFTCGSGGTDFLTLSLQAEADLAIVYC	QNDYSLT	FGAGTKLEIK	269
SC16.117	DIOMNQSPSSLASLGDITITTC	HVSNINWMLS	WYQOKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQPEDIAITYC	QQGQSYPT	FGSGTKLEIK	273
SC16.118	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	KASQSDVDGDSYLT	WYQOKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGGTDFLTLSLQAEADLAIVYC	QQSNEDPYT	FGGGTKLEIK	277
SC16.120	DIVMSQSPSSLASVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSTQKNYLA	WYQOKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPRFTCGSGGTDFLTLSLQAEADLAIVYC	QQYYSYPYT	FGGGTKLEIK	281
SC16.121	QIVLTQSPAIMSASPGKVTITTC	SASSSVSYMIH	WFOOKPGTSPKLLIY	STSNLAS	GVPARFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQRSSYPPT	FGGGTKLEIK	285
SC16.122	DIVMTQSPKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGTNA	WYQOKPGQSPKLLIY	SASYRYS	GVPRFTCGSGGTDFLTLSLQAEADLAIVYC	QQYNSYPLT	FGGGTKLEIK	289
SC16.123	QIVLTQSPAIMSASLGERVTITTC	TASSSVSSSYLH	WYQOKPGQSPKLLIY	STSNLAS	GVPARFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	HOYHRSPT	FGSGTKLEIK	293
SC16.124	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQTIGTWLA	WYQOKPGKSPQLLIS	AATSLAD	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	297
SC16.125	DIOMNQSPSSLASLGDITITTC	HASQINWMLS	WYQOKPGNIPKLLIY	KASNLHT	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQGQSYPT	FGGGTKLEIK	301
SC16.126	DIOMNQSPSSLASLGDITITTC	HASQINWMLS	WYQOKPGNIPKLLIY	KASNLHT	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQGQSYPT	FGSGTKLEIK	305
SC16.128	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQTIGTWLA	WYQOKPGKSPQLLIS	AATSLAD	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	309
SC16.130	DIQMTQSPASLAVSLGQRTITTC	RASGSIHNYLA	WYQOKPGKSPQLLIS	NAKTLVD	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QHFWTTPWT	FGGGTKLEIK	313
SC16.131	DIOMNQSPSSLASLGDITITTC	HVSNINWMLS	WYQOKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQGQSYPT	FGSGTKLEIK	317
SC16.132	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQTIGTWLA	WYQOKPGKSPQLLIS	AATSLAD	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	321
SC16.133	SIVMTQTPKFLVLSAGDRVTITTC	KASQSVSNDVA	WYQOKPGQSPKLLIY	CASNRYT	GVPRFTCGSGGTDFLTLSLQAEADLAIVYC	QQDYSSPLT	FGAGTKLEIK	325
SC16.134	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	KASQSDVDHAGDSYMN	WYQOKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGGTDFLTLSLQAEADLAIVYC	QQSNEDPYT	FGGGTKLEIK	329
SC16.135	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITTC	KASQDINRYLS	WFOOKPGKSPKLLIY	RAHRLVD	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	LQYDEPPT	FGSGTKLEIK	333
SC16.136	DIQMTQSPASLAVSLGQRTITTC	RASGSIHNYLA	WYQOKPGKSPKLLIY	NAKTLVD	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	QHFWSTPWT	FGGGTKLEIK	337
SC16.137	QIVLTQSPAIMSASLGEITITTC	SASSSVSYMIH	WYQOKSGTSPKLLIY	STSNLAS	GVPFRFSGSGGTGFTLTLSLQAEADLAIVYC	HOWSSVHT	FGGGTKLEIK	341

圖1A(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體輕鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRL1	FR2	CDRL2	FR3	CDRL3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.138	DIQMTQSPASQASLGEVITTC	LASQTIGTWLA	WYQQKPGKSPQLLIY	SATSLAD	GVPSPFSGSGGTGTFKFSKLSLQAEDEVSYTC	QQLYSTPWT	FGGGTKLEIK	345
SC16.139	DVMTQSHKFMSTSVGDRVITC	KASQDVNTAVG	WYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGGTDFTLTLSVQAEADVYYC	QQHYSSPYT	FGGGTKLEIK	349
SC16.140	DVLTQSLASLAVSLGORATISC	RASKSVSTSGYSYMH	WYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGGTDFTLNHPVDEDEAAATYYC	QHSRELPFT	FGGGTKLEIK	353
SC16.141	DIKMTQSPSSMYASLGERVITTC	KASQDINSYLS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSPFSGSGGQDYSLTISLSEYEDMGIIYYC	LOYDEFPFT	FGSGTKLEIK	357
SC16.142	DIKMTQSPSSMYASLGERVITTC	KASQDINNLYS	WFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSPFSGSGGQDYSLTISLSEYEDMGIIYYC	LOYDEFPYT	FGGGTKLEIK	381
SC16.143	DVLTMTQTPILSLPVLGDOASISC	RSSQSVHSHNGHTYLE	WYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FGGSHVPLT	FGAGTKLEIK	385
SC16.144	SVMTQTPKPELLVSAGDRVITTC	KASQSVSNDVG	WYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYN	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEADVFC	QQDYSSPWT	FGGGTKLEIK	369
SC16.147	DIQMTQTASSLSASLGDRVTISC	RASQDINNLYN	WYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSPFSGSGGTDYSLTISILEQEDATYFC	QQGDTLPWT	FGGGTKLEIK	373
SC16.148	QIVLTQSPAIMASPGKVTMTTC	SASSSVSYMY	WYQQKPGSSPRLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGGTSTSYSLTISRMEAEATATYYC	QEWNNPLT	FGDGTKEIK	377
SC16.149	DIQMNDSPSSLASLGDTTITTC	HASQHNINWMLS	WYQQKPGNIPKLLIY	KASHLHT	GVP SRLSGSGGTGTGFTLTSSLQPEDATYYC	QQGQSYPT	FGSGTTLEIK	381
SC16.150	DVMSQSPSSLTVSVGEKVTMSC	MSSQSLLYSSTQKNLYA	WYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGGTDFTLTSSVKAEDLAVYYC	QQYYSPTYT	FGGGTKLEIK	385

圖1A(續)

例示性人類化抗-DLL3抗體輕鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRL1	FR2	CDRL2	FR3	CDRL3	FR4	SEQ ID NO.
hSC16.13	DIQMTQSPSSLASVGDRTITC	SASSSVSYMY	WYQQKPGKAPKLLIY	LTSNLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQWRSPFT	FCQGTKLEIK	389
hSC16.15	AIQLTQSPSSLASVGDRTITC	RASENIYYNLA	WYQQKPGKAPKLLIY	TANSLED	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC	KQAYDVPPPT	FGGGTKLEIK	393
hSC16.25	EIVLTQSPQFQSVTPKEKVTITC	SASSSVSYMH	WYQQKPDQSPKLLIK	DSSKLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEADAATYYC	QDWSSNPLT	FCQGTKLEIK	397
hSC16.34	DIQMTQSPSSLASVGDRTITC	KASQSVSNDA	WYQQKPGKVPKLLIY	YASNRYV	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFC	QDDYSSPWT	FGGGTKVEIK	401
hSC16.56	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	KASQSVSNDA	WYQQKPGQAPRLIY	YASNRYT	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	QDDYTSPTW	FCQGTKLEIK	405

圖1A(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體重鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.3	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIKQPSGKGLEWLA	HIWDDVKRYNPALKS	RLTISKOTSSSQVFLKIASVDOTADTATYYCAR	IADYGGDYAMIDY	WGQGTSTVTVSS	23
SC16.4	QIQLVQSGPELKPGETVVKISCKASGYTFT	DYSMH	WVQAAPGKGLKWMG	WINTETGEYADDFKG	RFAFSLTASASTAYLQINLNKINEDATYYFCAR	YDGYAMIDY	WGQGTSTVTVSS	27
SC16.5	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIKQPSGKGLEWLA	DIWDDNKYYNPALKS	RLTISKOTSSNQVFLKITSVDOTADTATYYCAR	RNVYVDPYYAMIDY	WGQGTSTVTVSS	31
SC16.7	EVQLQQSGPELVKPGASVVKISCKASGYAFT	GYKMH	WVQSHVKSLEWIG	RINPYNGATSYNQNFKD	KATLTVDKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYFCAR	GDYRYDWFAY	WGQGTSTVTVSA	35
SC16.8	QAQLQQSGAELVRPGTSVVKISCKASGYAFT	NYLIE	WVKORPQSGGLEWIG	VINPGTGTNTYNEAFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDSDSAVYFCAR	SPYDYHEGAMIDY	WGQGTSTVTVSS	39
SC16.10	QVTLKESGPGILQSSQTLSTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIKQPSGKGLEWLA	HIWDDVKRYNPALKS	RLTISKOTSSSQVFLKIASVDOTADTATYYCAR	LVDDLYYFDY	WGQGTSTVTVSS	43
SC16.11	QIQLVQSGPELKPGETVVKISCKASGYTFT	DYSMH	WVQAAPGKGLKWMG	WINTETVEPTYADDFMG	RFAFSLTASASTAYLQINLNKINEDATYYFCAR	FGSYAMIDY	WGQGTSTVTVSS	47
SC16.13	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIKQPSGKGLEWLA	HIWDDVKRYNPALKS	RLTISKOTSSSQVFLKIASVDOTADTATYYCAR	IVSFNDVVSAMIDY	WGQGTSTVTVSS	51
SC16.15	QVQLQQSGAELAPGASVVKISCKASGYTFT	RYWHI	WIKQPSGKGLEWIG	YINPTTVTYTEFNQNFKD	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	GGSNFFDY	WGQGTSTVTVSS	55
SC16.18	EVKLEESGGGLVQPGESMKLSCAASGFTFS	DAWMD	WIKQPSGKGLEWLA	WIKQPSGKGLEWLA	KFTISRDDSKSRVYLMNNLRPAADTGYYCTA	YSNFAY	WGQGTSTVTVST	59
SC16.19	EVQLQQSGAELVRPGASVVKLSCTASGFNIK	DSLHI	WIKQPSGKGLEWIG	WIDPEGETRYAPNFQD	KATITDSSSNTAYLQISLTSVDOTATYYCAY	GNVYRHFYD	WGQGTSTVTVSS	63
SC16.20	QVQLQQSGTGLVRPGTSVRYVSKASGYAFT	NHLE	WIKQPSGKGLEWIG	VINPGTGTNTYNEAFKG	KARLTADKSSNTAYMHLNLSLTSDDSAVYFCAR	SPYDYHEGAMIDY	WGQGTSTVTVSS	67
SC16.21	QVQLQQSGPELVKPGASVVKISCKASGYAFT	SSWMN	WIKQPSGKGLEWIG	RIYPGGDTNTYNGKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAM	GINYDGSRYYSMDY	WGQGTSTVTVSS	71
SC16.22	QVQLQQPGAEVLKPGASVVKLSCKASGYTFT	TYWMH	WIKQPSGKGLEWIG	EIDPSDSYTYTYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	GDYGNPYAMIDY	WGQGSSTVTVSS	75
SC16.23	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSNTGIG	WIKQPSGKGLEWLA	HIWDDNKYYNPALKS	RLTISKETSNQVFLKTNVOTADTASTFCVQ	IGRDYSNAYWYFDV	WGAGTTVTVSS	79
SC16.25	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIKQPSGKGLEWLA	DIWDDNKYYNPALKS	RLTISKOTSSNQVFLNTSVOTADTATYYCAR	RNVYVDPYYAMIDY	WGQGTSTVTVSS	83
SC16.26	QIQLVQSGPELKPGETVVKISCKASGYAFT	DYSMH	WVQAAPGKGLKWMG	WINTETVEPTYADDFMG	RFAFSLTASASTAYLQINLNKINEDATYYFCAR	FGSYAMIDY	WGQGTSTVTVSS	87
SC16.29	QVQLQQSGAELARPGASVVKLSCKASGYTFT	DQYIN	WIKQPSGKGLEWIG	EIYPCRGNTYTYNEAFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR	EDGGYDDAWFAY	WGQGTSTVTVSA	91
SC16.30	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIKQPSGKGLEWLA	HIWDDVKRYNPALKS	RLTVSKOTSSNQVFLKATVDAADTGTYTCAR	IVDGHPPFAY	WGQGTSTVTVSA	95
SC16.31	EVQLQQSGPELVKPGASVVKISCKASGYAFT	RFYMH	WIKQPSGKGLEWIG	EINPSTGTSTYTYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEESAVYCTR	GYGSNNWYFDV	WGAGTTVTVST	99

圖 1B

例示性鼠抗-DLL3抗體重鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.34	QIQLVSGPELKPGETVKISCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLWMG	WINTYTGPTAYADFKG	RFAFSLETSASTAYLQINNLKNIEDTATYFCAR	IGGNPSDY	WGQGTSLTVSS	103
SC16.35	QVQLQESGGPLVKPSQSLTCTVTGYSIT	SDYAWN	WIRFPCKLEWMG	YISYSGTSTYNPSLKS	RISITRDTSKNQFFLQJNSVTTEDTATYFCAR	FYGGSSYAMDY	WGQGTSLTVSS	107
SC16.38	QVQLQDSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFT	TYWMH	WVKQRPQGGLWMG	YNPSSGYTENQKFKD	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSVYYFCAR	KGSNRGFAY	WGQGTSLTVSS	111
SC16.38	EVQLQDSGAELVKPGASVKLSCTVSGFIK	DTYIH	WVKQRPQGLEWIG	RIDPANGNTKYPKPFQ	KATTADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAIVYFCAR	PTGYFEY	WGQGTSLTVSS	115
SC16.41	EVKLEESGGGLVQFGGSMKLSCAASGFTFS	DAWMD	WVRQSPKGLWVA	EIRNKANNHATYYPESVKG	RFTISRDDSKSRVYLOMNNLRAEDTGYYCTG	YSSFAY	WGQGTSLTVSA	119
SC16.42	QIQLVSGPELKPGETVKISCKASGYTFT	TAGMQ	WVKQMPGKGFWMG	WINTHSGEPKYADFKG	RFAFSLETSASTAYLQINNLKNIEDTATFFCAP	LWSDSFAY	WGQGTSLTVSA	123
SC16.45	QVQLQDSGADLVKPGTSVKVSKASGYST	NYLJE	WVKQRPQGLEWIG	VNPGSGGTHYNEKFKD	KAVLTADKSSSTAHMQLSSLTSDDSAVYFCAR	SPDYNDGAMDY	WGQGTSLTVSS	127
SC16.47	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKASGYST	RFYMH	WVKQSPENSLEWIG	EINPSTGGTSYNQKFKG	KATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEESAVYYCTR	GYGSNCYFDV	WGAGTSLTVST	131
SC16.49	QVQLQDSGPELVKPGTLVKISCKASGYTFT	SYDIN	WVKQRPQGLEWIG	WYPPGGGNTKYSEKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLTSLTSENSAVYFCAR	DYDVPFAY	WGQGTSLTVSA	135
SC16.50	EVQLVECGGGLVKPGGYLKLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQSPKRLWVA	EISIGSYTYYPDTVTG	RFTISRDNKNTLYLEMSSLRSEDATAMYYCAR	EGYDYDVRAMDY	WGQGTSLTVSS	139
SC16.52	QVQLKESGPGLVAPQSLSITCAVSGFSLT	SFAIH	WFRKPPGKLEWLG	VWMTGGTINYSALMS	RLSISKDKSKSQVFLKMNLSLQDDTAMYYCAR	DDYDNNYAMDY	WGQGTSLTVSS	143
SC16.55	EVQLVESGGGLVOPKGSKLSCAVSAFTFT	TYAMN	WVROAPGKLEWVA	RIRKSNNTATYYADSVKD	RFTISRDDSQSMLYLOMNNLKIEDTAMYYCVF	YYDYVY	WGQGTSLTVSA	147
SC16.58	QIQLVSGPELKPGETVKISCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLWMA	WINTYTGPTAYADFKG	RFAFSLETSASTASLQINNLKNIEDTATYFCAR	IGDSSPSDY	WGQGTSLTVSS	151
SC16.57	EVKLVEGGDLVKPGGSLKLSCAASGFAFS	SYDMS	WVRQTPEKRLWVA	TSSGGSYTYYPDSVKG	RFTISRDNWROTLYLOMSSLRSEDATLYFCAR	QAIGTYFDY	WGQGTSLTVSS	155
SC16.58	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFS	SFGMH	WVROAPEKLEWVA	YISSGSSNIYYADTVKG	RFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDATAMYYCAR	GYGNYDAMDY	WGQGTSLTVSS	159
SC16.61	EVLLQRSGLPKPGASVTIPCKASGYTFT	DYNMD	WVKQSHGKLEWIG	NINTYNGGTYNCKFKG	KATLTVDKPSSTAYMELRSLTSEDATVYYCAR	RLRYGGHYFDY	WGQGTALTVSS	163
SC16.62	EVMLVESGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	SYAMS	WVRQTPEKRLWVA	YISGGDHYYPSVVRG	RFTISRDNKOTLYLOMSSLRSEDATLYDCCAR	VROWYFDV	WGAGTSLTVSS	167
SC16.63	QVQLQDSGTELLRPASVKISCKATGYTFS	SYWME	WVKQRPCHLEWIG	EILPGSGTTOYNEKFKG	KATFTADTSSNTAYMHLSSLTSEDSAVYYCAR	GTNSL	WGQGTSLTVSA	171
SC16.65	QVTLKESGPGLQPSQTLSTLCFSFGFSLS	TSCMGVG	WIRQSPCKLEWLA	LWMDVKKRYNPAKLS	RLTISKQASSQVFLKMSVDTADTATYFCAR	IASYDYDWWYAMDY	WGQGTSLTVSS	175
SC16.67	EVQLVETGGGLVOPKGSKLSCAVSAFTFT	TYAMN	WVRQAPGKLEWVA	RIRKSNNTATYYADSVKD	RFTISRDDSQSMLYLOMNNLKIEDTAMYYCVF	YYDYVY	WGQGTSLTVSA	179

圖1B(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體重鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.68	QVQLQDPGAEIVKPGASYMKSCKASGYTF	NYNMH	WVKQTPGGLEWIG	AIFPGNGGTSYNQKFKG	KATLTADKSSSTAYMOLTSLTSGDSAVYYCAR	WGYSGGLYAMDY	WGQGTSLTVSS	183
SC16.72	EVQLQQSGPELVKPGASYMKSCKASGYTF	SYVMH	WVKQKPGGLEWIG	YINPYNDGTYNKEFKG	KATLTADKSSSTAYMELSLTSEDSAVYYCAR	LRSRAMDY	WGQGTSLTVSS	187
SC16.73	QVQLQQSGAEIMKPGASYMKSCKANGYTF	SYWIE	WLRQRPGHGLEWIG	EILPGSDNSNYNEKFKG	KATLTADTSSNTAYMQLSLTSEESAVYYCTR	GLRRDGSYYTYMIEH	WGQGTSLTVSS	191
SC16.78	EVKLVEGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFG	RYVMS	WVRQTPPEKLEWVA	SITSGGTTYYPDSVKG	RFTISRDNARNILYLQINSSLRSEDTAMYYCAR	VYHYDDIFAY	WGQGTSLTVSA	195
SC16.79	EVQLQQSGPELVKPGASYMKSCKTSGYTF	EYTMH	WVKQSHGKSLWIG	GINPNNGGTSYNQKFKG	KATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	GPAWFAY	WGQGTSLTVSA	198
SC16.80	EVQLQQSGPELVKPGGSKKSKCKASGYST	GYSMN	WVKQSHGKNLEWIG	LINPYSGGTYYNQKFKG	KATLTADKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCAR	RSDYPLVY	WGQGTSLTVSA	203
SC16.81	QVQLKESGPVLVAPSQSLTITCTVSGFSLT	SYGVH	WVRQPPGKGLEWIG	VIVAGGSTNYNSALMS	RLSISKDNKSQVFLKMNLSLTDDTAMYYCAK	QGNFYAMDY	WGQGTSLTVSS	207
SC16.84	EVQLQQSGPELVKPGASMKSKCKASGYST	GYTMN	WVKQSHGKNLEWIG	LINPYNGGTTYNOKFKG	KATLTADKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCAL	GYGNRYRYFDV	WGAGTSLTVSS	211
SC16.88	QVQLQQSGAEIARPGASVLSCKASGYTCT	SYVMQ	WVKQRPQGGLEWIG	AYPGQGDTRYTKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLASSEDSAVYYCAR	GRRTEAWFAY	WGQGTSLTVSA	215
SC16.101	QVTLKESGPGILQPSQTLTLTCSFSGFSL	TSGMGVG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWDDVKKRYNPALKS	RLTISKDASSSQVFLKASVDTAETATYYCAH	ILDRATYFDY	WGQGTSLTVTS	219
SC16.103	QVTLKESGPGILKPSQTLTLTCSFSGFSL	TSGMGIG	WIRQPSGKGLEWLA	HIWDDDKYYNPALKS	QLTISKDSRRNQVFLKITSVDTAETATYYCAR	RGTATYFDY	WGQGTSLTVSS	223
SC16.104	QVQLKESGPDLPQPSQTLTLTCTVSGFSLT	FYGVH	WVRQPPGKGLEWIG	TMGWDDKYYNASALKS	RLSISRDTSKNQVFLKLSLQTEDTAMYYCTR	GGTGFDY	WGQGTSLTVSS	227
SC16.105	QVQLQDPGAEIVKPGASVLSCKASGYTFT	SYVMH	WVKQRPQGGLEWIG	VINPNSGRTNYNEKFKS	KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR	RRELGLYAMDY	WGQGTSLTVSS	231
SC16.106	QVQLKQSGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLT	SYEIN	WVRQPPGKGLEWIG	VMTGGSTNYNSALIS	RLSISKDNKSILVFLKMNLSLTDDTATYYCVR	GYVAMDY	WGQGTSLTVSS	235
SC16.107	EVQLQQSGPELVKPGASYMKSCKASGYTFT	NYVMH	WVKQKPGGLEWIG	YINPYNDGTYNKEFKG	KATLTADKSSSTAYMALSSLTSEDSAVYYCAV	ATYSNWFAY	WGQGTSLTVSA	239
SC16.108	QVQLQESGAELARPGASVLSCKASGYSYW	MQ	WVKQRPQGGLEWIG	AYPGNGDTRYTKFKG	KATLTADKSSSTAYMQLSSLASSEDSAVYYCAR	SPATYRYGEGYDY	WGQGTSLTVSS	243
SC16.109	QVQLVQSGPELVKPGETVSKCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWMG	WINTYTGEPAVDKFKG	RFAFSLTSASAAYLQINLNKLNEDTATFFCAN	MRPTRGFAY	WGQGTSLTVSA	247
SC16.110	EVQLQQSGPGLVVRTGASVSKSKCKASGYST	GYVMH	WVKQSHGKSLWIG	YISCYNGATTYNQKFKG	KATFVDTSSSTAYMQFNLSLTSEDSAVYYCAR	SDGGMAMDY	WGQGTSLTVSS	251
SC16.111	EVQLQQSGPELVKPGASVSKSKCKASGYST	GYNMN	WVKQSHGKSLWIG	NIDPYGGSSTYNQKFEK	KATLTADKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAR	QGSNFFDY	WGQGTSLTVSS	255

圖1B(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體重鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.113	DKLVESGGGLVPGGSLKLSAASGFTFS	SYTMS	WVRQTPEKRLWVA	TISGGSYYPYDPSVKG	RTISRDNKNTLYLQMSLSKSEDTAMYYCTR	DVVDGYSY	WGQGTLLTVSS	259
SC16.114	EVQLQDSGAELVPGASVKLSCTASGFIK	DTYIH	WVKQRPDGLWIG	RIDPANGTKYDPKFG	KATITPDTISNTAYLQLSLTSEDATVYYCAR	SWRNYGSSFFWYFDV	WGAGITTVTVSS	263
SC16.115	DKLVESGGGLVPGGSLKLSAASGFTFS	SYTMS	WVRQTPEKRLWVA	TISGGSYYPYDPSVKG	RTISRDNKNTLYLQMSLSKSEDTAMYYCTR	DVVDGYSY	WGQGTLLTVSS	267
SC16.116	QVQLKDSGPGRLVAPSSQSLTCTVSGFSLT	SNGVH	WVRQSPGKGLWLG	VLWSGGSTDYNAAFS	RLSISKDNYSQVFFKMNLSLOADTAMYYCAR	NNRYGAMDY	WGQGTSTVTVSS	271
SC16.117	QVQLKESGPGRLVAPSSQSLTCTVSGFSLT	NYGVH	WVRQPPGKGLWLG	VIWAGGITNYNSALMS	RLSISEDNKSQVFLKMNLSLQTDOTDAMYYCAR	NLGPYAMDY	WGQGTSTVTVSS	275
SC16.118	EVQLQDSGPDLPKPGASVKISCKASGYST	GYTMH	WVKQSHGKSLWIG	RVNPNNGGTSYNOKFKG	KALLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	GSYDYAEG	WGQGTLLTVSA	279
SC16.120	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKASGYAFT	SYNMY	WVMQSHGKSLWIG	YYDPNNGGTSYNOKFKG	KALLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	ENRYFDY	WGQGTLLTVSS	283
SC16.121	EVQLVDSGGGLVPGGSLKLSAASGFTFN	TYAMN	WVRQAPGKGLWVA	RIRIKSNNTATYYADSVKD	RTISRDDSNMILYLMNNLKTEDTAVYYCVR	QGSYDWCWPFAY	WGQGTLLTVSA	287
SC16.122	EVQLVESGGGLVPGGSLKLSAASGFTFS	DYTMF	WVRQTPEKRLWVA	TISGGSYYPYDPSVKG	RTISRDNKNTLYLQMSLSKSEDTAMYYCAR	AGTYAMDY	WGQGTSTVTVSS	281
SC16.123	QVALKESGPGILQPSQTLSTCTSFSGFSL	TSGMGVG	WVRQSPGKGLWLA	HIWDDVKNYPALKS	RLTISKOTSSQVFLKASVDATATYYCAR	MEDYGSSSYFDF	WGHGTTLLTVSS	285
SC16.124	EVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYTMH	WVKQKPGGGLWIG	YINPYNDGTYNEKFKG	KALLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	GALYYGNYLGYFDV	WGAGITTVTVSS	299
SC16.125	DVQLQESGPDLPKPSQSLTCTVTGYST	SGYSWH	WIRQFPQNKLEWMG	YHYSGSTNYNPSLKS	RISITRDTSKNQFFLOFKSVTTEDSATYYCAL	EGNYDGFAY	WGQGTLLTVSS	303
SC16.126	QVQMKESGPGRLVAPSSQSLTCTVSGSSLT	NYGVH	WVRQPPGKGLWLG	VIWAGGSTNYNSALMS	RLSISKDNKSQVFLKMNLSLQTDOTDAMYYCAR	DWEGWFAY	WGQGTLLTVSA	307
SC16.128	QVQLKESGPGRLVAPSSQSLTCTVSGFSLT	DYGVS	WVRQPPGKGLWLG	VIWGGSTNYNSALKS	RLSISKDNKSQVFLKMNLSLQTDOTDAMYYCAR	HYGHYAAY	WGQGTLLTVSA	311
SC16.130	EVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYTMH	WVKQKPGGGLWIG	YINPYNDGTYNEKFKG	KALLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	GVDGYSYFDY	WGQGTLLTVSS	315
SC16.131	QVQLKESGPGRLVAPSSQSLTCTVSGFSLT	NYGVH	WVRQPPGKGLWLG	VIWAGGITNYNSALMS	RLSISEDNKSQVFLKMNLSLQTDOTDAMYYCAR	NLGPYAMDY	WGQGTSTVTVSS	319
SC16.132	QVQLKESGPGRLVAPSSQSLTCTVSGFSLT	DYGVS	WVRQPPGKGLWLG	VIWGGSTNYNSALKS	RLSITKDNKSQVFLKMNLSLQTDOTDAMYYCAR	QRGQYGAAY	WGQGTLLTVSA	323
SC16.133	QVQLKESGPGRLVAPSSQSLTCTVSGFSLT	NYAVH	WVRQSPGKGLWLG	VIWDSGSTDYNAAFS	RLSISKDNKSQVFFKMNLSLOADTAMYYCAR	KKGWFFWPFAY	WGQGTLLTVSA	327
SC16.134	EVQLQDSGPDLPKPGASVKISCKASGYST	GYTMH	WVKQSHGKRLWIG	RVNPNNGGTYNOKFKG	KALLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAR	GSYDNEAG	WGQGTLLTVSA	331
SC16.135	QVQLQDSGAELVPRGTSVKVSKASGYAFT	NYLIE	WVKQRPDGLWIG	VIWGGGTSNNEKFA	KALLTADKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	SDYDYAFYAMDY	WGQGTSTVTVSS	335
SC16.136	EVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYTMH	WVKQKPGGGLWIG	YINPYNDGTYNEKFKG	KALLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR	DRSGYEDYYGMDY	WGQGTSTVTVSS	339

圖1B(續)

例示性鼠抗-DLL3抗體重鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4	SEQ ID NO.
SC16.137	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFS	SYGMS	WVRQTPDKRLEWVA	TISSGGSYTYYPQSVKVG	RFTISRDNAKNTLYLQWSSLSKSEDTAMYTCAR	RRADAMDY	WGQGTSTVTYSS	343
SC16.138	QVQLKESGPGLVAPQSLSITCTVSGFSLY	DYGVN	WIRQPPGKGLWLG	VWGGGSTYTNYSALKS	RLSISKDNKSKQVFLKMNLSLQDDTAMYTCAR	QIRGQYGA	WGQGTSLVTYSA	347
SC16.139	EVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	NYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	YNIPYNDGTRVNEKFKG	KATLTSKSSSTAYMALSSLTSEDSAVTYCAV	AYYSNWGFAY	WGQGTSLVTYSA	351
SC16.140	QVQLQDSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT	SYVMH	WVKQKPGQGLEWIG	MIDPSNSETRLNOKFRD	KATLWVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVTYCAV	MDYYFDY	WGQGTSLVTYSS	355
SC16.141	QVQLKQSGPGLVAPQSLSITCTVSGFSLY	SYEIN	WVRQPPGKGLWLG	VWTTGGSTNYNSAUS	RLSISKDNKSLVFLKMNLSLQDDTAMYCYVR	GVYAMDY	WGQGTSTVTYSS	359
SC16.142	EVQLQDSGPELVKPGASVKISCKASGYTFT	DYNMH	WVKQSHGKSLWIG	FFTPYNGNTVYSQKFKS	KATLTVDNSSSTAYMELRSLTSEDSAVTYCAR	LNWEGY	WGQGTSLTYSS	363
SC16.143	QVQLQDSGPELVKPGASVRIKCKASGYTFT	SYVYH	WVKQKPGQGLEWIG	WYYPGNGNTKYNEKFKG	KATLTADKSSSTAYMOISSLTSEDSAVTYFCAR	ERWLLWFAY	WGQGTSLVTYSA	367
SC16.144	QIQLVDSGPELVKPGQETVNIKCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWWG	WINTYGEPTYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQIDNKNEDTATYFCAR	VGDYVGFY	WGQGTSLTYSS	371
SC16.147	QIQLVDSGPELVKPGQETVNIKCKASGYTFT	DYSLH	WVKQALGKGLKWWG	WINTETGEPTYADDFKG	RFAFSLETSASTAYLQINDLKNEDTTTYFCGI	YDGYAMDY	WGQGTSTVTYSS	375
SC16.148	QIQLVDSGPELVKPGQETVNIKCKASGYTFT	NYGMN	WVKQAPGKGLKWWG	WINTYGEPTYADDFKG	RFAFSLETSARIVYLQINNKNEDTATYFCAR	YEAHEGFY	WGQGTSLVTYSA	379
SC16.149	QVQLKESGPGLVAPQSLSITCAVSGFSLY	SFGVH	WVRQPPGKGLWLG	VWAGGSTNYNSALMS	RLSIDNKSQVFLKMNLSLQDDTAMYTCAR	DWEGWFAY	WGQGTSLVTYSA	383
SC16.150	EQQLQDSGPELVKPGASVKVSKASGYAFT	SYNMY	WVSQSHGKSLWIG	YIDPYNGGSTVYNOKFRG	KATLTVDKSSSTAYMHLNLSLTSEDSAVTYCAR	ENRYFDF	WGQGTSLTYSS	387

圖1B(續)

例示性人類化抗-DLL3抗體重鏈可變區之胺基酸序列

mAb	FR1	CDRH1	FR2	CDRH2	FR3	CDRH3	FR4	SEQ ID NO.
hSC16.13	QITLVESGFTLVKPTQTLLTCTFSGFSL	TSGMGVG	WIRPPGKALEWLA	HIWDDVKRYSPSLKS	RLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCAR	NSFDNDVWSAMDY	WGQGTIVTVSS	391
hSC16.15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	RYWIH	WIRAPGGGLEWMG	YINPTVYTFEINQFKD	RVITMTRODTSTVYMELSLRSEDTAVYYCAR	GGSNFFDY	WGQGTIVTVSS	395
hSC16.25	QITLVESGFTLVKPTQTLLTCTFSGFSL	TSGMGVG	WIRPPGKALEWLT	DIWDDNKYINPSLKS	RLTITKDTSKNQVLTMTNMDPVDATATYYCAR	RVNYYDPYAMDY	WGQGTIVTVSS	399
hSC16.34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	NYGMN	WVROAPGQBLEWMG	WINTYTGPTYADDFKG	RVITMTROTSASTAYMELSLRSEDTAVYYCAR	IGGNSPSDY	WGQGTIVTVSS	403
hSC16.56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFT	NYGMN	WVROAPGQBLEWMG	WINTYTGPTYADDFKG	RVITMTTDTSTSTAYMELSLRSDTAVYYCAR	IGDSSPSDY	WGQGTIVTVSS	407

圖1B(續)

抗-DLL3抗體之域級定位

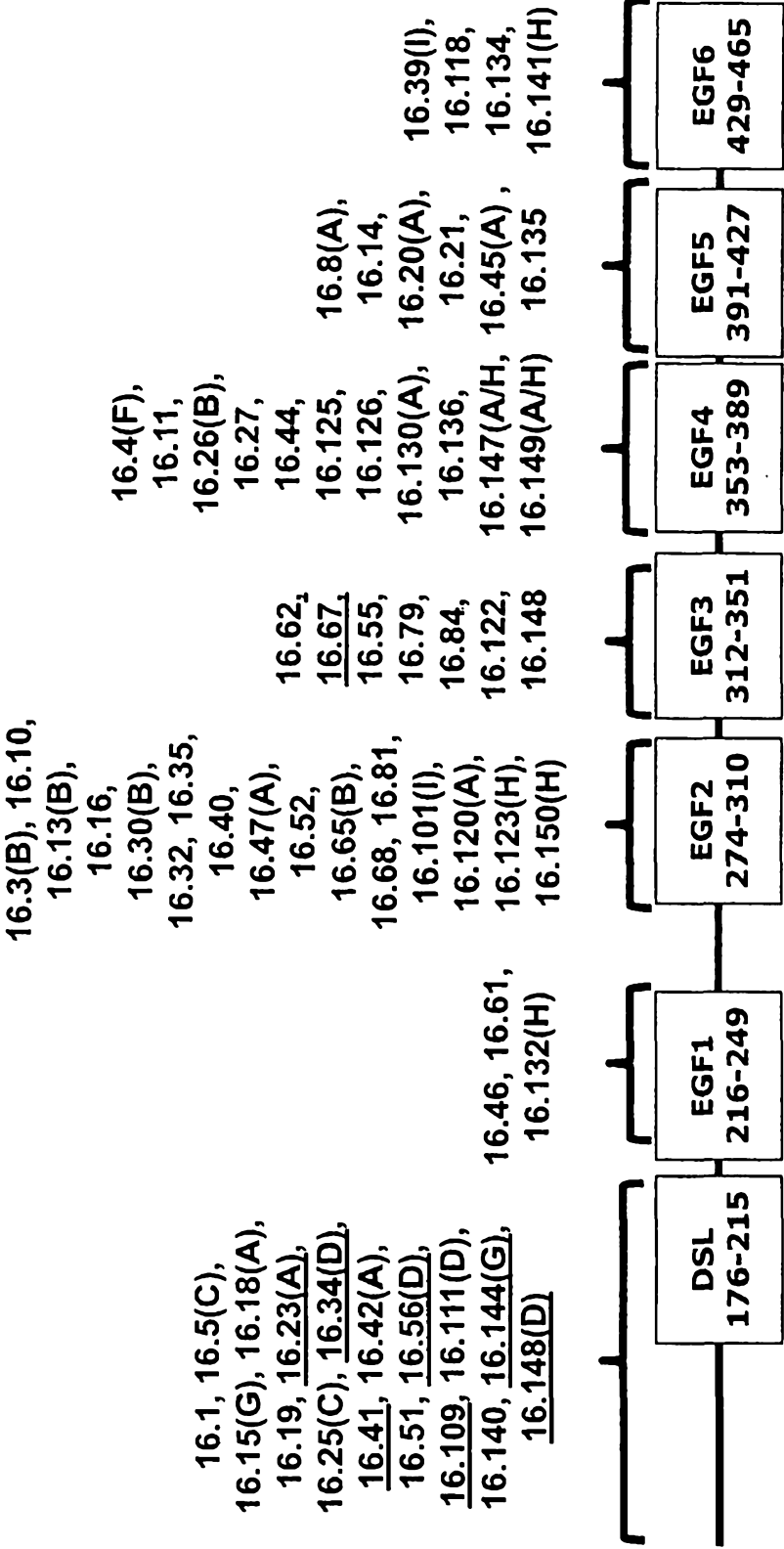


圖2

抗-DLL3嵌合抗原受體構架體

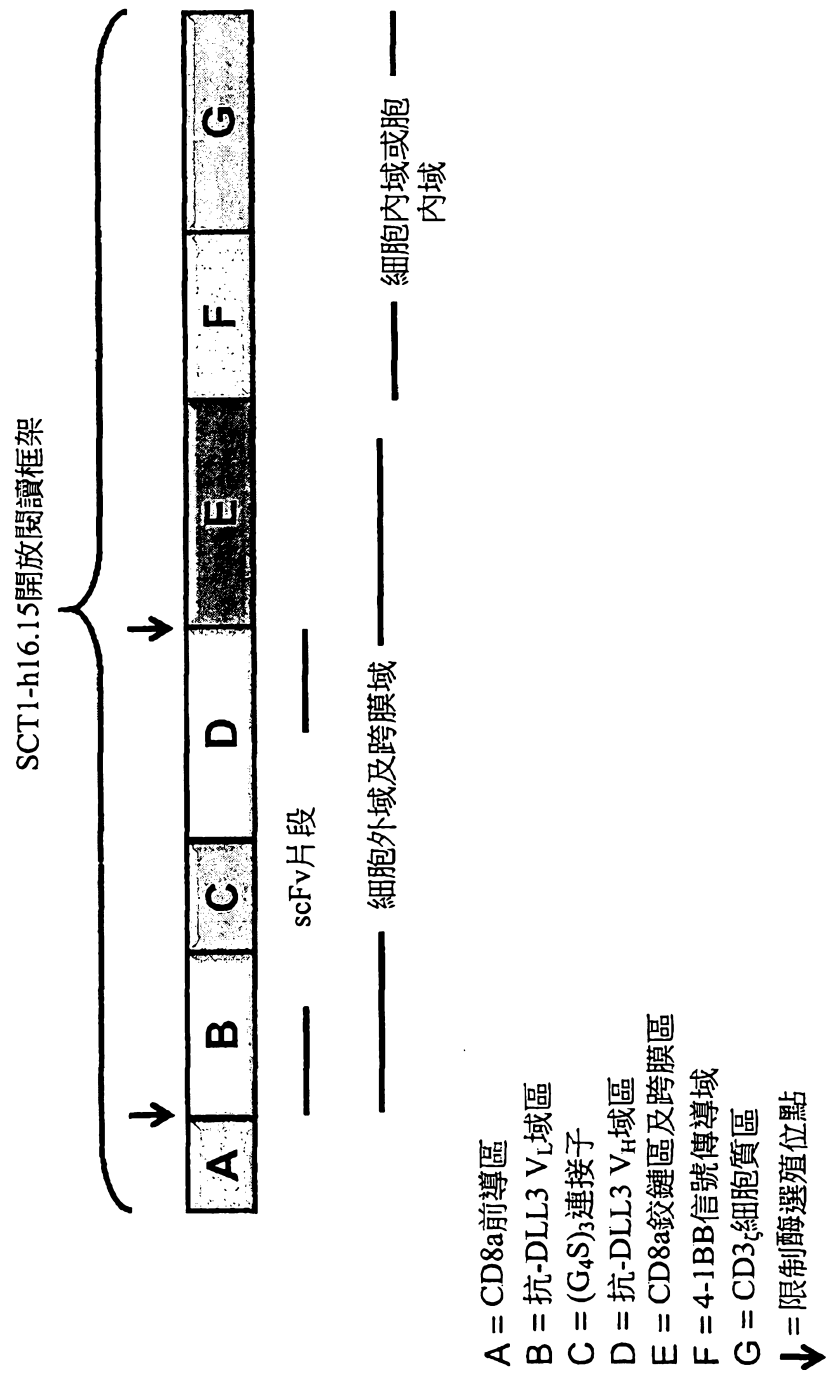


圖3

SCT1-h16.15抗-DLL3嵌合抗原受體之序列

1 ATGGCCCTGCCTGTG ACAGCCCTGCTGCTG CCTGTGGTCTGTGTG CTGCATGCGGCGGC CCCGCCATCCAGTTG
1 M A L P V T A L L L P L A L L L H A A R P A I Q L
76 ACCCAGTCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCT GTAGGACAGAGATC ACCATCAGTTCGGG GCAAGTGAAGACATT
26 T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S E N I
151 TACTACAATTTAGCC TGGTATCAGCAGAAA CCAGGGAAGCTCTT AAGCTCTGATCTAT ACTGCCAATAGTTTG
51 Y Y N L A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y T A N S L
226 GAAGATGGGTCCCA TCAAGGTTACGGCG AGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAG
76 E D G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q
301 CCTGAAGATTTGCA ACTTATTTTGTAAA CAGGCTTATGACGTT CCTCCGACGTTGGT GGAGGCACCAAGCTG
101 P E D F A T Y F C K Q A Y D V P P T F G G G T K L
376 GAAATCAAAGCGCG GGAGGATCTGGCGG GCGGGAAGTGGCGA GGGGATCTCAGGTG CAGCTGGTGCAGTCT
126 E I K G G G G S G G G S G G G G S Q V Q L V Q S
451 GGGGCTGAGGTGAAG AAGCTGGGGCTCA GTGAAGGTTTCTCTC AAGGCATCTGGATAC ACCTTCACCCAGGTAC
151 G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y T F T R Y
526 TGGATACACTGGATA CGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGG ATGGGATACATCAAC CCTACAACCTGTTAT
176 W I H W I R Q A P G Q G L E W M G Y I N P T T V Y
601 ACTGAGTTCAATCAG AACTCAAGGACAGA GTCACCATGACCCAGG GACACGTCACGAGC ACAGTCTACATGGAG
201 T E F N Q N F K D R V T M T R D T S T S T V Y M E
676 CTGAGCAGCCTGAGA TCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCG ACAGGCGGTAGTAAC TTCTTTGACTACTGG
226 L S S L R S E D T A V Y Y C A R G G S N F F D Y W
751 GGCCAAAGGCACACT GTACAGTCTCCTCG ACCACACCCCTGCC CCCAGACCTCCTACA CCCGCCCTTACAATT
251 G Q G T T V T V S S T T T P A P R P T P A P T I
826 GCCAGCAGCCTCTG TCTCTGAGGCCCGAG GCTGTAGACCACT GCTGGGGAGGCGTG CACACCAGAGGACTG
276 A S Q P L S L R P E A C R P A A G G A V H T R G L
901 GATTTCGCTCGAC ATCTACATCTGGGC CCTCTGGCGGCACA TGTGGCTGCTGCTG CTGAGCCTCTGATC
301 D F A C D I Y I W A P L A G T C G V L L L S L V I
976 ACCCTGTACTCAAG CGGSCAGAAAGAAA CTGCTGTACATCTTT AAGCAGCCCTTCATG CGGCCGTCGAGACC
326 T L Y C K R G R K K L L Y I F K Q P F M R P V Q T
1051 ACCCAGGAAGAGGAC GGCTGCTCCTGCAGA TTCCCGGAGGAGAA GAAGCGGCTGGAG CTGAGAGTGAAGTTC
351 T Q E E D G C S C R F P E E E G G C E L R V K F
1126 AGCAGATCCGCCGAC GCCCTGCTTACAAAG CAGGGCCAGAACCAAG CTGTACACGAGCTG AACCTGGGCGAGCGG
376 S R S A D A P A Y K Q G Q N Q L Y N E L N L G R R
1201 GAAGAGTACGAGTG CTGGACAAGGGAGA GGCCGGATCCTGAA ATGGCGGCAAGCCC AGACGGAAGAACCCC
401 E E Y D V L D K R R G R G D P E M G G K P R K N P
1276 CAGGAGGCCCTGTAT AACGAATGCAGAAA GACAAGATGGCCGAG GCCTACAGCGAGATC GGAATCAAGGCGGAG
426 Q E G L Y N E L Q K D K M A E A Y S E I G M K G E
1351 CGGAGAGAGGCAAG GGCACGATGGCCTG TACCAGGCCCTGAGC ACCGCCACCAAGGAC ACCTATGAGCCCTG
451 R R R G K G H D G L Y Q G L S T A T K D T Y D A L
1426 CACATGCGGCCCTG CCACCTAGATGA SEQ ID NO. 9
476 H M Q A L P P R SEQ ID NO. 10

圖4A

SCT1-h16.13抗-DLL3嵌合抗原受體之序列

1 ATGGCCCTGCTGTG ACAGCCCTGCTGTG CCTGTGCTGTGTG CTGCATGGCGCGCG CCCGACATCCAGATG
 1 M A L P V T A L L L P L A L L L H A A R P D I Q M
 76 ACCCATCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGTCC ACCATCATTGCGT GCAAGTAGCAGCGTT
 26 T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C S A S S V
 151 AGCTATATGTATTGG TATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCTTAG CTCTGATCTACCTC ACTAGTAATCTGGCA
 51 S Y M Y W Y Q K P G K A P K L I Y L T S N L A
 226 AGTGGGTCCCATCA AGGTTCACTGGCAGT GGATCTGGGAGAGAT TTCACCTCTCACCATC AGCAGTCTGCAAGCT
 76 S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
 301 GAAAGATTTGCAACT TACTACTGTCAACAG TGGCTAGTAACCCA TTCAGTTTCGCCAG GGCACAAAGTTGGAA
 101 E D F A T Y Y C Q Q W R S N P F T F G Q G T K L E
 376 ATAAAAGGCGCGGA GGATCTGGCGGAGG GGAAGTGGCGGAGG GGAATCTCAGATCAC TTGAAGGAGTCTGGT
 126 I K G G G S G G G G S G G G G S Q I T L K E S G
 451 CCTAGCTGGTGAAA CCCACAGACCCCTC ACGTGAACCTGCACC TTCCTGGGTTCTCA CTCAGCACTAGTGG
 151 P T L V K P T Q T L T L T C T F S G F S L S T S G
 526 ATGGGTGTGGCTGG ATCGTCAGCCCCCA GGAAGGCCCTGGAG TGGCTTGCACACATT TGGTGGATGATGTT
 176 M G V G W I R Q P P G K A L E W L A H I W W D D V
 601 AAGCGCTACGCCCA TCTCTGAAGAGCAG CTCACCATCACCAAG GACACCTCCAAAAC CAGGTGGTCTTACA
 201 K R Y S P S L K S R L T I T K D T S K N Q V V L T
 676 ATGACCAACATGAC CCTGTGGACACAGCC ACATATTACTGTGCA CGCATAGTTTCCTTT GATAACGACGTTGTC
 226 M T N M D P V D T A T Y Y C A R I V S F D N D V V
 751 TCTGTATGCACTAC TGGGTCAAGGAACC CTAGTCACCGTCTCC TCGACCAACAACCCCT GCCCCGACCTCTCT
 251 S A M D Y W G Q G T L V T V S S I T T P A P R P P
 826 ACACCCGCCCCACA ATTGCGAGCCAGCCT CTGTCTCTAGGCC GAGGCTGTAGACCA GCTGCTGGCGGAGCC
 276 T P A P T I A S Q P L S L R P E A C R P A A G G A
 901 GTGCACACAGAGGA CTGGATTTGGCCTGC GACATCTACATCTGG GCCCTCTGGCGCGG ACATGGCGGCTGTG
 301 V H T R G L D F A C D I Y I W A P L A G T C G V L
 976 CTGCTGAGCCTCGTG ATCACCCTCTACTGC AAGCGGGGCGAAG AACTGCTGTACATC TTAAAGCAGCCCTTC
 326 L L S L V I T L Y C K R G R K L L Y I F K Q P F
 1051 ATGGCGCCGTGCAG ACCACCCAGGAAGAG GACGGCTGCTCTGC AGATTCCCCGAGGAA GAAAGAGCGGCTGC
 351 M R P V Q T T Q E E D G C S C R F P E E E E G G C
 1126 GAGCTGAGAGTGAAG TTCAGCAGATCCGCC GACGCCCTCTGCTAC AAGCAGGCGCCAGAAC CAGCTGTACAACGAG
 376 E L R V K F S R S A D A P A Y K Q G Q N Q L Y N E
 1201 CTGAACCTGGCAGA CGGGAAGAGTAGCAC GTGCTGGACAAGCGG AGAGCGCGGATCCT GAAATGGCGGCAAG
 401 L N L G R R E E Y D V L D K R R G R D P E M G K
 1276 CCCACACGGAAGAAC CCCACGAGGCGCTG TATACGNACTGCGAG AAGACAAGATGGCC GAGGCTTACAGCGAG
 426 P R R K N P Q E G L Y N E L Q K K M A E A Y S E
 1351 ATCGGAATGAAGGC GAGCGGAGAGAGGC AAGGCCACGATGCC CTGTACCAGGCGCTG ACCACGCCACCAAG
 451 I G M K G E R R G K G H D G L Y Q G L S T A T K
 1426 GACACCTATGACGCC CTGCACATGCAGGCC CTGCCACCTAGATGA
 476 D T Y D A L H M Q A L P P R R
 SEQ ID NO. 16
 SEQ ID NO. 17

圖 4B

