



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

抗 CD147 抗體

ANTI CD147 ANTIBODY

## 【技術領域】

【0001】本發明係關於顯示優異的抗腫瘤效果之抗 CD147 抗體、該抗 CD147 抗體之製造方法及包含該抗 CD147 抗體的抗腫瘤劑等。

## 【先前技術】

【0002】已知由於癌症治療法、治療藥的進展，曾被認為是不治之症的癌有治療可能，並能根治。作為顯示特別優異的藥物安定性及特異性的抗體醫藥而開發的 CTLA4 抗體、PD1 抗體，係藉由以 T 細胞為首的免疫細胞之活性化，而對黑色素瘤、一部分的固形癌產生高反應率，或有治癒之情形，成為對癌患者而言的福音。此等治療藥雖已被嘗試用於以許多難治性固形癌作為對象的治療，但於胰臟癌、肝癌等中，大多數癌症對藥物並不顯示敏感性，且即使在以利用手術的摘除或以往的抗癌劑為基本的治療，亦觀察到高頻度的復發，切確需要能帶來根治的治療法及治療藥。

【0003】CD147 係具有 2~3 個免疫球蛋白樣結構域 (immunoglobulin-like domain) 的 1 次跨膜蛋白 (transmembrane protein)，已知藉由 CD147 彼此的相互作用、與 CD44、整合素 (Integrin) 家族分子、CD98、VEGFR、

CypA/B、MCT1/3/4 等參與增殖、浸潤、炎症的細胞外及細胞膜表面分子的相互作用，而使下游訊息相關分子、FAK、MEK、Erk、JAK/STAT、AKT、MAPK 家族分子活性化，促進以 MMP 爲首的蛋白酶產生、癌之增殖、轉移、浸潤。又於上述之肝癌、胰臟癌之患者，已有報告若 CD147 表現高，則生存期間短且預後差，被認爲是癌症的治療標的分子之一。

【0004】就以 CD147 作爲標的之抗體而言，ABX-CBL、利卡汀(licartin)已於臨床上實際投予至人類。ABX-CBL 不僅是抑制 CD147 與親環蛋白 A(cyclophilin A)的結合，抑制 T 細胞的活性，而且血中之補體依賴性地對以 CD147 陽性之 T 細胞爲首的正常細胞顯示殺細胞活性。雖以 GVHD 爲對象疾病而進行了臨床試驗，但藥效並不充分，觀察到嚴重的肌肉疼痛，且迄今尚未獲得作爲藥的認可(專利文獻 1、非專利文獻 1)。

【0005】利卡汀係對 HAb18 抗體之 Fab'2 部分附加了放射性同位素碘 I 131 的生物製劑，於中國已被認可將肝癌作爲適應癌症種類(非專利文獻 2、非專利文獻 3)。利卡汀欠缺使免疫細胞或補體活性化的抗體之 Fc 部分，雖沒有報告免疫媒介性之毒性，但亦無所謂於臨床上根治了肝癌的報告。

【0006】又，就以其他之 CD147 作爲標的的抗體而言，已知會遮斷血管新生、VEGF 產生基質金屬蛋白酶(matrix metalloproteinase)等之與 CD147 有關的生物活性之抗 CD147 單株抗體(專利文獻 2)；抑制 T 細胞之活

性化的抗 CD147 單株抗體(非專利文獻 4)；及以具有 ADCC 活性及 CDC 活性為特徵之與 CD147 分子特異性結合的抗體(專利文獻 3)。然而，並未知悉不具有效應子 (effector) 機能且顯示抗腫瘤效果的 CD147 抗體。又，未知悉透過 CD147 的細胞訊息傳達系統之活性化與抗腫瘤效果的關連。

## 先前技術文獻

### 專利文獻

#### 【0007】

專利文獻 1 WO1999/045031

專利文獻 2 WO2010/036460

專利文獻 3 WO2017/061602

### 非專利文獻

#### 【0008】

非專利文獻 1

Deeg H, et al., J. Blood., 2052-2058, 2001

非專利文獻 2

Chen Z, et al., Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 435-444, 2006

非專利文獻 3

Xu J, et al., Hepatology, 269-276, 2007

非專利文獻 4

Koch C, et al., International Immunology, 777-786, 1999

## 【發明內容】

### 發明概要

## 發明所欲解決的課題

【0009】本發明之課題係提供：具有新穎藥理作用，安全性優異，且具有高抗腫瘤效果的新穎抗 CD147 抗體；含該抗體的醫藥品；及使用該抗體或醫藥品的腫瘤之治療方法等。

## 用以解決課題之手段

【0010】本發明者等爲了達成上述課題而深入檢討，首次發現了：透過 CD147 的關連訊息分子之活性化與抗腫瘤效果有關連。而且，本發明者等成功取得將 CD147 活性化，且顯示高抗腫瘤效果的 CD147 特異性抗體。本發明之抗體具有所謂不依存於效應子機能而顯示高抗腫瘤效果的特徵。又，迄今雖有報告依存於效應子機能而顯示抗腫瘤效果的抗體，但本發明之抗體係具有不對 T 細胞及 PBMC 作用，且亦不依存於效應子機能而顯示高抗腫瘤效果的特徵，爲作爲醫藥品之安全性被期待之優異的抗體。本發明之抗體，係於肝癌細胞，顯示比作爲肝癌之標準治療藥中之一者使用的索拉非尼(sorafenib)還顯著強的藥效。本發明之抗體，係於胰臟癌細胞，顯示比作爲胰臟癌之標準治療藥中之一者使用的吉西他濱(gemcitabine)還顯著強的藥效。又，本發明之抗體，係於慢性骨髓性白血病細胞，顯示比作爲慢性骨髓性白血病之標準治療藥中之一者使用的伊馬替尼(imatinib)還顯著強的藥效。本發明等發現了，本發明之 CD147 抗體係對於癌細胞，將 p38MAPK 及 SMAD 訊息傳達系統活性化。又，本發明者等人發現了，本發明之 CD147 抗體係於 SMAD4 陽性細胞顯示優異的抗腫瘤效果。

【0011】本案發明包含以下之發明。

[1]一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：與選自包含以下之(A)~(F)的群組的至少一種之抗體對於對人類 CD147 之結合競爭，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(A)包含由序列識別號 71 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 69 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(B)包含由序列識別號 51 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 49 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(C)包含由序列識別號 61 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 59 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(D)包含由序列識別號 81 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 79 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(E)包含由序列識別號 10 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 8 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、及

(F)包含由序列識別號 20 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 18 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體。

[2]一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：與選自包含以下之(A)~(F)的群組的至少

一種之抗體所結合的抗原決定位 (epitope) 結合，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(A) 包含由序列識別號 71 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 69 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(B) 包含由序列識別號 51 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 49 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(C) 包含由序列識別號 61 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 59 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(D) 包含由序列識別號 81 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 79 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(E) 包含由序列識別號 10 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 8 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、及

(F) 包含由序列識別號 20 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 18 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體。

[3] 如 [1] 或 [2] 記載之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCC 活性為降低或缺失。

[4] 如 [1]~[3] 中任一項記載之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 CDC 活性為降低或缺失。

[5]如[1]~[4]中任一項記載之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCP 活性為降低或缺失。

[6]如[1]~[5]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段，其與包含自序列識別號 3 之第 106 號之精胺酸(Arg)至第 165 號之甘胺酸(Gly)之殘基的抗原決定位結合。

[7]如[1]~[6]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段，其與包含下列之抗原決定位結合：

序列識別號 3 記載之胺基酸序列中之第 106 號之精胺酸(Arg)、第 108 號之離胺酸(Lys)、第 109 號之丙胺酸(Ala)、第 110 號之纈胺酸(Val)、第 127 號之離胺酸(Lys)、第 128 號之絲胺酸(Ser)、第 129 號之麩胺酸(Glu)、第 130 號之絲胺酸(Ser)、第 131 號之纈胺酸(Val)、第 132 號之脯胺酸(Pro)、第 133 號之脯胺酸(Pro)、第 134 號之纈胺酸(Val)、第 164 號之麩醯胺酸(Gln)及第 165 號之甘胺酸(Gly)之各殘基。

[8]如[1]~[7]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：

重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 75 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 76 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 77 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 72 所示的胺基酸

序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 73 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 74 所示的胺基酸序列所構成。

[9]如 [1]~[5]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段，其與包含序列識別號 143 記載之胺基酸序列、或於序列識別號 143 之序列中有 1 或數個胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列的抗原決定位結合。

[10]如 [1]~[5]或 9 中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其特徵為：

重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 55 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 56 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 由序列識別號 57 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 52 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 53 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 54 所示的胺基酸序列所構成。

[11]如 [1]~[5]或 9 中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其特徵為：

重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 65 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 66 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 67 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 62 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 63 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 64 所示的胺基酸序列所構成。

[12][1]~[5]或 9 中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其特徵為：

重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 85 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 86 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 87 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 82 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 83 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 84 所示的胺基酸序列所構成。

[13]如 [1]~[12]中任一項記載之抗體之抗原結合片段，其選自包含 Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'及 Fv 的群組。

[14]如 [1]~[12]中任一項記載之抗體，其特徵為其係 scFv。

[15][1]~[12]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為其係嵌合抗體。

[16]如 [1]~[12]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為其係經人化。

[17]如[1]~[16]中任一項記載之抗體，其中

重鏈為包含人類免疫球蛋白 G1 重鏈、人類免疫球蛋白 G2 重鏈或人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，且輕鏈包含人類免疫球蛋白  $\kappa$  輕鏈之恆定區域。

[18]如[17]記載之抗體，其重鏈包含人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域。

[19]如[18]記載之抗體，其中於人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，由 EU 索引(EU index)所示的第 228 號之絲胺酸(Ser)經脯胺酸(Pro)取代。

[20]如[18]之抗體，其於人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，由 EU 索引所示的第 234 號之苯丙胺酸(Phe)被取代為丙胺酸(Ala)，且第 235 號之白胺酸(Leu)被取代為丙胺酸(Ala)。

[21]如[18]之抗體，其於人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，由 EU 索引所示的第 228 號之絲胺酸(Ser)被取代為脯胺酸(Pro)，第 234 號之苯丙胺酸(Phe)被取代為丙胺酸(Ala)，第 235 號之白胺酸(Leu)被取代為丙胺酸(Ala)。

[22]如[17]記載之抗體，其中重鏈包含人類免疫球蛋白 G2 重鏈之恆定區域。

[23]一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之(c)及(d)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(c)選自包含以下之(c1)~(c4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(c1)由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(c2)由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(c3)於(c1)或(c2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架 (framework)區域之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(c4)(於(c1)~(c3)之任一項記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(d)選自包含以下之(d1)~(d5)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(d1)由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d2)由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d3)由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d4)於(d1)~(d3)之任一者記載之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(d5)於(d1)~(d4)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

[24]如 [23]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

[25]如 [23]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

[26]如 [23]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

[27]如 [23]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

[28]如 [23]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

[29]如[23]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

[30]一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之(a)及(b)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(a)選自包含以下之(a1)~(a4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(a1)由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(a2)由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(a3)於(a1)或(a2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(a4)於(a1)~(a3)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(b)選自包含以下之(b1)~(b3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(b1)由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(b2)於(b1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(b3)於(b1)或(b2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

[31]如 [30]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域或由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

[32]如 [30]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20~466 號之胺基酸殘基所構成的重鏈或由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20~467 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

[33]一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之(e)及(f)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(e)選自包含以下之(e1)~(e4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(e1)由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(e2)由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(e3)於(e1)或(e2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(e4)於(e1)~(e3)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(f)選自包含以下之(f1)~(f3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(f1)由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(f2)於(f1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(f3)於(f1)或(f2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

[34]如[33]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域或由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

[35]如 [33]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈或由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20~464 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

[36]一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之 (g)及 (h)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(g)選自包含以下之 (g1)~(g3)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(g1)由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~138 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(g2)於 (g1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(g3)於 (g1)或 (g2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(h)選自包含以下之(h1)~(h3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(h1)由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(h2)於(h1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(h3)於(h1)或(h2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

[37]如[36]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~138 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

[38]如[36]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~464 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

[39]如[23]~[38]中任一項記載之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCC 活性為降低或缺失。

[40]如[23]~[39]中任一項記載之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 CDC 活性為降低或缺失。

[41]如[23]~[40]中任一項記載之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCP 活性為降低或缺失。

[42]一種醫藥組成物，其特徵為含有如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段之至少任一者。

[43]如[42]記載之醫藥組成物，其為抗腫瘤劑。

[44]如[43]記載之醫藥組成物，其中腫瘤為表現 CD147 的腫瘤。

[45]如[43]或[44]記載之醫藥組成物，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉瘤、前列腺癌、膀胱癌、腦腫瘤、消化道間質腫瘤(GIST)、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

[46]如[43]~[45]中任一項記載之醫藥組成物，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

[47]如[43]~[46]中任一項記載之醫藥組成物，其中腫瘤為 SMAD4 陽性的腫瘤或 KLF5 之表現降下或缺失的腫瘤。

[48]如[42]~[47]中任一項記載之醫藥組成物，其其進一步含有其他抗腫瘤劑。

[49]一種腫瘤之治療方法，其特徵為將如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段或如[42]~[48]中任一項記載之醫藥組成物投予患者。

[50]如[49]記載之治療方法，其中腫瘤為表現 CD147 的腫瘤。

[51]如[49]或[50]中任一項記載之治療方法，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉瘤、前列腺癌、膀胱癌、腦腫瘤、消化道間質腫瘤(GIST)、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

[52]如[49]~[51]記載之治療方法，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型B細胞淋巴瘤(DLBCL)。

[53]如[49]~[52]中任一項記載之治療方法，其中腫瘤為 SMAD4 陽性的腫瘤或 KLF5 之表現降低或缺失的腫瘤。

[54]如[49]~[53]中任一項記載之治療方法，其與另外的抗腫瘤劑組合而投予。

[55]一種多核苷酸，其編碼如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段。

[56]如[55]記載之多核苷酸，其包含選自包含以下之(j1)~(j3)的群組的任一者記載之多核苷酸：

(j1)編碼由序列識別號 75 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 76 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 77 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 72 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 73 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 74 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(j2)與(j1)記載之核苷酸序列具有至少 95%之序列同一性的多核苷酸；及

(j3)於(j1)或(j2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

[57]如[55]記載之多核苷酸，其包含選自包含以下之(i1)~(i3)的群組的任一者之多核苷酸：

(i1)編碼由序列識別號 55 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 56 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 57 記載之胺基酸序列所構成

的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 52 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 53 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(i2)與(i1)記載之核苷酸序列具有至少 95%之序列同一性的多核苷酸；及

(i3)於(i1)或(i2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、缺欠或添加的多核苷酸。

[58]如[55]記載之多核苷酸，其包含選自包含以下之(k1)~(k3)的群組的任一者記載之多核苷酸：

(k1)編碼由序列識別號 65 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 66 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 67 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 62 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 63 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 64 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(k2)與(k1)記載之核苷酸序列具有至少 95% 之序列同一性的多核苷酸；及

(k3)於(k1)或(k2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

[59]如[55]記載之多核苷酸，其包含選自包含如以下之(m1)~(m3)的群組的任一者記載之多核苷酸：

(m1)編碼由序列識別號 85 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 86 記載之胺基酸序列所構

成的 CDRH2 及由序列識別號 87 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 82 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 83 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 84 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(m2)與(m1)記載之核苷酸序列具有至少 95%之序列同一性的多核苷酸；及

(m3)於(m1)或(m2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

[60]一種表現載體，其含有如[55]~[59]中任一項記載之多核苷酸。

[61]一種宿主細胞，其係藉由如[60]記載之表現載體轉形。

[62]一種如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段之製造方法，其包含培養如[61]記載之宿主細胞，自培養產物採取目的之抗體或該抗體之機能性片段的步驟。

[63]如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段，其中透過 CD147 的訊息傳達之活性化係 p38 之活性化及/或 SMAD4 之活性化。

[64]如[63]記載之抗體或該抗體之機能性片段，其中 p38MAPK 之活性化及/或 SMAD4 之活性化係 p38MAPK 之表現量之增加、p38MAPK 之磷酸化、HSP27 之磷酸化、CXCL8 表現量之增加、rhoB 表現量之增加、KLF5 mRNA 之降低或 KLF5 蛋白質表現量之降低。

[65]一種腫瘤之治療方法，其特徵為投予如[63]或[64]記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

[66]一種預測對於癌症治療的反應性的方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中所含的 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現，將檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 的表現降低或缺失的患者，判定為對於利用如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段或如[42]~[48]中任一項記載之醫藥組成物的癌症治療有反應性。

[67]一種篩選癌症治療對象的方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中的 SMAD4 之表現的有無或檢測 KLF5 之表現，將檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，篩選來作為利用如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段或如[42]~[48]中任一項記載之醫藥組成物的癌症治療之對象者。

[68]一種癌症治療方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中所含的 SMAD4 之表現的有無或檢測 KLF5 之表現，對檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，投予如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段或如[42]~[48]中任一項記載之醫藥組成物。

[69]一種套組，其係用以判定利用如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之機能性片段或如[42]~[48]中任一項記載之醫藥組成物之對於癌症治療的反應性，其至

少包含檢測源自癌患者的生物學的試料中之 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現的手段。

[70]一種抗體藥物複合體，其係如[1]~[41]中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合片段與其他藥物結合。

[71]一種雙特異性抗體(bispecific antibody)，其包含如[1]~[41]中任一項記載之抗體之抗原結合片段、及與 CD147 以外之抗原結合的抗原結合片段。

### 發明之效果

**【0012】**本發明之抗體係會特異性地辨識 CD147 的抗體，其特徵為將透過 CD147 的相關訊息分子活性化，且具有高抗腫瘤活性。CD147 不僅於腫瘤細胞中表現，亦於血液細胞中表現，但本發明之抗體，由於對 T 細胞及 PBMC 不作用且亦不依存於效應子機能，因而於作為抗腫瘤劑之開發上，具有所謂安全性的擔憂少的優點。又，本發明之抗體係顯示極高抗腫瘤活性。本發明之抗體，係於肝癌細胞，顯示比作為肝癌之標準治療藥中之一者使用的索拉非尼還顯著強的藥效。本發明之抗體，係於胰臟癌細胞，顯示比作為胰臟癌之標準治療藥中之一者使用的吉西他濱還顯著強的藥效。又，本發明之抗體，係於慢性骨髓性白血病細胞，顯示比作為慢性骨髓性白血病之標準治療藥中之一者使用的伊馬替尼還顯著強的藥效。

### 【圖式簡單說明】

**【0013】**

圖 1 係 (a)~(c) : PANC-1 異種移植 (xenograft) 模型中的腫瘤體積之變化。

圖 2-1 係對人類 CD147 或猴 CD147 的結合性。

圖 2-2 係對人類 CD147 或猴 CD147 的結合性。

圖 2-3 係對人類 CD147 或猴 CD147 的結合性。

圖 3 係人類 CD147 與食蟹猴 CD147 之胺基酸序列之序列比較及 mu1~mu9 之位置。

圖 4-1 係 LN22R8 之輕鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 LN22R8 輕鏈之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 4-2 係 LN22R8 之重鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 LN22R8 重鏈之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 5-1 係 2P10F2 之輕鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 2P10F2 輕鏈之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 5-2 係 2P10F2 之重鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 2P10F2 重鏈之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 6 係人類嵌合抗體之 ADCC 活性。

圖 7 係人類嵌合抗體之 CDC 活性。

圖 8 係人類嵌合抗體之 ADCP 活性。

圖 9-1 係 (a)~(d) : 使用了 NOD-scid 小鼠的 MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各抗體之抗腫瘤效果。

圖 9-2 係 (e)~(g)：使用了 NOD-scid 小鼠的 MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各抗體之抗腫瘤效果。

圖 10 係使用了 NOG 小鼠的 MIA PaCa-2 皮下移植模型中的 LN22R8chIgG4P 之抗腫瘤效果。

圖 11 係 (a)~(d)：使用了 NOD-scid 小鼠的 MIA PaCa-2 皮下移植模型中的 r#84、r#101、r#110 或 r#131 之抗腫瘤效果。

圖 12 係 2P10F2 與 r#84、r#101、r#110 或 r#131 之競爭測定。

圖 13-1 係 (a)~(d)：MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各嵌合抗體之抗腫瘤效果。

圖 13-2 係 (e)~(h)：MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各嵌合抗體之抗腫瘤效果。

圖 13-3 係 (i)~(l)：MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各嵌合抗體之抗腫瘤效果。

圖 13-4 係 (m)及 (n)：MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各嵌合抗體之抗腫瘤效果。

圖 14 係 (a)人類化抗體重鏈 #84H1h 及 (b)人類化抗體輕鏈 #84L2h 之各可變區域之設計。

圖 15 係 (a)人類化抗體重鏈 #101H1h 及 (b)人類化抗體輕鏈 #101L2h 之各可變區域之設計。

圖 16 係 (a)人類化抗體重鏈 #110H1h、(b)人類化抗體重鏈 #110H13h、(c)人類化抗體輕鏈 #110L4h、(d)人類化抗體輕鏈 #110L2h 及 (e)人類化抗體輕鏈 #110L12h 之各可變區域之設計。

圖 17 係 (a)人類化抗體重鏈 #131H2h 及 (b)人類化抗體輕鏈 #131L2h 之各可變區域之設計。

圖 18 係 (a)~(d)：MIA PaCa-2 皮下移植模型中的各人類化抗體之抗腫瘤效果

圖 19 係抗人類 CD147 人類嵌合抗體所致的 p38MAPK 磷酸化。

圖 20 係 (a)及 (b)：抗人類 CD147 人類嵌合抗體所致的 HSP27 之磷酸化。

圖 21 係 (a)~(c)：抗人類 CD147 人類嵌合抗體所致的腫瘤內 p38MAPK 磷酸化。

圖 22 係 (a)~(c)：抗人類 CD147 人類嵌合抗體所致的 cxcl8 及 rhoB 之表現。

圖 23 係 (a)~(c)：抗人類 CD147 大鼠抗體與其人類嵌合抗體化所致的 cxcl8 及 rhoB 之表現。

圖 24 係使用 SMAD4 陰性胰臟癌細胞 BxPC-3 而評價了抗 CD147 抗體及吉西他濱之抗腫瘤效果的結果。

圖 25 係 (a)~(c)：使用安定表現 SMAD4 的 BxPC-3 而評價了抗 CD147 人類嵌合抗體之抗腫瘤效果的結果。

圖 26 係 (a)及 (b)：評價了對使 SMAD4 表現的胰臟癌細胞 BxPC-3 投予抗 CD147 人類嵌合抗體的情形之 p38MAPK 的磷酸化。

圖 27 係吉西他濱耐性胰臟癌腫瘤模型中的抗 CD147 人類嵌合抗體之抗腫瘤效果。

圖 28 係 (a)Hep G2 細胞的 CD147 之利用流式細胞儀的表現確認；(b)肝癌細胞中的人類化 CD147 抗體所致的 p38MAPK 活性化。

圖 29 係 (a)~(d)：肝癌中的 CD147 抗體之與索拉非尼的抗腫瘤效果之比較。

圖 30 係 CD3、CD4 陽性之細胞及 CD3、CD8 陽性之細胞中的 CD147-APC 之結合。

圖 31 係誘導了人類末梢血單核球增殖之際的抗人類 CD147 抗體之影響之評價。

圖 32 係抗人類 CD147 抗體對人類末梢血淋巴球之細胞介素產生之影響之評價。

圖 33-1 係 rat\_CD147\_#84 之輕鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#84 之輕鏈之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 33-2 係 rat\_CD147\_#84 之重鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#84 之重鏈之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 34-1 係 rat\_CD147\_#101 之輕鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#101 之輕鏈之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 34-2 係 rat\_CD147\_#101 之重鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#101 之重鏈之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 35-1 係 rat\_CD147\_#110 之輕鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#110 之輕鏈之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 35-2 係 rat\_CD147\_#110 之重鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#110 之重鏈之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 36-1 係 rat\_CD147\_#131 之輕鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#131 之輕鏈之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 36-2 係 rat\_CD147\_#131 之重鏈可變區域之核苷酸序列及胺基酸序列，以及 rat\_CD147\_#131 之重鏈之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 37-1 係 #84H1hIgG2 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 37-2 係 #84H1hIgG4P 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 37-3 係 #84L2h 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 38-1 係 #101H1hIgG2 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 38-2 係 #101H1hIgG4P 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 38-3 係 #101L2h 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 39-1 係 #110H1hIgG4P 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 39-2 係 #110H13hIgG4P 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 39-3 係 #110L4h 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 39-4 係 #110L2h 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 39-5 係 #110L12h 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 40-1 係 #131H2hIgG2 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 40-2 係 #131L2h 之胺基酸序列及核苷酸序列。

圖 41 係表示了非對稱單位所包含的 2 個複合體的帶狀圖。CD147 以黑色表示，抗體之重鏈(H CHAIN)及輕鏈(L CHAIN)以灰色表示。

圖 42 係 CD147 與抗體之相互作用面。抗體附近的 CD147 之胺基酸以棒模型表示，並以文字標識。CD147 之除此以外的部位以黑色的絲帶模型。另一方面，CD147 附近的抗體之胺基酸以細線模型表示，除此以外之部位以灰色之絲帶模型表示。

圖 43 係胃癌模型中的嵌合及人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

圖 44 係慢性骨髓性白血病(CML)模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

圖 45 係大腸癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

圖 46 係腎臟癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

圖 47 係急性骨髓性白血病(AML)模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

圖 48 係胰臟癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

圖 49 係競合 ELISA 之結果。

圖 50 係(a)MIA PaCa-2 細胞及(b)使用了使 KLF5 表現之 MIA PaCa-2 細胞的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果之比較。

**【實施方式】****用以實施發明之形態**

【0014】以下，針對用以實施本發明之適合形態，一邊參照圖面一邊加以說明。又，以下說明的實施形態係表示本發明之代表性的實施形態之一例，並未藉此例而狹義地解釋本發明之範圍。

**【0015】**

(定義)

本說明書中，「癌」與「腫瘤」係以相同意義被使用，各自只要未特別限定，用於意圖指固體癌、非固體癌或彼等之兩者的情形。

【0016】本說明書中，所謂「基因」之用語不僅包含DNA，亦包含其 mRNA、cDNA、及其 cRNA。

【0017】本說明書中，「多核苷酸」或「核苷酸」係以與核酸相同的意義使用，亦包含 DNA、RNA、探針、寡核苷酸、及引子。

【0018】本說明書中，「多肽」與「蛋白質」係不區別地使用。

【0019】本說明書中，「細胞」亦包含動物個體內之細胞、培養細胞。

【0020】本說明書中，「CD147」係以與 CD147 蛋白質相同的意義使用。

【0021】本說明書中，「抗體之機能性片段」亦稱為「抗體之抗原結合片段」，意指具有與抗原之結合活性的抗體之部分片段，包含 Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、scFv、雙

價抗體(diabody)、線狀抗體及由抗體片段所形成的多特異性抗體等。又，將 F(ab')<sub>2</sub> 在還原條件下進行了處理的抗體之可變區域的一價片段的 Fab'，亦包含於抗體之抗原結合片段。惟，只要具有與抗原的結合能力，則並不被限定於此等之分子。又，於此等之抗原結合片段，不僅是將抗體蛋白質之全長分子以適當酵素進行了處理者，亦包含使用基因工程學上被改變的抗體基因而於適當宿主細胞中所產生的蛋白質。

【0022】本說明書中，「效應子活性」係指抗體依賴性細胞毒殺(Antibody-Dependent-Cellular-Cytotoxicity，以下，ADCC)活性、補體依賴性細胞毒殺(Complement-dependent cytotoxicity，以下，CDC)活性、或抗體依賴性細胞吞噬(Antibody-dependent cellular phagocytosis，以下，ADCP)活性中之任一者以上。

【0023】本說明書中，「效應子機能」係指各「效應子活性」被發揮。

【0024】抗體依賴性細胞毒殺(ADCC)活性可以測定具有效應子活性的免疫細胞、抗體及 <sup>51</sup>Cr 標識的標的細胞接觸的情形所產生的細胞死亡的 <sup>51</sup>Cr 釋放分析之方法來測定。本發明之人類 CD147 抗體之 ADCC 活性係如下方式被測定。針對評價的人類 CD147 抗體之 ADCC 活性，使用人類之末梢血單核球(PBMC)作為效應子細胞，使用 CD147 陽性之人類癌細胞株(例如，胰臟癌株 MIA PaCa-2)作為 ADCC 標的細胞。將經放射線同位素 <sup>51</sup>Cr 標識的癌細胞與評價對象之抗體，以 0.5 或 5μg/ml

之濃度，於 4°C、30 分鐘處理後，以癌細胞之 20 倍的比率添加自人類末梢血液分離的 PBMC，於 37 度、5%CO<sub>2</sub> 存在下培養 4 小時。使用 TopCount NXT v2.53 測定在上清液中被放出的 <sup>51</sup>Cr，而獲得總釋放值。將以 Triton-100 處理經 <sup>51</sup>Cr 標識的癌細胞而被釋放出的 <sup>51</sup>Cr 之測定值設為最大釋放值，將自未添加 PBMC 的抗體處理細胞處理而被釋放出的 <sup>51</sup>Cr 之測定值設為自發釋放值，自下述式算出特異性釋放%。作為陰性對照樣品，而使用人類 IgG(hIgG，ChromPure Human IgG，Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司，Cat.009-000-003)。測定係實施 3 次，並算出平均值、標準偏差。

特異性釋放% = (總釋放 - 自發釋放) / 最大釋放

【0025】補體依賴性細胞毒殺(CDC)活性，可以藉由測定使血液中所含的補體、抗體及標的細胞接觸的情形所產生的細胞死亡來評價。本發明之人類 CD147 抗體之 CDC 活性係如下列方式測定。將評價的人類 CD147 抗體所致的補體依賴性的殺細胞活性(CDC 活性)，使用人類胰臟株 MIA PaCa-2 作為標的細胞來評價。使用市售之兔補體 (Low Tox-M Rabbit Complement，CEDARLANE LABORATORIES LIMITED，Cat.CL3051)作為補體。使用人類 IgG(hIgG，ChromPure Human IgG，Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司，Cat.009-000-003)作為 CDC 活性陰性之對照抗體。評價的抗體及陰性之對象抗體，各自以 0、0.1、1 或、10μg/ml 之濃度，於 4°C 處理 1 小時後，添加兔補體使終濃度成為 7.5%，於 37°C、

5%CO<sub>2</sub> 存在下，加溫 3 小時後，使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay(Promega 公司，Cat.G7572)測定活細胞所含的細胞內 ATP。使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 而獲得的發光訊號，使用 EnVision 2104 Multilabel Reader (PerkinElmer 公司)定量。測定係實施 3 次，算出平均值及標準偏差。將自無處理之細胞獲得的發光訊號設為 100%，將抗體與補體依賴性減少的發光訊號作為 CDC 活性。

【0026】抗體依賴性細胞吞噬(ADCP)活性，係可將藉由使具有吞噬作用的免疫細胞、抗體及標的細胞接觸而發生的吞噬以 2 重螢光標識法來測定。

【0027】本發明之人類 CD147 抗體之 ADCP 活性係如下列方式測定。已報告人類 IgG 抗體係通過與小鼠之 Fc $\gamma$  受體的相互作用，藉由誘導抗體依賴性的單球、巨噬細胞所致的吞噬作用(ADCP)，而顯示對癌細胞的殺細胞活性(Overdijk et al., Journal of Immunology, 1-9, 2012)。關於本發明之人類嵌合抗體之 ADCP 活性，使用 RAW264.7(ATCC, TIB-71)作為效應子細胞，使用人類胰臟株 PANC-1 或 MIA PaCa-2 作為 ADCP 標的細胞來評價。將經 PKH67 Green Fluorescent Cell Linker Mini Kit for General Cell Membrane Labeling(SIGMA, Cat. MINI67-1KIT)標識的 ADCP 標的細胞與評價的抗體，以 20 $\mu$ g/ml 之濃度之評價的抗體於 4 $^{\circ}$ C 處理 1 小時後，以 ADCP 標的細胞 5 倍量添加以 PKH26 Red Fluorescent

Cell Linker Lit for General Cell Membrane Labeling(SIGMA, Cat. PKH26GL-1KT)標識的 RAW264.7 細胞，於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 存在下，加溫 3 小時。使用流式細胞儀(BD 公司，CantoII)，測定藉由吞噬作用移行至 PKH67 訊號陽性的 PKH26 陽性細胞的比率。作為陰性對照樣品，而對於經處理人類 IgG(hIgG, ChromPure Human IgG, Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司，Cat.009-000-003)的樣品，同樣地實施測定。測定係實施 3 次，並算出平均值、標準偏差。

【0028】本說明書中，「實質上不具有效應子活性」或「效應子活性為降低或缺失」係指該抗體係 ADCC 活性、CDC 活性或 ADCP 活性中之至少一者不顯示活性，或者為低到彼等之機能未充分發揮的程度之活性。「效實質上不具有效應子活性」或「效應子活性為降低或缺失」係指，例如，於上述之活性評價方法中，評價的抗體之活性為與陰性對照相同程度的活性。

【0029】本說明書中，「ADCC 活性為降低或缺失」係指評價的抗體不顯示 ADCC 活性，或者為低到彼等之機能未充分發揮的程度之活性。「ADCC 活性為降低或缺失」係指，例如，於上述之活性評價方法中，評價的抗體之活性為與陰性對照相同程度的活性。

【0030】本說明書中，「CDC 活性為降低或缺失」係指評價的抗體不顯示 CDC 活性，或者為低到彼等之機能未充分發揮的程度之活性。「CDC 活性為降低或缺失」係指，例如，於上述之活性評價方法中，評價的抗體之活性為與陰性對照相同程度的活性。

【0031】本說明書中，「ADCP 活性為降低或缺失」係指評價的抗體不顯示 ADCP 活性，或者低到彼等之機能未充分發揮的程度之活性。「ADCP 活性為降低或缺失」係指，例如，於上述之活性評價方法中，評價的抗體之活性為與陰性對照相同程度的活性。

【0032】「ADCC 活性為降低或缺失」、「CDC 活性為降低或缺失」或「ADCP 活性為降低或缺失」係指，例如，於各自上述之活性評價方法中，評價的抗體之活性為與陰性對照相同程度的活性。

【0033】本說明書中，「將透過 CD147 的訊息傳導活性化」、「透過 CD147 的相關訊息分子之活性化」、「CD147 之活性化」或「將 CD147 活性化」係指透過 CD147 的細胞訊息傳達系統之活性化，係使 CD147 之下游相關訊息分子中之至少一者活性化。透過 CD147 的訊息傳達之活性化，係指於 CD147 訊息的下流的基因之表現亢進或降低，或蛋白質之表現亢進或降低，或者，蛋白質之磷酸化亢進或降低。就 CD147 之下流的相關訊息分子而言，可列舉例如，FAK、MEK、Erk、JAK/STAT、AKT 或 MAP 激酶(MAPK)、或者此等之更下游的訊息分子之活性化。就 MAPK 而言，可列舉例如，ERK1/2、JNK 或 p38MAPK，更佳為 p38MAPK。就 MAPK 之更下游的訊息分子而言，可列舉例如，HSP27、cxcl8 或 SMAD(例如，SMAD2、SMAD3 及/或 SMAD4)。就「CD147 之活性化」而言，可列舉例如，p38MAPK 之 mRNA 表現量之增加、p38MAPK 之蛋白質表現量之增加、p38MAPK 之

磷酸化、HSP27 之磷酸化(例如，HSP27 之 Ser82 的磷酸化或 HSP27 之 Ser15 的磷酸化)、cxcl8 mRNA 表現量之增加、cxcl8 蛋白質表現量之增加、透過 SMAD 訊息活化之 rhoB mRNA 表現量之增加或 rhoB 蛋白質表現量之增加、或者，KLF5 mRNA 之降低或 KLF5 蛋白質表現量的降低。

【0034】本說明書中，「抗原決定位」意指特定之抗 CD147 抗體會結合的 CD147 的部分肽或部分立體構造。前述之 CD147 的部分肽的抗原決定位，可藉由免疫分析法等本項技術領域中具通常知識者熟知的方法來決定。首先，製作抗原之各式各樣的部分構造。關於部分構造之製作，係可使用周知之寡核苷酸合成技術。例如，使用本項技術領域中具通常技術者周知之基因重組技術，製作由自 CD147 之 C 末端或 N 末端以適當長度依序縮短的一連串多肽後，檢討抗體對於彼等的反應性，且在決定大略的辨識部位後，合成更短的胜肽而檢討與彼等之胜肽的反應性，藉此而可決定抗原決定位。又，於與包含複數個細胞外功能域的膜蛋白質結合的抗體以包含複數個功能域的立體構造作為抗原決定位的情形，可藉由改變特定之細胞外功能域之胺基酸序列，而改變立體構造，藉以決定與哪個功能域結合。為特定之抗體會結合的抗原之部分立體構造的抗原決定位，亦可藉由以 X 射線構造解析來特定與前述之抗體鄰接的抗原之胺基酸殘基而決定。

【0035】若第二抗體結合於第一抗體會結合的部分肽或部分立體構造，則可判定第一抗體與第二抗體具有共通的抗原決定位。又，藉由確認第二抗體對於第一抗體之對抗原的結合為交差競合(即，第二抗體會妨礙第一抗體與抗原之結合)，而即使未決定具體的抗原決定位之序列或構造，亦可判定第一抗體與第二抗體結合於相同之抗原決定位。第一抗體與第二抗體結合於相同的抗原決定位，且第一抗體具有抗腫瘤活性等之特殊效果的情形，可期待第二抗體亦具有相同的活性。

【0036】已知於抗體分子之重鏈及輕鏈各自有 3 處的互補性決定區(CDR: Complementarity determining region)。互補性決定區亦稱為超可變區(hypervariable domain)，係於抗體之重鏈及輕鏈之可變區域內，為一次構造的變異性特別高的部位，於重鏈及輕鏈之多肽鏈的一次構造上，各自分離於 3 處。於本說明書中，關於抗體之互補性決定區，將重鏈之互補性決定區自重鏈胺基酸序列之胺基末端側標記為 CDRH1、CDRH2、CDRH3，將輕鏈之互補性決定區自輕鏈胺基酸序列之胺基末端側標記為 CDRL1、CDRL2、CDRL3。此等之部位係於立體構造上相互接近，而決定對所結合之抗原的特異性。

【0037】於本說明書中，於有「1 至數個」及「1 或數個」記載的情形之「數個」，係表示 2 至 10 個。較佳為 10 個以下，更佳為 5 或 6 個以下，進一步較佳為 2 或 3 個。

【0038】

(CD147)

CD147 係已知為具有 2~3 個免疫球蛋白樣結構域的 1 次跨膜蛋白，藉由 CD147 彼此之相互作用、與 CD44、整合素家族分子、CD98、VEGFR、CypA/B、MCT1/3/4 等會參與增殖、浸潤、炎症的細胞外及細胞膜表面之分子相互作用，而使下游訊息相關分子、FAK、MEK、Erk、JAK/STAT、AKT、MAPK 家族分子活性化，會促進以 MMP 為首的蛋白酶產生、癌之增殖、轉移、浸潤。

【0039】人類 CD147 已知 3 種變異體。變異體 1 係於網膜特異性表現，具有 3 個免疫球蛋白樣結構域(各自於本說明書中，有時稱為 D0、D1 及 D2)的 1 次跨膜蛋白；變異體 2 係於 T 細胞或各式各樣正常細胞中表現，且具有在各式各樣癌組織中被報告表現增加之 2 個免疫球蛋白樣結構域(D1、D2)的 1 次跨膜蛋白；變異體 3 係具有 1 個免疫球蛋白樣結構域的 1 次跨膜蛋白。

【0040】人類 CD147 之變異體 1 之胺基酸序列及核苷酸序列可藉由參照 GenBank 登錄號 NP\_001719.2、NM\_001728.3 而取得，本說明書中，胺基酸序列亦揭示為序列識別號 1，核苷酸序列亦揭示為序列識別號 2。變異體 1 之 3 個免疫球蛋白樣結構域，就序列識別號 1 而言，各自為胺基酸編號 22~138(D0)、胺基酸編號 140~218(D1)及胺基酸編號 223~323(D2)(Redzic, J., J. Mol. Biol., 2011, 68-82)(Grass et al., Biosol. Rep, 2016, 1-16)。又，變異體 1 之膜貫通區域，就序列識別號 1 而言，為胺基酸編號 324~344。

【0041】人類 CD147 之變異體 2 之胺基酸序列及核苷酸序列可藉由參照 GenBank 登錄號 NP\_940991.1、NM\_198589.2 而取得，本說明書中，胺基酸序列亦揭示為序列識別號 3，核苷酸序列揭示為序列識別號 4。變異體 2 之 2 個免疫球蛋白樣結構域(D1、D2)，就序列識別號 3 而言，各自為胺基酸編號 24~102(D1)及胺基酸編號 107~207(D2)。又，變異體 2 之膜貫通區域，就序列識別號 3 而言，為胺基酸編號 208~228(Grass et al., Biosol. Rep, 2016, 1-16)。

【0042】人類 CD147 之變異體 3 之胺基酸序列及核苷酸序列藉由參照 GenBank 登錄號 NP\_940992.1、NM\_198590.2 而取得。又，人類 CD147 基因亦可由商業來源取得。

【0043】食蟹猴 CD147(本說明書中，亦有記載為猴 CD147 的情形)之胺基酸序列及核苷酸序列可藉由參照 GenBank 登錄號 XP\_005587354.1、XM\_005587297.1 而取得。又，猴 CD147 基因亦可由商業來源取得。小鼠 CD147 之胺基酸序列及核苷酸序列可藉由參照 GenBank 登錄號 NP\_001070652.1、NM\_001077184.1 而取得。又，小鼠 CD147 基因亦可由商業來源取得。

【0044】於本發明所使用的 CD147，係可於活體外合成，或可藉由基因操作使於宿主細胞中產生而獲得。具體而言，可藉由將 CD147 cDNA 併入可表現的載體後，於含有轉錄及轉譯上必要的酵素、基質及能量物質的溶液中合成，或使其他原核生物、或真核生物之宿主細胞轉形以使 CD147 表現，而獲得該蛋白質。

【0045】CD147 之 cDNA，可藉由例如，以表現 CD147 之 cDNA 的 cDNA 庫作為模板，而使用特異性增幅 CD147 之 cDNA 的引子，進行聚合酶連鏈反應（以下稱為「PCR」）(Saiki, R.K., et al., Science, (1988)239, 487-49) 之所謂的 PCR 法來取得。

【0046】又，與包含與編碼人類、猴或小鼠之 CD147 的核苷酸序列為互補的核苷酸序列的多核苷酸於嚴格條件下雜交，且編碼具有與 CD147 同等之生物活性的蛋白質的多核苷酸，亦包含於 CD147 之 cDNA。再者，自人類、猴或小鼠 CD147 基因座所轉錄的剪接變異體 (splicing variant) 或與其於嚴格條件下雜交的多核苷酸，且編碼具有與 CD147 同等之生物活性的蛋白質的多核苷酸，亦包含於 CD147 之 cDNA。

【0047】又，由人類、猴或小鼠之 CD147 之胺基酸序列、或自此等之序列去除了訊息序列的胺基酸序列中有 1 或數個胺基酸被取代、刪除、或添加的胺基酸序列所構成，且具有與 CD147 同等之生物活性的蛋白質，亦包含於 CD147。再者，由自人類、猴或小鼠 CD147 基因座所轉錄的剪接變異體所編碼的胺基酸序列、或該胺基酸序列中有 1 或數個之胺基酸被取代、刪除、或添加的胺基酸序列所構成，且具有與 CD147 同等之生物活性的蛋白質，亦包含於 CD147。

【0048】

(抗 CD147 抗體之製造)

本發明之抗 CD147 的抗體，係以目的抗原將非人類動物免疫，自免疫成立後的動物採取淋巴液、淋巴組織、血球試料或源自骨髓的細胞，按照周知之方法(例如，Kohler and Milstein, *Nature*(1975)256, p.495-497、Kennet, R.ed., *Monoclonal Antibodies*, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，使產生抗 CD147 的抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，藉以建立融合瘤，且可獲得單株抗體。此種方法之具體例記載於 WO2009/48072(2009年4月16日公開)及 WO2010/117011(2010年10月14日公開)。就如此進行而獲得的單株抗體之例而言，可列舉例如，LN22R8、2P10F2、rat\_CD147\_#84、rat\_CD147\_#101、rat\_CD147\_#110 或 rat\_CD147\_#131。然而，取得單株抗體的方法為已確立的領域，並不受限於前述之具體例。

【0049】本發明之抗體，除了上述抗 CD147 的單株抗體，亦包含以降低對人類的異種抗原性等為目的而人為地改變的基因重組型抗體，例如，嵌合(Chimeric)抗體、人類化(Humanized)抗體、人類抗體等。此等之抗體可使用已知方法來製造。

【0050】就嵌合抗體而言，可列舉抗體之可變區域與恆定區域彼此為異種的抗體，例如，將源自小鼠或大鼠的抗體之可變區域接合於源自人類的恆定區域的嵌合抗體(參照 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81, 6851-6855, (1984))。作為源自 LN22R8 的嵌合抗體之一例，可舉出下述抗體：其包含具有由序列表的序列識別號 33 之第 20 至 471 號的胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、

具有由序列識別號 35 之第 20 至 467 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈或具有由序列識別號 37 之第 20 至 468 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、及具有由序列識別號 31 之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之輕鏈。作為源自 2P10F2 之嵌合抗體之一例，可舉出下述抗體：其包含具有由序列列表的序列識別號 43 之第 20 至 466 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、具有由序列列表的序列識別號 45 之第 20 至 462 號的胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈或具有由序列識別號 47 之第 20 至 463 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、及具有由序列識別號 41 之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之輕鏈。

【0051】作為源自 rat\_CD147\_#84 的嵌合抗體之一例，可舉出下述抗體：其包含具有由序列列表的序列識別號 92 之第 20 至 470 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、具有由序列列表的序列識別號 94 之第 20 至 466 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、具有由序列識別號 96 之第 20 至 467 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、具有由序列識別號 98 之第 20 至 470 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈或具有由序列識別號 100 之第 20 至 467 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、及具有由序列識別號 90 之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之輕鏈。

【0052】作為源自 rat\_CD147\_#101 的嵌合抗體之一例，可舉出下述抗體：其包含具有由序列列表的序列識別

號 104 之第 20 至 463 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、具有由序列表的序列識別號 106 之第 20 至 464 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈或具有由序列識別號 108 之第 20 至 464 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、及具有由序列識別號 102 之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之輕鏈。

【0053】作為源自 rat\_CD147\_#110 的嵌合抗體之一例，可舉出下述抗體：其包含具有由序列表的序列識別號 112 之第 20 至 462 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、具有由序列表的序列識別號 114 之第 20 至 463 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈或具有由序列識別號 116 之第 20 至 463 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、及具有由序列識別號 110 之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之輕鏈。

【0054】作為源自 rat\_CD147\_#131 之嵌合抗體之一例，可舉出下述抗體：其包含具有由序列表的序列識別號 120 之第 20 至 464 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈或具有由序列識別號 122 之第 20 至 465 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之重鏈、及具有由序列識別號 118 之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列之輕鏈。

【0055】就人類化抗體而言，可列舉僅將 CDR 併入源自人類的抗體的抗體（參照 Nature (1986)321, p.522-525）、利用 CDR 移植法而於 CDR 之序列以外還將一部分框架之胺基酸殘基亦移植至人類抗體的抗體（國際公開第 WO90/07861 號小冊）。

【0056】就源自 rat\_CD147\_#84 抗體的人類化抗體而言，只要是保持 rat\_CD147\_#84 之 6 種全部的 CDR 序列，具有對 CD147 的結合活性，且將 CD147 活性化的抗體，則為本發明之抗體所包含。又，rat\_CD147\_#84 抗體之重鏈可變區域，係保有由序列識別號 55 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 56 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 57 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH3。又，rat\_CD147\_#84 抗體之輕鏈可變區域，係保有由序列識別號 52 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 53 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 54 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL3。rat\_CD147\_#84 抗體之輕鏈可變區域或重鏈可變區域之胺基酸序列及核苷酸序列、CDR 之胺基酸序列亦記載於圖 33-1 及圖 33-2。

【0057】作為源自 rat\_CD147\_#101 抗體之人類化抗體，只要是保持 rat\_CD147\_#101 之 6 種全部的 CDR 序列，具有對 CD147 的結合活性，且將 CD147 活性化的抗體，則為本發明之抗體所包含。又，rat\_CD147\_#101 抗體之重鏈可變區域，係保有由序列識別號 65 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 66 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 67 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH3。又，rat\_CD147\_#101 抗體之輕鏈可變區域，係保有由序列識別號 62 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 63 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 64 所示的胺基酸

序列所構成的 CDRL3。rat\_CD147\_#101 抗體之輕鏈可變區域或重鏈可變區域之胺基酸序列及核苷酸序列、CDR 之胺基酸序列亦記載於圖 34-1 及圖 34-2。

【0058】作為源自 rat\_CD147\_#110 抗體之人類化抗體，只要是保持 rat\_CD147\_#110 之 6 種全部之 CDR 序列，具有對 CD147 的結合活性，且將 CD147 活性化的抗體，則為本發明之抗體所包含。又，rat\_CD147\_#110 抗體之重鏈可變區域，係保有由序列識別號 75 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 76 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 77 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH3。又，rat\_CD147\_#110 抗體之輕鏈可變區域，係保有由序列識別號 72 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 73 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 74 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL3。rat\_CD147\_#110 抗體之輕鏈可變區域或重鏈可變區域之胺基酸序列及核苷酸序列、CDR 之胺基酸序列亦記載於圖 35-1 及圖 35-2。

【0059】作為源自 rat\_CD147\_#131 抗體之人類化抗體，只要是保持 rat\_CD147\_#131 之 6 種全部的 CDR 序列，具有對 CD147 的結合活性，且將 CD147 活性化的抗體，則為本發明之抗體所包含。又，rat\_CD147\_#131 抗體之重鏈可變區域，係保有由序列識別號 85 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 86 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 87 所示的胺基酸序列所構成的 CDRH3。又，rat\_CD147\_#131 抗體之

輕鏈可變區域，係保有由序列識別號 82 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 83 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 84 所示的胺基酸序列所構成的 CDRL3。rat\_CD147\_#131 抗體之輕鏈可變區域或重鏈可變區域之胺基酸序列及核苷酸序列、CDR 之胺基酸序列亦記載於圖 36-1 及圖 36-2。

【0060】又，進一步將各 CDR 中之 1 至 3 個之胺基酸殘基取代為另外的胺基酸殘基的 CDR 改變人類化抗體，亦只要是具有對 CD147 的結合活性，且將 CD147 活性化的抗體，則為本發明之抗體所包含。

【0061】就源自 rat\_CD147\_#84 抗體之人類化抗體而言，可列舉具有以下之(a)及(b)的人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段：

(a)選自包含以下之(a1)至(a4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(a1)由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20 至 140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(a2)由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20 至 140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(a3)於(a1)或(a2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(a4)於(a1)至(a3)之任一者記載之序列中各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(b)選自包含以下之(b1)至(b3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(b1)由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(b2)於(b1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(b3)於(b1)或(b2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

【0062】就源自 rat\_CD147\_#84 抗體之人類化抗體之較佳例而言，可列舉包含由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20 至 140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體；或包含由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20 至 140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體。

【0063】就源自 rat\_CD147\_#84 抗體之人類化抗體之更佳例而言，可列舉包含由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20 至 467 號之胺基酸殘基所構成的重鏈及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之 21 至第 234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體；或包含由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20 至 466 號之胺基酸殘基所構成

的重鏈及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體。

【0064】就源自 rat\_CD147\_#101 抗體的人類化抗體而言，可列舉具有以下之(e)及(f)的人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段：

(e)選自包含以下之(e1)至(e4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(e1)由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20 至 137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(e2)由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20 至 137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(e3)於(e1)或(e2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(e4)於(e1)至(e3)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(f)選自包含以下之(f1)至(f3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(f1)由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(f2)於(f1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(f3)於(f1)或(f2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

【0065】就源自 rat\_CD147\_#101 抗體的人類化抗體之較佳例而言，可列舉包含由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20 至 137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體、或包含由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20 至 137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體。

【0066】就源自 rat\_CD147\_#101 抗體之人類化抗體之更佳例而言，可列舉包含由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20 至 463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體；或包含由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20 至 464 號之胺基酸殘基所構成的重鏈及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體。

【0067】就源自 rat\_CD147\_#110 抗體之人類化抗體而言，可列舉具有以下之(c)及(d)的人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段：

(c)選自包含以下之(c1)~(c4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(c1)由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(c2)由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(c3)於(c1)或(c2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架 (framework)區域之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(c4)(於(c1)~(c3)之任一項記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(d)選自包含以下之(d1)~(d5)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(d1)由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d2)由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d3)由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d4)於(d1)~(d3)之任一者記載之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(d5)於(d1)~(d4)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

【0068】就源自 rat\_CD147\_#110 抗體之人類化抗體之較佳例而言，可列舉包含由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20 至 136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體；包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體；或包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體。

【0069】就源自 rat\_CD147\_#110 抗體之人類化抗體之更佳例而言，可列舉包含由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20 至 463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈及由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體；包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體；或包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體。

【0070】就源自 rat\_CD147\_#131 抗體之人類化抗體而言，可列舉具有以下之(g)及(h)的人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段：

(g)選自包含以下之(g1)~(g3)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(g1)由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~138 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(g2)於(g1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；  
及

(g3)於(g1)或(g2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(h)選自包含以下之(h1)~(h3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(h1)由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(h2)於(h1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；  
及

(h3)於(h1)或(h2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

【0071】就源自 rat\_CD147\_#131 抗體之人類化抗體之較佳例而言，可列舉包含由序列識別號 139 所示的胺

基酸序列之第 20 至 138 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域及由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21 至 128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域的抗體。

【0072】就源自 rat\_CD147\_#131 抗體之人類化抗體之更佳例而言，可列舉包含由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20 至 464 號之胺基酸殘基所構成的重鏈及由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21 至 234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈的抗體。

【0073】源自上述之 rat\_CD147\_#84 抗體之人類化抗體、源自 rat\_CD147\_#101 抗體之人類化抗體、源自 rat\_CD147\_#110 抗體之人類化抗體或源自 rat\_CD147\_#131 抗體之人類化抗體，較佳為將透過 CD147 的 p38MAPK 訊息傳達及/或 SMAD4 之訊息傳達活性化。

【0074】就本發明之抗體而言，進一步可列舉人類抗體。抗 CD147 人類抗體，係意指僅具有源自人類染色體的抗體之基因序列的人類抗體。抗 CD147 人類抗體，例如，可藉由使用具有包含人類抗體之重鏈及輕鏈之基因的人類染色體片段的人類抗體產生小鼠的方法(參照 Tomizuka, K. et al., *Nature Genetics*(1997)16, p.133-143; Kuroiwa, Y. et. al., *Nucl. Acids Res.* (1998)26, p.3447-3448; Yoshida, H. et. al., *Animal Cell Technology : Basic and Applied Aspects* vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et. al.,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000)97, p.722-727 等)而取得。

【0075】此種人類抗體產生小鼠，具體而言，可藉由基因剔除動物(knockout animal)及基因轉殖動物(transgenic animal)的製作、及使此等動物彼此交配，而製作出基因重組動物，該基因重組動物係內源性免疫球蛋白重鏈及輕鏈的基因座被破壞，並以透過人類人工染色體(Human artificial chromosome, HAC)載體或小鼠人工染色體(Mouse artificial chromosome, MAC)載體等之載體而導入有人類免疫球蛋白重鏈及輕鏈的基因座來取代。

【0076】又，藉由基因重組技術，利用各自編碼該種人類抗體之重鏈及輕鏈的 cDNA，較佳為利用包含該 cDNA 的載體而將真核細胞轉形，培養產生基因重組人類單株抗體的轉形細胞，藉此而亦可自培養上清液中獲得此抗體。其中，就宿主而言，例如可使用真核細胞，較佳為 CHO 細胞、淋巴球、骨髓瘤等之哺乳動物細胞。

【0077】又，亦已知自人類抗體庫篩選的源自噬菌體展示之人類抗體的方法(參照 Wormstone, I.M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43(7), p.2301-2308; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1(2), p.189-203 ; Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology (2002)109(3), p.427-431 等)。

【0078】例如，可使用將人類抗體之可變區域作為單鏈抗體(scFv)，使於噬菌體表面表現，選擇與抗原結合的噬菌體的噬菌體展示法(Nature Biotechnology(2005), 23, (9), p.1105-1116)。可藉由解析與抗原結合而選擇的噬菌體之基因，而決定編碼與抗原結合的人類抗體之可變區域的DNA序列。若清楚與抗原結合的scFv之DNA序列，則可製作具有該序列的表現載體，導入至適當宿主使其表現以取得人類抗體(WO92/01047、WO92/20791、WO93/06213、WO93/11236、WO93/19172、WO95/01438、WO95/15388、Annu. Rev. Immunol (1994)12, p.433-455、Nature Biotechnology (2005)23(9), p.1105-1116)。

【0079】具有與本發明所提供之抗體相同的抗原決定位的抗體，亦包含於本發明之抗體。可列舉例如，具有與LN22R8、2P10F2、rat\_CD147\_#84、rat\_CD147\_#101、rat\_CD147\_#110或rat\_CD147\_#131中至少一者相同的抗原決定位的抗體。

【0080】本發明之LN22R8及2P10F2係辨識圖3之mu3所表示的抗原決定位(人類CD147v1：DALPGQKTEFKVDSDDQ(序列識別號143)、猴CD147：DTLPGQKTDFEVDSDDL(序列識別號144))。於本發明之抗體，可辨識或結合於序列識別號143或序列識別號144、或序列識別號143或序列識別號144之序列中包含有1或數個、較佳為1~3個、更佳為1或2個胺基酸刪除、取代或添加的胺基酸序列之序列的抗體，亦包含於

其範圍。此抗體較佳為會將透過 CD147 的訊息傳導活性化。

【0081】又，於本發明之抗體，包含 rat\_CD147\_#110，較佳為辨識與人類化 #110H1L4 相同抗原決定位的抗體。此抗體較佳為會將透過 CD147 的訊息傳導活性化。人類化 #110H1L4 之抗原決定位解析之結果係示於實施例 17。

【0082】適合的抗體，係可藉由評價對所屬技術領域中具通常知識者周知之抗原的結合性來篩選。抗體與抗原 (CD147) 之解離常數，係可使用以表面電漿共振 (SPR) 作為檢測原理的 Biacore T200 (GE Healthcare Bioscience 公司) 來測定。例如，可藉由使對於作為配位體 (ligand) 而固相化的抗原設定為適當濃度的抗體與分析物進行反應，測量其結合及解離，而獲得結合速度定數  $k_{a1}$ 、解離速度定數  $k_{d1}$  及解離定數 (KD；  $KD = k_{d1}/k_{a1}$ )。

【0083】對 CD147 的結合性評價並未限定於 Biacore T200 之使用，亦能夠藉由以表面電漿共振 (SPR) 作為檢測原理的機器、以結合平衡除外法 (Kinetic Exclusion Assay) 作為檢測原理的 KinExA (Sapidyne Instruments 公司)、以生物薄層干涉法 (Bio-Layer Interferometry) 作為檢測原理的 BLItz 系統 (Pall 公司) 或 ELISA (酵素連結免疫吸附分析法 (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)) 法等。

【0084】就比較抗體之性質之際的其他指標之一例而言，可列舉抗體之安定性。差示掃描量熱法 (DSC) 係可快

速、或正確地測量可成爲蛋白質的相對構造安定性之優良指標的熱變性中點( $T_m$ )的方法。可藉由使用 DSC 來測量  $T_m$  值並比較其值，而比較熱安定性的不同。已知抗體之保存安定性係顯示與抗體之熱安定性有某程度的相關(Lori Burton, et. al., *Pharmaceutical Development and Technology* (2007)12, p.265-273)，可將熱安定性作爲指標而篩選出適合的抗體。就用以篩選抗體之其他指標而言，可列舉適當的宿主細胞中之產量高、及在水溶液中的凝集性低。例如由於產量最高的抗體並不一定會顯示最高熱安定性，故有必要基於以上所述的指標作綜合地判斷，來選擇最適於對人類投予的抗體。

【0085】又，亦已知使用適當連結子將抗體之重鏈及輕鏈的全長序列連結，而取得單鏈免疫球蛋白(single chain immunoglobulin)的方法(Lee, H-S, et. al., *Molecular Immunology* (1999)36, p.61-71; Shirmann, T. et. al., *mAbs*(2010), 2, (1)p.1-4)。此種單鏈免疫球蛋白，係能夠藉由二聚物化而保持與原本爲四聚物的抗體類似的結構及活性。又，本發明之抗體亦可爲具有單一之重鏈可變區域，而不具有輕鏈序列的抗體。此種抗體被稱爲單一功能域抗體(single domain antibody: sdAb)或奈米抗體(nanobody)，已報告實際上於駱駝或駱馬中可見，且抗原結合能力被保持(Muyldemans S. et. al., *Protein Eng.* (1994)7(9), 1129-35, Hamers-Casterman C. et. al., *Nature* (1993)363(6428)446-8)。上述之抗體，亦可解釋爲本發明中的抗體之抗原結合片段之一種。

【0086】又，能夠藉由調節與本發明之抗體結合的糖鏈修飾，而增強抗體依賴性細胞損害活性。就抗體之糖鏈修飾之調節技術而言，雖已知 WO99/54342、WO2000/61739、WO2002/31140 等，但並未限定於此等。

【0087】於一旦將抗體基因單離之後，導入至適當宿主而製作抗體的情形，係可使用適當的宿主與表現載體之組合。

【0088】就抗體基因之具體例而言，可列舉將編碼本說明書所記載的抗體之重鏈序列的基因、及編碼輕鏈序列的基因組合者。於將宿主細胞轉形之際，重鏈序列基因與輕鏈序列基因能夠被插入同一表現載體，亦能夠被插入至各別之表現載體。使用真核細胞作為宿主的情形，可使用動物細胞、植物細胞、真核微生物。就動物細胞而言，可列舉哺乳類細胞，例如，為猴之細胞的 COS 細胞 (Gluzman, Y. Cell (1981)23, p.175-182、ATCC CRL-1650)、小鼠纖維母細胞 NIH3T3(ATCC No.CRL-1658)或中國倉鼠卵巢細胞(CHO 細胞、ATCC CCL-61)之二氫葉酸還原酵素缺損株 (Urlaub, G. and Chasin, L.A. Proc. Natl.Acad. Sci. U.S.A. (1980)77, p.4126-4220)。又，使用原核細胞的情形，可列舉例如，大腸菌、枯草菌。於此等之細胞藉由轉形而導入作為目的抗體基因，且將經轉形的細胞於活體外培養，藉此而可獲得抗體。於以上之培養法中，有因抗體序列而產量不同的情形，能夠自具有同等結合活性的抗體之中以產量作為指標而選出作為醫藥之生產為容易者。

【0089】作為本發明所使用的抗體之同型(isotype)並無限制，可列舉例如 IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgM、IgA(IgA1、IgA2)、IgD 或 IgE 等，但較佳為 IgG 或 IgM，進一步較佳為 IgG。

【0090】人類 IgG1，係於 5 種存在的人類 IgG 亞群中，透過補體結合的 CDC 活性、抗體依賴的細胞損害活性等效應子機能非常強(Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351-1361, 1987)，且於在治療用抗體以於癌中高表現的分子為標的的情形，作為 IgG 型式(曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)等)被利用，其係藉由促進透過效應子機能的細胞損害所致的癌細胞之細胞死亡誘導顯示治療效果而。於將 HLA-DR 作為標的的人類 IgG1 抗體，已報告依賴於人類 IgG1 所具備的抗體之 CDC 活性，且投予後之食蟹猴死亡，而於將即使正常臟器亦表現的分子作為標的之抗體醫藥，係有效應子機能會引起嚴重副作用的疑慮(Tawara, T., J. Immunology, 2008, 2294-2298)。作為本發明之抗體之同型而使用 IgG1 的情形，IgG1 抗體可具有變異，能夠藉由將恆定區域之胺基酸殘基的一部分作取代，而調整效應子機能(參照 WO88/007089、WO94/28027、WO94/29351)。就使效應子機能減弱的 IgG1 之變異體而言，可列舉 IgG1 LALA(IgG1-L234A、L235A)、IgG1 LAGA(IgG1-L235A、G237A)等。

【0091】人類 IgG2，係 5 種存在的人類 IgG 亞群中，透過補體結合的 CDC 活性、抗體依賴的細胞損害活性等

效應子機能非常弱 (Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351-1361, 1987), 被利用作為在治療用抗體且將於正常臟器中表現的分子作為標的的情形, 用以迴避透過效應子機能的細胞損害所致的毒性的 IgG 型式之一 (地諾單抗 (denosumab)、維諾卡單抗 (evolocumab)、伯達單抗 (brodalumab))。

【0092】人類 IgG4 係 5 種存在的人類 IgG 亞群中, 透過補體結合的 CDC 活性、抗體依賴的細胞損害活性等效應子機能非常弱 (Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351-1361, 1987), 被利用作為在治療用抗體且將於正常臟器中表現的分子作為標的的情形, 用以迴避通過效應子機能的細胞損害所致的毒性的 IgG 型式之一 (OPDIVO®)。作為本發明之抗體之同型而使用 IgG4 的情形, 係藉由將恆定區域之胺基酸殘基之一部份取代, 而 IgG4 特有之分割被抑制, 能夠延長半衰期 (參照 Molecular Immunology, 30, 1105-108(1993))。

【0093】作為本發明之抗體之同型而使用 IgG4 的情形, IgG4 抗體可具有變異。就 IgG4 之變異體而言, 可列舉依 EU 索引 (Proc Natl Acad Sci US A.1969, 63(1)、78-85 ; Kabat et. al., Sequences of proteins of immunological interest, 1991 Fifth edition) 所示的 234 位之苯丙胺酸取代為丙胺酸 (F234A) 及 235 位之白胺酸取代為丙胺酸 (L235A) (Parekh et al., mAbs, 310-318, 2012)。將此種抗體之變異稱為 FALA 變異。IgG4PFALA 係藉由與存在於 CH2 功能域的 FcγRs (例

如，Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII 或 Fc $\gamma$ RIII 等)的相互作用上 2 個必要的胺基酸殘基取代為丙胺酸，進一步使效應子機能減弱。

【0094】又，IgG4 由於抗體重鏈間的 SS 鍵的形成不安定，爲了提高安定性，導入促進抗體重鏈間之 SS 鍵形成的變異。作爲此種變異，而可列舉依 EU 索引所示的 228 位之絲胺酸取代為脯胺酸(S228P)(ANGAL et. al., *Molecular Immunology*, 105-108, 1993)。將此抗體之變異稱爲 Pro 變異。於本發明之抗體之恆定區域，可同時導入上述之 FALA 變異及 Pro 變異(Vafa et. al., *Methods*, 65, 114-126, 2014)。將具有 FALA 變異的 IgG4 重鏈稱爲「IgG4FALA」型重鏈，將具有 Pro 變異的 IgG4 重鏈稱爲「IgG4P」型重鏈，將具有 FALA 變異及 Pro 變異兩者的變異的 IgG4 重鏈稱爲「IgG4PFALA」型重鏈。

【0095】抗體重鏈恆定區域係包含 CH1、鉸鏈、CH2 及 CH3 區域，CH1 係定義爲 EU 索引 118 至 215，鉸鏈係定義爲 EU 索引 216 至 230，CH2 係定義爲 EU 索引 231 至 340，CH3 係定義爲 EU 索引 341 至 446。依 EU 索引所示的自 228 位之絲胺酸取代的脯胺酸、自 234 位之苯丙胺酸取代的丙胺酸及自 235 位之白胺酸取代的丙胺酸，係各自相當於於表示人類嵌合 rat\_CD147\_#84 重鏈 IgG4PFALA 之胺基酸序列的序列識別號 100 中第 248 號之脯胺酸、第 254 號之丙胺酸及第 255 號之丙胺酸；於表示人類嵌合 rat\_CD147\_#101 重鏈 IgG4PFALA 之胺基酸序列的序列識別號 108 中第 245 號之脯胺酸、第 251 號之丙胺酸及第 252 號之丙胺酸；於表示人類嵌合

rat\_CD147\_#110 重鏈 IgG4PFALA 之胺基酸序列的序列識別號 108 中第 244 號之脯胺酸、第 250 號之丙胺酸及第 251 號之丙胺酸。

【0096】就本發明之抗體之較佳的同型而言，可列舉 IgG1、IgG2、IgG4、IgG4P 或、IgG4PFALA，特佳可列舉 IgG2、IgG4P 或、IgG4PFALA，進一步較佳可列舉 IgG2 或 IgG4P。

【0097】又本發明之抗體可為具有抗體之抗原結合部位的抗體之抗原結合片段或其修飾物。將抗體以木瓜蛋白酶、胃蛋白酶等之蛋白質分解酵素處理，或將抗體基因藉由基因工程手法而改變，且使於適當培養細胞表現，藉此而可獲得該抗體之片段。於此種抗體片段中，可將保持抗體全長分子所具有的機能之全部或一部分的片段稱為抗體之抗原結合片段。就抗體之機能而言，可列舉與抗原有關連的訊息傳達之活性化。

【0098】CD147 因亦於以紅血球為首的血液細胞或生存必須的正常臟器中表現 (Spring, et al., Eur. J. Immunol., 1997, 891-897)，而利用附隨抗體的效應子機能的抗腫瘤效果被認為副作用的風險高。已有報告實際上紅血球對於抗體結合產生的效應子機能 (ADCC、CDC、ADCP) 有感受性 (Flegel, W., Transfusion, 2015, S47-S58)，已知抗紅血球的抗體於體內增加而成為自體免疫性溶血性貧血 (Gibson, J., Aust. N. Z. J. Med., 1988. 625-637)。本發明之抗體係以亦於正常細胞表現的 CD147 為標的之治療用抗體，特徵為會成為嚴重副作用之原因

的 ADCC 活性、ADCP 活性或 CDC 活性之任一者或全部皆為低的或幾乎未檢測出。

【0099】本發明者等首次發現，無論抗體之效應子機能為何，藉由將 CD147 之細胞訊息傳達活性化，而顯示抗腫瘤活性的人類 CD147 抗體。本發明中的抗體所保持的機能為對 CD147 的結合活性及/或將 CD147 活性化的機能。本發明之抗體係較佳為將透過 CD147 的下游之相關訊息分子活性化，例如，將 FAK、MEK、Erk、JAK/STAT、AKT 或 MAP 激酶(MAPK)或此等之更下游的相關訊息分子活性化。本發明之抗體更佳為將 MAPK 或 MAPK 之下游之分子活性化。作為 MAPK，較佳可列舉 p38MAPK。就 MAPK 之更下游之訊息分子而言，可列舉例如，HSP27、cxcl8 或 SMAD(例如，SMAD2、SMAD3 或 SMAD4，較佳為 SMAD4)。就「CD147 之活性化」而言，可列舉例如，p38MAPK 之 mRNA 表現量之增加、p38MAPK 之蛋白質表現量之增加、p38MAPK 之磷酸化、HSP27 之磷酸化(例如，HSP27 之 Ser82 之磷酸化或 HSP27 之 Ser15 之磷酸化)、cxcl8 mRNA 表現量之增加、cxcl8 蛋白質表現量之增加或透過 SMAD 訊息活性化的 rhoB mRNA 表現量之增加或 rhoB 蛋白質表現量之增加。作為「CD147 之活性化」，較佳為 p38MAPK 之蛋白質表現量之增加、p38MAPK 之磷酸化、HSP27 之磷酸化(例如，HSP27 之 Ser82 之磷酸化或 HSP27 之 Ser15 之磷酸化)、cxcl8 mRNA 表現量之增加或藉由 SMAD 訊息活性化的 rhoB mRNA 表現量之增加。

【0100】已知 SMAD2 或 SMAD3 係 TGF $\beta$  與 TGF $\beta$  受體 (TGFBR1/2) 結合之際，藉由 TGF $\beta$  受體而被磷酸化，與 SMAD4 形成雜三聚體，移行至核內，與染色體上之具有 SMAD DNA 結合序列 (Smad binding element: SBE) 的轉錄調節區域結合，正向或負向控制下游基因之 mRNA 表現 (宮園，日老醫誌，1999, 162-166)。因此，於 SMAD4 之活性化，認為 SMAD2 或 SMAD3 之存在係有必要。SMAD2、SMAD3 及 SMAD4 係負向控制 TGF $\beta$  依賴性 KLF5 之表現量 (David et al., Cell, 2016, 164(5), 1015-1030)。於 SMAD4 缺失的胰臟癌細胞中，經 KLF5 基因之 SMAD2、SMAD3 及 SMAD4 抑制訊號被解除，而有 KLF5 蛋白質表現。已知 SMAD4 缺失，KLF5 表現時，TGF $\beta$  依賴性的細胞死亡的訊息 (SOX4 依賴的) 被抑制 (上述 David et al. Cell)。

【0101】本發明者等發現，本發明之人類 CD147 抗體將 p38MAPK 磷酸化 (圖 21)、將 HSP27 磷酸化 (圖 20)、使 cxcl8 之表現增加 (圖 22(b) 及圖 23(b))。因此，藉由確認於本發明之抗體投予前後，此等分子中之至少一者之基因表現或蛋白質表現、或磷酸化的狀態有變化，可確認本發明之抗體是否涉及 CD147 之活性化。

【0102】又，本發明者等發現，本發明之人類 CD147 抗體對有 SMAD4 之蛋白質表現的胰臟癌模型顯示藥效 (圖 25)；本發明之人類 CD147 抗體係於 SMAD4 有基因變異，於未表現 SMAD4 的 BxPC-3 等之胰臟癌模型，抗腫瘤效果為部分的 (~30% 左右) (圖 24)；以及，於投予本

發明之人類 CD147 抗體後之腫瘤，SMAD2、SMAD3 及 SMAD4 之下游的分子(rhoB、圖 22(c)及圖 23(c))被誘導。因此，藉由本發明之抗體投予前後，rhoB 之基因表現或蛋白質表現是否有變化，可確認本發明之抗體是否透過 CD147 之活性化。又，使用所屬技術領域中具通常知識者周知之方法測定患者樣品中的 SMAD4 之基因體序列、基因表現或蛋白質表現，選擇表現 SMAD4 的患者作為投予本發明之抗體的對象患者，可投予本發明之抗體。

【0103】又，於 BxPC-3 等之 SMAD4 陰性之模型，已知 KLF5 的表現高(David et al., Cell, 2016, 164(5), 1015-1030)。本發明之人類 CD147 抗體，於表現 KLF5 的 MIA PaCa-2 之模型，感受性為 91%至低至 20%(實施例 26)。由此，本發明者等認為，藉由有 KLF5 表現，由 CD147 抗體所誘導的 SMAD2、SMAD3 及 SMAD4 依賴的細胞死亡訊息被抑制。肝癌、ALL、淋巴瘤、消化道間質腫瘤(GIST)、皮膚癌、肉瘤、AML 或腎臟癌係 KLF5 之表現量低，預計本發明之人類 CD147 抗體為有效的患者為多的。又，可使用所屬技術領域中具通常知識者周知之方法測定患者樣品中的 KLF5 之基因表現或蛋白質表現，選擇 KLF5 之表現降低或缺失的患者作為投予本發明之抗體的對象患者，投予本發明之抗體。此情形之 KLF5 表現的降低程度係可藉由所屬技術領域中具通常知識者周知之方法及適當臨床試驗之實施而決定，例如，比較有獲得效果的患者及未獲得效果的患者中的 KLF5 之表現量，而設定適當的閾值。

【0104】例如，就抗體之片段而言，可列舉 Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、或將重鏈及輕鏈之 Fv 以適當連結子連結的單鏈 Fv(scFv)、雙價抗體(diabodies)、線狀抗體、及由抗體片段所形成的多特異性抗體等。又，於還原條件下處理 F(ab')<sub>2</sub> 的抗體之可變區域之一價片段的 Fab'亦包含於抗體之片段。

【0105】再者，本發明之抗體可為對至少 2 種類之不同抗原具有特異性的多特異性抗體。通常此種分子為與 2 種類之抗原結合者(即，雙特異性抗體(bispecific antibody))，本發明中的「多特異性抗體」包含對於其以上(例如，3 種類)之抗原具有特異性的抗體。

【0106】本發明之多特異性抗體亦可為由全部長度所構成的抗體或此種抗體的片段(例如，F(ab')<sub>2</sub> 雙特異性抗體)。雙特異性抗體亦可使 2 種類之抗體之重鏈與輕鏈(HL 對)結合而製作，亦可藉由使產生不同單株抗體的融合瘤融合，製作雙特異性抗體產生融合細胞而製作(Millstein et al., Nature(1983)305, p.537-539)。

【0107】本發明之抗體亦可為單鏈抗體(亦記載為 scFv)。單鏈抗體可藉由以多肽之連接子來連接抗體之重鏈可變區域與輕鏈可變區域而獲得(Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 113(Rosenberg 及 Moore 編；Springer Verlag, New York, p.269-315(1994)；Nature Biotechnology (2005), 23, p.1126-1136)。又，亦可將以多肽連接子使 2 個 scFv 結合所製作之 BiscFv 片段作為雙特異性抗體使用。

【0108】製作單鏈抗體之方法為本技術領域周知(例如，參照美國專利第 4,946,778 號、美國專利第 5,260,203 號、美國專利第 5,091,513 號、美國專利第 5,455,030 號等)。於此 scFv，重鏈可變區域與輕鏈可變區域係透過不形成共軛的连接子而連接，較佳為透過多肽连接子而連接(Huston, J. S. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1988), 85, p.5879-5883)。scFv 中的重鏈可變區域及輕鏈可變區域可來自同個抗體，亦可來自不同個抗體。作為連接可變區之多肽连接子，可使用例如由 12~19 個殘基所構成之任意的單鏈肽。

【0109】編碼 scFv 的 DNA 可藉由以下方式而得：於編碼前述抗體之重鏈或重鏈可變區域的 DNA、及編碼輕鏈或輕鏈可變區域的 DNA 中，將編碼彼等之序列中的全部或所望之胺基酸序列的 DNA 部分作為模板，使用規定該兩端的引子對而藉由 PCR 法增幅，接著，進一步將編碼多肽连接子部分的 DNA、及以其兩端分別與重鏈、輕鏈連結的方式規定的引子對組合，增幅而獲得。

【0110】又，一旦製作編碼 scFv 之 DNA，則可依據通常方法獲得含有彼等之表現載體、及由該表現載體轉形的宿主，又，藉由使用該宿主，可按照通常方法獲得 scFv。此等之抗體片段，係可與前述同樣地進行而取得基因，並使其表現，藉由宿主而使其產生。

【0111】本發明之抗體可為進行多量化而提高對抗原之親和性者。作為多量化之抗體，可為 1 種類之抗體，亦可為辨識相同抗原的複數抗原決定位的複數之抗體。

作為將抗體進行多量化的方法，可列舉 IgG CH3 域與 2 個 scFv 之結合、與鏈黴親和素(streptavidin)之結合、螺旋-轉折-螺旋模體(helix-turn-helix motif)的導入等。

【0112】本發明之抗體可為胺基酸序列不同之複數種類的抗 CD147 抗體之混合物，即多株抗體。就多株抗體之一例而言，可列舉 CDR 不同的複數種類之抗體之混合物。作為該種多株抗體，可將產生不同抗體的細胞的混合物進行培養，而使用自該培養物純化的抗體(參照 WO2004/061104)。

【0113】本發明之抗體可為與上述之抗體之重鏈及/或輕鏈比較而具有 80%至 99%同一性(或相同性)的抗體。藉由組合顯示與上述之重鏈胺基酸序列及輕鏈胺基酸序列高相同性的序列，可選擇具有與上述之各抗體相等之抗原結合能、CD147 之活性化，較佳為 MAPK 之活性化、MAPK 之下游訊息分子之活性的抗體。此種相同性，一般而言為 80%以上之相同性，較佳為 90%以上之相同性，更佳為 95%以上之相同性，最佳為 99%以上之相同性。又，亦藉由組合於重鏈及/或輕鏈之胺基酸序列有 1 至數個之胺基酸殘基被取代、刪除及/或添加的胺基酸序列，可選擇具有與上述之各抗體同等之各種作用的抗體。經取代、刪除及/或添加的胺基酸殘基數，一般而言，10 個胺基酸殘基以下，較佳為 5 至 6 個胺基酸殘基以下，更佳為 2 至 3 個胺基酸殘基以下，最佳為 1 個胺基酸殘基。

【0114】又，已知哺乳類培養細胞所生產的抗體之重鏈之羧基末端之離胺酸殘基有缺失(Tsubaki et.al., *Int. J. Biol. Macromol*, 139-147, 2013)。然而，此等之重鏈序列之缺失及修飾，對於抗體之抗原結合能及效應子機能(補體之活性化或抗體依賴性細胞障害作用等)未帶來影響。因此，本發明亦包含接受該修飾的抗體、重鏈羧基末端有 1 或 2 個胺基酸缺失的缺失體、及經醯胺化的該缺失體(例如，羧基末端部位之脯胺酸殘基經醯胺化的重鏈)等。惟，只要保有抗原結合能及將 CD147 之下游相關訊息分子活性化的機能，與本發明有關的抗體之重鏈之羧基末端的缺失體並未被限定於上述之種類。構成與本發明有關的抗體的雙股重鏈可為選自包含完全長度及上述之缺失體的群組的重鏈之任一種，亦可為組合任二種者。各缺失體之量比雖可受到產生與本發明有關的抗體的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但就與本發明有關的抗體之主成分而言，可列舉雙股之重鏈之雙方，羧基末端之 1 個胺基酸殘基有缺失的情形。

【0115】二種類之胺基酸序列間之相同性，可藉由使用 Blast algorithm 2.2.2 版(Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman (1997), 「Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs」, *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402)之預設參數(default parameter)而決定。Blast algorithm 亦可藉由在網際網路之

www.ncbi.nlm.nih.gov/blast 存取而使用。又，依上述之 Blast algorithm，計算同一性 (Identity(或 Identities))及正向 (Positivity(或 Positivities))之 2 種類的百分比的值。前者係於應求得相同性的二種類之胺基酸序列之間，胺基酸殘基為一致的情形的值，後者為亦考慮化學構造之類似的胺基酸殘基的數值。於本說明書，將具有胺基酸殘基為一致的情形之 Identity(同一性)之值設為相同性之值。

【0116】作為抗體之修飾物，亦可使用與聚乙二醇 (PEG)等之各種分子結合的抗體。

【0117】本發明之抗體，進一步亦可為此等抗體與其他藥劑形成結合物者 (Immunoconjugate)。作為此種抗體的例，可列舉該抗體與放射性物質或具有藥理作用的化合物結合的物 (Nature Biotechnology (2005)23, p.1137-1146)。

【0118】獲得的抗體可純化至成均一。抗體之分離、純化只要使用於通常之蛋白質使用的分離、純化方法即可。例如，若適宜選擇、組管柱層析、過濾器過濾、超過濾、鹽析、透析、製備用聚丙烯醯胺凝膠電泳、等電點電泳等，可將抗體分離、純化 (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshak et al. eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996); Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory(1988))，但並不限定於此等。

【0119】就層析而言，可列舉親和力層析、離子交換層析、疏水性層析、凝膠過濾層析、逆相層析、吸附層析等。

【0120】此等層析可使用 HPLC、FPLC 等之液體層析而進行。

【0121】就親和力層析所使用的管柱而言，可列舉蛋白質 A(Protein A)管柱、蛋白質 G(Protein G)管柱。

【0122】例如，作為使用蛋白質 A 管柱之管柱，可列舉 Hyper D，POROS，Sepharose F.F.(GE HEALTHCARE) 等。

【0123】又使用將抗原固定化的載體，利用對抗原的結合性，亦可純化抗體。

【0124】

(含有抗 CD147 抗體的醫藥)

自上述之「抗 CD147 抗體之製造」之項目中記載的方法所獲得的抗 CD147 抗體之中，可獲得本發明之抗 CD147 抗體。如此而獲得的抗體可使用作為腫瘤及/或癌症治療及/或預防劑。

【0125】本發明之抗 CD147 抗體具有優異的抗腫瘤活性，有用於作為腫瘤或癌症治療藥。本發明之抗 CD147 抗體即使對吉西他濱耐性癌細胞或索拉非尼低感受性癌細胞，亦顯示優異的抗腫瘤效果。本發明之抗 CD147 抗體係於慢性骨髓性白血病細胞，顯示較伊馬替尼更顯著的藥效。

【0126】就可藉由本發明之抗 CD147 抗體或含有該抗體的醫藥來治療的腫瘤而言，只要為表現 CD147 的腫瘤，則未特別限定，但較佳可列舉胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、甲狀腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉瘤、前列腺癌、膀胱癌、腦腫瘤、消化道間質腫瘤(GIST)、白血病(例如，急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、或慢性淋巴性白血病(CLL)或急性淋巴性白血病(ALL)、淋巴瘤或惡性淋巴瘤(例如，B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL))，更佳可列舉胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0127】又，就可藉由本發明之抗體或含有該抗體的醫藥來治療的腫瘤而言，可列舉表現 SMAD 陽性之 CD147 的腫瘤，就表現 SMAD 陽性之 CD147 的腫瘤而言，可列舉例如，表現 SMAD 陽性之 CD147 的肝癌或胰臟癌。本發明之抗 CD147 抗體或含有該抗體的醫藥係較佳為被投予至已確認有 CD147 及/或 SMAD 表現的患者。就 SMAD 而言，較佳可列舉 SMAD2、SMAD3 及/或 SMAD4，更佳可列舉 SMAD4。較佳為根據 SMAD4 之表現的確認，確認 SMAD2 或 SMAD3 中之至少一者表現。

【0128】或者，就可藉由本發明之抗體或含有該抗體的醫藥來治療的腫瘤而言，可列舉 KLF5 之表現降低或缺失的腫瘤，就 KLF5 之表現降低或缺失的腫瘤而言，可列舉肝癌、ALL、淋巴瘤、消化道間質腫瘤(GIST)、皮膚癌、肉瘤、AML 或腎臟癌。本發明之抗 CD147 抗體或含有該抗體的醫藥較佳被投予至確認有 KLF5 之表現降低或缺失的患者。

【0129】本發明之抗 CD147 抗體，依治療之目的，亦可投予 2、3 或其以上之其他治療劑，可藉由將彼等之其他治療劑封入相同製劑之中而同時投予。其他之治療劑與抗 CD147 抗體可藉由封入相同製劑之中而同時投予。又，亦可將抗 CD147 抗體與其他之治療劑封入各別製劑而同時投予。再者，亦可使其他藥劑與抗 CD147 抗體前後而各別投予。即，可於投予其他治療劑後，投予作為有效成分而含有抗 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段的治療劑，或者亦可於投予作為有效成分而含有抗 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段的治療劑後，投予其他治療劑。

【0130】本發明亦提供含有治療及/或預防上有效量之抗 CD147 抗體及藥學上可容許的稀釋劑、載體、助溶劑、乳化劑、保存劑及/或輔助劑的醫藥組成物。

【0131】本發明亦提供含有治療及/或預防上有效量之抗 CD147 抗體及治療及/或預防上有效量之至少一種之抗腫瘤治療劑與藥學上可容許的稀釋劑、載體、助溶劑、乳化劑、保存劑及/或輔助劑的醫藥組成物。

【0132】就於本發明之醫藥組成物可容許的製劑所使用的物質而言，較佳為對於投予量或投予濃度，對被投予醫藥組成物者為非毒性者。

【0133】本發明之醫藥組成物可含有用以改變或保持pH、滲透壓、黏度、透明度、顏色、等張性、無菌性、安定性、溶解率、緩釋率、吸收率、浸透率的製劑用之物質。作為製劑用之物質，可列舉以下，但並未限制於此等：甘胺酸、丙胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、精胺酸或離胺酸等之胺基酸類、抗菌劑、抗壞血酸、硫酸鈉或亞硫酸氫鈉等之抗氧化劑、磷酸、檸檬酸、硼酸緩衝液、碳酸氫鈉、Tris-鹽酸(Tris-Hcl)溶液等之緩衝劑、甘露醇或甘胺酸等之填充劑、乙二胺四乙酸(EDTA)等之螯合劑、咖啡因、聚乙烯吡咯啶、 $\beta$ -環糊精或羥基丙基- $\beta$ -環糊精等之錯化劑、葡萄糖、甘露糖或糊精等之增量劑、單糖類、二糖類等之其他碳水化合物、著色劑、香味劑、稀釋劑、乳化劑或聚乙烯吡咯啶等之親水聚合物、低分子量多肽、鹽形成對離子、氯化苳烷銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫等之防腐劑、甘油、丙二醇或聚乙二醇等之溶媒、甘露醇或山梨糖醇等之糖醇、懸浮劑、山梨糖醇酞酯、聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 等之聚山梨醇酯、曲拉通(triton)、三羥基氨基甲烷(tromethamine)、卵磷脂或膽固醇等之界面活性劑、蔗糖或山梨糖醇等之安定化增強劑、氯化鈉、氯化鉀、甘露醇、山梨糖醇等之彈性增強

劑、輸送劑、賦形劑、及/或藥學上之輔助劑。此等之製劑用之物質的添加量，相對於抗 CD147 抗體之重量，為 0.01~100 倍，特別是添加 0.1~10 倍者較佳。製劑中之適合的醫藥組成物之組成，可依所屬技術領域中具通常知識者，因應適用疾病、適用投予路徑等而適宜決定。

【0134】醫藥組成物中之賦形劑或載體可為液體亦可為固體。適當賦形劑或載體可為注射用之水或生理食鹽水、人工腦脊髓液或非經口投予上通常使用的其他物質。於載體亦可使用中性之生理食鹽水或含有血清白蛋白的生理食鹽水。於醫藥組成物，可含有 pH7.0-8.5 之 Tris 緩衝液、pH4.0-5.5 之乙酸緩衝液、pH3.0-6.2 之檸檬酸緩衝液。又，於此等之緩衝液中亦可含有山梨糖醇或其他之化合物。本發明之醫藥組成物可列舉含抗 CD147 抗體的醫藥組成物，以及含抗 CD147 抗體及至少一種之抗腫瘤治療劑的醫藥組成物，本發明之醫藥組成物，係作為具有所選擇的組成及必要純度的藥劑，而準備作為冷凍乾燥品或液體。含抗 CD147 抗體的醫藥組成物以及含抗 CD147 抗體及至少一種之抗癌劑治療劑的醫藥組成物亦可被成型為使用了如蔗糖的適當賦形劑之冷凍乾燥品。

【0135】本發明之醫藥組成物可調製成非經口投予用，亦可調製成經口的消化道吸收用。製劑之組成及濃度可依投予方法而決定。將本發明之抗體對人類投予之際，只要將約 0.1~100mg/kg 於 1~180 日間 1 次或複數次投予即可。然而，投予量、投予次數，一般而言，由於

應考慮患者之性別、體重、年齡、症狀、嚴重度、副作用等而決定，不限於上述之用量、用法。

【0136】就本發明之醫藥組成物之形態而言，可列舉包含點滴的注射劑、栓劑、經鼻劑、舌下劑、經皮吸收劑等。投予路徑為經口路徑或非經口路徑，非經口路徑可列舉例如，靜脈內、動脈內、肌肉內、直腸內、經黏膜內、皮內等之路徑。

【0137】本發明之抗體或該抗體之抗原結合片段、含有此等之藥物複合體、含有此等之雙特異性抗體或含有此等之醫藥組成物，係可與用以選出被投予此等的患者之生物標記組合來提供。此等之抗體或醫藥組成物，係可與檢測生物標記的手段組合而作為套組提供，而抗體或醫藥組成物之提供及生物標記之提供亦可分別進行。藉由使用生物標記，而本發明之抗體或醫藥組成物可被投予至可期待本發明之抗體之效果為更高的患者群。

【0138】本發明係關於：一種預測對於癌症治療的反應性的方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，測定該生物學的試料中所含的 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現，將檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，判定為對於利用本發明之抗體或該抗體之機能性片段或本發明之醫藥組成物之癌症治療有反應性；一種篩選癌症治療對象的方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中的 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現，將檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，篩選

來作為利用本發明之抗體或該抗體之機能性片段或本發明之醫藥組成物的癌症治療之對象者；一種癌症治療方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中所含的 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現，對檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，投予本發明之抗體或該抗體之機能性片段或本發明之醫藥組成物；或者，一種套組，其係用以判定對於利用本發明之抗體或該抗體之機能性片段或本發明之醫藥組成物之癌症治療的反應性之套組，其至少包含檢測源自癌患者的生物學的試料中之 SMAD4 的表現或 KLF5 的表現的手段。

【0139】於本說明書，「生物學的試料」係指自個體單離的組織、液體、細胞、及彼等之混合物，可列舉例如腫瘤生檢、髓液、胸腔內液、腹腔內液、淋巴液、皮膚切片、血液、尿、糞便、痰、呼吸器官、腸道、尿生殖器道、唾液、乳、消化器官、及自此等採取的細胞，但未限定於此等。「生物學的試料」較佳可例示包含癌細胞的試料，更佳可例示自切除或生檢獲得的組織或細胞、或源自胸腔內液或腹腔內液的細胞。進一步較佳的生物學的試料係包含癌細胞或癌組織的試料。

【0140】「SMAD4 之表現」的檢出或測定係可使用所屬技術領域中具通常知識者周知之方法，實施 SMAD4 之基因體定序、基因表現或蛋白質表現，可列舉例如，RNA 定序、微陣列、基因體定序、免疫分析。

【0141】「KLF5 之表現」的檢出或測定係可使用所屬技術領域中具通常知識者周知之方法，檢測 KLF5 之基因體序列、基因表現或蛋白質表現，可列舉例如，IHC、RNA 定序、微陣列、基因體定序、免疫分析。「KLF5 之表現降低」係指，與對照(例如，健康者或同一患者之非癌組織的表現程度)之比較，較其之表現程度為低的。或者，可判定為對於利用本發明之抗體或醫藥組成物之癌症治療有反應性的 KLF5 表現之降低程度，係可由所屬技術領域中具通常知識者周知之方法及適當臨床試驗的實施而決定，例如，比較有獲得效果的患者及無獲得效果的患者中的 KLF5 之表現量，設定適當閾值。因此，「KLF5 之表現降低」係指例如，較如此設定的閾值更低下。

【0142】

[實施例]

以下藉由實施例而具體地說明本發明，但本發明並不限定於此等。又，此等亦未於任何意義被限定解釋。又，於下述實施例，有關基因操作之各操作只要未被特別明示，則依據「分子選殖(Molecular Cloning)」(Sambrook, J., Fritsch, E.F.及 Maniatis, T.著，由 Cold Spring Harbor Laboratory Press 於 1989 年發刊)記載之方法及其他之所屬技術領域中具通常知識者所使用的實驗書記載之方法而進行，或於使用市售之試藥或套組的情形，按照市售品之說明書而進行。又，於本說明書，未特別記載之試藥、溶媒及起始材料係可自市售之供給源

容易地取得。於本實施例，人類胰臟株 MIA PaCa-2 係使用 ATCC，Cat.CRL-1420，人類胰臟癌細胞株 PANC-1 係使用 ATCC，Cat.CRL-1469。

#### 【 0143】

(實施例 1)利用細胞免疫之小鼠・大鼠抗體之製作  
1)-1 CD147 表現載體之製作

使用 Gateway LR Clonase 使市售之人類 CD147 基因 (BSG variant2/CD147v2)之選殖株 IOH3378(Invitrogen 公司)與哺乳類細胞用表現載體 pcDNA-DEST40(Invitrogen 公司)反應，製作人類 CD147v2 表現載體 (pcDNA-DEST40-CD147v2)。

購入市售之人類 CD147 基因 (BSG variant1/CD147v1)之哺乳類細胞用表現載體 pCMV6-XL5-hBSGv1(Origene 公司，Cat.SC303059)，作為人類 CD147v1 表現載體。

作為食蟹猴 CD147 表現載體，購入 pCMV3-cynoBSG(Sino Biological Inc.，Cat.CG90636-UT)。

作為小鼠 CD147v2 表現載體，購入 pCMV3-mBSGv2(Sino Biological Inc.，Cat.MG50332-UT)。

#### 【 0144】

1)-2 小鼠融合瘤之製作

使用 4~6 週齡之 BALB/cAnNCr1Cr1j 小鼠(日本 Charles River 公司)。於第 0 日、第 7 日、第 15 日及第 24 日，以 Versene(Thermo Fisher Scientific 公司)剝離的  $5 \times 10^6$  個之 LNCaP 細胞(ATCC，CRL-1740)懸浮於 PBS 並投予至背部皮下。第 31 日將相同細胞  $5 \times 10^6$  個靜脈投

予，於同日採取脾臟並使用於融合瘤製作。將脾臟細胞及小鼠骨髓瘤 P3X63Ag8U.1 細胞(ATCC, CRL-1597)，使用 PEG4000(IBL 公司)而細胞融合，製作融合瘤。融合瘤之單離、培養，係使用 ClonaCell-HY MediumD(STEMCELL TECHNOLOGIES 公司)、ClonaCell-HY MediumE(STEMCELL TECHNOLOGIES 公司)。

#### 【 0145】

##### 1)-3 大鼠融合瘤之製作

使用 7 週齡之 WKY/Izm(日本 SLC 股份有限公司)。將  $1 \times 10^7$  個人類胰臟癌細胞株 PANC-1 於臀部進行免疫並於 13 日後採取腸骨淋巴節細胞，用於融合瘤製作。使用 LF301 細胞融合裝置(BEX CO., LTD.)，將大鼠脾臟細胞及小鼠骨髓瘤 SP2/0-Ag14 細胞(ATCC, CRL-1581)作細胞融合，而製作融合瘤。融合瘤之單離、培養，係使用 ClonaCell-HY MediumD(STEMCELL TECHNOLOGIES 公司)、ClonaCell-HY MediumE(STEMCELL TECHNOLOGIES 公司)。

#### 【 0146】

##### 1)-4 利用 ELISA 之抗原鑑定

使用人類 CD147Fc 融合蛋白質(Sino Biological 公司, Cat.10186-H02H)及小鼠 CD147Fc 融合蛋白質(Sino Biological 公司, Cat.50332-M03H)。人類 CD147Fc 融合蛋白質及小鼠 CD147Fc 融合蛋白質係添加 PBS 緩衝液，於冰上溶解，調製成  $1 \mu\text{g/ml}$ 。將相同蛋白質溶解液添加

100 $\mu$ l 於 96 井盤(NUNC 公司, Cat.442404), 於 4 $^{\circ}$ C 保存一晚, 并以 CD147Fc 融合蛋白質塗覆。去除蛋白質溶解液, 以含 1%BSA(Research Organics 公司, Cat.1334A) 的 PBS 緩衝液, 將井於 4 $^{\circ}$ C 封阻 2 小時。以含 0.05%Tween20(ATTO 公司, Cat.WSE-7235)的 PBS 緩衝液將井洗淨 3 次後, 將實施例 1)-2、1)-3 所調製的融合瘤培養上清液以 PBS 緩衝液稀釋 20 倍, 添加於各井, 並於室溫加熱 1 小時。以含 0.05%Tween20(ATTO 公司, Cat.WSE-7235)的 PBS 緩衝液將井洗淨 3 次後, 添加 100 $\mu$ l 以含 1%BSA 的 PBS 緩衝液稀釋 50000 倍的 anti-rat-Fab2-igG-HRP(Jackson ImmunoResearch 公司, Cat.112-036-072) 30 分鐘, 於室溫振盪。以含 0.05%Tween20(ATTO 公司, Cat.WSE-7235)的 PBS 緩衝液將井洗淨 5 次後, 添加 100 $\mu$ l 之 HRP 酵素顯色試藥(eBioscience 公司, Super AquaBlue ELISA substrate, Cat.00-4203), 以 10~20 分鐘於室溫升溫, 以平盤讀取器(Envision、PerkinElmer 公司)測定 405nm 之吸光度。針對 2~3 井之吸光度之測定值, 算出平均值, 於無 1 次抗體的對照井中觀察到測定值之 2 倍以上之吸光度的抗體, 判定為有結合性(+), 低於 2 倍者判定為無結合性(-), 並整理於表 1。於 LN22R8、2P1A6、2P3A9、2P3G8、2P8C12、2P10F2、2P2D7、2P2D10、2P1B7 之培養上清液, 確認人類 CD147Fc 融合蛋白質塗覆井特異的顯色。於 LN24R7、2P5F5、2P6A2、2P3G8, 確認編碼人類及小鼠 CD147Fc 融合蛋白質塗覆井有特異的顯色。

【 0147】 表 1

	BSA	hCD147	mCD147
LN22R8	-	+	-
LN24R7	-	+	+
2P1A6	-	+	-
2P3A7	-	-	-
2P3A9	-	+	-
2P3E12	-	-	-
2P3G5	-	-	-
2P5E2	-	-	-
2P5F5	-	+	+
2P6A2	-	+	+
2P6C9	-	-	-
2P6H2	-	-	-
2P7B8	+	+	-
2P7D6	-	-	-
2P8B12	-	-	-
2P8C12	-	+	-
2P9A12	+	+	+
2P9B10	-	-	-
2P10E6	-	-	-
2P10F2	-	+	-
2P10H2	+	+	+
2P2D7	-	+	-
2P2D10	-	+	-
2P2E6	-	-	-
2P2H8	-	-	-
2P1B7	-	+	-
2P3A9	-	-	-
2P3G8	-	+	+

## 【 0148】

## 1)-5 單株抗體之調製及抗體同型之決定

以於實施例 1)-4 確認有抗人類 CD147 抗體產生的融合瘤，於可安定培養者，使用市售之 Isotyping 套組，決定培養上清液所含的抗體之同型並示於表 2。使用 CL-1000 燒瓶(日本 Becton·Dickinson 股份有限公司)，培養此等之融合瘤，調製含有單株抗體的融合瘤培養上清液。

【 0149】 表 2

由細胞免疫取得的 CD147 抗體

抗體	同型
LN22R8	小鼠 IgG3
2P1A6	大鼠 IgG2a/κ
2P1B7	大鼠 IgG2a/κ
2P2D6	大鼠 IgG2a/κ
2P3G8	大鼠 IgG2b/κ
2P2D7	大鼠 IgG2a/κ
2P2D10	大鼠 IgG2b/κ
2P8C12	大鼠 IgG2a/κ
2P10F2	大鼠 IgG2b/κ

【 0150】

## 1)-6 單株抗體之純化

自實施例 1)-5 製作的培養上清液純化抗體。對於抗人類 CD147 小鼠單株抗體，以 rProtein A 親和性層析 (4~6°C 下) 1 階段步驟純化。rProtein A 親和性層析純化後之緩衝液取代步驟係於 4~6°C 下實施。首先將培養上清液施加於經 PBS 平衡化的 MabSelectSuRe(GE Healthcare Bioscience 公司製)所填充的管柱中。培養液全部置入管柱後，以管柱容量 2 倍以上之 PBS 將管柱洗淨。其次，以 2M 精胺酸鹽酸鹽溶液 (pH4.0) 溶出，收集含有抗體的級份。將該級份藉由透析 (Thermo Scientific 公司，Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette) 進行對 HBSor(25mM Histidine/5% Sorbitol/pH6.0) 的溶液取代。以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級分子量 UF10K，

Sartorius 公司，4°C 下)濃縮，將 IgG 濃度調製成 4.9mg/ml。最後，以 Minisart-Plus filter(Sartorius 公司)過濾，作為純化樣品。

對於抗人類 CD147 大鼠單株抗體，以 Protein G 親和性層析(4~6°C 下)1 階段步驟純化。Protein G 親和性層析純化後之緩衝液取代步驟係於 4~6°C 下實施。首先，將融合瘤之培養上清液施加於經 PBS 平衡化的 ProteinG(GE Healthcare Bioscience 公司)所填充的管柱中。培養上清液全部置入管柱後，以管柱容量 2 倍以上之 PBS 將管柱洗淨。其次，以 0.1M 甘胺酸/鹽酸水溶液(pH2.7)溶出，收集含有抗體的級份。於收集的級份中添加 1M Tris-HCl(pH9.0)，調整為 pH7.0~7.5 後，以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級分子量 UF30K、Sartorius 公司，4~6°C 下)進行對 HBSor(25mM Histidine/5% Sorbitol/pH6.0)之緩衝液取代同時進行濃縮，將抗體濃度調製為 1mg/mL 以上。最後以 Minisart-Plus filter(Sartorius 公司)過濾，作為純化樣品。

### 【0151】

#### 1)-7 藉由活體內抗腫瘤活性測定的抗體篩選

將  $1 \times 10^7$  個之人類胰臟株 PANC-1 以 PBS 懸浮，移植至 NOD-scid 小鼠(日本 Charles River 公司，NOD.CB17-Prkdc < scid > /J)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積分群，移植之 27、34、41 日後，將小鼠抗 CD147 抗體(LN22R8)、大鼠抗 CD147 抗體(2P1A6、2P1B7、2P3G8、2P2D10、2P8C12、2P10F2)以 10mg/kg 投予至負載癌小

鼠的腹腔內 (n = 6)。移植之 27、34 日後，將大鼠抗 CD147 抗體 (2P2D6) 以 10mg/kg 投予至担癌小鼠之腹腔內 (n = 6)。移植腫瘤之長徑及短徑，使用電子式數位測徑器 (Mitutoyo 股份有限公司製)，於 1 週測量 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{短徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)} \times \text{長徑 (mm)}$$

將結果示於圖 1(a)~(c)。於圖中，對於腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。將 2P2D6 抗體、2P3G8 抗體及 2P2D10 抗體之結果示於圖 1(a)。為最終測定日的移植 48 日後的腫瘤增殖抑制率，係以 10mg/kg 投予組，各自為 10%、45% 及 40%。將 LN22R8 抗體、2P1A6 抗體及 2P1B7 抗體之結果示於圖 1(b)。為最終測定日的移植 48 日後的腫瘤增殖抑制率，於 10mg/kg 投予組，各自為 50%、26% 及 24%。將 2P8C12 抗體及 2P10F2 抗體之結果示於圖 1(c)。為最終測定日的移植 48 日後的腫瘤增殖抑制率，於 10mg/kg 投予組，各自為 -2% 及 62%。

### 【 0152 】

#### 1)-8 CD147 抗體之種交叉性之解析

於 CHO-K1 細胞 (ATCC、CCL-61)，使用 Lipofectamine 2000 (Thermofishers scientific 公司，Cat.11668-019)，導入實施例 1)-1 所製作的 pcDNA-DEST40-CD147v2、或 pCMV3-cynoBSG，1 日後，小鼠抗人類 CD147 抗體 (LN22R8)、或大鼠抗人類 CD147

抗體 (2P1A6、2P1B7、2P3G8、2P2D10、2P8C12、2P10F2、2P2D6)，以 10 $\mu$ g/ml 處理，使用抗小鼠 IgG-FITC(MP Biomedical 公司，Cat.554936)或抗大鼠 IgG-PE(BD Biosciences 公司，Cat.550767)，可螢光檢測各抗體之對 CD147 表現 CHO-K1 細胞的結合。CHO-K1 細胞之人類與食蟹猴 CD147 表現，藉由市售之抗 CD147 抗體 (MEM-M6/1、Ab serotec 公司，Cat.MCA28822)之結合而可螢光檢出。對於上述之細胞，實施流式細胞儀 (CantoII、BD Bioscience 公司)之測定，將結果整理於圖 2-1~3。圖之縱軸表示細胞數，橫軸表示螢光訊號的強度。

市售之抗 CD147 抗體 (MEM-M6/1)、小鼠抗人類 CD147 抗體 (LN22R8)、大鼠抗 CD147 抗體 (2P1A6、2P1B7、2P3G8、2P2D10、2P8C12、2P10F2、2P2D6)，任一者之抗 CD147 抗體皆顯示對人類 CD147 表現 CHO-K1 細胞的結合性(圖 2-1~3)。

市售之抗 CD147 抗體 (MEM-M6/1)雖於食蟹猴 CD147 表現 CHO-K1 細胞顯示結合性，但小鼠抗人類 CD147 抗體 (LN22R8)、大鼠抗人類 CD147 抗體 (2P1A6、2P1B7、2P3G8、2P2D10、2P8C12、2P10F2、2P2D6)，任一者之 CD147 抗體皆未對食蟹猴 CD147 表現 CHO-K1 細胞顯示結合性(圖 2-1~3)。

又，任一者之抗 CD147 抗體皆未對小鼠 CD147 表現 CHO-K1 細胞顯示結合性(資料未記載)。

【 0153 】

## 1)-9 抗原決定位解析

抗原決定位解析用之人類 CD147 異體表現載體之製作

BLAST 檢索 (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) 之結果，食蟹猴與人類之 CD147 之胺基酸序列係 81% 相同，假設有限的胺基酸不同對 CD147 抗體結合性之抗原決定位辨識有直接影響，使用部分移植於種間不同的胺基序列的變異體進行抗腫瘤抗原決定位的假設。將 hCD147v1、v2 共通包含的胺基酸序列作為對象，實施食蟹猴與人類之 CD147 的序列比較，分類為於種間不同胺基酸區域之 9 區域，設為 mu1~mu9(圖 3)。人工合成於 CD147 變異體表現載體製作及細胞膜上之表現確認用於 N 末端導入 FLAG 序列的人類 CD147 變異體 2 之 cDNA 序列，導入 pcDNA3.1 載體的質體，製作 Signal-N-Flag-hCD147v2\_pcDNA3.1(於 Genscript 公司製作)。再於相同質體之人類 CD147 基因，針對食蟹猴之 CD147 胺基酸序列 mu1~mu9，作為藉由 DNA 取代的胺基酸取代變異所導入的人類-食蟹猴嵌合 CD147 表現載體 9 種，製作 hCD147-mu1\_pcDNA3.1、hCD147-mu2\_pcDNA3.1、hCD147-mu3\_pcDNA3.1、hCD147-mu4\_pcDNA3.1、hCD147-mu5\_pcDNA3.1、hCD147-mu6\_pcDNA3.1、hCD147-mu7\_pcDNA3.1、hCD147-mu8\_pcDNA3.1、hCD147-mu9\_pcDNA3.1(於 Genscript 公司製作)。

【 0154】

1)-10 使用變異體的抗腫瘤抗原決定位(epitope)區域之特定

將人類 CD147、食蟹猴 CD147 或人類-食蟹猴嵌合 CD147 表現載體 9 種之表現載體，使用 Lipofectamine 2000(Thermo Fisher Scientific 公司，Cat.11668-019)導入 CHO-K1 細胞(ATCC、CCL-61)，1 日後，以 10 $\mu$ g/ml 處理抗人類 CD147 小鼠抗體(LN22R8)、大鼠抗人類 CD147 抗體(2P1A6、2P1B7、2P3G8、2P2D10、2P8C12、2P10F2、2P2D6)，使用抗小鼠 IgG-PE(DAKO 公司，Cat.R480)、抗大鼠 IgG-PE(BD 公司，#550767)，調查抗 CD147 抗體之對 CD147 表現 CHO-K1 細胞的結合。CD147 蛋白質之表現係使用市售之抗 FLAG 抗體(anti-Flag M2，SIGMA 公司，Cat.F4049-.2MG)來確認。實施流式細胞儀(CantoII、BD Bioscience 公司)之測定，將結果整理於表 3。與 1 次抗體未處理之對照細胞比較，對於觀察到 10 倍以上之螢光訊號之增加的樣品，判定為結合陽性(+)。對於觀察到低於 10 倍之部分的螢光訊號之增加的樣品，判定為結合弱陽性(±)。與 1 次抗體未處理之對照細胞比較，對於未觀察到螢光訊號增加的樣品，判定為結合陰性(-)。

於實施例 1)-7 觀察到 40%以上之抗腫瘤效果的抗體 2P3G8、2P10F2、2P2D10、LN22R8 之抗體係任一者皆喪失對具有 mu3 之變異的 CD147 的結合性。暗示抗腫瘤效果上重要的抗原決定位為 m3 區域。

【0155】表 3

	活體內抗 腫瘤效果	mock	pCMV3- cynoBSG	訊息 -N- Flag- hCD1 47v2_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu1_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu2_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu3_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu4_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu5_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu6_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu7_ pcDN A3.1	hCD1 47- mu8_ pcDN A3.1	hCD147- mu9_pc DNA3.1
anti-Flag M2	ND	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2P1A6	26%	-	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2P1B7	24%	-	-	-	+	+	±	+	+	+	+	+	+
2P3G8	45%	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
2P10F2	58%	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
2P8C12	8%	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2P2D10	40%	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
LN22R8	50%	-	-	±	+	+	-	-	+	+	+	+	±
MEM-M6/1	ND	-	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+

## 【 0156】

1)-11 編碼 LN22R8 及 2P10F2 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

1)-11-1 編碼 LN22R8 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

1)-11-1-1 LN22R8 抗體生產融合瘤之總 RNA 之調製

爲了增幅編碼 LN22R8 抗體之可變區域的 cDNA，自 LN22R8 抗體產生融合瘤，使用 TRIzol Reagent(Ambion 公司)，調製總 RNA。

1)-11-1-2 利用 5'-RACE PCR 之編碼 LN22R8 抗體之輕鏈可變區域的 cDNA 之增幅及序列之決定

編碼輕鏈可變區域的 cDNA 之增幅係使用於實施例 1)-11-1-1 所調製的總 RNA 之約 1  $\mu$ g 及使用 SMARTer RACE 5'/3' Kit(Clontech 公司)而實施。作爲用以 PCR 增幅編碼 LN22R8 抗體之輕鏈基因的可變區域的 cDNA 的引子，使用 UPM (Universal Primer A Mix：附屬於 SMARTer RACE 5'/3'套組)、及自周知之小鼠輕鏈之恆定區域之序列所設計的引子。

將以 5'-RACE PCR 增幅的編碼輕鏈之可變區域的 cDNA 選殖於質體，其次實施編碼輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之序列解析。

將經決定的編碼 LN22R8 抗體之輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 7，將胺基酸序列示於序列識別號 8。將 LN22R8 抗體之輕鏈可變區域之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 各自示於序列識別號 11、12 及 13。

1)-11-1-3 藉由 5'-RACE PCR 之編碼 LN22R8 抗體之重鏈可變區域的 cDNA 之增幅及序列之決定。

編碼重鏈可變區域的 cDNA 之增幅係使用實施例 1)-11-1-1 所調製的總 RNA 之約 1 $\mu$ g 及 SMARTer RACE 5'/3' Kit(Clontech 公司)而實施。作為用以 PCR 增幅編碼 LN22R8 抗體之重鏈基因的可變區域的 cDNA 之引子，使用 UPM(Universal Primer A Mix: 附屬於 SMARTer RACE 5'/3' 套組)、及自周知之小鼠重鏈之恆定區域之序列所設計的引子。

將以 5'-RACE PCR 增幅的編碼重鏈之可變區域的 cDNA 選殖至質體，接著實施編碼重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之序列解析。

將經決定的編碼 LN22R8 抗體之重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 9，將胺基酸序列示於序列識別號 10。將 LN22R8 抗體之重鏈可變區域之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 各自示於序列識別號 14、15 及 16。

#### 【0157】

1)-11-2 編碼 2P10F2 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

以與實施例 1)-11-1 相同之方法實施。惟，作為以 PCR 增幅編碼輕鏈基因之可變區域的 cDNA 的引子，使用 UPM(Universal Primer A Mix: 附屬於 SMARTer RACE 5'/3' 套組)、及自周知之大鼠輕鏈之恆定區域之序列所設計的引子，作為以 PCR 增幅編碼重鏈基因之可變區域的

cDNA 的引子，使用 UPM(Universal Primer A Mix：附屬於 SMARTer RACE 5'/3'套組)、及自周知之大鼠重鏈之恆定區域之序列所設計的引子。

將經決定的編碼 2P10F2 抗體之輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 17，將胺基酸序列示於序列識別號 18。將 2P10F2 抗體之輕鏈可變區域之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3，各自示於序列識別號 21、22 及 23。將編碼重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 19，將胺基酸序列示於序列識別號 20。將 2P10F2 抗體之重鏈可變區域之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3，各自示於序列識別號 24、25 及 26。

#### 【 0158】

1)-12 LN22R8 之人類嵌合抗體表現載體之製作

1)-12-1 人類嵌合及人類化輕鏈表現載體 pCMA-LK 之構築

使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，將質體 pcDNA3.3-TOPO/LacZ(Invitrogen 公司)以限制酵素 XbaI 及 PmeI 消化而獲得的約 5.4kb 之片段，及包含序列識別號 27 所示的編碼人類輕鏈訊息序列及人類  $\kappa$  鏈恆定區域的 DNA 序列的 DNA 片段加以結合，製作 pcDNA3.3/LK。

藉由自 pcDNA3.3/LK 去除新黴素(neomycin)表現單元，構築 pCMA-LK。

#### 【 0159】

### 1)-12-2 人類嵌合及人類化 IgG1 型重鏈表現載體 pCMA-G1 之構築

使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組 (Clontech 公司)，將 pCMA-LK 以 XbaI 及 PmeI 消化而去除輕鏈訊息序列及人類  $\kappa$  鏈恆定區域的 DNA 片段、及包含序列識別號 28 所示的編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG1 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段加以結合，構築 pCMA-G1。

#### 【 0160 】

### 1)-12-3 人類嵌合及人類化 IgG2 型重鏈表現載體 pCMA-G2 之構築

使用序列識別號 29 所示的編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG2 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段，以與實施例 1)-12-2 同樣之方法，構築 pCMA-G2。

#### 【 0161 】

### 1)-12-4 人類嵌合 LN22R8 之輕鏈表現載體之構築

將實施例 1)-11-1-2 所獲得的編碼 LN22R8 之輕鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以於 In-fusion 選殖用所設計的引子，藉由進行 PCR，將包含編碼輕鏈之可變區域的 cDNA 的 DNA 片段加以增幅。於 pCMA-LK 以限制酵素 BsiWI 切斷之處，使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組 (Clontech 公司)，藉由插入增幅的 DNA 片段，而構築人類嵌合 LN22R8 之輕鏈表現載體。將人類嵌合 LN22R8 之輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列，各自示於序列識別號 30 及序列識別號 31。

**【 0162】**

1)-12-5 人類嵌合 LN22R8 之 IgG1 型重鏈表現載體之構築

將 1)-11-1-3 所獲得的編碼 LN22R8 重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，藉由以 In-fusion 選殖用所設計的引子進行 PCR，增幅含有編碼重鏈之可變區域的 cDNA 的 DNA 片段。於將 pCMA-G1 以限制酵素 BspI 切斷之處，使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，藉由插入增幅的 DNA 片段，構築人類嵌合 LN22R8 之 IgG1 型重鏈表現載體。將人類嵌合 LN22R8 之 IgG1 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 32 及序列識別號 33。

**【 0163】**

1)-12-6 人類嵌合 LN22R8 之 IgG2 型重鏈表現載體之構築

將實施例 1)-11-1-3 所獲得的編碼 LN22R8 重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，藉由以 In-fusion 選殖用所設計的引子進行 PCR，將含有編碼重鏈之可變區域的 cDNA 的 DNA 片段增幅。於將 pCMA-G2 以限制酵素 BspI 切斷之處，使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，藉由插入增幅的 DNA 片段，構築人類嵌合 LN22R8 之 IgG2 型重鏈表現載體。將人類嵌合 LN22R8 之 IgG2 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 34 及序列識別號 35。

**【 0164】**

1)-12-7 人類嵌合 LN22R8 之 IgG4P 型重鏈表現載體之構築

合成含有序列識別號 36 所示的編碼人類嵌合 LN22R8 之 IgG4P 型重鏈之胺基酸序列的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司)。使用合成的 DNA 片段，以與實施例 1)-12-2 相同之方法，構築人類嵌合 LN22R8 之 IgG4P 型重鏈表現載體。將人類嵌合 LN22R8 之 IgG4P 型重鏈之胺基酸序列示於序列識別號 37。

**【 0165】**

1)-13 2P10F2 之人類嵌合抗體表現載體之製作

1)-13-1 人類嵌合及人類化 IgG1LALA 型重鏈表現載體 pCMA-G1LALA 之構築

使用含有序列識別號 38 所示的編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG1LALA 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段，以與實施例 1)-12-2 相同之方法，構築 pCMA-G1LALA。

**【 0166】**

1)-13-2 人類嵌合及人類化 IgG4P 型重鏈表現載體 pCMA-G4P 之構築

使用含有序列識別號 39 所示的編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG4P 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段，以與實施例 1)-12-2 相同之方法，構築 pCMA-G4P。

**【 0167】**

### 1)-13-3 人類嵌合 2P10F2 之輕鏈表現載體之構築

將實施例 1)-11-2 所獲得的編碼 2P10F2 之輕鏈之可變區域的 cDNA 作為模板使用，以與實施例 1)-12-4 相同之方法，構築人類嵌合 2P10F2 之輕鏈表現載體。將人類嵌合 2P10F2 之輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 40 及序列識別號 41。

#### 【 0168 】

### 1)-13-4 人類嵌合 2P10F2 之 IgG1LALA 型重鏈表現載體之構築

將實施例 1)-11-2 所獲得的編碼 2P10F2 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板使用，藉由以 In-fusion 選殖用所設計的引子進行 PCR，增幅包含編碼重鏈之可變區域的 cDNA 的 DNA 片段。於將 pCMA-G1LALA 以限制酵素 B1pI 切斷之處，使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組 (Clontech 公司)，藉由插入增幅的 DNA 片段，構築人類嵌合 2P10F2 之 IgG1LALA 型重鏈表現載體。將人類嵌合 2P10F2 之 IgG1LALA 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 42 及序列識別號 43。

#### 【 0169 】

### 1)-13-5 人類嵌合 2P10F2 之 IgG2 型重鏈表現載體之構築

將實施例 1)-11-2 所獲得的編碼 2P10F2 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板使用，以與實施例 1)-12-6 相同之方法，構築人類嵌合 2P10F2 之 IgG2 型重鏈表現載體。將人類嵌合 2P10F2 之 IgG2 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 44 及序列識別號 45。

## 【 0170】

1)-13-6 人類嵌合 2P10F2 之 IgG4P 型重鏈表現載體之構築

將實施例 1)-11-2 所獲得的編碼 2P10F2 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板使用，藉由以 In-fusion 選殖用所設計的引子進行 PCR，增幅含有編碼重鏈之可變區域的 cDNA 的 DNA 片段。於將 pCMA-G4P 以限制酵素 B1pI 切斷之處，使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，藉由插入增幅的 DNA 片段，構築人類嵌合 2P10F2 之 IgG4P 型重鏈表現載體。將人類嵌合 2P10F2 之 IgG4P 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 46 及序列識別號 47。

## 【 0171】

1)-14 LN22R8、2P10F2 之人類嵌合抗體之生產及調製

1)-14-1 LN22R8、2P10F2 之人類嵌合抗體之生產

FreeStyle 293F 細胞(Invitrogen 公司)係依據手冊實施繼代、培養。將對數增殖期之  $1.2 \times 10^9$  個之 FreeStyle 293F 細胞(Invitrogen 公司)接種於 3L Fernbach Erlenmeyer Flask(CORNING 公司)，以 FreeStyle293 expression medium(Invitrogen 公司)稀釋而調製成  $2.0 \times 10^6$  細胞/ml。於 40ml 之 Opti-Pro SFM 培養基(Invitrogen 公司)中添加 0.24mg 之重鏈表現載體及 0.36mg 之輕鏈表現載體及 1.8mg 之聚伸乙亞胺(Polyscience#24765)並緩緩攪拌，再放置 5 分鐘後，添加於 FreeStyle 293F 細胞。於 37°C、8%CO<sub>2</sub> 培養箱中以

90rpm 振盪培養 4 小時後，添加 600ml 之 EX-CELL VPRO 培養基(SAFC Biosciences 公司)、18mL 之 GlutaMAX I(GIBCO 公司)、及 30mL 之 Yeastolate Ultrafiltrate(GIBCO 公司)，於 37°C、8%CO<sub>2</sub> 培養箱中，以 90rpm 振盪培養 7 日而獲得的培養上清液，以 Disposable Capsule Filter (Advantec#CCS-045-E1H) 過濾。

將人類嵌合 LN22R8 之 IgG1 型重鏈表現載體與人類嵌合 LN22R8 之輕鏈表現載體之組合而取得的 LN22R8 之人類嵌合抗體命名為「LN22R8chIgG1」。將人類嵌合 LN22R8 之 IgG2 型重鏈表現載體與人類嵌合 LN22R8 之輕鏈表現載體之組合而取得的 LN22R8 之人類嵌合抗體命名為「LN22R8chIgG2」。將人類嵌合 LN22R8 之 IgG4P 型重鏈表現載體與人類嵌合 LN22R8 之輕鏈表現載體之組合而取得的 LN22R8 之人類嵌合抗體命名為「LN22R8chIgG4P」。將人類嵌合 2P10F2 之 IgG1LALA 型重鏈表現載體與人類嵌合 2P10F2 之輕鏈表現載體之組合而取得的 L2P10F2 之人類嵌合抗體命名為「2P10F2chIgG1LALA」。將人類嵌合 2P10F2 之 IgG2 型重鏈表現載體與人類嵌合 2P10F2 之輕鏈表現載體之組合而取得的 L2P10F2 之人類嵌合抗體命名為「2P10F2chIgG2」。將人類嵌合 2P10F2 之 IgG4P 型重鏈表現載體與人類嵌合 2P10F2 之輕鏈表現載體之組合而取得的 L2P10F2 之人類嵌合抗體命名為「2P10F2chIgG4P」。

## 【 0172 】

## 1)-14-2 LN22R8、2P10F2 之人類嵌合抗體之純化

自實施例 1)-14-1 所獲得的培養上清液，以 rProtein A 親和性層析之 1 階段步驟純化抗體。將培養上清液供應至經 PBS 平衡化的填充有 MabSelectSuRe 的管柱(GE Healthcare Bioscience 公司製)後，以管柱容量 2 倍以上之 PBS 將管柱清洗。接著，以 2M 精胺酸鹽酸鹽溶液 (pH4.0)溶出，收集包含抗體的級分。將該級分藉由透析 (Thermo Scientific 公司，Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette) 進行對 HBSor(25mM 組胺酸/5%山梨糖醇、pH6.0)的緩衝液取代。以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級分子量 UF10K，Sartorius 公司)將抗體濃縮，將 IgG 濃度調製成 1 mg/mL 以上。最後，以 Minisart-Plus filter(Sartorius 公司)過濾，作為純化樣品。

## 【 0173 】

## 1)-15 人類嵌合抗體之 ADCC 活性

對於人類嵌合抗體之 ADCC 活性，使用人類之末梢血液單核球 (PBMC) 作為效應子細胞，使用人類胰臟株 MIA PaCa-2 作為 ADCC 標的細胞而評價。經放射線同位素  $^{51}\text{Cr}$  標識的 MIA PaCa-2 細胞與小鼠抗體 (LN22R8)、大鼠抗體 (2P10F2)、或與人類嵌合抗體 (LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2、LN22R8chIgG4P、2P10F2chIgG1LALA、2P10F2chIgG4P)，以 0.5 或 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$  之濃度，於 4 $^{\circ}\text{C}$  處理 30 分鐘後，將自人類之末梢血液分離的 PBMC 以 MIA PaCa-2 細胞之 20 倍的比率添加，於 37 度、5%CO<sub>2</sub> 存在

下培養 4 小時。將上清液中放出的  $^{51}\text{Cr}$ ，使用 TopCount NXT v2.53 加以測定，獲得總釋放值。將經  $^{51}\text{Cr}$  標識的 MIA PaCa-2 細胞以 Triton-100 處理而放出的  $^{51}\text{Cr}$  之測定值設為最大釋放值，將自未添加 PBMC 的抗體處理細胞處理而釋放的  $^{51}\text{Cr}$  之測定值設為自發釋放值，自下述之式，算出特異性釋放%，整理於圖 6。作為陰性對照樣品，於將人類 IgG(hIgG，ChromPure Human IgG，Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司，Cat.009-000-003)處理的樣品，同樣地實施測定，合併呈示。測定係實施 3 份，算出平均值、標準偏差而合併呈示。

特異性釋放% = (總釋放 - 自發釋放) / 最大釋放

相對於人類 IgG(hIgG)與 LN22R8 之小鼠抗體未顯示 ADCC 活性，LN22R8chIgG1 係於  $0.5\mu\text{g/ml}$ ，為 17.4%，於  $5\mu\text{g/ml}$  為 18.1%，而顯示 ADCC 活性。LN22R8chIgG2、LN22R8chIgG4P 之 ADCC 活性係較 LN22R8chIgG1 為低，即使於  $5\mu\text{g/ml}$  亦各自為 3.0%、2.2%。

2P10F2 大鼠抗體，於  $0.5\mu\text{g/ml}$  為 4.8%，於  $5\mu\text{g/ml}$  為 8.4% 而顯示 ADCC 活性。2P10F2chIgG1LALA，於  $0.5\mu\text{g/ml}$  為 4.7%，於  $5\mu\text{g/ml}$  為 2.9% 而顯示 ADCC 活性。2P10F2chIgG4P，於  $0.5\mu\text{g/ml}$  為 3.4%，於  $5\mu\text{g/ml}$  為 1.1% 而顯示較 2P10F2 大鼠抗體、2P10F2chIgG1LALA 為低的 ADCC 活性。如文獻 (Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351-1361, 1987) 報告，利用 IgG1 亞型的人類嵌合抗體顯示最高的 ADCC 活性。

【0174】

## 1)-16 人類嵌合抗體之 CDC 活性

使用作為標的細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2，評價抗人類 CD147 抗體所致的補體依賴性的殺細胞活性 (CDC 活性)。使用市售之兔補體 (Low Tox-M Rabbit Complement, CEDARLANE LABORATORIES LIMITED, Cat.CL3051) 作為補體。作為抗人類 CD147 抗體，使用小鼠抗體 (LN22R8)、大鼠抗體 (2P10F2)、或人類嵌合抗體 (LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2、LN22R8chIgG4P、2P10F2chIgG1LALA、2P10F2chIgG4P)。使用人類 IgG (hIgG, ChromPure Human IgG, Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司, Cat.009-000-003) 作為 CDC 活性陰性之對照抗體。將上述抗體以 0、0.1、1 或、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  之濃度，於 4 $^{\circ}\text{C}$  處理 1 小時後，添加兔補體成為終濃度 7.5%，於 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  存在下，加溫 3 小時後，使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega 公司, Cat.G7572) 測定含於活細胞的細胞內 ATP。對於使用 CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay 而獲得的發光訊號，使用 EnVision 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer 公司) 加以定量。測定係實施 3 份，算出平均值及標準偏差。將自無處理之細胞獲得的發光訊號設為 100%，將與抗體補體依賴性減少的發光訊號作為 CDC 活性，整理於圖 7。

僅於小鼠抗體 (LN22R8)、大鼠抗體 (2P10F2) 觀察到相對於陰性對照之 hIgG 為濃度依賴性的 CDC 活性，於 LN22R8，於 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，活細胞降低至最大 41.1%。於 2P10F2，於 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，活細胞降低至最大 53.5%。

於人類嵌合抗體 (LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2、LN22R8chIgG4P、2P10F2chIgG1LALA、2P10F2chIgG4P)，未觀察到相對於陰性對照之 hIgG 為明確的 CDC 活性。

### 【 0175】

#### 1)-17 人類嵌合抗體之 ADCP 活性

已報告人類 IgG 抗體係藉由與小鼠之 Fc $\gamma$  受體的相互作用，誘導抗體依賴的單核球、巨噬細胞所致的吞噬作用 (ADCP)，而顯示對癌細胞的殺細胞活性 (Overdijk et al., Journal of Immunology, 1-9, 2012)。對於人類嵌合抗體之 ADCP 活性，使用 RAW264.7(ATCC, TIB-71)作為效應子細胞，使用人類胰臟株 PANC-1 或 MIA PaCa-2 作為 ADCP 標的細胞而評價。將經 PKH67 Green Fluorescent Cell Linker Mini Kit for General Cell Membrane Labeling(SIGMA, Cat.MINI67-1KIT)標識的 ADCP 標的細胞及人類嵌合抗體 (LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2、LN22R8chIgG4P)，於 20 $\mu$ g/ml 之濃度，4 $^{\circ}$ C 處理 1 小時後，經 PKH26 Red Fluorescent Cell Linker Lit for General Cell Membrane Labeling(SIGMA, Cat.PKH26GL-1KT)標識的 RAW264.7 細胞，添加 ADCP 標的細胞的 5 倍，於 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 存在下加溫 3 小時。使用流式細胞儀 (BD 公司, CantoII)，測定藉由吞噬作用而移行至 PKH67 訊號陽性的 PKH26 陽性細胞的比率。作為陰性對照樣品，對於處理人類 IgG(hIgG, ChromPure Human IgG, Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司, Cat.009-000-003)的樣品，同樣地實施測定。測定係實施 3 次，算出平均值、

標準偏差，將圖 8(a)PANC-1 之結果各自示於圖 8(b)MIA PaCa-2 之結果。

將 PANC-1 細胞作為 ADCP 之標的情形，LN22R8chIgG1 為 9.2%，LN22R8chIgG4P 為 9.0%，相對於人類 IgG(5.5%)，顯示高的 ADCP 活性。LN22R8chIgG2 為 5.9%，ADCP 活性陰性。

將 MIA PaCa-2 細胞作為 ADCP 之標的情形，顯示同樣的傾向，LN22R8chIgG1 為 6.6%，LN22R8chIgG4P 為 6.1%，相對於人類 IgG(3.6%)，顯示高的 ADCP 活性。LN22R8chIgG2 為 3.6%，ADCP 活性陰性。

#### 【 0176】

##### 1)-18 人類嵌合抗體之活體內抗腫瘤活性測定

將  $5 \times 10^6$  細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含有 50%GFR-Matrigel(Corning 公司，Cat.354230)的 PBS 懸浮，移植至 4~5 週齡雌之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 Charles River)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積，於移植之 5~7 日後實施分組，將抗人類 CD147 抗體 LN22R8 之小鼠抗體(LN22R8)、人類嵌合抗體 3 種(LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2、LN22R8chIgG4P)以 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=5)。將抗人類 CD147 抗體 2P10F2 之大鼠抗體(2P10F2)、人類嵌合抗體 2 種(2P10F2chIgG2、2P10F2chIgG4P)以 10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=5~6)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times \text{短徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)} \times \text{長徑 (mm)}$

將結果示於圖 9-1(a)~(d)、圖 9-2(e)~(g)。於圖中對於腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

LN22R8、小鼠抗體、3種之人類嵌合抗體亦顯示用量依存的抗腫瘤效果。於人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P 10mg/kg 投予組，於移植後 18 日後，於 5 隻中 5 隻小鼠觀察到腫瘤的完全退縮，即使於實驗結束時之移植後 41 日後，亦未見腫瘤的再增殖。於其他之 LN22R8 抗體投予組，於一部分或全部的小鼠中觀察到腫瘤的再增殖。

於 2P10F2、大鼠抗體、2種之人類嵌合抗體，確認抗腫瘤效果。於 2P10F2chIgG4P 10mg/kg 投予組，移植 21 日後於 6 隻中 6 隻小鼠觀察到腫瘤的完全退縮。

辨識相同抗原決定位部分的抗人類 CD147 抗體的小鼠抗體 LN22R8 與大鼠抗體 2P10F2，不僅為具有依存於 ADCC 活性、ADCP、CDC 活性等的小鼠免疫系統的效應子機能的人類嵌合抗體 chIgG1 或具有 ADCP 活性的人類嵌合抗體 chIgG4P，由於即使幾乎未顯示任何效應子機能的人類嵌合抗體 chIgG2 亦有 90% 以上之抗腫瘤效果被保持，暗示不依存於小鼠之免疫，顯示藉由對 CD147 作用的新穎作用機序的抗腫瘤效果。

#### 【 0177 】

1)-19 於 NOG 小鼠之 CD147 人類嵌合抗體之抗腫瘤效果

於 NOG(NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ null)小鼠，於欠缺小鼠 T 細胞、B 細胞的 NOD-scid 小鼠，藉由與為細胞介素

受體共通域的 IL-2 受體  $\gamma$  鏈剔除鼠交配，除了欠缺小鼠 T、B 細胞，亦使 NK 細胞、補體活性欠缺，可見巨噬細胞或樹狀細胞的機能降低，而為極重度的免疫不全狀態 (Ito, Blood, 3175-3182, 2002)。於此等小鼠免疫系統之重度不全狀態，以 MIA PaCa-2 之皮下移植模型驗證 CD147 抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含有 50% GFR-Matrigel (Corning 公司, Cat.354230) 的 PBS 懸浮，移植至 7 週齡雌性之 NOG 小鼠 (NOD/Shi-scid, IL-2R $\gamma$ KO Jic, 購自 In-Vivo Science 公司) 之腋窩部皮下。基於腫瘤體積，於移植之 6 日後實施分組，將抗 CD147 人類嵌合抗體 (LN22R8chIgG4P) 以 10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內 (n = 5)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器 (Mitutoyo 股份有限公司製) 作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於圖 10。於圖中對於腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

於圖 10 所示的人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P 之結果，移植 17 日後的腫瘤增殖抑制率係於 10mg/kg 投予組為 99%，於 5 隻中 3 隻小鼠觀察到腫瘤的完全退縮。

抗 CD147 人類嵌合抗體 (LN22R8chIgG4P)，由於對除了小鼠 T、B 細胞缺失，且 NK 細胞、補體活性亦缺失的 NOG 小鼠形成的胰臟癌腫瘤，顯示強的抗腫瘤效果，

暗示不依存於小鼠之免疫細胞而顯示抗腫瘤效果的可能性。

#### 【 0178】

(實施例 2)CD147 蛋白之免疫所致的猴交叉性大鼠抗體之製作

顯示實施例 1 所獲得的強抗腫瘤效果的抗人類 CD147 抗體，對小鼠、大鼠、食蟹猴之 CD147 未顯示交叉性。使用實施例 1 所獲得的抗體試圖取得顯示食蟹猴 CD147 交叉性的 CD147 抗體。

#### 2)-1 免疫

於免疫，使用 WKY/Izm 雌性大鼠(日本 SLC 公司)。採取 Recombinant Human BSG, His tagged(CREATIVE BIOMART 公司製)抗原蛋白與弗氏完全佐劑(Freund's Complete Adjuvant)(和光純藥公司製)混合者投予至尾根部的大鼠之淋巴節及脾臟而用於融合瘤製作。

#### 【 0179】

#### 2)-2 融合瘤之製作

使用 LF301 Cell Fusion Unit(BEX 公司)，將淋巴節細胞或脾臟細胞與小鼠骨髓瘤 SP2/0-ag14 細胞(ATCC, No.CRL-1581)進行電氣細胞融合，稀釋於 ClonaCell-HY Selection Medium D(StemCell Technologies 公司)而培養。藉由回收出現的融合瘤群落，製作單株融合瘤。培養經回收的各融合瘤群落，使用獲得的融合瘤培養上清液，進行抗 CD147 抗體產生融合瘤的篩選。

#### 【 0180】

## 2)-3 利用流式細胞術法之抗體篩選

爲了選擇與人類癌細胞結合，且顯示對人類 CD147、食蟹猴 CD147 之結合性的抗體產生融合瘤，實施使用流式細胞儀的抗體結合性篩選。使用 CD147 陽性之人類胰臟株 MIA PaCa-2 作爲人類癌細胞。與實施例 1)-8 同樣地，將表現人類、或食蟹猴之 CD147 的 CHO-K1 細胞(CHO-K1-hCD147v2、CHO-K1-cynoCD147)用於對人類、或食蟹猴 CD147 之結合性確認。等量添加融合瘤培養上清液至 MIA PaCa-2、CHO-K1-hCD147v2、CHO-K1-cynoCD147 之懸浮液中，於 4°C 使反應 1 小時以上後，以含 5%FBS 的 PBS 將細胞洗淨，使用抗大鼠 IgG-PE(BD Biosciences 公司，Cat.550767)，各抗體之對細胞的結合成爲可螢光檢測。使用流式細胞儀(CantoII、BD Bioscience 公司)，實施細胞螢光之訊號的測定，算出相對於陰性對照樣品(未添加融合瘤培養液的細胞)的螢光訊號的比，將結果之一部分整理於表 2。

使用市售之大鼠抗體 Isotyping 套組(Bio-Rad Laboratories 公司，RMT1)，決定並合併培養上清液所含抗體之同型(Isotype)，示於表 4。

於實施例 1 取得的 2P10F2 顯示對 MIA PaCa-2、CHO-K1-hCD147v2 的結合性，於 CHO-K1-cynoCD147 未顯示結合性。rat\_CD147\_#84(本說明書中，亦有標示爲 r#84 的情形)、rat\_CD147\_#131(本說明書中，亦有標示爲 r#131 的情形)、rat\_CD147\_#110(本說明書中，亦有標示爲 r#110 的情形)、rat\_CD147\_#101(本說明書中，亦有

標示為 r#101 的情形)，顯示對 MIA PaCa-2、CHO-K1-hCD147v2、CHO-K1-cynoCD147 的結合性，可取得顯示食蟹猴交叉性的抗人類 CD147 大鼠抗體。

【0181】表 4

株 ID	同型	MIA PaCa-2	CHO-K1-hCD147 v2	CHO-K1-cyno CD147
2P10F2	大鼠 IgG2b/ $\kappa$	17.3	33.0	0.0
r#84	大鼠 IgG2b/ $\kappa$	9.1	9.9	19.0
r#131	大鼠 IgG1/ $\kappa$	4.3	7.8	7.3
r#110	大鼠 IgG1/ $\kappa$	2.7	4.9	4.6
r#101	大鼠 IgG2a/ $\kappa$	10.2	23.1	8.8

【0182】

2)-4 使用低 IgG 血清的大鼠單株抗體之調製

顯示食蟹猴交叉性的抗人類 CD147 單株抗體係純化自融合瘤培養上清液。首先，以 ClonaCell-HY Selection Medium E 使 rat\_CD147\_#131 之抗體產生融合瘤增殖至充分量後，與添加 20% 之 Ultra Low IgG FBS (Life Technologies 公司) 的 Hybridoma SFM (Life Technologies 公司) 作培養基交換，培養 7 日。回收本培養上清液，通過 0.45  $\mu$ m 之過濾器滅菌。

【0183】

2)-5 高密度培養所致的大鼠單株抗體之調製

使用 CL-1000 燒瓶 (日本 Becton·Dickinson 股份有限公司)，培養 rat\_CD147\_#84、rat\_CD147\_#101、rat\_CD147\_#110 融合瘤，調製含有單株抗體的融合瘤培養上清液。

【0184】

## 2)-6 單株抗體之純化

自實施例 2)-4 及實施例 2)-5 所製作的培養上清液，以與實施例 1)-6 同樣的方法，純化抗體。

## 【 0185 】

## 2)-7 活體內抗腫瘤活性測定所致的抗體篩選

$5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含有 50%GFR-Matrigel(Corning 公司，Cat. 354230)的 PBS 懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 Charles River)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積，於移植之 6~8 日後實施分組，將食蟹猴交叉性抗 CD147 大鼠抗體 #84、#101 或 #110，移植後於 8 日後、15 日後，以 10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=5)。於對照組的小鼠中，同樣地將 PBS 投予至腹腔內。移植食蟹猴交叉性抗 CD147 大鼠抗體 #131 後，6 日後以 10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=5)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{短徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)} \times \text{長徑 (mm)}$$

將結果示於圖 11(a)~(d)。於圖中，對於腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。r#84，移植 28 日後的腫瘤增殖抑制率，於 10mg/kg 投予組為 95%(圖 11(a))。r#101，移植 15 日後的腫瘤增殖抑制率，於 10mg/kg 投予組為 37%，但移植 28 日後可見腫瘤的再增

殖(圖 11(b))。r#110，移植 15 日後的腫瘤增殖抑制率於 10mg/kg 投予組為 51%，移植 28 日後可見腫瘤之再增殖(圖 11(c))。r#131，移植 16 日後的腫瘤增殖抑制率，於 10mg/kg 投予組為 50%(圖 11(d))。獲得強烈抑制 MIA PaCa-2 之腫瘤增殖的大鼠抗體、r#84，部分抑制的 r#101、r#110、r#131。

將結果示於圖 11(a)~(d)。於圖中對於腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。r#84，移植 28 日後的腫瘤增殖抑制率於 10mg/kg 投予組為 95%(圖 11(a))。r#101，移植 15 日後的腫瘤增殖抑制率於 10mg/kg 投予組為 37%，於移植 28 日後可見腫瘤之再增殖(圖 11(b))。r#110，移植 15 日後的腫瘤增殖抑制率為 10mg/kg 投予組為 51%，移植 28 日後可見腫瘤之再增殖(圖 11(c))。r#131，移植 16 日後的腫瘤增殖抑制率於 10mg/kg 投予組為 50%(圖 11(d))。

#### 【 0186】

#### 2)-8 抗原決定位解析：2P10F2-競爭性 ELISA

以猴交叉性大鼠 CD147 抗體之抗原決定位解析為目的，藉由競爭性 ELISA 調查 2P10F2chIgG4P 之對 CD147 重組蛋白質的結合性。將人類 CD147-Fc 融合蛋白質(Sino Biological Inc.，10186-H02H)以 PBS 溶解，調製為 20 $\mu$ g/ml，添加 50 $\mu$ l 於 96 井盤(Thermofisher 公司，Cat.43454)並於 4 $^{\circ}$ C 保管。去除蛋白溶液，添加 300 $\mu$ l 之含有 1%BSA 的 PBS，於室溫加熱 1 小時。於 96 井盤添加以含有 1%BSA 的 PBS 稀釋的 25 $\mu$ l 之 20 或 60 $\mu$ g/ml

之 CD147 大鼠抗體 r#84、r#101、r#110、r#131 或 2P10F2、或含有 1%BSA 的 PBS 作為競爭抗體，添加於 96 井盤，於室溫加溫 2 小時。添加 25 $\mu$ l 以含有 1%BSA 的 PBS 稀釋的 20 ng/ml 之 2P10F2chIgG4P 於 96 井盤，於室溫加溫 2 小時。以含 0.05% Tween 20(BIO RAD, Cat.170-6531) 的 PBS 洗淨 96 井 2 次。添加 50 $\mu$ l 之以含有 1%BSA 的 PBS 稀釋 2000 倍的 Mouse monoclonal HP6025 Anti-Human IgG4 Fc(HRP)(Abcam 公司, Cat.ab99823)於 96 井盤，於室溫加溫 1 小時。以含有 0.05% Tween 20(BIO RAD, Cat.170-6531)的 PBS 洗淨 96 井 3 次。將 50 $\mu$ l 之 Super AquaBlue ELISA Substrate (eBioscience 公司, 00-4203-58)添加於 96 井盤，於室溫加溫 20 分鐘。以 EnVision 2104 Multilabel Reader(Perkin Elmer 公司)，測定 96 井盤之 405nm 之吸光度。將於不含競爭抗體的井的測定值作為對照，將藉由競合抗體而降低的吸光度以 %算出，示於圖 12。測定係於 3 井實施，表示平均值。

r#84、r#101、r#131 係與 2P10F2 大鼠抗體同樣地，90%以上抑制 2P10F2chIgG4P 之結合性，暗示抗體辨識部位近似 2P10F2。r#110 未抑制 2P10F2 大鼠抗體之結合。因抗體認識部位與 2P10F2 分離、或結合性弱，認為有無法抑制 2P10F2 大鼠抗體之結合的可能性。

### 【 0187 】

(實施例 3)猴交叉性大鼠抗體之選殖及人類嵌合抗體之製作

3)-1 編碼大鼠抗 CD147 抗體之可變區域的 cDNA 之選殖核苷酸序列之決定

3)-1-1 編碼 rat\_CD147\_#84 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

以與實施例 1)-11-2 同樣的方法實施。將決定的編碼 rat\_CD147\_#84 抗體之輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 48，將胺基酸序列示於序列識別號 49。將編碼重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 50，將胺基酸序列示於序列識別號 51。將 rat\_CD147\_#84 抗體之輕鏈可變區域之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 各自示於序列識別號 52、53 及 54。將 rat\_CD147\_#84 抗體之重鏈可變區域之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 各自示於序列識別號 55、56 及 57。

【 0188 】

3)-1-2 編碼 rat\_CD147\_#101 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

以與實施例 1)-11-2 同樣的方法實施。將編碼經決定的 rat\_CD147\_#101 抗體之輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 58，將胺基酸序列示於序列識別號 59。將編碼重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 60，將胺基酸序列示於序列識別號 61。將 rat\_CD147\_#101 抗體之輕鏈可變區域之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 各自示於序列識別號 62、63 及 64。將 rat\_CD147\_#101 抗體之重鏈可變區域之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 各自示於序列識別號 65、66 及 67。

**【 0189 】**

3)-1-3 編碼 rat\_CD147\_#110 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

以與實施例 1)-11-2 同樣的方法實施。將編碼經決定的 rat\_CD147\_#110 抗體之輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 68，將胺基酸序列示於序列識別號 69。將編碼重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 70，將胺基酸序列示於序列識別號 71。將 rat\_CD147\_#110 抗體之輕鏈可變區域之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 各自示於序列識別號 72、73 及 74。將 rat\_CD147\_#110 抗體之重鏈可變區域之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 各自示於序列識別號 75、76 及 77。

**【 0190 】**

3)-1-4 編碼 rat\_CD147\_#131 抗體之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列之決定

以與實施例 1)-11-2 同樣的方法實施。將編碼經決定的 rat\_CD147\_#131 抗體之輕鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 78，將胺基酸序列示於序列識別號 79。將編碼重鏈之可變區域的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 80，將胺基酸序列示於序列識別號 81。將 rat\_CD147\_#131 抗體之輕鏈可變區域之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 各自示於序列識別號 82、83 及 84。將 rat\_CD147\_#131 抗體之重鏈可變區域之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 各自示於序列識別號 85、86 及 87。

**【 0191 】**

### 3)-2 人類嵌合抗體表現載體之製作

#### 3)-2-1 rat\_CD147\_#84 之人類嵌合抗體表現載體之製作

##### 3)-2-1-1 人類嵌合及人類化 IgG4PFALA 型重鏈表現載體 pCMA-G4PFALA 之構築

使用序列識別號 88 所示的包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG4PFALA 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段，以與實施例 1)-12-2 同樣的方法，構築 pCMA-G4PFALA。

#### 【 0192 】

##### 3)-2-1-2 人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體之構築

將實施例 3)-1-1 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#84 之輕鏈之可變區域的 cDNA 作為模板而使用，以與實施例 1)-12-4 同樣之方法構築人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 89 及序列識別號 90。

#### 【 0193 】

##### 3)-2-1-3 人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-1 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#84 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-5 同樣的方法構築人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 91 及序列識別號 92。

**【 0194 】**

3)-2-1-4 人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG2 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-1 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#84 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-6 同樣的方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG2 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG2 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 93 及序列識別號 94。

**【 0195 】**

3)-2-1-5 人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4P 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-1 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#84 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-13-6 同樣的方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4P 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4P 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 95 及序列識別號 96。

**【 0196 】**

3)-2-1-6 人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1LALA 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-1 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#84 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-13-4 同樣的方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1LALA 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之

IgG1LALA 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 97 及序列識別號 98。

**【 0197】**

3)-2-1-7 人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-1 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#84 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，藉由以 In-fusion 選殖用所設計的引子進行 PCR，增幅包含編碼重鏈之可變區域的 cDNA 的 DNA 片段。於將 pCMA-G4PFALA 以限制酵素 BspI 切斷之處，使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組 (Clontech 公司)，藉由插入增幅的 DNA 片段，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4PFALA 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 99 及序列識別號 100。

**【 0198】**

3)-2-2 rat\_CD147\_#101 之人類嵌合抗體表現載體之製作

3)-2-2-1 人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-2 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#101 之輕鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-4 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 101 及序列識別號 102。

## 【 0199】

3)-2-2-2 人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG2 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-2 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#101 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-6 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG2 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG2 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 103 及序列識別號 104。

## 【 0200】

3)-2-2-3 人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4P 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-2 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#101 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-13-6 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4P 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4P 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 105 及序列識別號 106。

## 【 0201】

3)-2-2-4 人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-2 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#101 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 3)-2-1-7 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體。將人類嵌合

rat\_CD147\_#101 之 IgG4PFALA 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 107 及序列識別號 108。

**【 0202】**

3)-2-3 rat\_CD147\_#110 之人類嵌合抗體表現載體之製作  
3)-2-3-1 人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-3 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#110 之輕鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-4 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 109 及序列識別號 110。

**【 0203】**

3)-2-3-2 人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG2 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-3 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#110 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-6 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG2 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG2 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 111 及序列識別號 112。

**【 0204】**

3)-2-3-3 人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4P 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-3 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#110 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-13-6 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4P 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4P 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 113 及序列識別號 114。

**【0205】**

3)-2-3-4 人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-3 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#110 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 3)-2-1-7 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4PFALA 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 115 及序列識別號 116。

**【0206】**

3)-2-4 rat\_CD147\_#131 之人類嵌合抗體表現載體之製作

3)-2-4-1 人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-4 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#131 之輕鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-4 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列，各自示於序列識別號 117 及序列識別號 118。

**【 0207】**

3)-2-4-2 人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG2 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-4 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#131 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-12-6 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG2 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG2 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 119 及序列識別號 120。

**【 0208】**

3)-2-4-3 人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG4P 型重鏈表現載體之構築

使用實施例 3)-1-4 所獲得的編碼 rat\_CD147\_#131 之重鏈之可變區域的 cDNA 作為模板，以與實施例 1)-13-6 同樣之方法，構築人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG4P 型重鏈表現載體。將人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG4P 型重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列識別號 121 及序列識別號 122。

**【 0209】**

3)-3 人類嵌合抗體之調製

3)-3-1 猴交叉性大鼠抗體之人類嵌合抗體之生產

以與實施例 1)-14-1 同樣之方法生產。

將以人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#84 之人類嵌合抗體命名為

「#84chIgG1」。將以人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG2 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#84 之人類嵌合抗體命名為「#84chIgG2」。將人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4P 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#84 之人類嵌合抗體命名為「#84chIgG4P」。將以人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG1LALA 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#84 之人類嵌合抗體命名為「#84chIgG1LALA」。將以人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#84 之人類嵌合抗體命名為「#84chIgG4PFALA」。

將以人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG2 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#101 之人類嵌合抗體命名為「#101chIgG2」。將人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4P 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#101 之人類嵌合抗體命名為「#101chIgG4P」。人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#101 之人類嵌合抗體命名為「#101chIgG4PFALA」。

將以人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG2 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#110 之人類嵌合抗體命名為「#110chIgG2」。將人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4P 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#110 之人類嵌合抗體命名為「#110chIgG4P」。將以人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之 IgG4PFALA 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#110 之人類嵌合抗體命名為「#110chIgG4PFALA」。

將以人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG2 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#131 之人類嵌合抗體命名為「#131chIgG2」。將人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之 IgG4P 型重鏈表現載體與人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈表現載體之組合而取得的 rat\_CD147\_#131 之人類嵌合抗體命名為「#131chIgG4P」。

### 【0210】

#### 3)-3-2 猴交叉性大鼠抗體之人類嵌合抗體之純化

自實施例 3)-3-1 所獲得的培養上清液，以與實施例 1)-14-2 同樣之方法純化。

### 【0211】

(實施例 4)人類嵌合抗體之活體內抗腫瘤活性

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含 50%GFR-Matrigel(Corning 公司, Cat.354230)的 PBS 懸浮, 移植至 5~6 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 Charles River)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積, 於移植之 5~6 日後實施分組, 將食蟹猴交叉性抗 CD147 人類嵌合抗體(#84chIgG1、#84chIgG1LALA、#84chIgG2、#84chIgG4P、#84chIgG4PFALA)於分組後當日, 以 1、3、或 10 mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n = 5)。將食蟹猴交叉性抗 CD147 人類嵌合抗體(#101chIgG2、#101chIgG4P、#101chIgG4PFALA、#110chIgG2、#110chIgG4P、#110chIgG4PFALA、#131chIgG2、#131chIgG4P)於分組後當日, 以 3、或 10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n = 5)。將移植腫瘤之長徑及短徑, 每週 2 次, 使用電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定, 由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於圖 13-1(a)~(d)、圖 13-2(e)~(h)、圖 13-3(i)~(l)、圖 13-4(m)及(n)。於圖中, 針對腫瘤體積之變化, 合併記載平均值及標準誤差。

人類嵌合抗體 #84 係任一 IgG 亞型皆顯示用量依存的抗腫瘤效果。於確認有最強的抗腫瘤效果的 #84chIgG4P 10mg/kg 投予組, 於移植 20 日後, 於 5 例中 5 例之小鼠中確認腫瘤完全退縮。

人類嵌合抗體#101係任一IgG亞型皆顯示用量依存的抗腫瘤效果。於確認有最強的抗腫瘤效果的101chIgG4P 10mg/kg 投予組，於移植20日後5例中4例之小鼠確認腫瘤完全退縮。

人類嵌合抗體#110係任一IgG亞型皆顯示用量依存的抗腫瘤效果。於確認有最強的抗腫瘤效果的110chIgG4P 10mg/kg 投予組，移植22日後於5例中3例之小鼠中確認腫瘤完全退縮。

人類嵌合抗體#131係於IgG4P亞型顯示用量依存的抗腫瘤效果。於#131chIgG2，於3mg/kg、10mg/kg投予組中觀察到的抗腫瘤效果並無差異。

任一人類嵌合抗體皆不依存於抗體之人類IgG亞型，於10mg/kg之投予量，顯示68~100%之腫瘤增殖抑制效果。對於食蟹猴交叉性抗人類CD147人類嵌合抗體#084、#101、#110、#131，亦與自細胞免疫取得的抗人類CD147抗體、LN22R8或2P10F2同樣地，不依存於小鼠之免疫系統，暗示藉由作用於CD147的新穎之作用機序而顯示抗腫瘤效果。

#### 【0212】

(實施例5)人類嵌合抗體之CD147結合性評價

對實施例3)-3-1所製作的#84chIgG1、#84chIgG2、#84chIgG4P、#84chIgG1LALA、#84chIgG4PFALA、#101chIgG4P、#110chIgG4P之人類CD147的解離常數測定係使用Biacore T200(GE Healthcare Bioscience公司製)，將使用Human Antibody Capture Kit(GE Healthcare

Bioscience 公司製) 而固定化的抗 - 人類 IgG(Fc)抗體將抗體作為配位體而捕捉 (capture)，進行將抗原作為分析物而測定的捕捉法。作為運行 (running) 緩衝液，使用 HBS-EP+(GE Healthcare Bioscience 公司製)、作為感應器晶片，使用 CM5(GE Healthcare Bioscience 公司製)。晶片上以以 10 $\mu$ L/分鐘添加 1 $\mu$ g/mL 或 2 $\mu$ g/mL 之人類嵌合抗體 60 秒鐘後，將作為抗原之 CD147 蛋白質之稀釋系列溶液 (對 #131chIgG4P 為 0.25~4 $\mu$ g/mL，對 #84chIgG1、#84chIgG2、#84chIgG4P、#84chIgG1LALA、#84chIgG4PFALA、#101chIgG4P、#110chIgG4P 為 0.5~8 $\mu$ g/mL) 以流速 30 $\mu$ L/分鐘添加 120 秒鐘，接著，偵測 120 秒、300 秒或 600 秒之解離相。其中，CD147 蛋白質係使用使於大腸菌中表現，以 Ni affinity，SEC 之 2 步驟純化後，標籤切斷純化者。作為再生溶液，以流速 20 $\mu$ L/分鐘添加 3M 氯化鎂 (GE Healthcare Bioscience 公司製) 30 秒鐘。於資料之解析，使用 1:1 結合模型，算出結合速度常數  $k_a$ 、解離速度常數  $k_d$  及解離常數 (KD;  $KD = k_d/k_a$ )。將結果示於表 5。

【0213】表 5

人類嵌合抗體之與人類 CD147 的解離常數

	名稱	KD(nM)
1	#84chIgG1	393
2	#84chIgG2	334
3	#84chIgG4P	381
4	#84chIgG1LALA	371
5	#84chIgG4PFALA	358
6	#101chIgG4P	10.5
7	#110chIgG4P	9.94
8	#131chIgG4P	3.45

## 【 0214】

(實施例 6)人類化抗體之製作

6)-1 人類化抗體之設計

6)-1-1 可變區域之分子模擬(molecular modeling)

作為同源性模擬，利用周知之方法(Methods in Enzymology, 203, 121-153, (1991))。使用市售之蛋白質立體構造解析程式 Discovery Studio(Dassault Systèmes 公司製)，檢索登錄於對於可變區域具有高序列同一性的蛋白質資料庫(Nuc.Acids Res.35, D301-D303(2007))的構造。將鎖定的重鏈、輕鏈及重鏈輕鏈介面構造作為模板，作成三維模型。

## 【 0215】

6)-1-2 人類化抗體之設計方法

藉由 CDR 接枝(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033(1989))而人類化。rat\_CD147\_#84 之框架區域，與於 KABAT 等人(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991))中已確定的人類 kappa 鏈亞群 1 之一致(consensus)序列、及人類 gamma 鏈亞群 3 之一致序列具有高相同性，因而彼等各自被選擇作為 rat\_CD147\_#84 之輕鏈及重鏈之接受者。rat\_CD147\_#101 之框架區域係於 KABAT et al.中已確定的人類 kappa 鏈亞群 1 之一致序列、及人類 gamma 鏈亞群及於 IMGT(THE INTERNATIONAL IMMUNOGENETICS INFORMATION SYSTEM®)規定的

人類 gamma 鏈之 IGHV3-30\*05 與 IGHJ3\*01，因具有高相同性，各自被選擇作為 rat\_CD147\_#101 之輕鏈及重鏈之接受者。rat\_CD147\_#110 之框架區域，係於 IMGT 規定的人類 kappa 鏈之 IGKV1-39\*01 與 IGKJ4\*01 與、於人類 gamma 鏈之 IGHV1-2\*02 與 IGHJ6\*01，具有高相同性，因而彼等各自被選擇作為 rat\_CD147\_#110 之輕鏈及重鏈之接受者。rat\_CD147\_#131 之框架區域，於 IMGT 所規定的人類 kappa 鏈之 IGKV1-39\*01 及 IGKJ2\*01、及於人類 gamma 鏈之 IGHV3-30\*05 及 IGHJ6\*01，具有高相同性，因而各自選擇作為 rat\_CD147\_#131 之輕鏈及重鏈之接受者。應移入至接受者上的供予體殘基係參考由 Queen et al.(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 10029-10033(1989))給予的基準等，藉由分析三維模型而選擇。

#### 【0216】

##### 6)-1-3 rat\_CD147\_#84 重鏈之人類化

對於 rat\_CD147\_#84 重鏈之可變區域，藉由將圖 14(a)所示的接受者的胺基酸殘基，設計人類化抗體重鏈 #84H1h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之 IgG2 及 IgG4P 之 gamma 鏈恆定區域的人類化抗體重鏈被設計，並各自命名為 #84H1hIgG2、#84H1hIgG4P。將 #84H1hIgG2 之全長胺基酸序列記載於序列識別號 123。將編碼序列識別號 123 之胺基酸序列的核苷酸序列示於序列識別號 124。將 #84H1hIgG4P 之全長胺基酸序列記載於序列識別

號 125。將編碼序列識別號 125 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 126。

**【 0217】**

6)-1-4 rat\_CD147\_#84 輕鏈之人類化

對於 rat\_CD147\_#84 輕鏈之可變區域，藉由移入圖 14(b)所示的接受者的胺基酸殘基，設計人類化抗體輕鏈 #84L2h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之  $\kappa$  鏈恆定區域的人類化抗體輕鏈被設計，並命名為 #84L2h。將 #84L2h 之輕鏈全長胺基酸序列記載於序列識別號 127。將編碼序列識別號 127 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 128。

**【 0218】**

6)-1-5 #84 人類化抗體

組合由上述設計的重鏈 #84H1hIgG2 及輕鏈 #84L2h，設計人類化抗體 #84H1L2hIgG2。又，組合重鏈 #84H1hIgG4P 及輕鏈 #84L2h，設計人類化抗體 #84H1L2hIgG4P。

**【 0219】**

6)-1-6 rat\_CD147\_#101 重鏈之人類化

對於 rat\_CD147\_#101 重鏈之可變區域，藉由移入圖 15(a)所示的接受者之胺基酸殘基，設計人類化抗體重鏈 #101H1h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之 IgG2 及 IgG4P 之  $\gamma$  鏈恆定區域的人類化抗體重鏈被設計，各自命

名為 #101H1hIgG2、#101H1hIgG4P。將 #101H1hIgG2 之全長胺基酸序列示於序列識別號 129。將編碼序列識別號 129 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 130。將 #101H1hIgG4P 之全長胺基酸序列記載於序列識別號 131。將編碼序列識別號 131 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 132。

**【 0220 】****6)-1-7 rat\_CD147\_#101 輕鏈之人類化**

對 rat\_CD147\_#101 輕鏈之可變區域，藉由移入圖 15(b)所示的接受者之胺基酸殘基，設計人類化抗體輕鏈 #101L2h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之  $\kappa$  鏈恆定區域的人類化抗體輕鏈被設計，且命名為 #101L2h。將 #101L2h 之輕鏈全長胺基酸序列記載於序列識別號 133。將編碼序列識別號 133 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 134。

**【 0221 】****6)-1-8 #101 人類化抗體**

組合由上述設計的重鏈 #101H1hIgG2 及輕鏈 #101L2h，而設計人類化抗體 #101H1L2hIgG2。又，組合重鏈 #101H1hIgG4P 及輕鏈 #101L2h，而設計人類化抗體 #101H1L2hIgG4P。

**【 0222 】****6)-1-9 rat\_CD147\_#110 重鏈之人類化**

對 rat\_CD147\_#110 重鏈之可變區域，藉由移入圖 16(a)、(b)所示的接受者之胺基酸殘基，設計人類化抗體重鏈 #110H1h、#110H13h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續 IgG4P 之 gamma 鏈恆定區域的人類化抗體重鏈被設計，且各自命名為 #110H1hIgG4P、#110H13hIgG4P。將 #110H1hIgG4P 之全長胺基酸序列記載於序列識別號 135，將 #110H13hIgG4P 之全長胺基酸序列記載於序列識別號 147。將編碼序列識別號 135 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 136，將編碼序列識別號 147 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 148。

#### 【0223】

#### 6)-1-10 rat\_CD147\_#110 輕鏈之人類化

對 rat\_CD147\_#110 輕鏈之可變區域，藉由移入圖 16(c)、(d)、(e)所示的接受者之胺基酸殘基，設計人類化抗體輕鏈 #110L4h、#110L2h、#110L12h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之  $\kappa$  鏈恆定區域的人類化抗體輕鏈被設計，並各自命名為 #110L4h、#110L2h、#110L12h。將 #110L4h 之輕鏈全長胺基酸序列記載於序列識別號 137，將 #110L2h 之輕鏈全長胺基酸序列記載於序列識別號 149，將 #110L12h 之輕鏈全長胺基酸序列記載於序列識別號 151。將編碼序列識別號 137 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 138，將編碼序列識別號 149 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 150，將編碼序列識別號 151 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 152。

## 【 0224 】

## 6)-1-11 #110 人類化抗體

組合由上述所設計的重鏈 #110H1hIgG4P 及輕鏈 #110L4h，而設計人類化抗體 #110H1L4hIgG4P。又，組合重鏈 #110H13hIgG4P 與輕鏈 #110L2h，設計人類化抗體 #110H13L2hIgG4P，組合重鏈 #110H13hIgG4P 及輕鏈 #110L12h，設計人類化抗體 #110H13L12hIgG4P。

## 【 0225 】

## 6)-1-12 rat\_CD147\_#131 重鏈之人類化

對 rat\_CD147\_#131 重鏈之可變區域，藉由移入圖 17(a)所示的接受者之胺基酸殘基，設計人類化抗體重鏈 #131H2h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之 IgG2 之 gamma 鏈恆定區域的人類化抗體重鏈被設計，命名為 #131H2hIgG2。將 #131H2hIgG2 之全長胺基酸序列記載於序列識別號 139。將編碼序列識別號 139 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 140。

## 【 0226 】

## 6)-1-13 rat\_CD147\_#131 輕鏈之人類化

對 rat\_CD147\_#131 輕鏈之可變區域，藉由移入圖 17(b)所示的接受者之胺基酸殘基，設計人類化抗體輕鏈 #131L2h 之可變區域。

於設計的可變區域，使接續人類之  $\kappa$  鏈之恆定區域的人類化抗體輕鏈被設計，且命名為 #131L2h。將 #131L2h 之輕鏈全長胺基酸序列記載於序列識別號 141。將編碼

序列識別號 141 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列識別號 142。

**【 0227】**

6)-1-14 #131 人類化抗體

組合由上述所設計的重鏈 #131H2hIgG2 及輕鏈 #131L2h，設計人類化抗體 #131H2L2hIgG2。

**【 0228】**

6)-2 人類化抗體之輕鏈表現載體之構築

6)-2-1 #84L2h 表現載體之構築

合成序列識別號 128 所示的 #84L2h 之核苷酸序列之核苷酸編號 37 至 402 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，藉由於將 pCMA-LK 以限制酵素 BsiWI 切斷處插入合成的 DNA 片段，構築 #84L2h 表現載體。

**【 0229】**

6)-2-2 #101L2h 表現載體之構築

合成序列識別號 134 所示的 #101L2h 之核苷酸序列之核苷酸編號 37 至 402 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。以與實施例 6)-2-1 同樣之方法，構築 #101L2h 表現載體。

**【 0230】**

6)-2-3 #110L4h、#110L2h 及 #110L12h 表現載體之構築

合成序列識別號 138、序列識別號 150 及序列識別號 152 所示的 #110L4h、#110L2h 及 #110L12h 之核苷酸序列之核苷酸編號 37 至 402 所示的 DNA 片段(GENEART

公司)。藉由以與實施例 6)-2-1 同樣之方法，構築 #110L4h、#110L2h 及 #110L12h 表現載體。

### 【0231】

#### 6)-2-4 #131L2h 表現載體之構築

合成序列識別號 142 所示的 #131L2h 之核苷酸序列之核苷酸編號 37 至 402 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。以與實施例 6)-2-1 同樣之方法，構築 #131L2h 表現載體。

### 【0232】

#### 6)-3 人類化抗體之重鏈表現載體之構築

##### 6)-3-1 #84H1hIgG2 表現載體之構築

合成序列識別號 124 所示的 #84H1hIgG2 之核苷酸序列之核苷酸編號 36 至 437 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，藉由於將 pCMA-G2 以限制酵素 B1pI 切斷處插入合成的 DNA 片段，構築 #84H1hIgG2 表現載體。

### 【0233】

##### 6)-3-2 #84H1hIgG4P 表現載體之構築

合成序列識別號 126 所示的 #84H1hIgG4P 之核苷酸序列之核苷酸編號 36 至 437 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，藉由於將 pCMA-G4P 以限制酵素 B1pI 切斷處插入合成的 DNA 片段，構築 #84H1hIgG4P 表現載體。

### 【0234】

### 6)-3-3 #101H1hIgG2 表現載體之構築

合成序列識別號 130 所示的 101H1hIgG2 之核苷酸序列之核苷酸編號 36 至 428 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。以與實施例 6)-3-1 同樣之方法，構築 #101H1hIgG2 表現載體。

#### 【 0235】

### 6)-3-4 #101H1hIgG4P 表現載體之構築

合成序列識別號 132 所示的 101H1hIgG4P 之核苷酸序列之核苷酸編號 36 至 428 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。以與實施例 6)-3-2 同樣之方法，構築 #101H1hIgG4P 表現載體。

#### 【 0236】

### 6)-3-5 #110H1hIgG4P 及 #110H13hIgG4P 表現載體之構築

合成序列識別號 136 及序列識別號 148 所示的 110H1hIgG4P 及 #110H13hIgG4P 之核苷酸序列之核苷酸編號 36 至 425 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。以與實施例 6)-3-2 同樣之方法，構築 #110H1hIgG4P 及 #110H13hIgG4P 表現載體。

#### 【 0237】

### 6)-3-6 #131H2hIgG2 表現載體之構築

合成序列識別號 140 所示的 131H2hIgG2 之核苷酸序列之核苷酸編號 36 至 431 所示的 DNA 片段(GENEART 公司)。以與實施例 6)-3-1 同樣之方法，構築 #131H2hIgG2 表現載體。

#### 【 0238】

## 6)-4 人類化抗體之調製

### 6)-4-1 人類化抗體之生產

以與實施例 1)-14-1 同樣之方法生產。藉由對應實施例 6)-1-5、實施例 6)-1-8、實施例 6)-1-11、及實施例 6)-1-14 所示的 H 鏈及 L 鏈之組合的 H 鏈表現載體及 L 鏈表現載體之組合，取得各種人類化抗體。

#### 【 0239 】

### 6)-4-2 人類化抗體之 1 階段純化

自實施例 6)-4-1 所獲得的培養上清液將抗體以 rProtein A 親和性層析之 1 階段步驟純化。將培養上清液施加於填充有 PBS 平衡化的 MabSelectSuRe 的管柱(GE Healthcare Bioscience 公司製)後，以管柱容量之 2 倍以上的 PBS 將管柱洗淨。其次，以 2M 精胺酸鹽酸鹽溶液 (pH4.0) 溶出，收集含有抗體之級份。將該級份藉由透析 (Thermo Scientific 公司，Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette) 進行對 PBS 的緩衝液取代。以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級分子量 UF10K, Sartorius 公司) 將抗體濃縮，將 IgG 濃度調製成 1mg/mL 以上。最後，以 Minisart-Plus filter(Sartorius 公司)過濾，作為純化樣品。

#### 【 0240 】

### 6)-4-3 人類化抗體之 2 階段純化

將實施例 6)-4-1 所獲得的培養上清液以 rProtein A 親和性層析及陶瓷羥基磷灰石 (ceramic hydroxy apatite) 之 2 階段步驟純化。將培養上清液施加於填充有經 PBS

平衡化的 MabSelectSuRe 的管柱 (GE Healthcare Bioscience 公司製)後，以管柱容量之 2 倍以上之 PBS 將管柱洗淨。接著，以 2 M 精胺酸鹽酸鹽溶液 (pH4.0)將抗體溶出。將含有抗體的級份藉由透析 (Thermo Scientific 公司，Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette)進行對 PBS 的緩衝液取代，以 5 mM 磷酸鈉/50 mM MES/pH7.0 之緩衝液稀釋 5 倍後，施加於以 5 mM NaPi/50 mM MES/30 mM NaCl/pH7.0 之緩衝液平衡化的陶瓷羥基磷灰石管柱 (日本 Bio-Rad，Bio-Scale CHT Type-1 Hydroxyapatite Column)。實施利用氯化鈉的直線濃度梯度溶出，收集含有抗體的級份。該級份藉由透析 (Thermo Scientific 公司，Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette)進行對 HBSor(25 mM 組胺酸/5%山梨糖醇、pH6.0)之緩衝液取代。以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級分子量 UF10K，Sartorius 公司)將抗體濃縮，將 IgG 濃度調製為 25 mg/mL。最後，以 Minisart-Plus filter(Sartorius 公司)過濾，作為純化樣品。

### 【0241】

(實施例 7)人類化抗體之活性測定

7)-1 人類化抗體之 CD147 抗體結合性評價

實施例 6)-4-3 所製作的人類化抗人類 CD147 抗體 #84H1L2hIgG2、#84H1L2hIgG4P、#101H1L2hIgG2、#101H1L2hIgG4P、#110H1L4hIgG4P 及 #131H2L2hIgG2 與人類 CD147 之解離常數測定係使用 Biacore T200(GE Healthcare Bioscience 公司製)，於使用 Human Antibody

Capture Kit(GE Healthcare Bioscience 公司製)而固定化的抗 - 人類 IgG(Fc) 抗體將抗體作為配位體而捕捉 (capture)，進行將抗原作為分析物而測定的捕捉法。使用 HBS-EP+(GE Healthcare Bioscience 公司製)作為運行 (running) 緩衝液，使用 CM5(GE Healthcare Bioscience 公司製作為感應器晶片。於晶片上將 1 $\mu$ g/mL 之人類化抗體以 10 $\mu$ L/分鐘添加 60 秒後，對實施例 5) 所使用的抗原之稀釋系列溶液 (對 #101H1L2hIgG2 及 #101H1L2hIgG4P，為 0.0625~1 $\mu$ g/mL；對 #84H1L2hIgG2、#84H1L2hIgG4P、#110H1L4hIgG4P、#110H13L2hIgG4P、#110H13L12hIgG4P 及 #131H2L2hIgG2，為 0.25~4 $\mu$ g/mL)，以流速 30 $\mu$ L/分鐘添加 120 秒，接著監測 300 秒鐘之解離相。以流速 20 $\mu$ L/分鐘添加 30 秒之再生溶液之 3M 氯化鎂(GE Healthcare Bioscience 公司製)。於資料之解析，使用 1:1 結合模型，算出結合速度常數  $k_a$ 、解離速度常數  $k_d$  及解離常數 (KD； $KD = k_d/k_a$ )。

將結果示於表 6。

【0242】表 6

人類化抗體之與人類 CD147 的解離常數

名稱	KD(nM)
#84H1L2hIgG2	227
#84H1L2hIgG4P	242
#101H1L2hIgG2	10.5
#101H1L2hIgG4P	10.5
#110H1L4hIgG4P	8.60
#110H13L2hIgG4P	58.9
#110H13L12hIgG4P	154
#131H2L2hIgG2	5.84

## 【 0243 】

7)-2 胰臟癌負載癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含有 50% GFR-Matrigel (Corning 公司, Cat. 354230) 的 PBS 懸浮, 移植至 4 週齡雌之 NOD-scid 小鼠 (NOD.CB17-Prkdc  $\langle scid \rangle$  /J、購自日本 Charles River) 之腋窩部皮下。基於腫瘤體積進行分組, 於移植之 7 日後以 3mg/kg、10 mg/kg 投予實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體 (#84H1L2hIgG2、#84H1L2Ig4P、#101H1L2hIg2、#101H1L2hIg4P、#110H1L4hIg4P、#131H2L2hIg2) 於負載癌小鼠之腹腔內 (n = 5)。於移植之 7、14 日後, 以 400 mg/k 投予作為對照藥之胰臟癌之治療藥的吉西他濱 (購自日本 Eli Lilly 公司) 至負載癌小鼠之腹腔內 (n = 5)。將移植腫瘤之長徑及短徑, 每週 2 次, 使用電子式數位測徑器 (Mitutoyo 股份有限公司製) 作測定, 由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

將結果示於圖 18(a)~(d)。於圖中, 針對腫瘤體積之變化, 合併記載平均值及標準誤差。

對照藥之腫瘤增殖抑制率為 71%, 相對於腫瘤之消失未被觀察, 於 3 或 10 mg/kg 投予組, 任一者之人類化 CD147 抗體皆顯示較吉西他濱更優異的抗腫瘤效果。於 #84H1L2hIg4P、#101H1L2hIg2、#101H1L2hIg4P、#110H1L4hIg4P 之 10 mg/kg 投予組, 確認伴隨腫瘤消失的強抗腫瘤效果。

## 【 0244】

(實施例 8)CD147 抗體之活體外 p38MAPK 訊號之活性化  
8)-1 胰臟癌細胞 PANC-1 中的抗人類 CD147 人類嵌合抗  
體所致的 p38MAPK 磷酸化之誘導

已報告 CD147 藉由活性化而促進 p38MAPK 之磷酸  
化(Lim et al. , FEBS Letters、88-92, 1998)(Li et. ,  
al.J.Hepatology, 1378-1389, 2015)。顯示抗腫瘤效果的  
抗 CD147, 爲了調查對 p38MAPK 之訊號的影響, 於以  
10 µg/ml 之 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P 處理  
15 分鐘的 PANC-1 細胞, p38MAPK 磷酸化使用 Simple  
Western assays 法(Protein Simple Japan 股份有限公司,  
Wes)而評價。將作爲對照樣品之 PANC-1 細胞以人類  
IgG(Jackson ImmunoResearch 公司, 009-000-003)10  
µg/ml 同樣地處理而供予解析。於 p38MAPK 之檢測, 使  
用 p38 MAPK rabbit mAb(Cell signaling technology 公  
司, Cat.#9212)。於磷酸化 p38MAPK 之檢測, 使用 P-p38  
MAPK(T180/Y182)(D3F9)XP rabbit mAb(Cell signaling  
technology 公司, #4511S)。將檢測出的磷酸化 p38MAPK  
訊號相對於 p38MAPK 訊號的比示於圖 19。抗體處理樣  
品實施 2 分, 於圖式中呈示平均值。

於 LN22R8chIgG4P 抗體處理組, 觀察到磷酸化  
MAPK 訊號的增加。

## 【 0245】

8)-2 CD147 抗體之活體外 p38 訊號下游分子之 HSP27 之  
磷酸化

已報告 p38MAPK 藉由活性化而將 HSP27 磷酸化 (Landry et al., Biochem.Cell Biol., 703-707, 1995)。經 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8 誘導的 p38 之磷酸化，爲了確認促進實際之 p38 訊號活性化，於 8)-1 之抗體處理樣品，使用 Simple Western assays 法 (Protein Simple Japan 股份有限公司，Wes) 評價磷酸化。於 HSP27 之檢出，使用 HSP27 抗體 (R&D systems 公司，Cat.AF15801)。於磷酸化 HSP27 之檢出，使用 Phospho-HSP27 (Ser82)antibody (Cell signaling technology 公司，2401S)、或 Anti-HSP27(phospho Ser15)抗體 (Abcam 公司，Cat.ab76313)。

將 Ser82 或 Ser15 磷酸化 HSP27 訊號相對於檢出的 HSP27 訊號的比各自示於圖 20(a)或圖 20(b)。抗體處理樣品實施 2 份，於圖中呈示平均值。

於 LN22R8chIgG4P 抗體處理組，觀察到磷酸化 HSP27 訊號之增加。由於藉由 CD147 人類嵌合抗體所誘導的 p38 之磷酸化而誘導下游之 HSP27 之磷酸化活性化，判斷抗人類 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8IgG4P 誘導 p38MAPK 訊號的活性化。又，於胰臟癌細胞 MIA PaCa-2 亦同樣地，確認 p38MAPK 訊號之活性化。

#### 【 0246 】

(實施例 9)CD147 抗體之腫瘤內 p38 訊號之活性化

於活體外觀察到的 CD147 抗體所致的 p38MAPK 訊號之活性化是否於小鼠皮下形成的腫瘤內亦發生，以 MIA PaCa-2 之小鼠皮下腫瘤調查。將  $5 \times 10^6$  個細胞之人

類胰臟株 MIA PaCa-2 以含 50%GFR-Matrigel(Corning 公司, Cat.354230)的 PBS 懸浮, 移植至 5 週齡雌之 NOD-scid 小鼠 (NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 Charles River)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積, 於移植 5 日後實施分組, 於分組後當日, 以 10mg/kg 將抗人類 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P 投予至負載癌小鼠之腹腔內。抗體投予後之 6、24、48、72 小時後採取腫瘤材料, 以乾冰冷凍後, 冷凍保存。於自冷凍的腫瘤組織之樣品調製 (n = 3), 使用 gentleMACS Octo Dissociator with Heaters(Miltenyi 公司)。對經調製的腫瘤溶胞產物 (lysate), 使用 Simple Western assays 法 (Protein Simple Japan 股份有限公司, Wes)解析。

將檢測出的 p38MAPK 訊號之平均值與標準誤差一起示於圖 21(a)。將檢測出的磷酸化 p38MAPK 訊號之平均值與標準誤差一起示於圖 21(b)。將磷酸化 p38MAPK 訊號對 p38MAPK 訊號的比之平均值與標準誤差一起示於圖 21(c)。LN22R8chIgG4P 係於投予後 6 小時至 72 小時, 使磷酸化 P38MAPK 之比率增加。於 24 小時至 72 小時, 藉由增加 p38MAPK, 磷酸化 p38MAPK 之訊號係於 6 小時到峰值時減少。

於小鼠之皮下腫瘤內, 亦觀察到 CD147 嵌合抗體投予所致的 p38 磷酸化之上升、HSP27 磷酸化之增加, 得知發生 p38 訊號之活性化。

【 0247 】

(實施例 10)p38MAPK 下游之分子 CXCL8 之誘導

已報告藉由 p38MAPK 之活性化，而透過 CXCL8 之 mRNA 安定化的誘導 (Hoffmann et al., *J.Leukoc.Biol.*, 847-855, 2002)、SMAD3/4 訊號之活性化 (Leovonen et al., *PLOS ONE*, e57474, 2013)。在 MIA PaCa-2 腫瘤內，於抗體投予後是否 CXCL8 之基因表現被誘導，係將自抗體投予後之小鼠皮下腫瘤抽出的 RNA，藉由定量的 PCR 法進行了調查。同樣地，對於已報告藉由 SMAD 訊號活性化所誘導的 RHOB 基因 (Vasilaki et al., *FASEB Journal*, 891-905, 2010)，亦調查 CD147 抗體投予所致的變動。測定作為內在對照基因之 importin(ipo8)基因及 TATA box binding protein(tbp)基因的表現。投予抗人類 CD147 人類嵌合抗體，採取於 72 小時後之 MIA PaCa-2 腫瘤作為材料，以 RNA later(QIAGEN 公司, Cat.76104) 處理後，使用 RNeasy Mini Kit (250)(QIAGEN 公司, Cat.74106)，提取 RNA。作為抗人類 CD147 人類嵌合抗體，使用實施例 1)-14 所製作的 LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2 或 LN22R8chIgG4P。於定量的 RT-PCR，使用 EXPRESS One-Step SuperScript qRT-PCR kit Universal(Thermofisher scientific, Cat.11781-01K)，作為基因定量探針，各自使用 importin(ipo8) (Thermo Fisher Scientific, Cat.Hs00183533\_m1)，TATA box binding protein(tbp)(Thermo Fisher Scientific, Cat.Hs00427621\_m1)，rasmolog family member B(rhoB)(Thermo Fisher Scientific, Cat.hs00269660\_s1)，

interleukin 8(Thermo Fisher Scientific , Cat.Hs00174103\_m1) 。 使用 ABIPrism7500(Applied Biosystems 公司)測定伴隨 PCR 反應的基因特異的螢光訊號之增加。

於圖 22(a)，將 ipo8/tbp 基因之表現比之平均值(n=3)與標準偏差一起呈示。

於圖 22(b)將 cxcl8/tbp 基因之表現比之平均值(n=3)與標準偏差一起呈示。

於圖 22(c)將 rhoB/tbp 基因之表現比之平均值(n=3)與標準偏差一起呈示。

於 LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2 或 LN22R8chIgG4P 投予後，相對於 ipo8 基因之表現為未變動，於抗人類 CD147 人類嵌合抗體投予組之 cxcl8、rhoB 之表現誘導被確認。cxcl8、rhoB 之表現誘導，依據實施例 1)-18 所示的人類嵌合抗體之抗腫瘤效果之強度，暗示兩基因之表現誘導有與抗腫瘤效果相關的可能性。

#### 【0248】

(實施例 11)抗人類 CD147 大鼠抗體之人類嵌合抗體化所致的抗腫瘤效果之增強中的 cxcl8、rhoB 基因之誘導

抗人類 CD147 大鼠抗體 rat\_CD147\_#110 係如實施例 2、實施例 7 所示，藉由人類嵌合化而抗腫瘤效果增強。於人類嵌合抗體 LN22R8chIgG1、LN22R8chIgG2 或 LN22R8chIgG4P 投予後之腫瘤中觀察到的 cxcl8、rhoB 之誘導，與 14)-2 同樣地，比較 rat\_CD147\_#110 與嵌合抗體 #110chIgG4P。

於圖 23(a)將 ipo8/tbp 基因之表現比之平均值 ( $n = 3$ ) 與標準偏差合併表示。

於圖 23(b)將 cxcl8/tbp 基因之表現比之平均值 ( $n = 3$ ) 與標準偏差合併表示。

於圖 23(c)將 rhoB/tbp 基因之表現比之平均值 ( $n = 3$ ) 與標準偏差合併表示。

ipo8 基因之表現並未藉由抗體投予而變動。cxcl8 基因、rhoB 基因之表現藉由 rat\_CD147\_#110 之投予，與抗體未投予組同樣地未觀察到變化，而於 #110chIgG4P 之 cxcl8，rhoB 之誘導被確認。暗示兩基因之誘導係與 CD147 抗體所致的抗腫瘤效果相關的參數。

#### 【0249】

(實施例 12) 利用 SMAD4 陰性胰臟癌負載癌模型的評價

作為於 SMAD 訊號之活性化上重要的分子之一者，已知有轉錄因子、SMAD4(Zang, et al., Current Biology, 270-276, 1997)。已知於一部分之胰臟癌，藉由 SMAD4 之基因缺損，SMAD 訊號受到部分的阻礙(Hahn, et al., Science, 350-353, 1996)。對於 SMAD4 缺損，並有 SMAD 訊號部分的被阻礙的胰臟癌細胞株 BxPC-3(Yasutome et al., Clin. Exp. Metastasis, 461-473, 2005)，調查 CD147 抗體是否顯示抗腫瘤效果。將  $2.5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 BxPC-3(ATCC, Cat.CRL-1687) 以含 100%Matrigel(Corning 公司, Cat.354234)的 PBS 懸浮，移植至 6 週齡雌性之 BALB/c-nu 小鼠(CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj、購自日本 Charles River)之

腋窩部皮下。基於腫瘤體積，於移植後 8 日後實施分組，於移植之 8、15、22 日後，以 10mg/kg 投予小鼠抗人類 CD147 抗體 LN22R8R8、或大鼠抗人類 CD147 抗體 2P10F2 至負載癌小鼠之腹腔內 (n = 5)。於移植之 8、15、22 日後，以 200mg/kg 投予作為對照藥之胰臟癌的治療藥的吉西他濱 (日本 Eli Lilly 公司，Gemzar(註冊商標)) 投予至負載癌小鼠之尾靜脈內 (n = 5)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器 (Mitutoyo 股份有限公司製) 作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{短徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)} \times \text{長徑 (mm)}$$

示於圖 24。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。BxPC-3 腫瘤係對 LN22R8 抗體、2P10F2 抗體及吉西他濱為耐性。

### 【0250】

(實施例 13) SMAD4 導入所致的 CD147 抗體感受性之獲得

已報告藉由於複數之胰臟癌細胞株中導入 SMAD4，而 SMAD 訊號回復。藉由 SMAD4 之導入所致的回復的 SMAD 訊號，調查 CD147 抗體之感受性是否增加。

#### 13)-1 SMAD4 安定表現細胞之製作

利用 Retro-X<sup>TM</sup> Q 載體套組，製作 BxPC-3 之 SMAD4 安定表現株。作為反轉錄病毒載體 (TAKARA BIO 公司，

Retro-X™ Q Vector Set, Cat.631516), 於套組所含的 pQCXIP 之選殖部位導入藉由人工合成製作的人類 SMAD4 基因, 作為 SMAD4 表現反轉錄病毒載體。利用 Retro-X Universal Packaging System(TAKARA BIO 公司, Cat.631530), 於 BxPC-3 中導入 SMAD4 表現反轉錄病毒載體, 藉由嘌呤黴素(puromycin)(TAKARA BIO 公司, Cat. 631306), 藉由病毒感染, 反轉錄病毒被併入染色體中, 選擇成為嘌呤黴素耐性、SMAD4 陽性的 BxPC-3 細胞, 作為 SMAD4 陽性 BxPC-3 細胞、BxPC-3-SMAD4。同樣地使感染反轉錄病毒載體 pQCXIP, 將成為嘌呤黴素耐性的 BxPC-3 細胞作為 BxPC-3-mock。反轉錄病毒感染實驗實施 2 次, 於 BxPC-3-mock、BxPC-3-SMAD4, 製作批次 1、批次 2。

#### 【0251】

#### 13)-2 CD147 及 SMAD4 表現之確認

於 BxPC-3(ATCC, Cat.CRL-1687)、實施例 13)-1 製作的 BxPC-3-mock、BxPC-3-SMAD4, 使用 Simple Western assays 法(Protein Simple Japan 股份有限公司, Wes)作解析。作為 SMAD4 陽性對照樣品, 利用 MIA PaCa-2。於 SMAD4 之檢測, 利用抗 SMAD4 抗體(R&D systems, Cat.AF2097)。於 GAPDH 之檢測, 利用抗 GAPDH 抗體(Abfrontier, Cat.LF-MA0026)。於 CD147 之檢測, 利用抗 CD147 抗體(Abcam, Cat.Ab108317)。

將結果示於圖 25(a)。MIA PaCa-2 係 SMAD4 陽性、CD147 陽性。BxPC-3 係 SMAD4 陰性、CD147 陽性。

BxPC-3-mock 未觀察到反轉錄病毒感染所致的影響，為 SMAD4 陰性、CD147 陽性。導入 SMAD4 表現反轉錄病毒載體的 BxPC-3-SMAD4，批次 1、批次 2 之任一者皆為 SMAD4 陽性。批次 2 之 SMAD4 表現為高的，且於之後的實驗，利用批次 2 作為 BxPC-3-SMAD4。

### 【0252】

13)-3 SMAD4 安定表現的 BxPC-3 腫瘤之對 CD147 人類嵌合抗體的感受性

將  $2.5 \times 10^6$  個細胞之 BxPC-3-mock、或 BxPC-3-SMAD4 以含有 100%Matrigel(Corning 公司，Cat.354234)的 PBS 懸浮，移植至 5 週齡雌性之 BALB/c-nu 小鼠(CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj、購自日本 Charles River)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積，各自於 BxPC-3-mock 移植後 6 日後，BxPC-3-SMAD4 於移植後 3 日後，實施分組，於實施分組當日、7、14、21、28 日後，以 10mg/kg 投予人類嵌合抗人類 CD147 抗體 LN22R8R8chIgG2、或 LN22R8R8chIgG4P 至負載癌小鼠之腹腔內(n=5)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於圖 25(b)、圖 25(c)。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。BxPC-3-mock 腫瘤係對 LN22R8R8chIgG2 或 LN22R8R8chIgG4P 抗體顯

示耐性或低感受性。BxPC-3-SMAD4 腫瘤係對 LN22R8R8chIgG2 或 LN22R8R8chIgG4P 抗體顯示部分的感受性。

### 【0253】

#### 13)-4 SMAD4 表現所致的腫瘤中 p38 訊號之變化

已報告於 SMAD4 陰性之胰臟癌細胞，藉由使 SMAD4 表現，有 p38 訊號增強 (Chen et al., B.M.C., 1471-2407, 2014)。對於 BxPC-3-SMAD4 腫瘤中之 p38MAPK 與磷酸化 p38MAPK，於抗人類 CD147 人類嵌合抗體投予(抗體投予後 72 小時後)所致的變動，與實施例 13)-1 同樣地，使用 Simple Western assays 法 (Protein Simple Japan 股份有限公司, Wes) 而解析。與實施例 1)-18 之項目同樣地，作為抗人類 CD147 人類嵌合抗體，以 10mg/kg 投予 LN22R8chIgG4P 至長有 MIA PaCa-2 皮下腫瘤的小鼠。於自腫瘤組織之樣品調製 (n = 3)，使用 gentleMACS Octo Dissociator with Heaters (Miltenyi 公司)。

於圖 26(a)，對於 p38 MAPK 測定值，合併 3 個腫瘤樣品之測定值之平均值及標準誤差而記載於圖中。於圖 26(b)，對於磷酸化 p38 MAPK 測定值，合併 3 個腫瘤樣品之測定值之平均值及標準誤差而記載於圖中。

於 BxPC-3-SMAD4 腫瘤中，p38 及磷酸化 p38 增加 2 倍以上。CD147 人類嵌合抗體投予後 72 小時後，觀察到 p38 之部分的減少、磷酸化 p38 之部分的增加。

於胰臟癌細胞 BxPC-3 之腫瘤，得知藉由 SMAD4 之表現，而會發生 p38 訊號之增強。認為 SMAD4 依存的 p38 訊號之增強可能有助於 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P 之感受性增加。

#### 【 0254 】

(實施例 14)吉西他濱耐性胰臟癌中的嵌合 CD147 抗體之抗腫瘤效果

調查於吉西他濱耐性之胰臟癌腫瘤模型的 CD147 抗體之抗腫瘤效果。將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含有 50%GFR-Matrigel(Corning 公司, Cat.354230)的 PBS 懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc< scid> /J、日本 Charles River)之腋窩部皮下。於移植之 6 日後，以 400mg/kg 腹腔內投予為胰臟癌之治療藥的吉西他濱(日本 Eli Lilly 公司)，於 1 週後，將增殖之經確認的形成吉西他濱耐性腫瘤的小鼠，基於腫瘤的大小實施分組，於對照組(n=5)，於移植後第 13 日(分組日)、第 20 日以 400mg/kg 腹腔內投予吉西他濱。作為 CD147 抗體及吉西他濱併用投予組(n=5)，除了移植後第 13 日(分組日)、第 20 日以 400mg/kg 腹腔內投予吉西他濱之外，於移植後第 13 日(分組日)、第 20 日以 10mg/kg 腹腔內投予 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

將結果示於圖 27，於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。合併記載未投予吉西他濱及抗體的未投予組(non treatment)之腫瘤增殖(n = 5)。

對照藥之吉西他濱之投予組的腫瘤平均大小，移植後 28 日後為 1269mm<sup>3</sup>，相對於未觀察到退縮的腫瘤，併用投予 CD147 人類嵌合抗體 LN22R8chIgG4P 的組之腫瘤的平均大小為 15mm<sup>3</sup>，觀察到 5 例中於 3 例之腫瘤之退縮。由此結果顯示，對吉西他濱呈現耐性的增殖的胰臟癌腫瘤，亦顯示有對 CD147 抗體之感受性的可能性。

### 【0255】

(實施例 15)肝癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

15)-1 Hep G2 細胞中的 CD147 與 SMAD4 之表現

與實施例 13)-2 同樣地，確認關於肝癌細胞株 HepG2 細胞(ATCC, Cat.HB-8065)之 CD147 及 SMAD4 表現。作為 CD147 陽性之對照檢體，使用 MIA PaCa-2、BxPC-3(ATCC, Cat.CRL-1687)。各自使用 MIA PaCa-2 作為 SMAD4 陽性之對照檢體，BxPC-3 作為 SMAD4 陰性之對照檢體。

針對檢測出的訊號，求得訊號相對於 GAPDH 的比，整理於下。得知 Hep G2 細胞為 CD147、SMAD4 陽性。CD147/GAPDH 之訊號比

MIA PaCa-2	0.481
BxPC-3	0.481
Hep G2	2.944

## SMAD4/GAPDH 之訊號比

MIA PaCa-2	0.329
BxPC-3	0.003
Hep G2	0.723

## 【 0256】

15)-2 Hep G2 細胞中的 CD147 之利用流式細胞儀的表現確認

利用流式細胞儀解析於 HepG2 細胞 (ATCC, Cat.HB-8065)之細胞表面表現的 CD147。於人類 CD147 之表現確認，作為市售之抗人類 CD147 抗體，使用經 APC 標示的抗人類 CD147 小鼠 IgG1 抗體 MEM-M6/1-APC(Thermofisher, Cat. MA1-10104)。作為小鼠 IgG1 同型對照抗體，使用 mIgG1-APC(Miltenyi Bio 公司, Cat. 130-092-214)。於 HepG2 細胞之懸浮液，添加 1/10 量之 MEM-M6/1-APC，於 4°C 處理 30 分鐘。以含 5%FBS 的 PBS 緩衝液將細胞洗淨後，實施流式細胞儀 (CantoII, BD Bioscience 公司)之測定，將結果整理於圖 28(a)。

得知經 MEM-M6/1-APC 處理的 Hep G2 細胞顯示強的螢光訊號，表現 CD147。

## 【 0257】

15)-3 肝癌細胞中的人類化 CD147 抗體所致的 p38 活性化

於肝癌細胞 HepG2，為了調查抗 CD147 抗體對 p38MAPK 的影響，以 10 $\mu$ g/ml 之抗人類 CD147 人類嵌合

抗體 (LN22R8chIgG4P) 或實施例 6)-4-2 所製作的抗人類 CD147 人類化抗體 (#84H1L2hIgG2、#84H1L2hIg4P、#101H1L2hIgG2、#101H1L2hIgG4P、#110H1L4hIg4P、#131H2L2hIgG2) 處理 HepG2 細胞 (ATCC, Cat.HB-8065) 15 分鐘，使用 Simple Western assays 法 (Protein Simple Japan 股份有限公司, Wes) 評價 P38 磷酸化。作為對照樣品，將 HepG2 細胞同樣地以人類 IgG(hIgG, Jackson ImmunoResearch 公司, 009-000-003) 10 $\mu$ g/ml 處理而供予解析。於 p38MAPK 之檢測，使用 p38 MAPK rabbit mAb(Cell signaling technology 公司, Cat.#9212)。於磷酸化 p38MAPK 之檢測，使用 P-p38 MAPK(T180/Y182)(D3F9)XP rabbit mAb(Cell signaling technology 公司, #4511S)。將經檢測的磷酸化 p38MAPK 訊號相對於 p38MAPK 訊號的比示於圖 28(b)。

藉由 LN22R8chIgG4P、#84H1L2hIgG2、#84H1L2hIg4P、#101H1L2hIgG2、#101H1L2hIgG4P、#110H1L4hIg4P 或 #131H2L2hIgG2 之處理，觀察到較人類 IgG 處理組 2 倍以上之磷酸化 p38 MAPK 訊號之增加，得知於肝癌細胞亦與胰臟癌細胞同樣地藉由抗人類 CD147 抗體而誘導 p38MAPK 之磷酸化。

#### 【 0258 】

15)-4 肝癌中的人類化 CD147 抗體與索拉非尼之抗腫瘤效果之比較

對於為 CD147 及 SMAD4 陽性，抗人類 CD147 抗體所致的 p38 之磷酸化被確認的人類肝臟株 HepG2(ATCC, Cat.HB-8065)，檢討抗人類 CD147 人類嵌合抗體及人類化抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類肝臟株 HepG2 以含 50%Matrigel(Corning 公司, Cat.354234)的 PBS 懸浮，移植至 4 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>>/J、購自日本 Charles River)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積，於移植後 9 日後實施分組，以 1mg/kg、10mg/kg 將人類嵌合 CD147 抗體(LN22R8chIgG4P)、實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#84H1L2hIgG2、#84H1L2hIg4P、#110H1L4hIg4P)投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=5)。將作為對照藥之肝癌之治療藥的索拉非尼(Nexavar 錠 200mg, Bayern 藥品股份有限公司)按照 Nexavar 錠所附說明書的參考文獻(Chang et.al., Cancer Chem.Thera.Pharm., 2007)，溶解於 PEG-35 蓖麻油(Cremophor EL、Nakarai Tesque 公司, Cat.09727-14)乙醇溶媒，於移植之 9、10、11、12、13、16、17、18 日後，以 30mg/kg、90mg/kg 經口投予至負載癌小鼠(n=5)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於表 7 及圖 29(a)~(d)。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

索拉非尼投予觀察到腫瘤增殖之部分的抑制，但未觀察到腫瘤消失。LN22R8chIgG4P、#84H1L2hIgG2、#84H1L2hIg4P、#110H1L4hIg4P 係任一者皆呈現伴隨腫瘤消失的優異抗腫瘤效果。

【 0259 】 表 7

組構成・投予(一組：5 隻)	腫瘤平均體積(mm <sup>3</sup> )	腫瘤增殖抑制率(%)	腫瘤之完全縮退例數
未處置	1740	0	0/5
媒劑, qD1x9 po	1576	9	0/5
索拉非尼 30mg/kg, qD1x9 po	1425	18	0/5
索拉非尼 90mg/kg, qD1x9 po	1252	28	0/5
LN22R8chIgG4P, 1 mg/kg, 單次投予 ip	664	62	0/5
LN22R8chIgG4P, 10 mg/kg, 單次投予 ip	13	99	2/5
#84H1L2hIgG2, 1 mg/kg, 單次投予 ip	456	74	0/5
#84H1L2hIgG2, 10 mg/kg, 單次投予 ip	339	81	4/5
#84H1L2hIgG4P, 1 mg/kg, 單次投予 ip	471	73	0/5
#84H1L2hIgG4P, 10 mg/kg, 單次投予 ip	6	100	4/5
#110H1L4hIgG4P, 1 mg/kg 單次投予 ip	410	76	0/5
#110H1L4hIgG4P, 10 mg/kg, 單次投予 ip	257	85	2/5

【 0260 】

(實施例 16)對 T 細胞及 PBMC 的作用

已報告 CD147 係伴隨 T 細胞的活性化，於 CD4 陽性、CD8 陽性之 T 細胞中表現上升(Hu et al., J.Cell.Mol Med., 2132-2143, 2010)，於一部分之 CD147 抗體，有抑制 T 細胞之活性化誘導能力及增殖的效果(Koch et al., Int.Immunology, 777-786, 1999; Chiampanichayakul

et al., Immunology 167-178, 2006)。調查不依存於效應子機能且顯示強的抗腫瘤效果的抗人類 CD147 抗體對包含 T 細胞的末梢血液淋巴球 (PBL) 的影響。

16)-1 PBMC 之 CD3/CD28 刺激所致的 CD147 之表現上升。

使用人類 PBMC 調查 CD147 之表現是否伴隨 T 細胞之活性化而上升。將人類 PBMC 以含有 10%FBS 的 PMI1640 培養基，於 37°C、5%CO<sub>2</sub> 存在下培養。培養時添加 Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 (CD3/CD28 珠，Thermofishers scientific 公司，Cat.1131D) 而誘導增殖，4 日後實施流式細胞儀之解析，調查 CD147 之表現是否變化。於人類 CD147 之表現確認，使用市售之作爲抗人類 CD147 抗體的經 APC 標示的抗人類 CD147 小鼠 IgG1 抗體 MEM-M6/1-APC (CD147-APC, Thermofisher, Cat.MA1-10104)。使用 mIgG1-APC (Miltenyi Bio 公司，Cat.130-092-214) 作爲小鼠 IgG1 同型對照抗體。爲了檢測含於人類 PBMC 的 T 細胞之 CD3、CD4、CD8，使用 APC/Fire™ 750 抗人類 CD3 抗體 (BioLegend 公司製，Cat.344840)、PerCP/Cy5.5 抗人類 CD4 (BioLegend 公司製，Cat.344608)、Brilliant Violet 510 抗人類 CD8 (BioLegend 公司製，Cat.344732)。

將 CD3、CD4 陽性之細胞及 CD3、CD8 陽性之細胞中的 CD147-APC 之結合整理於圖 30。關於 CD3、CD4 陽性之細胞及 CD3、CD8 陽性之細胞，於 CD3/CD28 珠刺激的情形，確認 CD147 之表現上升，且確認伴隨 T 細胞之活性化的 CD147 之 T 細胞膜表面上的表現上升。

## 【 0261】

16)-2 人類末梢血單核球之增殖中的抗人類 CD147 抗體作用之評價

解析人類末梢血單核球(PBMC)之增殖中的抗人類 CD147 抗體作用。使用 2P10F2chIgG4P 作為抗人類 CD147 抗體。使用 CellVue Claret Far Red Fluorescent Cell Linker Kit(sigma、Cat.MIDCLARET-1KT)，將 PBMC 作螢光標示後，以含 10%FBS 的 RPMI1640 培養基，於 37°C、5%CO<sub>2</sub> 存在下培養。培養時，添加 IL-2、Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28(CD3/CD28 珠，Thermofishers scientific 公司，Cat.1131D)，誘導增殖之際，添加 2P10F2chIgG4P(10μg/ml)，調查對增殖的影響。於培養第 3 日、第 5 日，對由於細胞分裂所致減少的 PBMC 細胞螢光訊號，實施使用流式細胞儀(CantoII、BD Bioscience 公司)的測定，將結果整理於圖 31。

藉由 CD3/CD28 珠之添加，於培養 3 日後、5 日後觀察到細胞分裂所致的減少的 PBMC 細胞螢光訊號。培養時添加 IL-2、2P10F2chIgG4P、或 IL-2 及 2P10F2chIgG4P 的情形，於螢光訊號的減少未見到變化。暗示於實施例 1)-18 所示的人類胰臟癌之小鼠腫瘤模型顯示強的抗腫瘤效果的抗人類 CD147 人類嵌合抗體 2P10F2chIgG4P，於 PBMC 之增殖並未影響。

## 【 0262】

16)-3 人類末梢血淋巴球之細胞介素產生中的抗人類 CD147 抗體之評價

使用人類嵌合抗體 #84chIgG1、#84chIgG2、#84chIgG4P、#84chIgG1LALA、#84chIgG4PFALA、#101chIgG4P 或 #110chIgG4P 作為抗人類 CD147 抗體。使用來自人類末梢血液的 Ficoll-Paque PLUS(GE HEALTHCARE·Japan 股份有限公司)，調查 PBL。於 96 井盤中塗布 10 $\mu$ g/ml 之人類嵌合抗體。使用人類 IgG(hIgG，Jackson ImmunoResearch 公司，009-000-003) 作為陰性對照抗體，使用 Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28(CD3/CD28 珠，Thermofishers scientific 公司，Cat.1131D)作為誘導 T 細胞之活性化或細胞介素誘導的陽性對照抗體。於塗布抗體的井中添加 1 $\times$ 10<sup>6</sup> 個 PBL，24 小時後，測定培養基中之細胞介素(IL2、TNF $\alpha$ 、INF $\gamma$ )。Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28 係直接添加於添加 PBL 的井中，同樣地，24 小時，測定培養基中之細胞介素(IL2、TNF $\alpha$ 、INF $\gamma$ )。於 IL2 之測定，使用 Quantikine ELISA Human IL-2(R&D systems，Cat.D2050)。於 TNF $\alpha$  之測定，使用 Amersham TNF- $\alpha$  Human，Biotrak Easy ELISA(GE HEALTHCARE·Japan 股份有限公司，Cat.RPN5967)。於 INF $\gamma$  之測定，使用 Human IFN- $\gamma$  ELISA development kit(MABTECH 公司，Cat.3420-1H-6)。測定係實施 3 組，算出檢測的吸光度之平均值及標準偏差，整理於圖 32。

測定之由 PBL 所產生的細胞介素(IL2、TNF $\alpha$ 、INF $\gamma$ ) 係任一者皆於僅添加為陽性對照的 CD3/CD28-珠的井中培養確認上升，任一者之塗布抗人類 CD147 人類嵌合抗

體的井中之培養皆未觀察到與陰性對照的 hIgG 同樣地細胞介素之上升。

### 【0263】

(實施例 17)人類化#110Fab'-CD147 複合體之 X 射線結晶構造解析

#### 17)-1 複合體之結晶化

將人類化#110H1L4hIgG4P 藉由胃蛋白酶切斷而獲得的 Fab'2，以二硫蘇糖醇還原後，藉由碘乙醯胺進行烷基化，取得 Fab'片段。將此 Fab'片段及實施例 5)所使用的 hCD147v2(22-205)之混合物，供予至使用 Superdex 10/300GL Increase 管柱(GE Healthcare)的過濾層析，取得複合體級份。複合體係以 AmiconUltra15 MWCO 10K(Millipore 公司製)取代緩衝液(10mM Tris HClpH7.5、50mM NaCl)，濃縮成 13g/L。經複合體溶液藉由蒸氣擴散法加以結晶化。將於蛋白質溶液 0.5 $\mu$ L 中等量添加沉澱劑溶液(0.1 M NaMalonate pH 7.0、12%(w/v)聚乙二醇 3350)的溶液，收入至已放入 0.05mL 之沉澱劑溶液的密閉容器中而使兩溶液彼此不接觸，於 25 $^{\circ}$ C 靜置。將於約 1 週後獲得的 0.15mm $\times$ 0.15mm $\times$ 0.3mm 之結晶，浸漬於添加聚乙二醇 400 使成爲 30%(w/v)的沉澱劑溶液後，以液體氮冷凍。以同步加速器光子工廠(Synchrotron Facility Photon Factory)(茨城縣、日本)之光束 PF-BL17A 收集 X 射線繞射資料。自獲得的繞射像，使用軟體 mosflm(CCP4: Collaborative Computational Project No. 4)，將繞強度加以數值化，求得結晶構造因

子。結晶之空間群係 P21，結晶之單位格子係 ( $a = 64.96\text{\AA}$ ， $b = 93.37\text{\AA}$ ， $c = 98.31\text{\AA}$ 、 $\alpha = \gamma = 90$ 、 $\beta = 90.89$ )。

### 【0264】

#### 17)-2 複合體之構造解析

使用獲得的構造因子及 Fab' 片段之同源模型及人類 CD147 之已知構造 (PDBID: 3b5h) 之三維構造座標，進行分子取代法，並決定位相。計算使用軟體 phaser (CCP4: Collaborative Computational Project No.4)。結晶係於非對稱單位包含 2 個複合體。使用軟體 Refmac5 (CCP4: Collaborative Computational Project No.4)，進行構造之精密化，使用軟體 coot 而進行模型之修正。重複進行此操作，以  $2.3\text{\AA}$  分辨率獲得最終之 R 值 23%、free R 值 28%。最終之模型包含 2 個之人類化 #110H1L4 之 Fab' 片段及與其各自結合的 hCD147v2。又，於一者之 hCD147v2，觀察到相當於胺基酸殘基 23-203 的電子密度，但於另一者，相當於域 (domain)1 的電子密度並不明瞭，僅觀察到相當於胺基酸殘基 103-202 的電子密度。

### 【0265】

#### 17)-3 抗原決定位之特定

包含於非對稱單位的 2 個之複合體共通而離人類化 #110H1L4 之 Fab' 片段的結合面  $4\text{\AA}$  以內的 hCD147v2 之胺基酸殘基係如以下：Arg106、Lys108、Ala109、Val110、Lys127、Ser128、Glu129、Ser130、Val131、Pro132、Pro133、Val134、Gln164、Gly165。於圖 41 呈示複合體

全體之絲帶模型及表面，於圖 42 呈示 hCD147v2 及人類化 #110H1L4 之相互作用。

**【 0266 】**

(實施例 18)胃癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

對於藉由流式細胞儀確認 CD147 陽性的人類胃癌細胞株 KATO III 細胞(ATCC, Cat.HTB-103)，檢討抗人類 CD147 人類嵌合抗體及人類化抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類胃癌株 KATO III 以 100%Matrigel(Corning 公司, Cat.354234)懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 CLEA)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積於移植後 3 日實施分組，將人類嵌合 CD147 抗體(LN22R8chIgG4P)、實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#110H1L4hIg4P)，以 10mg/kg 分組後各 7 日投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=6)。移植腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司)於 1 週測定 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於圖 43。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

相對於未處理組之小鼠腫瘤之平均體積係自移植 24 日後為  $290\text{mm}^3$ ，LN22R8chIgG4p 投予組為  $199\text{mm}^3$ ，#110H1L4hIgG4P 投予組為  $134\text{mm}^3$ ，算出的抗腫瘤效果

係於 LN22R8chIgG4p 投予組為 31%，#110H1L4hIgG4P 投予組為 54%。

【0267】

(實施例 19)慢性骨髓性白血病模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

對於藉由流式細胞儀確認 CD147 陽性的人類慢性骨髓性白血病細胞株 KU812 細胞(ATCC, Cat.CRL-2099)，檢討抗人類 CD147 人類化抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之慢性骨髓性白血病細胞株 KU812 以含 50%Matrigel(Corning 公司, Cat.354234)的 PBS 懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc<scid>/J、購自日本 CLEA)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積於移植後 3 日實施分組，將實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#110H1L4hIg4P)，以 10mg/kg 分組後各 7 日投予至負載癌小鼠之腹腔內 (n=5)。將作為對照藥之慢性骨髓性白血病之治療藥的伊馬替尼(ASTATECH 公司, Cat.#63168)以蒸餾水調製成 9mg/ml 溶液，以 90mg/kg 經口投予至負載癌小鼠(周六及周日停藥連投、於移植後 4、7、8、9、10、11、14、15、16、17、18、21、22、23、24 日後投予)。移植腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司)於 1 週測定 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 (mm<sup>3</sup>) = 1/2 × 短徑 (mm) × 短徑 (mm) × 長徑 (mm)

將結果示於圖 44。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

相對於未處理組之小鼠腫瘤之平均體積係自移植 25 日後為  $627\text{mm}^3$ ，伊馬替尼投予組為  $328\text{mm}^3$ ，#110H1L4hIgG4P 投予組為  $6\text{mm}^3$ ，算出的抗腫瘤效果係伊馬替尼投予組為 48%，#110H1L4hIgG4P 投予組為 97%。僅於#110H1L4hIgG4P 投予組中觀察到 5 例中 4 例之腫瘤的完全縮退。

### 【0268】

(實施例 20)大腸癌模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

對於藉由流式細胞儀確認 CD147 陽性的人類大腸癌細胞株 SW620 細胞(ATCC, Cat.CCL-227)，檢討人類化抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類大腸癌株 SW620 以 100%Matrigel(Corning 公司, Cat.354234)懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 CLEA)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積於移植後 3 日實施分組，將人類嵌合 CD147 抗體(LN22R8chIgG4P)、實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#084H1L2hIg4P 或 #110H1L4hIg4P) 分組後每 7 日以 10mg/kg 投予至負載癌小鼠之腹腔內(n=5)。移植腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司)於 1 週測定 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於圖 45。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

相對於未處理組之小鼠腫瘤之平均體積係自移植 21 日後為  $1302\text{mm}^3$ ，#084H1L2hIg4P 投予組為  $709\text{mm}^3$ ，#110H1L4hIgG4P 投予組為  $403\text{mm}^3$ ，算出的抗腫瘤效果係於 #084H1L2hIg4P 投予組為 46%，於 #110H1L4hIgG4P 投予組為 69%。

#### 【0269】

(實施例 21)腎臟癌 786-O 模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

對於藉由流式細胞儀確認 CD147 陽性的人類腎臟癌 786-O，檢討人類化抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類腎臟癌 786-O 以 50%Matrigel(Corning 公司, Cat.354234)懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc < scid > /J、購自日本 CLEA)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積於移植後 3 日實施分組，將人類嵌合 CD147 抗體(LN22R8chIgG4P)、實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#084H1L2hIg4P 或 #110H1L4hIg4P)，於分組後每 7 日以  $10\text{mg}/\text{kg}$  投予至負載癌小鼠之腹腔內，共計 4 次( $n = 6$ )。移植腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司)於 1 週測定 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times \text{短徑 (mm)} \times \text{短徑 (mm)} \times \text{長徑 (mm)}$

將結果示於圖 46。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

未處理組之小鼠腫瘤之平均體積，相對於自移植 31 日後為  $918\text{mm}^3$ ，於 #084H1L2hIg4P 投予組為  $224\text{mm}^3$ ，於 #110H1L4hIgG4P 投予組為  $379\text{mm}^3$ ，算出的抗腫瘤效果係 #084H1L2hIg4P 投予組為 76%，#110H1L4hIgG4P 投予組為 59%。

#### 【0270】

(實施例 22)急性骨髓性白血病(AML)模型中的人類化 CD147 抗體之抗腫瘤效果

對於由流式細胞儀確認 CD147 陽性的人類 AML 細胞株 OCI-AML3 細胞(DSMZ, Cat.ACC 582)，檢討人類化抗體之抗腫瘤效果。

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類 AML 細胞株 OCI-AML3 細胞以 50% GFR-Matrigel(Corning 公司, Cat.354230)懸浮，移植至 5 週齡雌性之 NOD-scid 小鼠(NOD.CB17-Prkdc<sup>scid</sup>>/J、購自日本 CLEA)之腋窩部皮下。基於腫瘤體積於移植後 3 日實施分組，於負載癌小鼠分組(n=6)後每 7 日自尾靜脈注射投予 10mg/kg 之實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#110H1L4hIg4P)。移植腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器(Mitutoyo 股份有限公司)於 1 週測定 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積 ( $\text{mm}^3$ ) =  $1/2 \times$  短徑 (mm)  $\times$  短徑 (mm)  $\times$  長徑 (mm)

將結果示於圖 47。於圖中，針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

未處理組之小鼠腫瘤之平均體積，相對於自移植 21 日後為  $1533\text{mm}^3$ ，#110H1L4hIgG4P 投予組為  $394\text{mm}^3$ ，算出的抗腫瘤效果係於 #110H1L4hIgG4P 投予組為 74%。

### 【0271】

(實施例 23) 結合性不同的人類化抗 CD147 抗體之活性測定

將  $5 \times 10^6$  個細胞之人類胰臟株 MIA PaCa-2 以含有 50% GFR-Matrigel (Corning 公司, Cat.354230) 的 PBS 懸浮，移植至 4 週齡雌性之 Nude 小鼠 (BALB/c Slc-nu/nu, 購自日本 SLC(股)) 之腋窩部皮下。基於腫瘤體積進行分組，於移植 7 日後，以 10 mg/kg 尾靜脈投予實施例 6)-4-2 所製作的對 CD147 蛋白質的結合性不同的 3 種之人類化 CD147 抗體 (#110H1L4hIgG4P、#110H13L02hIgG4P 及 #110H13L12hIgG4P, 於表 6 記載結合性) 至負載癌小鼠 ( $n = 6$ )。於移植之 3、10 日後將作為對照藥之為胰臟癌之治療藥的吉西他濱 (購自日本 Eli Lilly 公司) 以 400 mg/kg 尾靜脈投予至負載癌小鼠 ( $n = 6$ )。移植腫瘤之長徑及短徑以電子式數位測徑器 (Mitutoyo 股份有限公司) 於 1 週測定 2 次，由以下所示的計算式算出腫瘤體積。

將結果示於圖 48。圖中針對腫瘤體積之變化，合併記載平均值及標準誤差。

相對於對照藥之吉西他濱之腫瘤增殖抑制率為 66%，任一人類化 CD147 抗體皆於 10 mg/kg 投予組顯示較吉西他濱更優異的抗腫瘤效果。

### 【 0272 】

(實施例 24)CD147 抗體之比較

24)-1 現有之抗 CD147 抗體之抗原結合性評價

作為競爭抗體，基於 WO2010/036460 之 4A5、5F6 抗體、WO2017/061602 之 PPAT-082-03 之專利記載序列，調製純化抗體。與 CD147 蛋白質之解離常數測定，使用 Biacore T200(GE Healthcare Bioscience 公司製)，於使用 Human Antibody Capture Kit(GE Healthcare Bioscience 公司製)而固定化的 Anti-Human IgG(Fc) antibody 將抗體作為配位體而捕捉(capture)，進行將抗原作為分析物而測定的捕捉法。作為運行(running)緩衝液，使用 HBS-EP+(GE Healthcare Bioscience 公司製)，作為感應器晶片，使用 CM5(GE Healthcare Bioscience 公司製)。晶片上以 10 $\mu$ L/分鐘添加 1 $\mu$ g/mL 之競爭抗體 60 秒後，將實施例 2)-5 所使用的抗原之稀釋系列溶液(0.5~8 $\mu$ g/mL)以流速 30 $\mu$ L/分鐘添加 120 秒，接著，偵測 300 秒之解離相。作為再生溶液，以流速 20 $\mu$ L/分鐘添加 3M 氯化鎂(GE Healthcare Bioscience 公司製)30 秒鐘。於資料之解析，使用 1:1 結合模型，算出結合速度常數  $k_a$ 、解離速度常數  $k_d$  及解離常數(KD； $KD = k_d/k_a$ )。人類化 CD147 抗體(#084H1L2hIgG4P 或 #110H1L4hIgG4P)之解離常數係以實施例 7)-1 之方法算出。

於表 8 呈示算出的解離常數、效應子機能、關於抗原決定位區域的情報。

【0273】表 8

抗體	抗體型	KD(nM)	效應子機能	抗原決定位區域
#110H1L4h	人類 IgG4P	8.60	ADCC(-) CDC(-) ADCP(±)	序列識別號 3(人類 CD147 之變異體 2) 之 Arg106 至 Gly165
#084H1L2h	人類 IgG4P	242	ADCC(-) CDC(-) ADCP(+)	序列識別號 3(人類 CD147 之變異體 2) 之 Asp65 至 Gln81 附近
4A5	小鼠 IgG2a	132	ADCC(+) CDC(+) ADCP(+)	與#084H1L2h IgG4P 競爭
5F6	人類 IgG1	71.9	ADCC(+) CDC(-) ADCP(+)	與#084H1L2h IgG4P 競爭
PPAT-082-03	人類 IgG1	33.2	ADCC(+) CDC(-) ADCP(+)	與#084H1L2h IgG4P 競爭

【0274】

#### 24)-2 與現有之 CD147 抗體之競爭性 ELISA

使用實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體 (#084H1L2hIg4P 或 #110H1L4hIg4P)，以競合 ELISA 評價對重組人類 CD147/Fc(Sino Biological 公司，Cat.10186-H02H)的結合性。作為競爭抗體，使用於 24)-1 調製的 4A5、5F6 抗體、PPAT-082-03 抗體。作為競爭陰性對照抗體，使用人類 IgG(JACKSON 公司，Cat.130093)。作為競爭陽性對照抗體，對於 #084H1L2hIg4P 抗體，使用 #84H1L2hIgG2 抗體，對於 #110H1L4hIg4P，使用 #110chIgG2 抗體。

於 96 井盤(Thermo Scientific 公司，Cat.43454)中以 2 ug/ml、50ul/井添加經 PBS 稀釋的重組人類 CD147 /Fc，於 4℃ 保存一晚。去除蛋白溶液後，添加 300ul 含 1%BSA 的 PBS，於室溫加溫 1 小時。去除溶液，添加 25u

之現有之抗體液(0、0.2、2、20ug/ml)，於室溫加溫 2 小時。於各井中添加 20ng/ml 之濃度之 25ul 人類化 CD147 抗體(#084H1L2hIg4P 或 #110H1L4hIg4P)，於室溫加溫 2 小時。以含 0.05%Tween20(BIO RAD 公司，Cat.170-6531)的 PBS 洗淨 2 次後，添加 50ul 之以含 1%BSA 的 PBS 經 2000 倍稀釋的抗人類 IgG4-HRP(Abcam 公司，Cat.ab99823)，於室溫加溫 1 小時。以含 0.05%Tween20(BIO RAD 公司，Cat.170-6531)的 PBS 洗淨 3 次後，充分去除洗淨液，添加 50ul 之 HRP 基質液(eBioscience 公司，Cat.00-4203-58)，於室溫加溫 15~20 分鐘後，以平盤讀取器測定 405nm 之吸光度(PerkinElmer 公司，模型名 EnVision2104)。

將結果示於表 8 及圖 49(a)、(b)。

#084H1L2hIg4P 之對重組人類 CD147/Fc 的結合，係於 hIgG 存在下，於 1~10ug/ml 之現有 CD147 抗體存在下被抑制。#110H1L4hIg4P 之對重組人類 CD147 /Fc 的結合，hIgG 存在、0.1~10ug/ml 之現有之 CD147 抗體存在下未被抑制，#110chIgG2 抗體之存在下被抑制。得知 #084H1L2hIg4P 之抗原決定位雖由於現有之抗 CD147 抗體之結合而遭受競爭，但 #110H1L4hIg4P 之抗原決定位未受到現有之抗 CD147 抗體之結合的影響。

將實施例 17)-3 所示的 H110H1L4h 抗體之抗原決定位資訊記載於表 8。由以使用實施例 1)-9 之 CD147 變異體的解析而與抗原決定位被推定的 2P10F2 抗體之結合競爭性試驗結果(實施例 2)-8)，推定 #084H1L2h 之抗原決定位區域，記載於表 8。

## 【 0275】

## 24)-3 抗 CD147 抗體之 ADCC 評價

按照實施例 1)-15 之手法，評價抗 CD147 抗體之 ADCC 活性。作為與實施例 1)-15 之手法不同的條件，使用 HepG2 細胞(ATCC, Cat.HB-8065)作為 ADCC 標的細胞，使用 #110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P、4A5、5F6、PPAT-082-03 作為 CD147 抗體，以 1 $\mu$ g/ml 之濃度加以評價。測定係實施 3 組，算出平均值、標準偏差。於有 5% 以上之細胞之 <sup>51</sup>Cr 被檢測的情形，作為 ADCC 陽性(+)。將低於 5% 的情形作為 ADCC 活性陰性(-)。將結果示於表 8。

#110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P 係未檢測出 ADCC 活性，判定為 ADCC(-)。4A5、5F6、PPAT-082-03 係有 5% 以上之細胞之 <sup>51</sup>Cr 被檢測出，設為 ADCC 陽性(+)。#110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P 為 ADCC 陰性，對於人類之活體內表現 CD147 的血液細胞等之正常細胞雖有誘導細胞死亡的可能性，但預測較 ADCC 活性陽性之 4A5、5F6、PPAT-082-03 更低。

## 【 0276】

## 24)-4 抗 CD147 抗體之 CDC 評價

按照實施例 1)-16 之手法，評價抗人類 CD147 抗體所致的補體依賴性的殺細胞活性(CDC 活性)。作為與實施例 1)-16 之手法不同的條件，使用人類肝臟株 HepG2 細胞(ATCC, Cat.HB-8065)作為標的細胞，使用 #110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P、4A5、5F6 及

PPAT-082-03 作為抗人類 CD147 抗體，添加兔補體至終濃度成爲 8%而測定。測定係實施 3 組，算出平均值及標準偏差。對於觀察到 30%以上之抗體依賴的 CDC 活性的抗體，設爲 CDC 活性陽性，於表中記載爲 CDC(+)。將結果示於表 8。抗人類 CD147 抗體係僅 4A5 顯示 CDC 活性陽性。#110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P、5F6、PPAT-082-03 爲 CDC 陰性，對於人類之活體內表現 CD147 的血液細胞等之正常細胞雖有誘導細胞死亡的可能性，但預測較 CDC 活性陽性之 4A5 更低。

#### 【0277】

#### 24)-5 抗 CD147 抗體之 ADCP 評價

按照實施例 1)-17 之手法，測定抗 CD147 抗體之 ADCP 活性。作為與實施例 1)-17 之手法不同的條件，使用人類肝臟株 HepG2 細胞(ATCC, Cat.HB-8065)作為標的細胞，使用#110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P、4A5、5F6、PPAT-082-03 作為抗 CD147 抗體，以 1 $\mu$ g/ml 之濃度添加，經標識的 RAW264.7 細胞係等量添加 ADCP 標的細胞，測定 ADCP 活性。測定係實施 3 組，算出平均值、標準偏差，將較人類 IgG 處理組低於 10%的 ADCP 活性上升設爲弱陽性( $\pm$ )，將 10%以上之活性上升設爲陽性(+)，而示於表 8。

#110H1L4hIgG4P 之 ADCP 活性係低於 10%，判定爲 ADCC 活性  $\pm$ 。#084H1L2hIgG4P、4A5、5F6、PPAT-082-03 抗體之 ADCP 活性爲 10%以上，判定爲 ADCP 活性+。辨識 CD147-D2 的#110H1L4hIgG4P 係較

辨識 CD147-D1 的其他 CD147 抗體更低的 ADCP 活性。ADCP，CD147 抗體與 CD147 結合後，藉由於巨噬細胞或單核球細胞上表現的 Fc $\gamma$  受體，雖有必要辨識抗體之 FC 部分，但 #110 抗體之抗原決定位接近細胞表面，與為抗原的 CD147 結合的抗體之 FC 部分較辨識其他之 CD147-D1 的抗體更難辨識 Fc $\gamma$  受體，有 ADCP 活性為低的可能性。#110H1L4hIgG4P、ADCP 活性為弱陽性，對於人類之活體內表現 CD147 的血液細胞等之正常細胞，雖有誘導細胞死亡的可能性，但預測較 ADCP 活性陽性之 #084H1L2hIg4P、4A5、5F6、PPAT-082-03 更低。

#### 【0278】

(實施例 25)

25)-1 抗 CD147 抗體所致的血液系細胞凝集

已報告一部分之抗 CD147 抗體誘導血球系細胞之凝集(Kasinrerk 等人，Immunology 1999，96(2)p184-192)。血球系細胞之凝集有引起嚴重的血液毒性的可能性(Doll，C.，et al.，1994，Curr.Opin.Oncol.，345-350)，為作為治療用抗體所不希望的性質。針對抗 CD147 抗體，調查細胞累積之活性的不同。作為 CD147 抗體，評價 #110H1L4hIgG4P、#084H1L2hIg4P、4A5、5F6、PPAT-082-03。作為陰性之對照抗體，使用人類 IgG(hIgG，ChromPure Human IgG，Jackson ImmunoResearch Laboratories 公司，Cat.009-000-003)。將 HEL92.1.7 細胞(更自 ATCC，Cat.#TIB-180)，於 96 井 U 底盤(Sumitomo Bakelite 股份有限公司，

Cat.MS-9096U) 每 1 井添加 1600 細胞 /80 uL 含 10%FBS(HyClone 公司, Cat.SH30084.03)的 RPMI1640 培養基(Thermo Fisher Scientific 公司, Cat.11875-093), 於 5%CO<sub>2</sub>、濕度 95%、37 度之條件下培養 4 小時。於各井中, 添加 20ul 之抗 CD147 抗體溶液(150ug/ml, 50ug/ml), 作成終濃度 30、10ug/ml。於 5%CO<sub>2</sub>、濕度 95%、37 度之條件下培養 2 日, 實施顯微鏡觀察。

相對於人類 IgG、#110H1L4hIgG4P 之添加所致的細胞累積未被觀察, 於 #084H1L2hIg4P、4A5、5F6、PPAT-082-03 抗體之存在下, 觀察到細胞累積, 且於盤中央折疊的細胞塊。辨識 CD147-D2 的 #110H1L4hIgG4P 係與辨識 CD147-D1 域的其他之 CD147 抗體不同, 顯示無血液細胞之凝集活性。以 #084 為首之有細胞凝集活性的 CD147 抗體, 對人類投予的情形, 有藉由血液細胞之凝集而發生血栓等之毒性的緣故, 冀望藉由血栓之治療所使用的用量之肝素或低分子肝素之皮下注射、或抗血小板藥之併用等, 而迴避或減輕副作用。

### 【0279】

#### 25)-2 細胞介素釋放症候群之風險評價

藉由治療用抗體之投予, OKT3、TGN1412 等一部分之抗體, 藉由使免疫細胞活性化, 血中之細胞介素上升, 引起嚴重的細胞介素釋放症候群(Gaston, R., *Kidney International*, 1991, 141-148; Suntharalingam, G., et al., *N. Engl. J. Med.* 2006, 1018-1028)。已報告一部分之 CD147 抗體, 對免疫細胞作用, 干擾素  $\gamma$ 、介白素-4 之

產生增加的作用 (Hu, J., et al., J. Cell. Mol. Med., 2010, 2132-2143)。此細胞介素釋放症候群所致的抗體醫藥之毒性，可由使用末梢血液的細胞介素釋放分析而預測 (Vessillier, S. et al., J. Immunolol. Methods, 2015, 43-52)。由同樣之人類末梢血細胞介素釋放分析評價細胞介素釋放症候群之風險。作為 CD147 抗體，使用 #110H1L4hIgG4P、#110chIgG4ProFALA、#084H1L2hIg4P、#084H1L2hIg2，作為比較抗體，使用貝伐單抗 (bevacizumab)(Genentech, Inc.)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)(Roche Pharma AG)、阿崙單抗 (alemtuzumab)(Sanofi 股份有限公司)、抗人類 CD3 抗體 (BioLegend Cat.No317326)。對於評價的全部 CD147 抗體，對於人類末梢血單核球(各評價 6 個捐贈者)，未觀察到細胞增殖之亢進，對細胞介素之釋放(TNF $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、MIP-1 $\alpha$ )的影響，較細胞介素釋放症候群之風險為低的貝伐單抗更弱。於抗人類 CD3 抗體(OKT3)，觀察到細胞增殖之亢進、細胞介素之釋放(TNF $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、MIP-1 $\alpha$ )之亢進。#110H1L4hIgG4P、#110chIgG4ProFALA、#084H1L2hIg4P、#084H1L2hIg2 係顯示未誘導成為細胞介素釋放症候群之可能性的細胞介素釋放。

### 【0280】

#### 25)-3 抗 CD147 抗體之猴之安全性評價

已報告一部分之抗小鼠 CD147 抗體，對小鼠投予之際，藉由抑制 CD147 之機能，誘導於脾臟之紅血球之累

積，抑制末梢血液中之紅血球量，引起貧血(Coste, I. et al., Blood, 2001, 3984-3988)。於本發明中取得的 #110H1L4hIgG4P 等之 CD147 抗體，因未顯示與小鼠之 CD147 結合，於小鼠之安全性評價並非適當。因此，作為由使用流式細胞儀的實驗確認對人類及猴 CD147 的結合性的抗 CD147 抗體，將 #110H1L4hIgG4P 投予至食蟹猴，評價安全性。於食蟹猴(雌雄各 1 例)，以投予可能最大量的 99.2 mg/kg 單次靜脈內投予 #110H1L4hIgG4P 的結果，於至投予後 15 日為止之觀察期間及觀察期間結束時之病理組織學的檢查，未觀察到嚴重的毒性(體重及攝餌量之變化、病理組織學的變化)。#110H1L4hIgG4P 對食蟹猴未顯示毒性，且顯示可利用於人類之癌症治療的可能性。

#### 【0281】

(實施例 26)KLF5 之對 CD147 抗體感受性的影響

於癌細胞，已知 Lethal EMT 訊號作為 SMAD2/SMAD3/SMAD4 依存的細胞死亡的訊號，已報告此 Lethal EMT 訊號，於 SMAD4 陰性之癌細胞，通常藉由 SMAD 訊號而被抑制的轉錄因子 KLF5 蛋白質之表現會增加，並抑制致死性之訊號(David, C.Cell, 2016, 1015-1030)。本發明之 CD147 抗體因將 SMAD 訊號活性化，於 SMAD4 陽性之細胞顯示抗腫瘤效果，而被認為誘導 SMAD 訊號依賴性的細胞死亡。調查 KLF5 是否參與 CD147 抗體依賴性的抗腫瘤效果之感受性。

### 26)-1 KLF5 表現株之製作

按照實施例 13 之方法，製作 MIA PaCa-2 細胞之 KLF5 安定表現株。將人類 KLF5 之胺基酸序列及核苷酸序列各自示於序列識別號 145 及 146。作為 KLF5 基因，製作將含於(Genscript 公司，Cat.OHu21278C)的序列(Ref seq.ID: NM\_001730.4)併入的反轉錄病毒載體 pQCXIP，用於製作反轉錄病毒。藉由病毒感染而於染色體中併入反轉錄病毒，選擇成為嘌呤黴素(puromycin)耐性、KLF5 陽性的 MIA PaCa-2 細胞，作為 KLF5 陽性 MIA PaCa-2 細胞、MIA PaCa-2-KLF5。使同樣地感染反轉錄病毒載體 pQCXIP，將成為嘌呤黴素耐性的 MIA PaCa-2 細胞作為 MIA PaCa-2-mock。

#### 【 0282 】

### 26)-2 CD147 及 SMAD4 表現之確認

依據流式細胞儀，確認 MIA PaCa-2-mock 及 MIA PaCa-2-KLF5 之 CD147 之表現。按照實施例 13-2 之方法，確認 MIA PaCa-2-KLF5 之 KLF5 之表現量自 MIA PaCa-2-mock 增加。KLF5 之檢測，使用 KLF5 抗體(CST 公司，Cat.#51586)。

#### 【 0283 】

### 26)-3 表現 KLF5 的 MIA PaCa-2 腫瘤之對人類化 CD147 抗體的感受性

按照實施例 7)-2 之方法，比較 MIA PaCa-2-KLF5 及 MIA PaCa-2-mock 之腫瘤之對人類化 CD147 抗體 #110H1L4hIgG4P 的感受性。於細胞移植之 3 日後，以 1

mg/kg 對負載癌小鼠尾靜脈投予實施例 6)-4-2 所製作的人類化 CD147 抗體(#110H1L4hIg4P)(n = 6)。7 日後同樣地投予抗體。於對照組之負載癌小鼠，同樣地將 PBS 緩衝液作尾靜脈投予(n = 6)。將結果示於圖 50。

投予人類化 CD147 抗體，而於 14 日後，MIA PaCa-2-mock 之腫瘤係腫瘤之平均體積減少至對照組之 9%，對 CD147 抗體顯示感受性。MIA PaCa-2-KLF5 之腫瘤之平均體積係成爲對照組之 80%，顯示對 CD147 抗體爲低感受性。可知 CD147 抗體所致的 SMAD 訊號依賴的抗腫瘤效果係由於 KLF5 之表現而被抑制。

#### 產業上之利用可能性

【0284】依據本發明，提供將 CD147 活性化，並顯示高抗腫瘤效果的 CD147 特異性抗體。依據本發明，提供不依存於效應子機能而顯示高抗腫瘤效果的抗體。本發明之抗體係於肝癌細胞，顯示較作爲肝癌之標準治療藥中之一者所使用的索拉非尼更顯著強的藥效。本發明之抗體係於胰臟癌細胞，顯示較作爲胰臟癌之標準治療藥中之一者所使用的吉西他濱更顯著強的藥效。又，本發明之抗體係於慢性骨髓性白血病細胞，顯示較作爲慢性骨髓性白血病之標準治療藥中之一者所使用的伊馬替尼更顯著強的藥效。本發明之抗體，其抗腫瘤效果並不依存於效應子機能，且於其他安全性評價項目亦疑慮少且安全性優異的抗 CD147 抗體被提供。CD147 雖不僅於腫瘤細胞表現，亦於血液細胞中表現，但因本發明之抗體並未對 T 細胞及 PBMC 作用且亦不依存於效應子機

能，因而於作為抗腫瘤劑之開發，具有所謂安全性之擔憂少的優點。依據本發明，提供含有上述抗體的醫藥組成物，以及使用該抗體及/或該醫藥組成物的腫瘤之治療方法。

### 【符號說明】

無。

[序列表非關鍵詞文字]

序列識別號 1：人類 CD147 之變異體 1 之胺基酸序列

序列識別號 2：人類 CD147 之變異體 1 之核苷酸序列

序列識別號 3：人類 CD147 之變異體 2 之胺基酸序列

序列識別號 4：人類 CD147 之變異體 2 之核苷酸序列

序列識別號 5：人類 SMAD4 之胺基酸序列

序列識別號 6：人類 SMAD4 之核苷酸序列

序列識別號 7：LN22R8 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

序列識別號 8：LN22R8 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列

序列識別號 9：LN22R8 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

序列識別號 10：LN22R8 之重鏈之可變區域之胺基酸序列

序列識別號 11：LN22R8 之 CDRL1 之胺基酸序列

序列識別號 12：LN22R8 之 CDRL2 之胺基酸序列

序列識別號 13：LN22R8 之 CDRL3 之胺基酸序列

序列識別號 14：LN22R8 之 CDRH1 之胺基酸序列

序列識別號 15：LN22R8 之 CDRH2 之胺基酸序列

序列識別號 16：LN22R8 之 CDRH3 之胺基酸序列

序列識別號 17：2P10F2 之輕鏈之可變區域之核苷酸  
序列

序列識別號 18：2P10F2 之輕鏈之可變區域之胺基酸  
序列

序列識別號 19：2P10F2 之重鏈之可變區域之核苷酸  
序列

序列識別號 20：2P10F2 之重鏈之可變區域之胺基酸  
序列

序列識別號 21：2P10F2 之 CDRL1 之胺基酸序列

序列識別號 22：2P10F2 之 CDRL2 之胺基酸序列

序列識別號 23：2P10F2 之 CDRL3 之胺基酸序列

序列識別號 24：2P10F2 之 CDRH1 之胺基酸序列

序列識別號 25：2P10F2 之 CDRH2 之胺基酸序列

序列識別號 26：2P10F2 之 CDRH3 之胺基酸序列

序列識別號 27：包含編碼人類輕鏈訊息序列及人類  
κ 鏈恆定區域的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 28：包含編碼人類重鏈訊息序列及人類  
IgG1 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 29：包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG2 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 30：人類嵌合 LN22R8 之輕鏈之核苷酸序列

序列識別號 31：人類嵌合 LN22R8 之輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 32：人類嵌合 LN22R8 之重鏈 IgG1 型之核苷酸序列

序列識別號 33：人類嵌合 LN22R8 之重鏈 IgG1 型之胺基酸序列

序列識別號 34：人類嵌合 LN22R8 之重鏈 IgG2 型之核苷酸序列

序列識別號 35：人類嵌合 LN22R8 之重鏈 IgG2 型之胺基酸序列

序列識別號 36：包含編碼人類嵌合 LN22R8 之重鏈 IgG4P 型之胺基酸序列的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 37：人類嵌合 LN22R8 之重鏈 IgG4P 型之胺基酸序列

序列識別號 38：包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG1LALA 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 39：包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG4P 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 40：人類嵌合 2P10F2 之輕鏈之核苷酸序列

序列識別號 41：人類嵌合 2P10F2 之輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 42：人類嵌合 2P10F2 之重鏈 IgG1LALA 型之核苷酸序列

序列識別號 43：人類嵌合 2P10F2 之重鏈 IgG1LALA 型之胺基酸序列

序列識別號 44：人類嵌合 2P10F2 之重鏈 IgG2 型之核苷酸序列

序列識別號 45：人類嵌合 2P10F2 之重鏈 IgG2 型之胺基酸序列

序列識別號 46：人類嵌合 2P10F2 之重鏈 IgG4P 型之核苷酸序列

序列識別號 47：人類嵌合 2P10F2 之重鏈 IgG4P 型之胺基酸序列

序列識別號 48：rat\_CD147\_#84(r#84)之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

序列識別號 49：rat\_CD147\_#84(r#84)之輕鏈之可變區域之胺基酸序列

序列識別號 50：rat\_CD147\_#84(r#84)之重鏈之可變區域之核苷酸序列

序列識別號 51：rat\_CD147\_#84(r#84)之重鏈之可變區域之胺基酸序列

序列識別號 52：rat\_CD147\_#84(r#84)之 CDRL1 之胺基酸序列

序列識別號 53 : rat\_CD147\_#84(r#84)之 CDRL2 之  
胺基酸序列

序列識別號 54 : rat\_CD147\_#84(r#84)之 CDRL3 之  
胺基酸序列

序列識別號 55 : rat\_CD147\_#84(r#84)之 CDRH1 之  
胺基酸序列

序列識別號 56 : rat\_CD147\_#84(r#84)之 CDRH2 之  
胺基酸序列

序列識別號 57 : rat\_CD147\_#84(r#84)之 CDRH3 之  
胺基酸序列

序列識別號 58 : rat\_CD147\_#101(r#101)之輕鏈之可  
變區域之核苷酸序列

序列識別號 59 : rat\_CD147\_#101(r#101)之輕鏈之可  
變區域之胺基酸序列

序列識別號 60 : rat\_CD147\_#101(r#101)之重鏈之可  
變區域之核苷酸序列

序列識別號 61 : rat\_CD147\_#101(r#101)之重鏈之可  
變區域之胺基酸序列

序列識別號 62 : rat\_CD147\_#101(r#101)之 CDRL1  
之胺基酸序列

序列識別號 63 : rat\_CD147\_#101(r#101)之 CDRL2  
之胺基酸序列

序列識別號 64 : rat\_CD147\_#101(r#101)之 CDRL3  
之胺基酸序列

序列識別號 65 : rat\_CD147\_#101(r#101)之 CDRH1  
之胺基酸序列

序列識別號 66 : rat\_CD147\_#101(r#101)之 CDRH2  
之胺基酸序列

序列識別號 67 : rat\_CD147\_#101(r#101)之 CDRH3  
之胺基酸序列

序列識別號 68 : rat\_CD147\_#110(r#110)之輕鏈之可  
變區域之核苷酸序列

序列識別號 69 : rat\_CD147\_#110(r#110)之輕鏈之可  
變區域之胺基酸序列

序列識別號 70 : rat\_CD147\_#110(r#110)之重鏈之可  
變區域之核苷酸序列

序列識別號 71 : rat\_CD147\_#110(r#110)之重鏈之可  
變區域之胺基酸序列

序列識別號 72 : rat\_CD147\_#110(r#110)之 CDRL1  
之胺基酸序列

序列識別號 73 : rat\_CD147\_#110(r#110)之 CDRL2  
之胺基酸序列

序列識別號 74 : rat\_CD147\_#110(r#110)之 CDRL3  
之胺基酸序列

序列識別號 75 : rat\_CD147\_#110(r#110)之 CDRH1  
之胺基酸序列

序列識別號 76 : rat\_CD147\_#110(r#110)之 CDRH2  
之胺基酸序列

序列識別號 77 : rat\_CD147\_#110(r#110)之 CDRH3  
之胺基酸序列

序列識別號 78 : rat\_CD147\_#131(r#131)之輕鏈之可  
變區域之核苷酸序列

序列識別號 79 : rat\_CD147\_#131(r#131)之輕鏈之可  
變區域之胺基酸序列

序列識別號 80 : rat\_CD147\_#131(r#131)之重鏈之可  
變區域之核苷酸序列

序列識別號 81 : rat\_CD147\_#131(r#131)之重鏈之可  
變區域之胺基酸序列

序列識別號 82 : rat\_CD147\_#131(r#131)之 CDRL1  
之胺基酸序列

序列識別號 83 : rat\_CD147\_#131(r#131)之 CDRL2  
之胺基酸序列

序列識別號 84 : rat\_CD147\_#131(r#131)之 CDRL3  
之胺基酸序列

序列識別號 85 : rat\_CD147\_#131(r#131)之 CDRH1  
之胺基酸序列

序列識別號 86 : rat\_CD147\_#131(r#131)之 CDRH2  
之胺基酸序列

序列識別號 87 : rat\_CD147\_#131(r#131)之 CDRH3  
之胺基酸序列

序列識別號 88 : 包含編碼人類重鏈訊息序列及人類  
IgG4PFALA 恆定區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段

序列識別號 89：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈之核苷酸序列

序列識別號 90：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 91：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG1 型之核苷酸序列

序列識別號 92：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG1 型之胺基酸序列

序列識別號 93：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG2 型之核苷酸序列

序列識別號 94：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG2 型之胺基酸序列

序列識別號 95：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG4P 型之核苷酸序列

序列識別號 96：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG4P 型之胺基酸序列

序列識別號 97：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG1LALA 型之核苷酸序列

序列識別號 98：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG1LALA 型之胺基酸序列

序列識別號 99：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG4PFALA 型之核苷酸序列

序列識別號 100：人類嵌合 rat\_CD147\_#84 之重鏈 IgG4PFALA 型之胺基酸序列

序列識別號 101：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈之核苷酸序列

序列識別號 102：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 103：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之重鏈 IgG2 之核苷酸序列

序列識別號 104：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之重鏈 IgG2 之胺基酸序列

序列識別號 105：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之重鏈 IgG4P 之核苷酸序列

序列識別號 106：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之重鏈 IgG4P 之胺基酸序列

序列識別號 107：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之重鏈 IgG4PFALA 之核苷酸序列

序列識別號 108：人類嵌合 rat\_CD147\_#101 之重鏈 IgG4PFALA 之胺基酸序列

序列識別號 109：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈之核苷酸序列

序列識別號 110：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 111：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之重鏈 IgG2 之核苷酸序列

序列識別號 112：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之重鏈 IgG2 之胺基酸序列

序列識別號 113：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之重鏈  
IgG4P 之核苷酸序列

序列識別號 114：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之重鏈  
IgG4P 之胺基酸序列

序列識別號 115：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之重鏈  
IgG4PFALA 之核苷酸序列

序列識別號 116：人類嵌合 rat\_CD147\_#110 之重鏈  
IgG4PFALA 之胺基酸序列

序列識別號 117：人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈  
之核苷酸序列

序列識別號 118：人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之輕鏈  
之胺基酸序列

序列識別號 119：人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之重鏈  
IgG2 之核苷酸序列

序列識別號 120：人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之重鏈  
IgG2 之胺基酸序列

序列識別號 121：人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之重鏈  
IgG4P 之核苷酸序列

序列識別號 122：人類嵌合 rat\_CD147\_#131 之重鏈  
IgG4P 之胺基酸序列

序列識別號 123：#84H1hIgG2 之胺基酸序列

序列識別號 124：#84H1hIgG2 之核苷酸序列

序列識別號 125：#84H1hIgG4P 之胺基酸序列

序列識別號 126：#84H1hIgG4P 之核苷酸序列

- 序列識別號 127 : #84L2h 之胺基酸序列  
序列識別號 128 : #84L2h 之核苷酸序列  
序列識別號 129 : #101H1hIgG2 之胺基酸序列  
序列識別號 130 : #101H1hIgG2 之核苷酸序列  
序列識別號 131 : #101H1hIgG4P 之胺基酸序列  
序列識別號 132 : #101H1hIgG4P 之核苷酸序列  
序列識別號 133 : #101L2h 之胺基酸序列  
序列識別號 134 : #101L2h 之核苷酸序列  
序列識別號 135 : #110H1hIgG4P 之胺基酸序列  
序列識別號 136 : #110H1hIgG4P 之核苷酸序列  
序列識別號 137 : #110L4h 之胺基酸序列  
序列識別號 138 : #110L4h 之核苷酸序列  
序列識別號 139 : #131H2hIgG2 之胺基酸序列  
序列識別號 140 : #131H2hIgG2 之核苷酸序列  
序列識別號 141 : #131L2h 之胺基酸序列  
序列識別號 142 : #131L2h 之核苷酸序列  
序列識別號 143 : 人類 CD147v1 之 mu3 區域  
序列識別號 144 : 食蟹猴 CD147 之 mu3 區域  
序列識別號 145 : 人類 KLF5 之胺基酸序列  
序列識別號 146 : 人類 KLF5 之核苷酸序列  
序列識別號 147 : #110H13hIgG4P 之胺基酸序列  
序列識別號 148 : #110H13hIgG4P 之核苷酸序列  
序列識別號 149 : #110L2h 之胺基酸序列  
序列識別號 150 : #110L2h 之核苷酸序列  
序列識別號 151 : #110L12h 之胺基酸序列  
序列識別號 152 : #110L12h 之核苷酸序列

## 序列表

&lt;110&gt; 第一三共股份有限公司

&lt;120&gt; 抗 CD147 抗體

&lt;130&gt; DSPCT-FP1821

&lt;150&gt; JP2017-145701

&lt;151&gt; 2017-07-27

&lt;160&gt; 152

&lt;170&gt; PatentIn 版本 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 385

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 1

Met Ala Ala Ala Leu Phe Val Leu Leu Gly Phe Ala Leu Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

His Gly Ala Ser Gly Ala Ala Gly Phe Val Gln Ala Pro Leu Ser Gln  
 20 25 30

Gln Arg Trp Val Gly Gly Ser Val Glu Leu His Cys Glu Ala Val Gly  
 35 40 45

Ser Pro Val Pro Glu Ile Gln Trp Trp Phe Glu Gly Gln Gly Pro Asn  
 50 55 60

Asp Thr Cys Ser Gln Leu Trp Asp Gly Ala Arg Leu Asp Arg Val His  
 65 70 75 80

Ile His Ala Thr Tyr His Gln His Ala Ala Ser Thr Ile Ser Ile Asp  
 85 90 95

Thr Leu Val Glu Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Glu Cys Arg Ala Ser Asn  
 100 105 110

Asp Pro Asp Arg Asn His Leu Thr Arg Ala Pro Arg Val Lys Trp Val  
 115 120 125

Arg Ala Gln Ala Val Val Leu Val Leu Glu Pro Gly Thr Val Phe Thr  
 130 135 140

Thr Val Glu Asp Leu Gly Ser Lys Ile Leu Leu Thr Cys Ser Leu Asn



Ser  
385

<210> 2  
<211> 1158  
<212> DNA  
<213> 智人

<400> 2  
atggcggctg cgctgttcgt gctgctggga ttcgcgctgc tgggcaccca cggagcctcc 60  
ggggctgccg gcttcgtcca ggcgccgctg tcccagcaga ggtgggtggg gggcagtgtg 120  
gagctgcact gcgaggccgt gggcagcccg gtgcccagaga tccagtgggt gtttgaaggg 180  
cagggtccca acgacacctg ctcccagctc tgggacggcg cccggctgga ccgctccac 240  
atccacgcca cctaccacca gcacgcggcc agcacctct ccatcgacac gctcgtggag 300  
gaggacacgg gcacttacga gtgccgggcc agcaacgacc cggatcgcaa ccacctgacc 360  
cgggcgcccc ggtcaagtg ggtccgcgoc caggcagtcg tgctagtctt ggaacccggc 420  
acagtcttca ctaccgtaga agaccttggc tccaagatac tcctcacctg ctccttgaat 480  
gacagcgcca cagaggtcac agggcaccgc tggctgaagg ggggcgtggt gctgaaggag 540  
gacgcgctgc ccggccagaa aacggagttc aaggtggact ccgacgacca gtggggagag 600  
tactcctgcg tottctccc cgagcccatg ggcacggcca acatccagct ccacgggcct 660  
cccagagtga aggtgtgaa gtcgtcagaa cacatcaacg agggggagac ggccatgctg 720  
gtctgcaagt cagagtccgt gccacctgtc actgactggg cctggtacaa gatcactgac 780  
totgaggaca aggcocctcat gaacggctcc gagagcaggt tcttcgtgag ttctcgcag 840  
ggccggtcag agotacacat tgagaacctg aacatggagg ccgaccccgg ccagtaccgg 900  
tgcaacggca ccagotccaa gggctccgac caggccatca tcacgtccg cgtgcgcagc 960  
cacctggccg cctotggcc cttcctgggc atcgtggctg aggtgctggt gctggtcacc 1020  
atcatcttca tctacgagaa ggcgggaag cccgaggacg tcttgatga tgaogacgcc 1080  
ggctctgcac cctgaagag cagcgggcag caccagaatg acaaaggcaa gaacgtccgc 1140  
cagaggaact cttcctga 1158

<210> 3  
<211> 269  
<212> PRT  
<213> 智人

<400> 3

Met Ala Ala Ala Leu Phe Val Leu Leu Gly Phe Ala Leu Leu Gly Thr

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

Asp Asp Asp Ala Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ser Ser Gly Gln His Gln  
 245 250 255

Asn Asp Lys Gly Lys Asn Val Arg Gln Arg Asn Ser Ser  
 260 265

<210> 4  
 <211> 810  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 4  
 atggcggctg cgctgttcgt gctgctggga ttcgcgctgc tgggcaccca cggagcctcc 60  
 ggggctgccg gcacagtctt cactaccgta gaagacctg gctccaagat actcctcacc 120  
 tgctccttga atgacagcgc cacagaggtc acagggcacc gctggctgaa gggggcgctg 180  
 gtgctgaagg aggacgcgct gcccgccag aaaacggagt tcaaggtgga ctccgacgac 240  
 cagtggggag agtactcctg cgtcttcctc cccgagcca tgggcacggc caacatccag 300  
 ctccacgggc ctcccagagt gaaggctgtg aagtcgtcag aacacatcaa cgagggggag 360  
 acggccatgc tggctgcaa gtcagagtcc gtgccacctg tcaactgactg ggcttggtac 420  
 aagatcactg actctgagga caaggcctc atgaacggct ccgagagcag gttcttcgtg 480  
 agttcctcgc agggccggtc agagctacac attgagaacc tgaacatgga ggccgacccc 540  
 ggccagtacc ggtgcaacgg caccagctcc aagggtccg accaggccat catcacgctc 600  
 cgcgtgcgca gccacctggc cgccctctgg cccttcctgg gcatcgtggc tgaggtgctg 660  
 gtgctggtca ccatcatctt catctacgag aagcgcggga agcccagga cgtcctggat 720  
 gatgacgacg ccggctctgc acccctgaag agcagcgggc agcaccagaa tgacaaaggc 780  
 aagaacgtcc gccagaggaa ctcttcctga 810

<210> 5  
 <211> 552  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 5

Met Asp Asn Met Ser Ile Thr Asn Thr Pro Thr Ser Asn Asp Ala Cys  
 1 5 10 15

Leu Ser Ile Val His Ser Leu Met Cys His Arg Gln Gly Gly Glu Ser  
 20 25 30

Glu Thr Phe Ala Lys Arg Ala Ile Glu Ser Leu Val Lys Lys Leu Lys

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

Thr Ala Pro Tyr Thr Pro Asn Leu Pro His His Gln Asn Gly His Leu  
 275 280 285

Gln His His Pro Pro Met Pro Pro His Pro Gly His Tyr Trp Pro Val  
 290 295 300

His Asn Glu Leu Ala Phe Gln Pro Pro Ile Ser Asn His Pro Ala Pro  
 305 310 315 320

Glu Tyr Trp Cys Ser Ile Ala Tyr Phe Glu Met Asp Val Gln Val Gly  
 325 330 335

Glu Thr Phe Lys Val Pro Ser Ser Cys Pro Ile Val Thr Val Asp Gly  
 340 345 350

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

Asn Val His Arg Thr Glu Ala Ile Glu Arg Ala Arg Leu His Ile Gly  
 370 375 380

Lys Gly Val Gln Leu Glu Cys Lys Gly Glu Gly Asp Val Trp Val Arg  
 385 390 395 400

Cys Leu Ser Asp His Ala Val Phe Val Gln Ser Tyr Tyr Leu Asp Arg  
 405 410 415

Glu Ala Gly Arg Ala Pro Gly Asp Ala Val His Lys Ile Tyr Pro Ser  
 420 425 430

Ala Tyr Ile Lys Val Phe Asp Leu Arg Gln Cys His Arg Gln Met Gln  
 435 440 445

Gln Gln Ala Ala Thr Ala Gln Ala Ala Ala Ala Ala Gln Ala Ala Ala  
 450 455 460

Val Ala Gly Asn Ile Pro Gly Pro Gly Ser Val Gly Gly Ile Ala Pro  
 465 470 475 480

Ala Ile Ser Leu Ser Ala Ala Ala Gly Ile Gly Val Asp Asp Leu Arg  
 485 490 495

Arg Leu Cys Ile Leu Arg Met Ser Phe Val Lys Gly Trp Gly Pro Asp  
 500 505 510

Tyr Pro Arg Gln Ser Ile Lys Glu Thr Pro Cys Trp Ile Glu Ile His  
 515 520 525

Leu His Arg Ala Leu Gln Leu Leu Asp Glu Val Leu His Thr Met Pro  
 530 535 540

Ile Ala Asp Pro Gln Pro Leu Asp  
 545 550

<210> 6  
 <211> 1659  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 6  
 atggacaata tgtctattac gaatacacca acaagtaatg atgctgtct gagcattgtg 60  
 catagtttga tgtgcatag acaaggtgga gagagtgaaa catttgcaaa aagagcaatt 120  
 gaaagtttgg taaagaagct gaaggagaaa aaagatgaat tggattcttt aataacagct 180  
 ataactacaa atggagctca tcttagtaaa tgtgttacca tacagagaac attggatggg 240  
 aggcttcagg tggctggctg gaaaggattt cctcatgtga tctatgcccg tctctggagg 300  
 tggcctgac ttcacaaaa tgaactaaaa catgttaaat attgtcagta tgcgtttgac 360  
 ttaaaatgtg atagtgtctg tgtgaatcca tatcactacg aacgagttgt atcacctgga 420  
 attgatctct caggattaac actgcagagt aatgctccat caagtatgat ggtgaaggat 480  
 gaatatgtgc atgactttga gggacagcca tcgttgtcca ctgaaggaca ttcaattcaa 540  
 accatccagc atccaccaag taatcgtgca tcgacagaga catacagcac cccagctctg 600  
 ttagcccat ctgagtctaa tgctaccagc actgccaact ttccaacat tctgtggct 660  
 tccacaagtc agcctgccag tatactgggg ggcagccata gtgaaggact gttgcagata 720  
 gcatcagggc ctcagccagg acagcagcag aatggattta ctggtcagcc agctacttac 780  
 catcataaca gcaactaccac ctggactgga agtaggactg caccatacac acctaatttg 840  
 cctcaccacc aaaacggcca tottcagcac caccgccta tgccgcccc tcccggacat 900  
 tactggcctg ttcaaatga gottgcattc cagcctocca tttcaatca tctgtctct 960  
 gagtattggt gttcattgc ttactttgaa atggatgttc aggtaggaga gacatttaag 1020  
 gttccttcaa gotgcctat tgttactgtt gatggatac tggacccttc tggaggagat 1080  
 cgcttttgtt tgggtcaact ctccaatgtc cacaggacag aagccattga gagagcaagg 1140  
 ttgcacatag gcaaaggtgt gcagttggaa tgtaaaggtg aaggtgatgt ttgggtcagg 1200

tgcottagtg accacgcggt cttgttacag agttactact tagacagaga agctgggcgt 1260  
 gcacctggag atgctgttca taagatctac ccaagtgc atataaaggt ctttgatttg 1320  
 cgtcagtgtc atcgacagat gcagcagcag goggctactg cacaagctgc agcagctgcc 1380  
 caggcagcag ccgtggcagg aaacatccct ggcccaggat cagtaggtgg aatagctcca 1440  
 gctatcagtc tgtcagctgc tgctggaatt ggtgttgatg accttcgtcg cttatgcata 1500  
 ctcaggatga gttttgtgaa aggctgggga coggattacc caagacagag catcaaagaa 1560  
 acaccttgct ggattgaaat tcacttacac cgggccctcc agctcctaga cgaagtactt 1620  
 cataccatgc cgattgcaga cccacaacct ttagactga 1659

<210> 7  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 小鼠

<400> 7  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60  
 ctcacttgtc gggcaagtct ggaattagt ggtttcttaa gttggcttca gcagaaacca 120  
 gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc gcatccattt tagattctgg tgtccaaaa 180  
 aggttcagtg gcagtagtgc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240  
 gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atccgtggac gttcogtgga 300  
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgg 324

<210> 8  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 8

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 Leu Glu Ile Ser Gly Phe  
 20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile  
 35 40 45

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

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

<210> 9  
<211> 366  
<212> DNA  
<213> 小鼠

<400> 9  
cagatccagt tggatcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60  
tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120  
ccaggaaagg gtttaaagt gatgggctgg ataaacacct aactggaga gccaacatat 180  
gctgatgact tcaagggagc gtttgcttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240  
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagggggg 300  
tatggtaact acggggcggg ggctatggac tactggggtc aaggtaacct agtcaccgtc 366  
tcctca 366

<210> 10  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 小鼠

<400> 10

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 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 Gly Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Gly Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 11  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 11

Arg Ala Ser Leu Glu Ile Ser Gly Phe Leu Ser  
 1 5 10

<210> 12  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 12

Ala Ala Ser Ile Leu Asp Ser  
 1 5

<210> 13  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 13

Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Trp Thr  
 1 5

<210> 14  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 小鼠

<400> 14

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn  
 1 5 10

<210> 15  
 <211> 10

<212> PRT  
<213> 小鼠

<400> 15

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr  
1 5 10

<210> 16  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 小鼠

<400> 16

Gly Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Gly Ala Met Asp Tyr  
1 5 10

<210> 17  
<211> 324  
<212> DNA  
<213> 褐鼠

<400> 17

gacatccaga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtotcc 60  
atcgaatgtc ttgcaagtga gggcatttcc aatagtttag cgtggtatca gcagaagcca 120  
gggaaatctc ctcagctcct gatctatggt gcaagtagct tgcaagacgg ggtcccatca 180  
cggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tattctctca agatcagcgg catgcaacct 240  
gaagatgaag gggtttatta ctgtcaacag gtttacaagt atccattcac gttcggctca 300  
gggacgaagt tggaataaaa acgg 324

<210> 18  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 褐鼠

<400> 18

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

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

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Lys Tyr Pro Phe  
85 90 95

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

<210> 19  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> 褐鼠

<400> 19  
gaggtgcagc ttcaggagtc aggacctggc cttgtgaaac cctcacagtc actctccctc 60  
acctgttctg tcaactggta ctccatcact agtaattact ggggctggat ccggaagttc 120  
ccaggaaata aatggagtg gatgggatgc ataacctaca gtggtggcac tagctacaac 180  
ccatctctca aaagtcgaat ctccattact agagacacat caaagaatca gttcttctg 240  
cagttgaact ctgtaactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcaag ttcctatacc 300  
agtggtgacg tcgattactg gggccaagga gtcatggtca cagtctcctc a 351

<210> 20  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 褐鼠

<400> 20

Glu 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 Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asn  
20 25 30

Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Met Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Cys Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60

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

PD1184776(5)

13

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

Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 21  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 21

Leu Ala Ser Glu Gly Ile Ser Asn Ser Leu Ala  
 1 5 10

<210> 22  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 22

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp  
 1 5

<210> 23  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 23

Gln Gln Gly Tyr Lys Tyr Pro Phe Thr  
 1 5

<210> 24  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 24

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asn Tyr Trp Gly  
 1 5 10

<210> 25

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 25

Cys Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Ser  
 1 5

<210> 26  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 26

Ser Tyr Thr Ser Gly Asp Val Asp Tyr  
 1 5

<210> 27  
 <211> 449  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 包含編碼人類輕鏈訊息序列及人類 kappa 鏈一致區域的 DNA 序列的 DNA

<400> 27

gcctccggac tctagagcca ccatggtgct gcagaccag gtgttcatt cctgctgct 60  
 gtggatctcc ggcgcgtacg gcgatatcgt gatgattaaa cgtacggtgg ccgccccctc 120  
 cgtgttcattc ttccccccct ccgacgagca gctgaagtcc ggcaccgcct ccgtggtgtg 180  
 cctgctgaat aacttctacc ccagagaggc caaggtgcag tggaaggtgg acaacgcctt 240  
 gcagtccggg aactcccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggaca gcacctacag 300  
 cctgagcagc accctgacct tgagcaaagc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg 360  
 cgaggtgacc caccagggcc tgagctcccc cgtcaccaag agcttcaaca ggggggagtg 420  
 ttaggggcc gtttaaaccg gggaggcta 449

<210> 28  
 <211> 1132  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG1 一致區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA

<400> 28

gcctccggac tctagagcca ccatgaaaca cctgtggttc ttctcctgc tggtagcagc 60

tcccagatgg gtgctgagcc aggtgcaatt gtgcaggcgg ttagctcagc ctcccacaag 120  
 ggcccaagcg tcttcccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggcgg cacagccgcc 180  
 ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccctga ccgtgagctg gaactcaggc 240  
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctgc agtcctcagg actctactcc 300  
 ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca ccagaccta catctgcaac 360  
 gtgaatcaca agcccagca caccaaggtg gacaagagag ttgagccca atcttgtgac 420  
 aaaactcaca catgcccacc ctgccagca cctgaactcc tggggggacc ctcagtcttc 480  
 ctcttcccc caaaaccca ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 540  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggaoggc 600  
 gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccc cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 660  
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 720  
 aaggtctcca acaaagccct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcca agccaaaggc 780  
 cagccccggg aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 840  
 caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctatcca gogacatgc cgtggagtgg 900  
 gagagcaatg gccagcccga gaacaactac aagaccacc ctcocgtgct ggactccgac 960  
 ggtccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1020  
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacca gaagagocctc 1080  
 tcctgtctc ccggcaaatg agatatcggg cccgtttaa cgggggaggc ta 1132

<210> 29  
 <211> 1114  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG2 一致區域之胺基酸的 DNA 序列的 DNA

<400> 29  
 ccagcctccg gactctagag ccaccatgaa acacctgtgg ttcttctcc tgctggtggc 60  
 agctcccaga tgggtgctga gccaggtgca attgtgcagg cgttagctc agcctccacc 120  
 aagggccctt ccgtgttccc tctggcccct ttagccgtt ccaccagcga gtccaccgcc 180  
 gcccttggct gtctggtgaa ggactacttc cctgagcctg tgaccgtgag ctggaactcc 240  
 ggagccctta ccagcggcgt gcacacctc cctgccgtgc tgagtcocag cggcctttac 300  
 tcctgagct ccgtggtgac cgtgcctagc tccaacttcg gcacccaac ctacacctgt 360

aacgtggacc acaagcctag caacaccaag gtggacaaga ccgtggagcg taagtgttgt 420  
 gtggagtgtc ctccttgtcc tgcccctcct gtggcoggac cttccgtgtt ccttttcct 480  
 cctaagccta aggacaccct gatgatcagc cgtaccctg aggtgacctg tgtggtggtg 540  
 gacgtgtccc acgaggaccc tgaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 600  
 cacaacgcc aagaccaagcc tcgtgaggag caattcaaca gcacctccg tgtggtgtcc 660  
 gtgcttaccg tgggtcacca agactggctg aacggcaagg agtacaagtg taaggtgagc 720  
 aacaagggac ttctgcccc tatcgagaag accatctcca agaccaaggg ccaacctcgt 780  
 gagcctcaag tgtacaccct tcctcctagc cgtgaggaga tgaccaagaa ccaagtgtcc 840  
 cttacctgtc tgggaaggg cttctaccct agcgacatcg ccgtggagtg ggagtccaac 900  
 ggacaacctg agaacaacta caagaccacc cctcctatgc ttgacagcga cggctcctc 960  
 ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag tcccgttggc aacaaggcaa cgtgttcagc 1020  
 tgttccgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacacc aaaagagcct ttccctgagc 1080  
 cctggaaagt gagtttaaac gggggaggct aact 1114

<210> 30  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 LN22R8\_輕鏈

<400> 30  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctcgg cgcgtacggc 60  
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 120  
 ctcacttgtc gggcaagtct ggaaattagt ggtttcttaa gttggcttca gcagaaacca 180  
 gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc gcatccatt tagattctgg tgtccaaaa 240  
 aggttcagtg gcagtagtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 300  
 gaagatittg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atccgtggac gttcgggtga 360  
 ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgtg gccgccccct ccgtgttcat cttcccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaagggtgca gtggaagggt gacaacgcc tgcagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt

702

<210> 31  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 LN22R8\_輕鏈

<400> 31

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Leu Glu  
 35 40 45

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

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

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

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

Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 32  
 <211> 1413  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 LN22R8\_重鏈\_IgG1

<400> 32  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 atccagttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120  
 tgcaaggctt ctgggtatac cttcacaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca 180  
 ggaaagggtt taaagtggat gggctggata aacacctaca ctggagagcc aacatatgct 240  
 gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgcctatttg 300  
 cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag aggggggtat 360  
 ggtaactacg gggcgggggc tatggactac tggggtcaag gtacctcagt caccgtcagc 420  
 tcagcctcca ccaagggcc aagcgtcttc ccctggcac cctcctcaa gacacctct 480  
 ggoggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc cgtgaccgtg 540  
 agctggaact caggcgcct gaccagggc gtgcacacct tccccgctgt cctgcagtcc 600  
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 660  
 acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720  
 cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccacctgcc cagcacctga actcctgggg 780  
 ggacctcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc 840  
 cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900  
 tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccccggga ggagcagtac 960  
 aacagcacgt accgggtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020  
 aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aaggccagcc ccgggaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1140  
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgttca aaggcttcta tccagcgac 1200  
atgcocgtgg agtgggagag caatggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc 1260  
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320  
tggcagcagg gcaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380  
accagaaga gcctctccct gtctcccgcc aaa 1413

<210> 33  
<211> 471  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合 LN22R8\_重鏈\_IgG1

<400> 33

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys  
20 25 30

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

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala  
65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser  
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr  
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Gly Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser  
 145 150 155 160

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

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

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys  
 210 215 220

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

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
405 410 415

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470

<210> 34  
<211> 1401  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合 LN22R8\_重鏈\_IgG2

<400> 34  
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
atccagttgg tgcagtctgg acctgagctg aagaagcctg gagagacagt caagatctcc 120  
tgcaaggctt ctgggtatac cttcacaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca 180  
ggaaagggtt taaagtggat gggctggata aacacctaca ctggagagcc aacatatgct 240  
gatgacttca agggacgggt tgccttctct ttggaaacct ctgccagcac tgctatttg 300  
cagatcaaca acctcaaaaa tgaggacacg gctacatatt tctgtgcaag aggggggtat 360  
ggtaactacg gggcgggggc tatggactac tgggtcaag gtacctcagt caccgtcagc 420  
tcagcctcca ccaagggccc ttccgtgttc cctotggccc ctgtagccg ttccaccagc 480  
gagtccaccg cgccttgg ctgtctgggt aaggactact tcctgagcc tgtgaccgtg 540  
agctggaact cgggagccct taccagcggc gtgcacacct tcctgccgt gctgcagtcc 600  
agcggccttt actccctgag ctccgtgggt accgtgccta gctccaactt cggcacccaa 660  
acctacacct gtaacgtgga ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaccgtggag 720  
cgtaagtgtt gtgtggagtg tcctccttgt cctgccctc ctgtggccgg accttccgtg 780

ttccttttcc ctccaaagcc taaggacacc ctgatgatca gccgtacccc tgaggtgacc 840  
 tgtgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac cctgaggtgc agttcaactg gtacgtggac 900  
 ggcggtggagg tgcacaacgc caagaccaag cctcgtgagg agcaattcaa cagcaccttc 960  
 cgtgtggtgt cogtgcttac cgtggtgcac caagactggc tgaacggcaa ggagtacaag 1020  
 tgtaaggtga gcaacaaggg acttcctgcc cctatcgaga agaccatctc caagaccaag 1080  
 ggccaacctc gtgagcctca agtgtacacc cttcctccta gccgtgagga gatgaccaag 1140  
 aaccaagtgt ccottacctg tctggtgaag ggcttctacc ctagcgacat ogccgtggag 1200  
 tgggagtcca acggacaacc tgagaacaac tacaagacca ccctcctat gcttgacagc 1260  
 gacggctcct tcttctgtga cagcaagctg accgtggaca agtcccgttg gcaacaaggc 1320  
 aacgtgttca gctgttccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccaaaagagc 1380  
 ctttcctga gccctggaaa g 1401

<210> 35  
 <211> 467  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 LN22R8\_重鏈\_IgG2

<400> 35

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys  
 20 25 30

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

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala  
 65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr



Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 385 390 395 400

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

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

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

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

Pro Gly Lys  
 465

<210> 36  
 <211> 1454  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 包含編碼人類嵌合 LN22R8\_重鏈\_ IgG4P 型之胺基酸序列之 DNA 序列的 DNA

<400> 36  
 ccagcctccg gactotagag ccacatgaa gcacctgtgg ttctttctgc tgctggtggc 60  
 ogctcccaga tgggtgctgt ctcagatcca gctggtgcag agcggccctg agctgaagaa 120  
 acccgcgag acagtgaaga tcagctgcaa ggccagcggc tacaccttca ccaactacgg 180  
 catgaactgg gtcaagcagg ccctggcaa gggcctgaag tggatgggct ggatcaacac 240  
 ctacaccggc gagcccacct acgccgacga cttcaagggc agattgcct tcagcctgga 300  
 aaccagcgc agcaccgcct acctgcagat caacaacctg aagaacgagg acaccgccac 360  
 ctacttttgc gccagaggcg gctacggcaa ttacggcgt ggcgcatgg attactgggg 420

ccaggaaca agcgtgaccg tgtccagcgc ctctaccaag ggccctagcg tgttcctct 480  
 ggccccttgc agcagaagca ccagcgaatc tacagccgcc ctgggctgcc tcgtgaagga 540  
 ctactttccc gagcccgtga cagtgtcctg gaactctggc gccctgacaa gggcgtgca 600  
 cacctttcca gccgtgctgc agagcagcgg cctgtactct ctgagcagcg tcgtgactgt 660  
 gccagcagc tctctgggca ccaagaccta cacctgtaac gtggaccaca agcccagcaa 720  
 caccaaggtg gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct cctgcccctc cttgccagc 780  
 ccctgaattt ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct 840  
 gatgatcagc cggacccccg aagtgacctg cgtgggtggtg gatgtgtccc aggaagatcc 900  
 cgaggtgcag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc 960  
 tagagaggaa cagttcaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgctgacag tgctgcacca 1020  
 ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggac tgcccagctc 1080  
 catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagccccgc gaaccccagg tgtacacact 1140  
 gcctccaagc caggaagaga tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg 1200  
 cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggccagcccg agaacaacta 1260  
 caagaccacc ccccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctgtaca gcagactgac 1320  
 cgtggacaag agccggtggc aggaaggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc 1380  
 cctgcacaac cactacaccc agaagtcctt gtctctgagc ctgggcaaat gagttaaac 1440  
 gggggaggct aact 1454

<210> 37  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 LN22R8\_重鏈\_IgG4P

<400> 37

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys  
 20 25 30

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

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
50 55 60

Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala  
65 70 75 80

Asp Asp Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser  
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr  
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Gly Asn Tyr Gly Ala Gly Ala Met  
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
145 150 155 160

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

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

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

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

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

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu  
245 250 255

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
260 265 270

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
275 280 285

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 290 295 300

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr  
 305 310 315 320

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 325 330 335

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser  
 340 345 350

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 355 360 365

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 385 390 395 400

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

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

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

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

Ser Leu Gly Lys  
 465

<210> 38  
 <211> 1137  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG1LALA 一致區域之胺基酸序列的 DNA 序列的 DNA

<400> 38

ccagcctccg gactctagag ccacatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc 60  
 agctcccaga tgggtgctga gccagggtgca attgtgcagg cggttagctc agcctccacc 120  
 aagggcccaa gcgtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg cggcacagcc 180  
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgaccgtgag ctggaactca 240  
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgctgtcc tgcagtcctc aggactctac 300  
 tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 360  
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagcc caaatcttgt 420  
 gacaaaactc acacatgccc accctgccc gcacctgaag cgcgggggg accctcagtc 480  
 ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 540  
 tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac 600  
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag ccccgaggagg agcagtacaa cagcacgtac 660  
 cgggtggtca gcgtcctcac cgtcctgac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 720  
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 780  
 ggccagcccc gggaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 840  
 aaccaggtea gcctgacctg cctgggtcaa ggctttatc ccagcgacat cgccgtggag 900  
 tgggagagca atggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccctcccgt gctggactcc 960  
 gacggctcct tcttctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggc 1020  
 aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac ccagaagagc 1080  
 ctctccctgt ctcccggcaa atgagatata gggcccgttt aaacggggga ggctaac 1137

<210> 39  
 <211> 1117  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 包含編碼人類重鏈訊息序列及人類 IgG4P 一致區域之胺基酸之 DNA 序列的 DNA

<400> 39  
 ccagcctccg gactctagag ccacatgaa acacctgtgg ttcttcctcc tgctggtggc 60  
 agctcccaga tgggtgctga gccagggtgca attgtgcagg cggttagctc agcctccacc 120  
 aagggcccta gcgtgttccc tctggcccct tgtagcagaa gcaccagcga gtctacagcc 180  
 gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagccc tgaccgtgtc ctggaactct 240  
 ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 300

tctctgtcca gcgtcgtgac tgtgcccagc agctctctgg gcaccaagac ctacacctgt	360
aaogtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaagc ggggtggaatc taagtaoggc	420
cctccctgcc ctccctgccc agcccctgaa tttctgggag gaccctccgt gttcctgttc	480
ccccaaaagc ccaaggacac cctgatgac agccggacc ccgaagtac ctgcgtggtg	540
gtggatgtgt cccaggaaga tcccgagggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	600
gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagttca acagcaccta ccgggtggtg	660
tcogtgcctga cagtgcctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaagggtg	720
tccaacaagg gcctgcccag ctccatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc	780
cgcaaacccc aggtgtacac actgcctcca agccaggaag agatgaccaa gaatcaggtg	840
tcctgacct gtctcgtgaa aggcttctac cctccgata tcgccgtgga atgggagagc	900
aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccctg tgctggactc cgatggctca	960
ttcttctgt acagcagact gaccgtggac aagagccggt ggcaggaagg caacgtgttc	1020
agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgtctctg	1080
agcctgggca aatgagtta aacgggggag gctaact	1117

<210> 40  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 2P10F2\_輕鏈

<400> 40	
atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc	60
gacatccaga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc	120
atcgaatgtc ttgcaagtga gggcatttcc aatagtttag cgtggatatca gcagaagcca	180
gggaaatctc ctacagctcct gatctatggt gcaagtagct tgcaagacgg ggtcccatca	240
cggttcagtg gcagtggatc tggcacacag tattctctca agatcagcgg catgcaacct	300
gaagatgaag gggtttatta ctgtcaacag ggttacaagt atccattcac gttcggctca	360
gggacgaagt tggaataaaa acgggctgtg gccgcccct ccgtgttcat cttcccccc	420
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac	480
cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcaagtcgg gaactcccag	540
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc	600
ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc	660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt

702

<210> 41  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 2P10F2\_輕鏈

<400> 41

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

Ala Ser Leu Gly Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Gly  
 35 40 45

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser  
 85 90 95

Gly Met Gln Pro Glu Asp Glu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr  
 100 105 110

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

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

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180

185

190

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

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

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

<210> 42  
 <211> 1398  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 2P10F2\_重鏈\_IgG1LALA

<400> 42  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagcttc aggagtccagg acctggcctt gtgaaaccct cacagtcact ctccctcacc 120  
 tgttctgtca ctggttactc catcactagt aattactggg gctggatccg gaagtccca 180  
 ggaaataaaa tggagtggat gggatgcata acctacagtg gtggcactag ctacaaccca 240  
 tctctcaaaa gtcgaatctc cactactaga gacacatcaa agaatcagtt cttcctgcag 300  
 ttgaactctg taactactga ggacacagcc acatattact gtgcaagttc ctataccagt 360  
 ggtgacgtcg attactgggg ccaaggagtc atggtcacag tcagctcagc ctccaccaag 420  
 ggcccaagcg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggcgg cacagccgcc 480  
 ctgggtgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccctga ccgtgagctg gaactcaggc 540  
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gotgtcctgc agtcctcagg actctactcc 600  
 ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agottgggca ccagacctc catctgcaac 660  
 gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagccaa atcttgtgac 720  
 aaaactcaca catgcccacc ctgcccagca cctgaagccg cggggggacc ctcagtcttc 780  
 ctcttcccc caaaaccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 840  
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccc cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 960  
 gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggotga atggcaagga gtacaagtgc 1020  
 aaggtctcca acaaagccct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggc 1080

cagccccggg aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1140  
caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200  
gagagcaatg gccagcccga gaacaactac aagaccacco ctcccgtgct ggactccgac 1260  
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1320  
gtctttctcat gtcocgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacca gaagagcctc 1380  
tccctgtctc ccggcaaa 1398

<210> 43  
<211> 466  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合 2P10F2\_重鏈\_IgG1LALA

<400> 43

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
1 5 10 15

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

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile  
35 40 45

Thr Ser Asn Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Met  
50 55 60

Glu Trp Met Gly Cys Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro  
65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
85 90 95

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

Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln  
115 120 125

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
145 150 155 160

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
210 215 220

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly  
245 250 255

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
275 280 285

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
340 345 350

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
435 440 445

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

Gly Lys  
465

<210> 44  
<211> 1386  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合 2P10F2\_重鏈\_IgG2

<400> 44  
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
gtgcagcttc aggagtcagg acctggcctt gtgaaacct cacagtcact ctccctcacc 120  
tgttctgtca ctggttactc catcactagt aattactggg gctggatccg gaagttccca 180  
ggaaataaaa tggagtggat gggatgcata acctacagt gtggcactag ctacaacca 240  
tctctcaaaa gtcgaatctc cattaactaga gacacatcaa agaatcagtt cttcctgcag 300  
ttgaactctg taactactga ggacacagcc acatattact gtgcaagttc ctataccagt 360  
ggtgacgtcg attactgggg ccaaggagtc atggtcacag tcagctcagc ctccaccaag 420  
ggcccttccg tgttccctct ggcccttgt agccgttcca ccagcgagtc caccgcccgc 480  
cttggctgtc tgggaagga ctacttccct gagcctgtga ccgtgagctg gaactccgga 540  
gcccttacca gggcgtgca caccttccct gccgtgctgc agtccagcgg cctttactcc 600  
ctgagctccg tggtagcctg gcctagctcc aacttcggca cccaaacct cacctgtaac 660  
gtggaccaca agcctagcaa caccaagggt gacaagaccg tggagcgtaa gtgttgtgtg 720

gagtgtcctc cttgtcctgc cctcctgtg gccggacctt ccgtgttcoct tttccctcct 780  
 aagcctaagg acaccctgat gatcagccgt acccctgagg tgacctgtgt ggtggtggac 840  
 gtgtcccacg aggaccctga ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 900  
 aacgccaaga ccaagcctcg tgaggagcaa ttcaacagca cttccgtgt ggtgtccgtg 960  
 cttaccgtgg tgcaccaaga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgtaa ggtgagcaac 1020  
 aagggacttc ctgccctat cgagaagacc atctccaaga ccaagggcca acctcgtgag 1080  
 cctcaagtgt acacccttcc tctagccgt gaggagatga ccaagaacca agtgtccctt 1140  
 acctgtctgg tgaagggtt ctaccctagc gacatgocg tggagtggga gtccaacgga 1200  
 caacctgaga acaactacaa gaccaccct cctatgcttg acagcgacgg ctccttcttc 1260  
 ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgttggcaac aaggcaacgt gttcagctgt 1320  
 tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacacccaaa agagcctttc cctgagccct 1380  
 ggaaag 1386

<210> 45  
 <211> 462  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 2P10F2\_重鏈\_IgG2

<400> 45

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile  
 35 40 45

Thr Ser Asn Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Met  
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Cys Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro  
 65 70 75 80

Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln  
 85 90 95

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

Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 46  
<211> 1389  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合 2P10F2\_重鏈\_IgG4P

<400> 46  
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
gtgcagcttc aggagtcagg acctggcctt gtgaaacct cacagtcact ctccctcacc 120  
tgttctgtca ctggttactc catcactagt aattactggg gctggatccg gaagttccca 180  
gaaataaaa tggagtggat gggatgcata acctacagtg gtggcactag ctacaacca 240  
tctctcaaaa gtogaatctc cactactaga gacacatcaa agaatcagtt cttcctgcag 300  
ttgaactctg taactactga ggacacagcc acatattact gtgcaagttc ctataccagt 360  
ggtgacgtog attactgggg ccaaggagtc atggtcacag tcagctcagc ctccaccaag 420  
ggccctagcg tgttcctct ggccccttgt agcagaagca ccagcgagtc tacagccgcc 480  
ctgggctgcc tcgtgaagga ctactttccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc 540

gctctgacaa gggcgtgca cacctttcca gccgtgctgc agagcagcgg cctgtactct 600  
 ctgtccagcg togtgactgt gccagcagc tctctgggca ccaagaccta cacctgtaac 660  
 gtggaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagcggg tggaatctaa gtaaggccct 720  
 ccctgccctc cttgccagc ccttgaattt ctgggaggac cctccgtgtt cctgttcccc 780  
 ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg 840  
 gatgtgtccc aggaagatcc cgagggtgag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 900  
 cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagttcaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 960  
 gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caagggtgtcc 1020  
 aacaagggcc tgcccagctc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagccccgc 1080  
 gaaccccagg tgtacacact gcctccaagc caggaagaga tgaccaagaa tcagggtgtcc 1140  
 ctgacctgtc togtgaaagg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac 1200  
 ggccagcccc agaacaacta caagaccacc ccccctgtgc tggactccga tggctcattc 1260  
 ttctgtaca gcagactgac cgtggacaag agccggtggc aggaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgctccgtga tgcaagaggc cctgcacaac cactacacc agaagtccct gtctctgagc 1380  
 ctgggcaaa 1389

<210> 47  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合 2P10F2\_重鏈\_IgG4P

<400> 47

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile  
 35 40 45

Thr Ser Asn Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Met  
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Cys Ile Thr Tyr Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Pro



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

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 48  
<211> 324  
<212> DNA  
<213> 褐鼠

<400> 48  
gatgtccaga tgaccagtc tccatcttat cttgctgcgt ctcttgaga aagtgtttcc 60  
atcagttgca aggcaagtaa gagcattagc aataatttag cctggtatca ggagaaacct 120  
gggaaagcaa ataagcttct tattcactct gggtaactt tgcaatctgg aactccatcg 180  
aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc ttcacgctca ccatcagaag cctggagttt 240  
gaagattttg cagtctatta ctgtcaacag tataatgaat acccactcac gttcggttct 300  
gggaccaagc tggagatcaa acgg 324

<210> 49  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 49

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Lys Ser Ile Ser Asn Asn  
 20 25 30

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

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

<210> 50  
 <211> 363  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

<400> 50

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ctagtgcagc ctggaaggtc cctgaaactc 60  
 tcctgtgcag cctcaggatt cactttcagt aactattaca tggcctgggt ccgccaggct 120  
 ccaaagaagg gtctggagtg ggtcgcaacc attactacca gtggtagcag acctactat 180  
 ccagactccg tgaaggccg attcactatc tccagagata atgcaaaaag cagcctatac 240  
 ctgcaaatga acagtctgaa gtctgaggac acggccactt attactgtgc aagacatatt 300  
 tattactatg atggttacc ctttgcttac tggggccaag gactctggt cactgtctct 360  
 tca 363

<210> 51  
 <211> 121  
 <212> PRT

&lt;213&gt; 褐鼠

&lt;400&gt; 51

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 20 25 30

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

Ala Thr Ile Thr Thr Ser Gly Ser Arg Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Arg His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 褐鼠

&lt;400&gt; 52

Lys Ala Ser Lys Ser Ile Ser Asn Asn Leu Ala  
 1 5 10

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 褐鼠

&lt;400&gt; 53

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

&lt;210&gt; 54

<211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 54

Gln Gln Tyr Asn Glu Tyr Pro Leu Thr  
 1 5

<210> 55  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 55

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Tyr Met Ala  
 1 5 10

<210> 56  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 56

Thr Ile Thr Thr Ser Gly Ser Arg Pro Tyr  
 1 5 10

<210> 57  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 57

His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 58  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

<400> 58

gacatccaga tgaccagtc tcctcactc ctgtctgcat ctgtgggagg cagaatcact 60  
 ctcaactgca aagcaagtca gaatctctat aagaacttag cctggtatca gcagaagctt 120  
 ggagaagctc ccaaactcct gattgataat gcaaacagtt tgcaaacggg catcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc ttcacactca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagatggtg ccacatattt ctgccagcag tattatagcg ggtcgtacac gtttggagct 300

gggaccaagc tggaactgaa acgg

324

<210> 59  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

&lt;400&gt; 59

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

Gly Arg Ile Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Leu Tyr Lys Asn  
 20 25 30

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

Asp Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile 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 Tyr Tyr Ser Gly Ser Tyr  
 85 90 95

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

<210> 60  
 <211> 354  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

&lt;400&gt; 60

gaggtgcagc tgggtggagtc tgatggaggc ttagtgcagc ctggaaggtc cctaaaactc 60  
 tcctgtgcag cctcaggatt cactttcagt gactattaca tggcctgggt ccgccaggct 120  
 ccaacgaagg ggctggagtg ggtcgcaacc attagttatg atggtagtaa cacttactat 180  
 cgagactccg tgaagggccg attcactatc tccagagata atgcaaaaag caccctatac 240  
 ctgcaaatgg acagtctgag gtctggggac acggcactt attactgtgc aagatittac 300  
 aacaactact actttgatta ctggggccaa ggagtcatgg tcacagtctc ctca 354

<210> 61  
 <211> 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 褐鼠

&lt;400&gt; 61

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Asp Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 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 Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

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

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

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

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

Met Val Thr Val Ser Ser  
 115

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 褐鼠

&lt;400&gt; 62

Lys Ala Ser Gln Asn Leu Tyr Lys Asn Leu Ala  
 1 5 10

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 褐鼠

&lt;400&gt; 63

Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr  
 1 5

<210> 64  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 64

Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Ser Tyr Thr  
 1 5

<210> 65  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 65

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ala  
 1 5 10

<210> 66  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 66

Thr Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Thr Tyr  
 1 5 10

<210> 67  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 67

Phe Tyr Asn Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 68  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

<400> 68  
 gacatccaga tgaccagac tccatcctcc atgcctgcat ctctgggaga gagagtcacc 60  
 atcagttgca gagcaagtca gggatttagc aattatctaa actggtatca gcagaaacca 120  
 gatggaacga ttaaaccct gatctactac acatccaatt tacaatctgg tgtcccatca 180  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcag cctggagcct 240  
 gaagattttg caatgtatit ctgccaacag tatgatagtt ctctcggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggattgaa acgg

324

<210> 69  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

&lt;400&gt; 69

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

Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Pro Leu Ile  
 35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Pro Arg  
 85 90 95

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

<210> 70  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

&lt;400&gt; 70

caggtagcgc tgcagcaatc tggggctgaa ctggtgaagc ctgggtcctc agtgaaaatt 60  
 tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agtgacttta tgcactggat aaaacagcag 120  
 cctggaaatg gccttgagtg gattgggtgg atttatcctg gagatggtga tacagagtac 180  
 aatcaaaagt tcaatgggaa ggcaacactc actgcagaca aatcctccag cacagcctat 240  
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aaggggacgg 300  
 gggtagtata tggatgcctg gggtaagga gcttcagtca ctgtctcctc a 351

&lt;210&gt; 71

<211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 71

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

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

Phe Met His Trp Ile Lys Gln Gln Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

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

Asn 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 Gly Arg Gly Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln Gly Ala Ser  
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 72  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
 1 5 10

<210> 73  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 73

Tyr Thr Ser Asn Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 74  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 74

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Pro Arg Thr  
 1 5

<210> 75  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 75

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asp Phe Met His  
 1 5 10

<210> 76  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 76

Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Glu  
 1 5 10

<210> 77  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 77

Gly Arg Gly Tyr Val Met Asp Ala  
 1 5

<210> 78  
 <211> 324  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

<400> 78  
 gatgtccaga tgaccagtc tccatcttat cttgctgcgt ctcttgaga aagtgttcc 60  
 atcagttgca aggcaagtaa aagcattaac acatacttag cctggtatca ggagaaacct 120  
 gggaaaacga ataagcttct tatctactct ggtcaactt tgcaatctgg aactccatcg 180  
 agattcagtg gcagtgatc tggtagat ttcacgctca ccatcagaag cctggagcct 240

gaagattttg cagtctacta ctgtcaacag cataatgaat accccttcac gttoggctca 300  
 gggacgaagt tggaaataaa acgg 324

<210> 79  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 79

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

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

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

Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Thr Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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

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

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

<210> 80  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> 褐鼠

<400> 80

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctagtgcagc ctggaaggtc tctgaaacta 60  
 tctgtggag cctctggatt cacattcaat aactactgga tgacctgggt cggccaggct 120  
 ccagggaagg ggctggagtg ggttgcattc attactaaag ctggtggtag cacttactat 180  
 cgagactctg tgaagggcog attcactatc tccagagata atgcaaaaag caccctatat 240  
 ctgcaaatga acagtctgag gtctgaggac acggccactt attactgtac aagagaactg 300  
 ggagagttct atgttatgga tgccctgggt caaggagctt cagtcactgt ctctca 357

<210> 81  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 81

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr  
 20 25 30

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

Ala Ser Ile Thr Lys Ala Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

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

Ala Ser Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 82  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 82

Lys Ala Ser Lys Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Ala  
 1 5 10

<210> 83  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 83

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser  
 1 5

<210> 84  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 84

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Phe Thr  
 1 5

<210> 85  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 85

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp Met Thr  
 1 5 10

<210> 86  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 86

Ser Ile Thr Lys Ala Gly Gly Ser Thr Tyr  
 1 5 10

<210> 87  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> 褐鼠

<400> 87

Glu Leu Gly Glu Phe Tyr Val Met Asp Ala  
 1 5 10

<210> 88  
 <211> 1117  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 包含編碼人重鏈訊息序列及人類 IgG4PFALA 一致區域之胺基酸的 DNA 序列之 DNA

<400> 88  
 ccagcctccg gactctagag ccaccatgaa acacctgtgg ttcttctcc tgctggtggc 60  
 agctcccaga tgggtgctga gccaggtgca attgtgcagg cggttagctc agcctccacc 120

aaggcccta gcgtgttccc tctggcccct ttagcagaa gcaccagcga gtctacagcc 180  
gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 240  
ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 300  
tctctgtcca gcgtcgtgac tgtgcccagc agctctctgg gcaccaagac ctacacctgt 360  
aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaagc gggtggaatc taagtacggc 420  
cctccctgcc ctcttggccc agcccctgaa gccgcgggcg gaccctccgt gttcctgttc 480  
cccccaaagc ccaaggacac cctgatgac agccggacc cgaagtgc ctgctgggtg 540  
gtggatgtgt ccaggaaga tcccgagggt cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 600  
gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtta acagcaccta ccgggtgggtg 660  
tccgtgctga cagtgtgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaagggtg 720  
tccaacaagg gcctgcccag ctccatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc 780  
cgcgaacccc aggtgtacac actgcctcca agccaggaag agatgaccaa gaatcagggtg 840  
tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc 900  
aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccctg tgctggactc cgatggctca 960  
ttcttctgt acagcagact gaccgtggac aagagccggt ggcaggaagg caactgttc 1020  
agctgctccg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgtctctg 1080  
agcctgggca aatgagtta aacgggggag gctaact 1117

<210> 89  
<211> 702  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合大鼠 84\_輕鏈

<400> 89  
atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctcgg cgcgtacggc 60  
gatgtccaga tgaccagtc tccatcttat cttgctgcgt ctctggaga aagtgtttcc 120  
atcagttgca aggcaagtaa gagcattagc aataatttag cctggatatca ggagaaacct 180  
gggaaagcaa ataagcttct tattcactct gggtoaactt tgcaatctgg aactccatcg 240  
aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc ttcaagctca ccatcagaag cctggagttt 300  
gaagattttg cagtctatta ctgtcaacag tataatgaat acccactcac gttcggttct 360  
gggaccaagc tggagatcaa acggacggtg gccgcccct ccgtgttcat cttccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480  
cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tgcagtccgg gaactcccag 540  
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 90  
<211> 234  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合大鼠 84\_輕鏈

<400> 90

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala  
20 25 30

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

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

Lys Leu Leu Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Thr Pro Ser  
65 70 75 80

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

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

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

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

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

PD1184776(5)

55

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

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

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

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

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

<210> 91  
 <211> 1410  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG1

<400> 91  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtcctt gaaactctcc 120  
 tgtgcagcct caggattcac tttcagtaac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180  
 aagaagggtc tggagtgggt cgcaaccatt actaccagtg gtagcagacc ttactatcca 240  
 gactccgtga aaggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcag cctataacctg 300  
 caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacacg gccacttatt actgtgcaag acatatttat 360  
 tactatgatg gttaccctt tgcttactgg ggccaaggca ctctggtcac tgtcagctca 420  
 gcctccacca aggGCCAAG cgtcttcccc ctggcacctt cctccaagag cacctctggc 480  
 ggacacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccgt gaccgtgagc 540  
 tggaactcag ggcCCTGAC cagcggcgtg cacaccttcc ccgctgtcct gcagtcctca 600  
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgcctcca gcagcttggg caccagacc 660  
 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720  
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccctgcccag cacctgaact cctgggggga 780  
 ccctcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccgaccct 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900  
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cccgggagga gcagtacaac 960  
 agcacgtacc ggggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020  
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080  
 aaagccaaag gccagccccc ggaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 1140  
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200  
 gccgtggagt gggagagcaa tggccagccc gagaacaact acaagaccac ccctcccggtg 1260  
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320  
 cagcagggca acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacc 1380  
 cagaagagcc tctccctgtc tcccgcaaa 1410

<210> 92  
 <211> 470  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG1

<400> 92

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 145 150 155 160

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 210 215 220

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 405 410 415

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 465 470

<210> 93  
 <211> 1398  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG2

<400> 93  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtccct gaaactctcc 120  
 tgtgcagcct caggattcac tttcagtaac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180  
 aagaagggtc tggagtgggt cgcaaccatt actaccagtg gtagcagacc ttactatcca 240  
 gactcogtga aaggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcag cctatacctg 300  
 caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacacg gccacttatt actgtgcaag acatatttat 360  
 tactatgatg gttaccctt tgcttactgg ggocaaggca ctctggtcac tgcagctca 420  
 gcctccacca agggcccttc cgtgttcct ctggcccctt gtagccgttc caccagcgag 480  
 tccaccgocg cccttggtg tctggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgagc 540

tggaaactccg gagcccttac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtccagc 600  
 ggcccttact ccctgagctc cgtggtgacc gtgcctagct ccaacttcgg caccctaac 660  
 tacacctgta acgtggacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagac cgtggagcgt 720  
 aagtgttggtg tggagtgtcc tccttgtcct gccctcctg tggcgggacc ttccgtgttc 780  
 cttttccctc ctaagcctaa ggacaccctg atgatcagcc gtaccctga ggtgacctgt 840  
 gtgggtgggtg acgtgtccca cgaggaccct gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggaggtgc acaacgcca gaccaagcct cgtgaggagc aattcaacag caccttccgt 960  
 gtgggtgtccg tgcttaccgt ggtgcaccaa gactggctga acggcaagga gtacaagtgt 1020  
 aaggtgagca acaagggact tcctgcccct atcgagaaga ccatctccaa gaccaagggc 1080  
 caacctogtg agcctcaagt gtacaccctt cctcctagcc gtgaggagat gaccaagaac 1140  
 caagtgtccc ttacctgtct ggtgaagggc ttctacccta gcgacatgc cgtggagtgg 1200  
 gagtccaacg gacaacctga gaacaactac aagaccacc ctcctatgct tgacagcgac 1260  
 ggctccttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaagt cccgttgca acaaggcaac 1320  
 gtgttcagct gttccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca aaagacctt 1380  
 tcctgagcc ctggaaag 1398

<210> 94  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG2

<400> 94

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

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

Glu Trp Val Ala Thr Ile Thr Thr Ser Gly Ser Arg Pro Tyr Tyr Pro



Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
340 345 350

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
435 440 445

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

Gly Lys  
465

<210> 95  
<211> 1401  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG4P

<400> 95  
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtccct gaaactctcc 120  
tgtgcagcct caggattcac tticagtaac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180

aagaagggtc tggagtgggt cgcaaccatt actaccagtg gtagcagacc ttactatcca 240  
gactccgtga aaggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcag cctatacctg 300  
caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacacg gccacttatt actgtgcaag acatatttat 360  
tactatgatg gttaccocctt tgcttactgg ggccaaggca ctctggtcac tgtcagctca 420  
gcctccacca agggccctag cgtgttcocct ctggccocctt gtagcagaag caccagcgag 480  
tctacagccg ccttgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 540  
tggaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacacctttc cagccgtgct gcagagcagc 600  
ggcctgtact ctctgtccag cgtcgtgact gtgccagca gctctctggg caccaagacc 660  
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 720  
aagtacggcc ctccctgccc tccttgccca gccocctgaat ttctgggcgg accctccgtg 780  
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 840  
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgagggtc agttcaattg gtacgtggac 900  
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagttcaa cagcacctac 960  
oggggtggtg ccgtgctgac agtgctgac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 1020  
tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1080  
ggccagcccc ggaacccca ggtgtacaca ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1140  
aatcaggtgt cctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1200  
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1260  
gatggctcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1320  
aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1380  
ctgtctctga gcctgggcaa a 1401

<210> 96  
<211> 467  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG4P

<400> 96

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205

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

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

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly  
 245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG1LALA

&lt;400&gt; 97

```

atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag      60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtccct gaaactctcc      120
tgtgcagcct caggattcac tttcagtaac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca      180
aagaagggtc tggagtgggt cgcaaccatt actaccagtg gtagcagacc ttactatcca      240
gactccgtga aaggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcag cctataacctg      300
caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacacg gccacttatt actgtgcaag acatatttat      360
tactatgatg gttaccctt tgcttactgg ggccaaggca ctctggtcac tgcagctca      420
gcctccacca agggcccaag cgtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctotggc      480
ggcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccctg gaccgtgagc      540
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgctgtcct gcagtctca      600
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      660
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc      720
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc aacctgccag cacctgaagc cgcgggggga      780
ccctcagtct tcctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct      840
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      900
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc ccggggagga gcagtacaac      960
agcacgtacc ggttggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag     1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc     1080
aaagccaaag gccagccccg ggaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag     1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc     1200
gccgtggagt gggagagcaa tggccagccc gagaacaact acaagaccac cctcccgtg     1260
ctggactccg acggctcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg     1320
cagcagggca acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacc     1380
cagaagagcc tctccctgtc tcccggcaaa                                     1410

```

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 470

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG1LALA

&lt;400&gt; 98

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly  
 145 150 155 160

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn  
 210 215 220

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 245 250 255

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 405 410 415

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

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

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

450

455

460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
465 470

<210> 99  
<211> 1401  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG4PFALA

<400> 99  
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtccct gaaactctcc 120  
tgtgcagcct caggattcac tttcagtaac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180  
aagaagggtc tggagtgggt cgcaaccatt actaccagtg gtagcagacc ttactatcca 240  
gactccgtga aaggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcag cctatacctg 300  
caaatgaaca gtctgaagtc tgaggacacg gccacttatt actgtgcaag acatatttat 360  
tactatgatg gttaccctt tgcttactgg ggccaaggca ctotggtcac tgcagctca 420  
gcctccacca agggccctag cgtgttccct ctggccctt gtagcagaag caccagcgag 480  
totacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 540  
tggaactctg gcgctctgac aagggcgtg cacaccttc cagccgtgct gcagagcagc 600  
ggcctgtact ctctgtccag cgtcgtgact gtgccagca gctctctggg caccaagacc 660  
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 720  
aagtacggcc ctccctgcc tccttgcca gccctgaag ccgcgggcgg accctocgtg 780  
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 840  
tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 900  
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagttcaa cagcacctac 960  
cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 1020  
tgcaagggtg ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1080  
ggccagcccc gcgaaccca ggtgtacaca ctgcctcaa gccaggaaga gatgaccaag 1140  
aatcagggtg ccctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtgga 1200  
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1260  
gatggctcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1320

aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1380  
 ctgtctctga gcctgggcaa a 1401

<210> 100  
 <211> 467  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 84\_重鏈\_IgG4PFALA

<400> 100

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
195 200 205

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

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

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
245 250 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
260 265 270

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

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
290 295 300

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr  
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
325 330 335

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

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

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

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
385 390 395 400

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 435 440 445

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

Leu Gly Lys  
 465

<210> 101  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_輕鏈

<400> 101  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtaacggc 60  
 gacatccaga tgaccagtc tccttcactc ctgtctgcat ctgtgggagg cagaatcact 120  
 ctcaactgca aagcaagtca gaatctctat aagaacttag cctggatatca gcagaagott 180  
 ggagaagctc ccaaactcct gattgataat gcaaacagtt tgcaaacggg catcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtggatc tggtagatc ttcacactca ccatcagcag cctgcagcct 300  
 gaagatgttg ccacatattt ctgccagcag tattatagcg gtcgtacac gtttggagct 360  
 gggaccaagc tggaactgaa acggacgggtg gccgcccct cgtgttcat cttcccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcaagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 102  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_輕鏈

&lt;400&gt; 102

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

Ala Ser Val Gly Gly Arg Ile Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn  
 35 40 45

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

Lys Leu Leu Ile Asp Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile 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 Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr  
 100 105 110

Ser Gly Ser Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 103  
 <211> 1389  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_重鏈\_IgG2

<400> 103  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctga tggaggotta gtgcagcctg gaaggtccct aaaactctcc 120  
 tgtgcagcct caggattcac tttcagtac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180  
 acgaaggggc tggagtgggt cgcaaccatt agttatgatg gtagtaacac ttactatcga 240  
 gactccgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcac cctatacctg 300  
 caaatggaca gtctgaggtc tggggacaag gccacttatt actgtgcaag attttacaac 360  
 aactactact ttgattactg gggccaagga gtcattgtca cagtcagctc agcctccacc 420  
 aagggccctt ccgtgttccc tctggcccct tntagccgtt ccaccagcga gtccaccgcc 480  
 gcccttggct gtctggtgaa ggactacttc cctgagcctg tgaccgtgag ctggaactcc 540  
 ggagccotta ccagcggcgt gcacaccttc cctgccgtgc tgcagtccag cggcctttac 600  
 tccttgagct ccgtggtgac cgtgcctagc tccaacttcg gcacccaaac ctacacctgt 660  
 aacgtggacc acaagcctag caacaccaag gtggacaaga ccgtggagcg taagtgttgt 720  
 gtggagtgtc ctcttgtcc tgcccctcct gtggccggac cttccgtgtt ctttttccct 780  
 cctaagccta aggacaccct gatgatcagc cgtaccctg aggtgacctg tgtggtggtg 840  
 gacgtgtccc acgaggacc tggagtgagc ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900  
 cacaacgcca agaccaagcc tcgtgaggag caattcaaca gcaccttccg tgtggtgtcc 960  
 gtgottaccg tggtgacca agactggctg aacggcaagg agtacaagtg taaggtgagc 1020  
 aacaagggac ttctgcccc tatcgagaag accatctcca agaccaaggg ccaacctcgt 1080  
 gagcctcaag tgtacaccct tcctcctagc cgtgaggaga tgaccaagaa ccaagtgtcc 1140  
 cttacctgtc tggatgaagg cttctaccct agcgacatcg ccgtggagtg ggagtccaac 1200  
 ggacaacctg agaacaacta caagaccacc cctcctatgc ttgacagcga cggctccttc 1260  
 ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag tcccgttggc acaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgttccgtga tgcacgagge cctgcacaac cactacacc aaaagagcct ttccctgagc 1380

cctggaaag

1389

<210> 104  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_重鏈\_IgG2

<400> 104

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Asp Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Thr  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Tyr Asn Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 115 120 125

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
385 390 395 400

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

420

425

430

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

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

<210> 105  
 <211> 1392  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_重鏈\_IgG4P

<400> 105  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctga tggaggotta gtgcagcctg gaaggtccct aaaactctcc 120  
 tgtgcagcct caggattcac tttcagtac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180  
 acgaaggggc tggagtgggt cgcaaccatt agttatgatg gtagtaacac ttactatcga 240  
 gactccgtga agggccgatt cactatctoc agagataatg caaaaagcac cctatacctg 300  
 caaatggaca gtctgaggtc tggggacaog gccacttatt actgtgcaag attttacaac 360  
 aactactact ttgattactg gggccaagga gtcattgtca cagtcagctc agcctccacc 420  
 aagggcccta gogtgttccc tctggcccct tgtagcagaa gcaccagcga gtctacagcc 480  
 gccctgggct gcctogtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 540  
 ggcgctctga caagoggcgt gcacacotit ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 600  
 tctctgtcca gcgtogtgac tgtgcccagc agctctctgg gcaccaagac ctacacctgt 660  
 aacgtggacc acaagoccag caacaccaag gtggacaagc ggggtggaatc taagtacggc 720  
 cctccctgcc ctcttgccc agcccctgaa tttctgggcg gaccctccgt gttcctgttc 780  
 ccccaaagc ccaaggacac cctgatgac agccggacc cogaagtgac ctgcgtggtg 840  
 gtggatgtgt cccaggaaga tcccagggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtgga 900  
 gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagttca acagcaccta ccgggtggtg 960  
 tccgtgctga cagtgtgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg 1020  
 tccaacaagg gcctgcccag ctccatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc 1080  
 cgogaacccc aggtgtacac actgcctcca agccaggaag agatgaccaa gaatcaggtg 1140  
 tcctgacct gtctcgtgaa aggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1200

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccctg tgctggactc cgatggctca 1260  
 ttcttctgt acagcagact gaccgtggac aagagccggt ggcaggaagg caacgtgttc 1320  
 agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtctctg 1380  
 agcctgggca aa 1392

<210> 106  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_重鏈\_IgG4P

<400> 106

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Asp Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Thr  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Tyr Asn Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 115 120 125

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 107  
 <211> 1392  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_重鏈\_IgG4PFALA

<400> 107  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctga tggaggctta gtgcagcctg gaaggtccct aaaactctcc 120  
 tgtgcagcct caggattcac tticagtgac tattacatgg cctgggtccg ccaggctcca 180  
 acgaaggggc tggagtgggt cgcaaccatt agttatgatg gtagtaacac ttactatcga 240  
 gactccgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcac cctatacctg 300  
 caaatggaca gtctgaggtc tggggacacg gccacttatt actgtgcaag attttacaac 360  
 aactactact ttgattactg gggccaagga gtcatggtca cagtcagctc agcctccacc 420  
 aagggcccta gogtgttccc tctggcccct tgtagcagaa gcaccagcga gtctacagcc 480  
 gccctgggct gcctogtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 540  
 ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 600  
 tctctgtcca gcgtogtgac tgtgccacg agctctctgg gcaccaagac ctacacctgt 660  
 aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaagc ggggtggaatc taagtacggc 720  
 cctccctgcc ctcttgccc agcccctgaa gccgcgggcg gaccctccgt gttcctgttc 780  
 ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc agccggacc cogaagtgc ctgctgtggtg 840  
 gtggatgtgt ccaggaaga tcccagggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 900  
 gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtca acagcaccta ccgggtggtg 960

tccgtgctga cagtgtgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg 1020  
 tccaacaagg gcctgccag ctccatcgag aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc 1080  
 cgogaacccc aggtgtacac actgcctcca agccaggaag agatgaccaa gaatcaggtg 1140  
 tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1200  
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccctg tgctggactc cgatggctca 1260  
 ttcttctgt acagcagact gaccgtggac aagagccggt ggcaggaagg caacgtgttc 1320  
 agctgctccg tgatgcaoga ggccctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgtctctg 1380  
 agcctgggca aa 1392

<210> 108  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 101\_重鏈\_IgG4PFALA

<400> 108

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Asp Gly Gly Leu Val Gln  
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Gly Asp Thr Ala Thr  
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Tyr Asn Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 115 120 125

Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 130 135 140

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

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

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser  
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 109  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_輕鏈

<400> 109  
 atgggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60  
 gacatccaga tgaccagac tccatcctcc atgcctgcat ctctgggaga gagagtcacc 120  
 atcagttgca gagcaagtca gggattagc aattatctaa actggtatca gcagaaacca 180  
 gatggaacga ttaaaccocct gatctactac acatccaatt tacaatctgg tgtcccatca 240  
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcag cctggagcct 300  
 gaagatthttg caatgtatth ctgccaacag tatgatagtt ctctcggac gttcgggtgga 360  
 ggcaccaagc tggaattgaa acggacgggtg gccgcccct cgtgttcat cttccccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttotac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgcc tgcagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccotgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 110  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_輕鏈

<400> 110

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Met Pro  
 20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Ser Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg  
 115 120 125

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

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

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

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

195

200

205

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

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

<210> 111  
 <211> 1386  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_重鏈\_IgG2

<400> 111  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 gtacagctgc agcaatctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggtcctcagt gaaaatttcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagt gactttatgc actggataaa acagcagcct 180  
 ggaaatggcc ttgagtggat tgggtggatt tctcctggag atggtgatac agagtacaat 240  
 caaaagttca atgggaaggc aacactcact gcagacaaat cctccagcac agcctatatg 300  
 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcagcttatt tctgtgcaag gggacggggg 360  
 tatgttatgg atgcctgggg tcaaggagct tcagtcactg tcagctcagc ctccaccaag 420  
 ggcccttccg tgttcctctt ggcccttgt agccgttcca ccagcgagtc caccgcccgc 480  
 cttggctgtc tgggaagga ctacttcctt gaggctgtga ccgtgagctg gaactccgga 540  
 gcccttacca gggcgtgca caccttcctt gccgtgctgc agtccagcgg cctttactcc 600  
 ctgagctccg tggtgaccgt gcctagctcc aacttcggca cccaaacctt cacctgtaac 660  
 gtggaccaca agcctagcaa caccaaggct gacaagaccg tggagcgtaa gtgttgtgtg 720  
 gagggtcctc cttgtcctgc ccctcctgtg gccggacctt ccgtgttctt tttccctcct 780  
 aagcctaagg acaccctgat gatcagccgt acccctgagg tgacctgtgt ggtggtggac 840  
 gtgtcccacg aggaccctga ggtgcagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcac 900  
 aacgccaaga ccaagcctcg tgaggagcaa ttcaacagca ccttccgtgt ggtgtccgtg 960  
 cttaccgtgg tgcaccaaga ctggctgaac ggcaaggagt acaagtgtaa ggtgagcaac 1020  
 aagggacttc ctgccctat cgagaagacc atctccaaga ccaagggcca acctcgtgag 1080  
 cctcaagtgt acacccttcc tcctagccgt gaggagatga ccaagaacca agtgtccctt 1140  
 acctgtctgg tgaagggtt ctaccctagc gacatgccg tggagtggga gtccaacgga 1200

caacctgaga acaactacaa gaccaccocct cctatgcttg acagcgacgg ctctttcttc 1260  
 ctgtacagca agctgaccgt ggacaagtcc cgttggaac aaggcaacgt gttcagctgt 1320  
 tccgtgatgc acgaggcct gcacaaccac tacacccttc agagccttc cctgagcct 1380  
 ggaaag 1386

<210> 112  
 <211> 462  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_重鏈\_IgG2

<400> 112

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Thr Ser Asp Phe Met His Trp Ile Lys Gln Gln Pro Gly Asn Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Glu Tyr Asn  
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Asn Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 113  
 <211> 1389  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_重鏈\_IgG4P

<400> 113  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 gtacagctgc agcaatctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggtcctcagt gaaaatttcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagt gactttatgc actggataaa acagcagcct 180  
 ggaaatggcc ttgagtggat tgggtggatt tatcctggag atggtgatac agagtacaat 240  
 caaaagtcca atgggaaggc aacactcact gcagacaaat cctccagcac agcctatatg 300  
 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt totgtgcaag gggacggggg 360  
 tatgttatgg atgcctgggg tcaaggagct tcagtcactg tcagctcagc ctccaccaag 420  
 ggccctagcg tgttcctct ggcccctgt agcagaagca ccagcgagtc tacagccgcc 480  
 ctgggotgcc tcgtgaagga ctactttccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactotggc 540  
 gctctgacaa gcggcgtgca cacctttcca gcogtctgc agagcagcgg cctgtactct 600  
 ctgtccagcg tcgtgactgt gccagcagc totctgggca ccaagacct cacctgtaac 660  
 gtggaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct 720  
 ccctgccctc cttgccagc cctgaattt ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc 780  
 ccaaagcca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aagtgaactg cgtggtggtg 840  
 gatgtgtccc aggaagatcc cgaggtgcag ttaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 900  
 cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagttcaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 960

gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1020  
 aacaagggcc tgcccagctc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagccccgc 1080  
 gaaccccagg tgtacacact gctccaagc caggaagaga tgaccaagaa tcaggtgtcc 1140  
 ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac 1200  
 ggccagcccc agaacaacta caagaccacc ccccctgtgc tggactccga tggctcattc 1260  
 ttctgtaca gcagactgac cgtggacaag agccggtggc aggaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacacc agaagtcctt gtctctgagc 1380  
 ctgggcaaa 1389

<210> 114  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_重鏈\_IgG4P

<400> 114

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Thr Ser Asp Phe Met His Trp Ile Lys Gln Gln Pro Gly Asn Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Glu Tyr Asn  
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Asn Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 115  
 <211> 1389  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_重鏈\_IgG4PFALA

<400> 115  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 gtacagctgc agcaatctgg ggctgaactg gtgaagcctg ggtcctcagt gaaaatttcc 120  
 tgcaaggctt ctggctacac cttcaccagt gactttatgc actggataaa acagcagcct 180  
 ggaaatggcc ttgagtggat tgggtggatt tatcctggag atggtgatac agagtacaat 240  
 caaaagtcca atgggaaggc aacactcact gcagacaaat cctccagcac agcctatatg 300  
 cagctcagca gcctgacatc tgaggactct gcagtctatt tctgtgcaag gggacggggg 360  
 tatgttatgg atgcctgggg tcaaggagct tcagtcactg tcagctcagc ctccaccaag 420  
 ggccctagcg tgttcctctt ggccccttgt agcagaagca ccagcgagtc tacagccgcc 480  
 ctgggctgcc tcgtgaagga ctactttccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc 540  
 gctctgacaa gggcgtgca cacctttcca gccgtgctgc agagcagcgg cctgtactct 600  
 ctgtccagcg tcgtgactgt gccagcagc tctctgggca ccaagaccta cacctgtaac 660  
 gtggaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagcggg tggaatctaa gtacggcoct 720  
 ccctgccctc cttgcccagc ccctgaagcc gggggcggac cctccgtgtt cctgttcccc 780

ccaaagccca aggacaccct gatgatcagc cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg 840  
 gatgtgtccc aggaagatcc cgaggtgcag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 900  
 cacaacgccca agaccaagcc tagagaggaa cagttcaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 960  
 gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1020  
 aacaagggcc tgcccagctc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagccccgc 1080  
 gaaccccagg tgtacacact gcctccaagc caggaagaga tgaccaagaa tcaggtgtcc 1140  
 ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac 1200  
 ggccagcccc agaacaacta caagaccacc ccccctgtgc tggactccga tggctcattc 1260  
 ttctgtaca gcagactgac cgtggacaag agccgggtggc aggaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgctccgtga tgcaagaggc cctgcacaac cactacaccc agaagtcctt gtctctgagc 1380  
 ctgggcaaaa 1389

<210> 116  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 110\_重鏈\_IgG4PFALA

<400> 116

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Thr Ser Asp Phe Met His Trp Ile Lys Gln Gln Pro Gly Asn Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Glu Tyr Asn  
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Asn Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser  
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 117  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 131\_輕鏈

<400> 117  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60  
 gatgtccaga tgaccagtc tccatcttat cttgctgcgt ctcttgaga aagtgtttcc 120  
 atcagttgca aggcaagtaa aagcattaac acatacttag cctggatca ggagaaacct 180  
 gggaaaoca ataagcttct tatctactct gggtaactt tgcaatctgg aactccatog 240  
 agattcagtg gcagtggatc tggtagatc ttcacgctca ccatcagaag cctggagcct 300  
 gaagattttg cagtctacta ctgtcaacag cataatgaat accccttcac gttcggotca 360  
 gggacgaagt tggaataaa acggacgggtg gccgcccct ccgtgttcat cttccccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgotgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcaatcggg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 118  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 131\_輕鏈

<400> 118

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Ala  
 20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 119  
 <211> 1392  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 131\_重鏈\_IgG2

<400> 119  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtctct gaaactatcc 120  
 tgtggagcct ctggattcac attcaataac tactggatga cctgggtccg ccaggctcca 180  
 gggaaggggc tggagtgggt tgcattcatt actaaagctg gtggtagcac ttactatcga 240  
 gactctgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcac cctatatctg 300  
 caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccacttatt actgtacaag agaactggga 360  
 gattctatg ttatggatgc ctgggggtcaa ggagcttcag tcaactgtcag ctgagcctcc 420  
 accaagggcc cttccgtgtt ccctctggcc ccttgtagcc gttccaccag cgagtccacc 480  
 gccgcccttg gctgtctggt gaaggactac ttccctgagc ctgtgaccgt gagctggaac 540  
 tccggagccc ttaccagcgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc cagcggcctt 600  
 tactccctga gctccgtggt gaccgtgcct agctccaact tcggcaccga aacctacacc 660  
 tgtaacgtgg accacaagcc tagcaacacc aaggtggaca agaccgtgga gcgtaagtgt 720  
 tgtgtggagt gtctccttg tctgcccct cctgtggccg gaccttccgt gttccttttc 780  
 cctcctaagc ctaaggacac cctgatgac agccgtacc ctaggtgac ctgtgtggtg 840  
 gtggacgtgt cccacgagga ccctgaggtg cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900  
 gtgcacaacg ccaagaccaa gcctcgtgag gagcaattca acagcacctt ccgtgtggtg 960

tccgtgctta ccgtggtgca ccaagactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgtaaggtg 1020  
 agcaacaagg gacttcctgc ccctatcgag aagaccatct ccaagaccaa gggccaacct 1080  
 ogtgagcctc aagtgtacac ccttcctcct agccgtgagg agatgaccaa gaaccaagtg 1140  
 tcccttacct gtctggtgaa gggcttctac cctagcgaca tcgccgtgga gtgggagtcc 1200  
 aacggacaac ctgagaacaa ctacaagacc acccctccta tgcttgacag cgaocggctcc 1260  
 ttcttcctgt acagcaagct gaccgtggac aagtcccggt ggcaacaagg caacgtgttc 1320  
 agctgttccg tgatgcaoga ggccctgcac aaccactaca cccaaaagag cctttccctg 1380  
 agccctggaa ag 1392

<210> 120  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 131\_重鏈\_IgG2

<400> 120

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Asn Asn Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

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

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

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

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Leu Gly Glu Phe Tyr Val Met Asp Ala Trp  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 121  
 <211> 1395  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 131\_重鏈\_IgG4P

<400> 121  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60  
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggccta gtgcagcctg gaaggtctct gaaactatcc 120  
 tgtggagcct ctggattcac attcaataac tactggatga cctgggtccg ccaggctcca 180  
 gggaaggggc tggagtgggt tgcattccatt actaaagctg gtggtagcac ttactatcga 240  
 gactctgtga agggccgatt cactatctcc agagataatg caaaaagcac cctatatctg 300  
 caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccacttatt actgtacaag agaactggga 360  
 gatttctatg ttatggatgc ctgggtcaa ggagcttcag tcaactgtcag ctcagcctcc 420  
 accaagggcc ctagcgtgtt ccctctggcc cctttagca gaagcaccag cgagtctaca 480  
 gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac tttccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 540  
 tctggcgctc tgacaagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600  
 tactctctgt ccagcgtcgt gactgtgccc agcagctctc tgggcaccaa gacctacacc 660  
 tgtaacgtgg accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720  
 ggccctccct gccctccttg cccagcccct gaatttctgg gccgaccctc ogtgttctg 780

ttcccccaaa agcccaagga caccctgatg atcagccgga cccccgaagt gacctgctg 840  
 gtggtggatg tgtcccagga agatcccagag gtgcagttca attggtacgt ggacggcgtg 900  
 gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt tcaacagcac ctaccgggtg 960  
 gtgtccgtgc tgacagtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020  
 gtgtccaaca agggcctgcc cagctccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1080  
 ccccgogaac cccaggtgta cacactgcct ccaagccagg aagagatgac caagaatcag 1140  
 gtgtccctga cctgtctogt gaaaggcttc taccctccg atatgccgt ggaatgggag 1200  
 agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgatggc 1260  
 tcattottoc tgtacagcag actgaccgtg gacaagagcc ggtggcagga aggcaacgtg 1320  
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtccctgtct 1380  
 ctgagcctgg gcaaa 1395

<210> 122  
 <211> 465  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類嵌合大鼠 131\_重鏈\_lgG4P

<400> 122

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Asn Asn Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

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

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr



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

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

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

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 385 390 395 400

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

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

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

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

Lys  
 465

<210> 123  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #84H1hIgG2

<400> 123

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Ser Asn Tyr Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu



Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 435 440 445

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

Gly Lys  
 465

<210> 124  
 <211> 1398  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #84H1hIgG2

<400> 124  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgaa

60

gtgcagctgg ttgagtctgg cggaggactg gttcaacctg gcggaagcct gagactgtct 120  
 tgtgccgcca gggccttcac cttcagcaac tactatatgg cctgggtccg acaggcccct 180  
 ggcaaaggac ttgaatgggt gtccaccatc accaccagcg gcagcagacc ttactacgcc 240  
 gatagcgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 300  
 cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag acacatctac 360  
 tactacgacg gctaccocctt cgcctattgg ggccagggaa cactggtcac agttagctca 420  
 gcctccacca agggcccttc cgtgttcocct ctggccocctt gtagccgttc caccagcgag 480  
 tccaccgccg cccttggtg tctggtgaag gactacttcc ctgagcctgt gaccgtgagc 540  
 tggaactccg gagcccttac cagcggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtccagc 600  
 ggccctttact ccctgagctc cgtgggtgacc gtgcctagct ccaacttcgg cacccaaacc 660  
 tacacctgta acgtggacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagac cgtggagcgt 720  
 aagtgttggtg tggagtgtcc tccttgcctt gccocctcctg tggccggacc ttccgtgttc 780  
 cttttccctc ctaagcctaa ggacaccctg atgatcagcc gtaccocctga ggtgacctgt 840  
 gtggtggtgg acgtgtccca cgaggaccct gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc 900  
 gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagcct cgtgaggagc aattcaacag caccttcctg 960  
 gtggtgtccg tgcttacctg ggtgcaccaa gactggctga acggcaagga gtacaagtgt 1020  
 aaggtgagca acaagggact tcctgcccct atcgagaaga ccatctccaa gaccaagggc 1080  
 caacctcgtg agcctcaagt gtacaccctt cctcctagcc gtgaggagat gaccaagaac 1140  
 caagtgtccc ttacctgtct ggtgaagggc ttctacccta ggcacatcgc cgtggagtgg 1200  
 gagtccaacg gacaacctga gaacaactac aagaccacc ctcctatgct tgacagcgac 1260  
 ggctccttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaagt cccgttggca acaaggcaac 1320  
 gtgttcagct gttccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca aaagagcctt 1380  
 tocctgagcc ctggaaag 1398

<210> 125  
 <211> 467  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #84H1hlg4P

<400> 125

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg His Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Tyr Pro Phe Ala  
 115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys  
 130 135 140

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr  
 180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val  
 195 200 205

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

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

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly

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

<210> 126  
 <211> 1401  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #84H1hlg4P

<400> 126  
 atgaaacacc tgtggttctt ctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgaa 60  
 gtgcagctgg ttgagtctgg cggaggactg gttcaacctg gcggaagcct gagactgtct 120  
 tgtgccgcca goggcttcac cttcagcaac tactatatgg cctgggtccg acaggcccct 180  
 ggcaaaggac ttgaatgggt gtccaccatc accaccagcg gcagcagacc ttactacgcc 240  
 gatagcgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 300  
 cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag acacatctac 360  
 tactacgacg gctaccocctt cgcctattgg ggccagggaa cactggctac agttagctca 420  
 gcctccacca agggccctag cgtgttcctt ctggcccctt gtagcagaag caccagcgag 480  
 tctacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgtcc 540  
 tggaaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacaccttc cagccgtgct gcagagcagc 600  
 ggccctgtact ctctgtccag cgtcgtgact gtgcccagca gctctctggg caccaagacc 660  
 tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 720  
 aagtaaggcc ctccctgcc tccttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 780  
 ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 840  
 tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 900  
 ggctggaag tgcacaacgc caagaccaag cctagagagg aacagttcaa cagcacctac 960  
 cgggtggtgt ccgtgctgac agtgctgac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 1020  
 tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaacctcag caaggccaag 1080  
 gccagcccc gcgaaccca ggtgtacaca ctgcctcaa gccaggaaga gatgaccaag 1140  
 aatcagggtg ccctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat gccctggaa 1200  
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 1260  
 gatggtcat tcttctgta cagcagactg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1320  
 aacgtgtca gctgctccgt gatgcagag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1380  
 ctgtctctga gcctgggcaa a 1401

<210> 127

<211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #84L2h

<400> 127

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser  
 20 25 30

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

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

Lys Leu Leu Ile His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Thr 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 Tyr Asn  
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 128  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #84L2h

<400> 128  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60  
 gagcttcaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg gcgtgggaga cagagtgacc 120  
 atccatgca aggccagcaa gagcatcagc aacaacctgg cctggatatca gcagaagccc 180  
 ggaaaggcca acaagctgct gatccacagc ggcagcacac tgcagtctgg caccctagc 240  
 agattttccg gctctggcag cggcaccgat ttcacctga ccatatctag cctgcagcct 300  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacgagt accctctgac ctttgccag 360  
 ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgccccct ccgtgttcat cttcccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taactttac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 129  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #101H1hIgG2

<400> 129

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 130

<211> 1389

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> #101H1hIgG2

<400> 130  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgaa 60  
 gtgcagctgg ttgagtctgg cggaggactg gttcagcctg gcagaagcct gagactgtct 120  
 tgtgccgcca gcggttcac cttcagcgac tactatatgg cctgggtccg acaggcccct 180  
 ggcaaaggac ttgaatgggt gccaccatc agctacgacg gcagcaacac ctactaccgg 240  
 gacagcgtga agggcagatt caccatctcc agagacaaca gcaagagcac cctgtacctg 300  
 cagatgaaca gcctgagagc cggcgatacc gccgtgtact actgcgccag attctacaac 360  
 aactactact togactactg gggccagggc accctggta cagttagctc agcctccacc 420  
 aagggccctt ccgtgttccc tctggcccct tgtagccgtt ccaccagcga gtccaccgcc 480  
 gcccttggct gtctggtgaa ggactacttc cctgagcctg tgaccgtgag ctggaactcc 540  
 ggagccctta ccagcggcgt gcacacctc cctgccgtgc tgcagtccag cggcctttac 600  
 tccctgagct ccgtggtgac cgtgcctagc tccaacttog gcacccaaac ctacacctgt 660  
 aacgtggacc acaagcctag caacaccaag gtggacaaga ccgtggagcg taagtgttgt 720  
 gtggagtgtc ctoccttctc tgcccctoct gtggccggac cttccgtgtt ccttttccct 780  
 cctaagccta aggacaccct gatgatcagc cgtaccctg aggtgacctg tgtggtggtg 840  
 gacgtgtccc acgaggacct tgaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900  
 cacaacgcca agaccaagcc tcgtgaggag caattcaaca gcaccttccg tgtggtgtcc 960  
 gtgcttaccg tggtgacca agactggctg aacggcaagg agtacaagtg taaggtgagc 1020  
 aacaagggac ttctgcccc tatcgagaag accatctcca agaccaaggg ccaacctcgt 1080  
 gagcctcaag tgtacacctt tcctcctagc cgtgaggaga tgaccaagaa ccaagtgtcc 1140  
 cttacctgtc tggtaaggg cttctaccct agcgacatcg ccgtggagtg ggagtccaac 1200  
 ggacaacctg agaacaacta caagaccacc cctcctatgc ttgacagcga cggctccttc 1260  
 ttctgtaca gcaagctgac cgtggacaag tcccgttggc aacaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgttccgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacacc ccaagagcct ttccctgagc 1380  
 cctggaaag 1389

<210> 131  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #101H1hlG4P

&lt;400&gt; 131

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Tyr Asn Asn Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly



<210> 132  
 <211> 1392  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #101H1hlg4P

<400> 132  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgaa 60  
 gtgcagctgg ttgagtctgg cggaggactg gttcagcctg gcagaagcct gagactgtct 120  
 tgtgccgcca gcggcttcac cttcagcgac tactatatgg cctgggtccg acaggcccct 180  
 ggcaaaggac ttgaatgggt cgccaccatc agctacgagc gcagcaacac ctactaccgg 240  
 gacagcgtga agggcagatt caccatctcc agagacaaca gcaagagcac cctgtacctg 300  
 cagatgaaca gcctgagagc cggcgatacc gccgtgtact actgcgccag attctacaac 360  
 aactactact tcgactactg gggccagggc accctggtoa cagttagctc agcctccacc 420  
 aagggcccta gcgtgttccc tctggcccct tgtagcagaa gcaccagcga gtctacagcc 480  
 gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct 540  
 ggcgctctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 600  
 tctctgtcca gcgtcgtgac tgtgccagc agctctctgg gcaccaagac ctacacctgt 660  
 aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaagc ggggtggaatc taagtacggc 720  
 cctccctgcc ctcttgccc agcccctgaa tttctggggc gaccctccgt gttcctgttc 780  
 ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc agccggaccc ccgaagtgc ctgcgtgggtg 840  
 gtggatgtgt cccaggaaga tcccaggtg cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 900  
 gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag gaacagtca acagcaccta ccgggtgggtg 960  
 tccgtgctga cagtgtgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtaca gtgcaagggtg 1020  
 tccaacaagg gcctgcccag ctccatcgag aaaacctca gcaaggccaa gggccagccc 1080  
 cgcgaacccc aggtgtacac actgcctcca agccaggaag agatgaccaa gaatcaggtg 1140  
 tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc 1200  
 aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccctg tgctggactc cgatggctca 1260  
 ttcttcctgt acagcagact gaccgtggac aagagccggt ggcaggaagg caacgtgttc 1320  
 agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca ccagaagtc cctgtctctg 1380  
 agcctgggca aa 1392

<210> 133

<211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #101L2h

<400> 133

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Asp Asn Ala Asn Ser Leu Gln Thr Gly Ile 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 Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr  
 100 105 110

Ser Gly Ser Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

<210> 134  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #101L2h

<400> 134  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctcgg cgcgtacggc 60  
 gatatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg gcgtgggaga tagagtgacc 120  
 atcaactgca aggccagcca gaacctgtac aagaacctgg cctggatatca gcagaagccc 180  
 ggcaaggctc ctaagctgct gatcgacaac gccaacagcc tgcagaccgg cattcccagc 240  
 agattttctg gcagcggctc cggcaccgat ttcacctga ccatatctag cctgcagcct 300  
 gaggacttcg ccacctactt ttgccagcag tactacagcg gcagctacac ctttggccag 360  
 ggcaaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgccccct ccgtgttcat cttccccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtgggtg gcctgctgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 135  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110H1hlg4P

<400> 135

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 136  
 <211> 1389  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110H1hIgG4P

<400> 136  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 gttcagctgg ttcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg ggcctctgt gaaggtgtcc 120  
 tgcaaggcca ggggtacac ctttaccagc gacttcatgc actgggtccg acaggctcca 180  
 ggacagggac ttgaatggat gggctggatc tatcccggcg acggcgacac cgagtacaac 240  
 cagaaattcc agggcagagt gaccctgacc agagacacca gcatcagcac cgctacatg 300  
 gaactgagcc ggctgagatc cgatgacacc gccgtgtact actgcgccag aggcagaggc 360  
 tatgtgatgg atgcttgggg ccagggcacc accgttacag ttagctcagc ctccaccaag 420  
 ggccctagcg tgttccctct ggccccttgt agcagaagca ccagcgagtc tacagccgcc 480  
 ctgggctgcc togtgaagga ctactttccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc 540  
 gctctgacaa gggcggtgca cacctttcca gccgtgctgc agagcagcgg cctgtactct 600  
 ctgtccagcg togtgactgt gccagcagc tctctgggca ccaagaccta cacctgtaac 660  
 gtggaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagcggg tggaatctaa gtacggcctt 720  
 ccctgccctc cttgccagc cctgaattt ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc 780  
 ccaaagccca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg 840  
 gatgtgtccc aggaagatcc cgaggtgcag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 900  
 cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagttcaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 960  
 gtgctgacag tgctgacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1020  
 aacaagggcc tgcccagctc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagccccgc 1080  
 gaaccccagg tgtacacact gcctccaagc caggaagaga tgaccaagaa tcaggtgtcc 1140  
 ctgacctgtc togtgaaagg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac 1200  
 ggccagcccc agaacaacta caagaccacc ccccctgtgc tggactccga tggctcattc 1260  
 ttctgtaca gcagactgac cgtggacaag agccggtggc aggaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgctccgtga tgacagaggc cctgcacaac cactacacc agaagtccct gtctctgagc 1380  
 ctgggcaaaa 1389

<210> 137  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110L4h

&lt;400&gt; 137

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225

230

<210> 138  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110L4h

<400> 138  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60  
 gatatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcc a gctgggaga cagagtgacc 120  
 atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctga actggtatca gcagaagccc 180  
 ggcaaggcca tcaagcccct gatctactac accagcaacc tgcagagcgg cgtgcccagc 240  
 agattttctg gctctggcag cggcacccgac tacaccctga ccatatctag cctgcagcct 300  
 gaggacttcg ccacctactt ttgccagcag tacgacagca gcccagaac ctttggcggc 360  
 ggaacaaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccct ccgtgttcat cttccccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcacccgc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggtg gacaacgcc tgcagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 139  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #131H2hlgG2

<400> 139

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Asn Asn Tyr Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
 50 55 60

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

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

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

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Leu Gly Glu Phe Tyr Val Met Asp Ala Trp  
 115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser  
 385 390 395 400

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

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

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

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

<210> 140  
 <211> 1392  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #131H2hlgG2

<400> 140  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 gttcagctgg ttgaatctgg tggcggagtg gtgcagcctg gcagatctct gagactgtct 120  
 tgtgccgcca gcggttcac cttcaacaac tactggatga cctgggtccg acaggccctt 180

ggcaaaggac ttgaatgggt cgccagcatc accaaggctg gcggctctac ctactacgcc 240  
 gatagcgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagagcac cctgtacctg 300  
 cagatgaaca gcctgagagc cgagggcaca gccgtgtact actgtacaag agagctgggc 360  
 gagttctacg tgatggatgc ctggggccag ggcaccacag ttacagttag ctcagcctcc 420  
 accaagggcc cttccgtggt ccctctggcc cctttagacc gttccaccag cgagtccacc 480  
 gccgcccttg gctgtctggt gaaggactac ttccctgagc ctgtgaccgt gagctggaac 540  
 tccggagccc ttaccagcgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc cagcggcctt 600  
 tactccctga gtcocgtggt gaccgtgcct agctccaact toggcaccca aacctacacc 660  
 tgtaacgtgg accacaagcc tagcaacacc aaggtggaca agaccgtgga gcgtaagtgt 720  
 tgtgtggagt gtccctcttg tcctgccctt cctgtggcgg gaccttccgt gttccttttc 780  
 cctcctaagc ctaaggacac cctgatgac agccgtaccc ctgaggtgac ctgtgtggtg 840  
 gtggacgtgt cccacgagga ccctgaggtg cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900  
 gtgcacaacg ccaagaccaa gcctcgtgag gagcaattca acagcacctt ccgtgtggtg 960  
 tccgtgctta ccgtggtgca ccaagactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgtaagggtg 1020  
 agcaacaagg gacttctgc ccctatcgag aagaccatct ccaagaccaa gggccaacct 1080  
 cgtgagcctc aagtgtacac ctttctctct agccgtgagg agatgaccaa gaaccaagtg 1140  
 tcccttacct gtctggtgaa gggcttctac cctagcgaca tcgccgtgga gtgggagtcc 1200  
 aacggacaac ctgagaacaa ctacaagacc acccctccta tgcttgacag cgacggctcc 1260  
 ttcttctgt acagcaagct gaccgtggac aagtcccgtt ggcaacaagg caacgtgttc 1320  
 agctgttccg tgatgcaoga ggccctgcac aacctacta cccaaaagag ctttccctg 1380  
 agccctggaa ag 1392

<210> 141  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #131L2h

<400> 141

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Val Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; #131L2h

&lt;400&gt; 142

atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60  
 gacgttcaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg gcgtgggaga cagagtgacc 120  
 atcacatgca aggccagcaa gagcatcaac acctacctgg cctggatatca agagaagccc 180  
 ggcaagacca acaagctgct gatctacagc ggcagcacac tgcagagcgg cacccttct 240  
 agattttccg gctctggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatatctag cctgcagcct 300  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cacaacgagt accccttcac cttggccag 360  
 ggaccaaacg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccct cctgtttcat cttcccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggct gacaacgcc tgcagtccgg gaactccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

&lt;210&gt; 143

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 智人

&lt;400&gt; 143

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

Gln

&lt;210&gt; 144

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 食蟹獼猴

&lt;400&gt; 144

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

Leu

<210> 145  
 <211> 457  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 145

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

Gln Pro Pro Ala Pro Gln Asp Glu Pro Val Phe Ala Gln Leu Lys Pro  
 20 25 30

Val Leu Gly Ala Ala Asn Pro Ala Arg Asp Ala Ala Leu Phe Pro Gly  
 35 40 45

Glu Glu Leu Lys His Ala His His Arg Pro Gln Ala Gln Pro Ala Pro  
 50 55 60

Ala Gln Ala Pro Gln Pro Ala Gln Pro Pro Ala Thr Gly Pro Arg Leu  
 65 70 75 80

Pro Pro Glu Asp Leu Val Gln Thr Arg Cys Glu Met Glu Lys Tyr Leu  
 85 90 95

Thr Pro Gln Leu Pro Pro Val Pro Ile Ile Pro Glu His Lys Lys Tyr  
 100 105 110

Arg Arg Asp Ser Ala Ser Val Val Asp Gln Phe Phe Thr Asp Thr Glu  
 115 120 125

Gly Leu Pro Tyr Ser Ile Asn Met Asn Val Phe Leu Pro Asp Ile Thr  
 130 135 140

His Leu Arg Thr Gly Leu Tyr Lys Ser Gln Arg Pro Cys Val Thr His  
 145 150 155 160

Ile Lys Thr Glu Pro Val Ala Ile Phe Ser His Gln Ser Glu Thr Thr  
 165 170 175

Ala Pro Pro Pro Ala Pro Thr Gln Ala Leu Pro Glu Phe Thr Ser Ile  
 180 185 190

Phe Ser Ser His Gln Thr Ala Ala Pro Glu Val Asn Asn Ile Phe Ile  
 195 200 205

Lys Gln Glu Leu Pro Thr Pro Asp Leu His Leu Ser Val Pro Thr Gln  
 210 215 220

Gln Gly His Leu Tyr Gln Leu Leu Asn Thr Pro Asp Leu Asp Met Pro  
 225 230 235 240

Ser Ser Thr Asn Gln Thr Ala Ala Met Asp Thr Leu Asn Val Ser Met  
 245 250 255

Ser Ala Ala Met Ala Gly Leu Asn Thr His Thr Ser Ala Val Pro Gln  
 260 265 270

Thr Ala Val Lys Gln Phe Gln Gly Met Pro Pro Cys Thr Tyr Thr Met  
 275 280 285

Pro Ser Gln Phe Leu Pro Gln Gln Ala Thr Tyr Phe Pro Pro Ser Pro  
 290 295 300

Pro Ser Ser Glu Pro Gly Ser Pro Asp Arg Gln Ala Glu Met Leu Gln  
 305 310 315 320

Asn Leu Thr Pro Pro Pro Ser Tyr Ala Ala Thr Ile Ala Ser Lys Leu  
 325 330 335

Ala Ile His Asn Pro Asn Leu Pro Thr Thr Leu Pro Val Asn Ser Gln  
 340 345 350

Asn Ile Gln Pro Val Arg Tyr Asn Arg Arg Ser Asn Pro Asp Leu Glu  
 355 360 365

Lys Arg Arg Ile His Tyr Cys Asp Tyr Pro Gly Cys Thr Lys Val Tyr  
 370 375 380

Thr Lys Ser Ser His Leu Lys Ala His Leu Arg Thr His Thr Gly Glu  
 385 390 395 400

Lys Pro Tyr Lys Cys Thr Trp Glu Gly Cys Asp Trp Arg Phe Ala Arg  
 405 410 415

Ser Asp Glu Leu Thr Arg His Tyr Arg Lys His Thr Gly Ala Lys Pro  
 420 425 430

Phe Gln Cys Gly Val Cys Asn Arg Ser Phe Ser Arg Ser Asp His Leu  
 435 440 445

Ala Leu His Met Lys Arg His Gln Asn  
 450 455

<210> 146  
 <211> 1374  
 <212> DNA  
 <213> 智人

<400> 146

atggctacaa gggtgctgag catgagcgc cgcctgggac cctgccccca gccgccggcg 60  
 ccgcaggacg agccgggtgtt cgcgcagctc aagccgggtgc tggcgccgc gaatccggcc 120  
 cgcgacgcgg cgtctttccc cggcgaggag ctgaagcacg cgcaccaccg cccgcaggcg 180  
 cagcccgcgc ccgcgcaggc cccgcagccg gccagccgc ccgccaccgg cccgcggctg 240  
 cctccagagg acctgggtcca gacaagatgt gaaatggaga agtatctgac acctcagctt 300  
 cctccagttc ctataattcc agagcataaa aagtatagac gagacagtgc ctcagtcgta 360  
 gaccagttct tcaactgacac tgaagggtta ccttacagta tcaacatgaa cgtcttctc 420  
 cctgacatca ctcaactgag aactggcctc tacaatccc agagaccgtg cgtaacacac 480  
 atcaagacag aacctgttgc cattttcagc caccagagtg aaacgactgc cctcctccg 540  
 gccccgacc aggccctccc tgagttcacc agtatattca gctcacacca gaccgcagct 600  
 ccagaggtga acaatatttt catcaaaca gaacttcta caccagatct tcatctttct 660  
 gtccctacc agcagggcc cctgtaccag ctactgaata caccgatct agatatgcc 720  
 agttctacaa atcagacagc agcaatggac actcttaatg tttctatgtc agctgccatg 780  
 gcaggcctta acacacacac ctctgctgtt ccgcagactg cagtgaaca attccagggc 840  
 atgccccctt gcacatacac aatgccaaagt cagtttctc cacaacaggc cacttacttt 900  
 cccccgtcac caccaagctc agagcctgga agtccagata gacaagcaga gatgctccag 960  
 aatttaacc cactccatc ctatgctgt acaattgctt ctaaactggc aattcacaat 1020  
 ccaaatttac ccaccacct gccagttac tcacaaaaca tocaacctgt cagatacaat 1080  
 agaaggagta accccgattt ggagaaacga cgcattccact actgcgatta cctggttgc 1140  
 aaaaagtgt ataccaagtc ttctcattta aaagctcacc tgaggactca cactggtgaa 1200  
 aagccataca agtgtacctg ggaaggctgc gactggaggt tcgcgcgatc ggatgagctg 1260  
 accgcocact accggaagca cacaggcgc aagcccttcc agtgcgggggt gtgcaaccgc 1320  
 agcttctcgc gctctgacca cctggccctg catatgaaga ggcaccagaa ctga 1374

<210> 147  
 <211> 463  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110H13hlgG4P

<400> 147

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp  
 1 5 10 15

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

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

Thr Ser Asp Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu  
 50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Glu Tyr Ala  
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser  
 85 90 95

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

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

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

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

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

	195		200		205														
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys				
	210					215					220								
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro				
225					230					235					240				
Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val				
				245					250					255					
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr				
			260					265					270						
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu				
		275						280				285							
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys				
	290					295						300							
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser				
305					310					315					320				
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys				
				325					330					335					
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile				
			340					345					350						
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro				
		355					360					365							
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu				
	370					375					380								
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn				
385					390					395					400				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser				
				405					410					415					
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg				
			420					425					430						

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

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

<210> 148  
 <211> 1389  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110H13hlgG4P

<400> 148  
 atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60  
 gttcagctgg ttcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg ggcctctgt gaaggtgtcc 120  
 tgcaaggcca gcggtacac cttaccagc gacttcatgc actgggtccg acaggctcca 180  
 ggacagggac ttgaatggat gggctggatc tatcccgcg acggcgatac agagtacgcc 240  
 cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc agagacacca gcatcagcac cgactacatg 300  
 gaactgagcc ggctgagatc cgatgacacc gccgtgtact actgcgccag aggcagaggg 360  
 tatgtgatgg atgcttgggg ccagggcacc accgttacag ttagctcagc ctccaccaag 420  
 ggccctagcg tgttccctct ggccccttgt agcagaagca ccagcgagtc tacagccgcc 480  
 ctgggctgcc tcgtgaagga ctactttccc gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc 540  
 gctctgacaa gcggcgtgca cacctttcca gccgtgctgc agagcagcgg cctgtactct 600  
 ctgtccagcg tcgtgactgt gccagcagc tctctgggca ccaagaccta cacctgtaac 660  
 gtggaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct 720  
 ccctgccctc ctgcccagc ccctgaattt ctgggcggac cctccgtgtt cctgttcccc 780  
 ccaaagccca aggacacct gatgatcagc cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg 840  
 gatgtgtccc aggaagatcc cgaggtgcag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 900  
 cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagttcaaca gcacctaccg ggtggtgtcc 960  
 gtgctgacag tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1020  
 aacaagggcc tgcccagctc catcgagaaa accatcagca aggccaaggg ccagccccgc 1080  
 gaaccccagg tgtacacact gcctccaagc caggaagaga tgaccaagaa tcaggtgtcc 1140  
 ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac 1200  
 ggccagcccg agaacaacta caagaccacc cccctgtgc tggactccga tggctcattc 1260

ttcctgtaca gcagactgac cgtggacaag agccggtggc aggaaggcaa cgtgttcagc 1320  
 tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacaccc agaagtcocct gtctctgagc 1380  
 ctgggcaaaa 1389

<210> 149  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110L2h

<400> 149

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 150  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110L2h

<400> 150  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctcgg cgcgtacggc 60  
 gatatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg gcgtgggaga cagagtgacc 120  
 atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctga actggtatca gcagaagccc 180  
 ggcaaggccc ctaagcctct gatctactac accagcaacc tgcagagcgg cgtgcccagc 240  
 agattttctg gctctggcag cggcaccgac tacaccctga ccatatctag cctgcagcct 300  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacgacagca gcccagaac atttggogga 360  
 ggaccaagg tggaatcaa gcgtacggtg gccgccccct ccgtgttcat cttccccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 151  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110L12h

&lt;400&gt; 151

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser  
 1 5 10 15

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

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

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

Lys Pro Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu Gln 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 Tyr Asp  
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 152  
 <211> 702  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> #110L12h

<400> 152  
 atggtgctgc agaccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60  
 gatatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg cgtgggaga cagagtgacc 120  
 atcacctgta gagccagcca gggcatcagc aactacctga actggtatca gcagaagccc 180  
 ggcaaggccc ctaagcctct gatctactac accagcaacc tgcagagcgg cgtgccagc 240  
 agatcttctg gctctggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatactag cctgcagcct 300  
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacgacagca gcccagaac atttggcgga 360  
 ggcaaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccct ccgtgttcat cttccccccc 420  
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttttac 480  
 cccagagagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540  
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600  
 ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac ccaccagggc 660  
 ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

# 發明摘要

**【發明名稱】(中文/英文)**

抗 CD147 抗體

ANTI CD147 ANTIBODY

**【中文】**

本發明之課題係提供顯示優異的抗腫瘤活性且安全性優異的新穎抗 CD147 抗體。本發明之另一課題係提供包含此種抗體的醫藥品。本發明之另一課題係提供使用該抗體或醫藥品的腫瘤之治療方法等。

依據本發明，而提供將 CD147 活性化，並顯示高抗腫瘤效果的 CD147 特異的抗體。依據本發明，而提供不依存於效應子 (effector) 機能而顯示高抗腫瘤效果的抗 CD147 抗體。依據本發明，而提供包含此種抗 CD147 抗體的醫藥組成物。依據本發明，而提供使用了此種抗 CD147 抗體及 / 或醫藥組成物的腫瘤之治療方法。

**【英文】**

無。

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**無。

**【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. 一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：與選自包含以下之 (A)~(F) 的群組的至少一種之抗體對於對人類 CD147 之結合競爭，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(A) 包含由序列識別號 71 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 69 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體；

(B) 包含由序列識別號 51 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 49 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體；

(C) 包含由序列識別號 61 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 59 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體；

(D) 包含由序列識別號 81 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 79 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體；

(E) 包含由序列識別號 10 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 8 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體；及

(F) 包含由序列識別號 20 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 18 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體。

2. 一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：與選自包含以下之 (A)~(F) 的群組的至少一種之

抗體所結合的抗原決定位 (epitope) 結合，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(A) 包含由序列識別號 71 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 69 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(B) 包含由序列識別號 51 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 49 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(C) 包含由序列識別號 61 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 59 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(D) 包含由序列識別號 81 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 79 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、

(E) 包含由序列識別號 10 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 8 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體、及

(F) 包含由序列識別號 20 所示的胺基酸序列所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 18 所示的胺基酸序列所構成的輕鏈可變區域的抗體。

3. 如請求項 1 或 2 之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCC 活性降低或缺失。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 CDC 活性降低或缺失。

- 5.如請求項 1 至 4 中任一項之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCP 活性降低或缺失。
- 6.如請求項 1 至 5 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合片段，其與包含自序列識別號 3 之第 106 號之精胺酸(Arg)至第 165 號之甘胺酸(Gly)之殘基的抗原決定位結合。
- 7.如請求項 1 至 6 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合片段，其與包含序列識別號 3 記載之胺基酸序列中之第 106 號之精胺酸(Arg)、第 108 號之離胺酸(Lys)、第 109 號之丙胺酸(Ala)、第 110 號之纈胺酸(Val)、第 127 號之離胺酸(Lys)、第 128 號之絲胺酸(Ser)、第 129 號之麩胺酸(Glu)、第 130 號之絲胺酸(Ser)、第 131 號之纈胺酸(Val)、第 132 號之脯胺酸(Pro)、第 133 號之脯胺酸(Pro)、第 134 號之纈胺酸(Val)、第 164 號之麩醯胺酸(Gln)及第 165 號之甘胺酸(Gly)之各殘基的抗原決定位結合。
- 8.如請求項 1 至 7 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合片段，其中重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 75 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 76 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 77 所示的胺基酸序列所構成；及  
輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 72 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 73 所

示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 74 所示的胺基酸序列所構成。

9. 如請求項 1 至 5 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合片段，其與包含序列識別號 143 記載之胺基酸序列、或於序列識別號 143 之序列中有 1 或數個胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列的抗原決定位結合。

10. 如請求項 1 至 5 或 9 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，且前述 CDRH1 係由序列識別號 55 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 56 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 57 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 52 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 53 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 54 所示的胺基酸序列所構成。

11. 如請求項 1 至 5 或 9 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 65 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 66 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 67 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 62 所示的胺

基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 63 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 64 所示的胺基酸序列所構成。

12.如請求項 1 至 5 或 9 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈序列包含具有 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的可變區域，前述 CDRH1 係由序列識別號 85 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH2 係由序列識別號 86 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRH3 係由序列識別號 87 所示的胺基酸序列所構成；及

輕鏈序列包含具有 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的可變區域，前述 CDRL1 係由序列識別號 82 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL2 係由序列識別號 83 所示的胺基酸序列所構成，前述 CDRL3 係由序列識別號 84 所示的胺基酸序列所構成。

13.如請求項 1 至 12 中任一項之抗體之抗原結合片段，其係選自包含 Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'及 Fv 的群組。

14.如請求項 1 至 12 中任一項之抗體之抗原結合片段，其為 scFv。

15.如請求項 1 至 12 中任一項之抗體之抗原結合片段，其為嵌合抗體。

16.如請求項 1 至 12 中任一項之抗體之抗原結合片段，其為經人化。

17.如請求項 1 至 16 中任一項之抗體，其重鏈包含人類免疫球蛋白 G1 重鏈、人類免疫球蛋白 G2 重鏈或人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，輕鏈包含人類免疫球蛋白 κ 輕鏈之恆定區域。

- 18.如請求項 17 之抗體，其重鏈包含人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域。
- 19.請求項 18 之抗體，其中於人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，由 EU 索引(EU index)所示的第 228 號之絲胺酸(Ser)經脯胺酸(Pro)取代。
- 20.如請求項 18 之抗體，其於人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，由 EU 索引所示的第 234 號之苯丙胺酸(Phe)被取代為丙胺酸(Ala)，第 235 號之白胺酸(Leu)被取代為丙胺酸(Ala)。
- 21.如請求項 18 之抗體，其於人類免疫球蛋白 G4 重鏈之恆定區域，由 EU 索引所示的第 228 號之絲胺酸(Ser)被取代為脯胺酸(Pro)，第 234 號之苯丙胺酸(Phe)被取代為丙胺酸(Ala)，第 235 號之白胺酸(Leu)被取代為丙胺酸(Ala)。
- 22.如請求項 17 之抗體，其中重鏈包含人類免疫球蛋白 G2 重鏈之恆定區域。
- 23.一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之(c)及(d)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，
  - (c)選自包含以下之(c1)~(c4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：
    - (c1)由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；
    - (c2)由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(c3)於(c1)或(c2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架 (framework)區域之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(c4)於(c1)~(c3)之任一項記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(d)選自包含以下之(d1)~(d5)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(d1)由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d2)由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d3)由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(d4)於(d1)~(d3)之任一者記載之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(d5)於(d1)~(d4)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

24.如請求項 23 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

- 25.如請求項 23 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 135 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 137 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。
- 26.如請求項 23 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。
- 27.如請求項 23 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 149 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。
- 28.如請求項 23 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~136 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。
- 29.如請求項 23 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含由序列識別號 147 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 151 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

30. 一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之(a)及(b)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(a) 選自包含以下之(a1)~(a4)的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(a1) 由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(a2) 由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(a3) 於(a1)或(a2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(a4) 於(a1)~(a3)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(b) 選自包含以下之(b1)~(b3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(b1) 由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(b2) 於(b1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(b3) 於(b1)或(b2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

31.如請求項 30 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域或由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20~140 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

32.如請求項 30 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 123 所示的胺基酸序列之第 20~466 號之胺基酸殘基所構成的重鏈或由序列識別號 125 所示的胺基酸序列之第 20~467 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 127 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

33.一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之 (e) 及 (f)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(e) 選自包含以下之 (e1)~(e4) 的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(e1) 由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(e2) 由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(e3)於(e1)或(e2)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(e4)於(e1)~(e3)之任一者記載之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(f)選自包含以下之(f1)~(f3)的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(f1)由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(f2)於(f1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(f3)於(f1)或(f2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

34.如請求項 33 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域或由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20~137 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

35.如請求項 33 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 129 所示的胺基酸序列之第 20~463 號之胺基酸殘基所構成的重鏈或由序列識別號 131 所示的胺基酸序列之第 20~464 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 133 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

36.一種人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其特徵為：具有以下之 (g) 及 (h)，且將透過 CD147 的訊息傳導活性化，

(g) 選自包含以下之 (g1)~(g3) 的群組的任一者記載之重鏈可變區域：

(g1) 由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~138 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域；

(g2) 於 (g1) 之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95% 以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(g3) 於 (g1) 或 (g2) 之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列，以及

(h) 選自包含以下之 (h1)~(h3) 的群組的任一者記載之輕鏈可變區域：

(h1) 由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域；

(h2)於(h1)之序列，對各 CDR 序列以外之框架區域的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(h3)於(h1)或(h2)之序列中的各 CDR 序列以外之框架區域之序列，有 1 或數個之胺基酸被刪除、取代或添加的胺基酸序列。

37.如請求項 36 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~138 號之胺基酸殘基所構成的重鏈可變區域、及由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~128 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈可變區域。

38.如請求項 36 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

由序列識別號 139 所示的胺基酸序列之第 20~464 號之胺基酸殘基所構成的重鏈、及由序列識別號 141 所示的胺基酸序列之第 21~234 號之胺基酸殘基所構成的輕鏈。

39.如請求項 23 至 38 中任一項之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCC 活性為降低或缺失。

40.如請求項 23 至 39 中任一項之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 CDC 活性為降低或缺失。

41.如請求項 23 至 40 中任一項之人類 CD147 抗體或該抗體之抗原結合片段，其 ADCP 活性為降低或缺失。

42. 一種醫藥組成物，其特徵為含有如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合片段之至少任一者。
43. 如請求項 42 之醫藥組成物，其為抗腫瘤劑。
44. 如請求項 43 之醫藥組成物，其中腫瘤為表現 CD147 的腫瘤。
45. 如請求項 43 或 44 之醫藥組成物，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉瘤、前列腺癌、膀胱癌、腦腫瘤、消化道間質腫瘤 (GIST)、白血病、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性淋巴性白血病 (CLL)、急性淋巴性白血病 (ALL)、惡性淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma) 或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。
46. 如請求項 43 至 45 中任一項之醫藥組成物，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、白血病、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、慢性淋巴性白血病 (CLL)、急性淋巴性白血病 (ALL)、惡性淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)。
47. 如請求項 43 至 46 中任一項之醫藥組成物，其中腫瘤為 SMAD4 陽性的腫瘤或 KLF5 之表現降低或缺失的腫瘤。

- 48.如請求項 42 至 47 中任一項之醫藥組成物，其進一步含有其他抗腫瘤劑。
- 49.一種腫瘤之治療方法，其特徵為將如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段或將如請求項 42 至 48 中任一項之醫藥組成物投予至患者。
- 50.如請求項 49 之治療方法，其中腫瘤為表現 CD147 的腫瘤。
- 51.如請求項 49 或 50 之治療方法，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、肺癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、肉瘤、前列腺癌、膀胱癌、腦腫瘤、消化道間質腫瘤(GIST)、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。
- 52.如請求項 49 至 51 中任一項之治療方法，其中腫瘤為胰臟癌、肝癌、胃癌、大腸癌、腎癌、白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性淋巴性白血病(ALL)、惡性淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或瀰漫性大細胞型 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。
- 53.如請求項 49 至 52 中任一項之治療方法，其中腫瘤為 SMAD4 陽性的腫瘤或 KLF5 之表現為降低或缺失的腫瘤。

54.如請求項 49 至 53 中任一項之治療方法，其係與另外的抗腫瘤劑組合而投予。

55.一種多核苷酸，其編碼如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段。

56.如請求項 55 之多核苷酸，其包含選自包含以下之 (j1)~(j3)的群組的任一者記載之多核苷酸：

(j1)編碼由序列識別號 75 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 76 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 77 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 72 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 73 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 74 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(j2)與 (j1)記載之核苷酸序列具有至少 95%之序列同一性的多核苷酸；及

(j3)於 (j1)或 (j2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

57.如請求項 55 之多核苷酸，其包含選自包含以下之 (i1)~(i3)的群組的任一者之多核苷酸：

(i1)編碼由序列識別號 55 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 56 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 57 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸；以及編碼由序列識別號 52 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 53 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(i2)與(i1)記載之核苷酸序列具有至少 95%之序列同一性的多核苷酸；及

(i3)於(i1)或(i2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

58.如請求項 55 之多核苷酸，其包含選自包含以下之 (k1)~(k3)的群組的任一者記載之多核苷酸：

(k1)編碼由序列識別號 65 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 66 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 67 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 62 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 63 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 64 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸；

(k2)與(k1)記載之核苷酸序列具有至少 95% 之序列同一性的多核苷酸；及

(k3)於(k1)或(k2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

59.如請求項 53 之多核苷酸，其包含選自包含如以下之 (m1)~(m3)的群組的任一者記載之多核苷酸：

(m1)編碼由序列識別號 85 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 86 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 87 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3 的多核苷酸，以及編碼由序列識別號 82 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 83 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 84 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 的多核苷酸，

(m2)與(m1)記載之核苷酸序列具有至少 95%之序列同一性的多核苷酸；及

(m3)於(m1)或(m2)記載之多核苷酸，有 1~數個之核苷酸被取代、刪除或添加的多核苷酸。

60.一種表現載體，其含有如請求項 55 至 59 中任一項之多核苷酸。

61.一種宿主細胞，其係藉由如請求項 60 之表現載體而轉形。

62.一種如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段之製造方法，其包含培養如請求項 61 之宿主細胞，自培養產物採取目的之抗體或該抗體之機能性片段的步驟。

63.如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段，其中透過 CD147 的訊息傳導之活性化係 p38MAPK 之活性化及/或 SMAD4 之活性化。

64.如請求項 63 之抗體或該抗體之機能性片段，其中 p38MAPK 之活性化及/或 SMAD4 之活性化係 p38MAPK 之表現量之增加、p38MAPK 之磷酸化、HSP27 之磷酸化、CXCL8 表現量之增加、rhoB 表現量之增加、KLF5 mRNA 之降低或 KLF5 蛋白質表現量之降低。

65.一種腫瘤之治療方法，其特徵為投予如請求項 63 或 64 之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

66.一種預測對於癌症治療的反應性的方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中所含的 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現，將檢測出

SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 的表現降低或缺失的患者，判定為對於利用如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段或如請求項 42~48 中任一項之醫藥組成物的癌症治療有反應性。

67. 一種篩選癌症治療對象的方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中的 SMAD4 之表現的有無或檢測 KLF5 之表現，將檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，篩選來作為利用如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段或如請求項 42 至 48 中任一項之醫藥組成物的癌症治療之對象者。

68. 一種癌症治療方法，其包含使用源自癌患者的生物學的試料，檢測該生物學的試料中所含的 SMAD4 之表現的有無或檢測 KLF5 之表現，對檢測出 SMAD4 的患者或檢測出 KLF5 之表現降低或缺失的患者，投予如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段或如請求項 42 至 48 中任一項之醫藥組成物。

69. 一種套組，其係用以判定對於利用如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之機能性片段或如請求項 42 至 48 中任一項之醫藥組成物的癌症治療之反應性的套組，其至少包含檢測源自癌患者的生物學的試料中之 SMAD4 之表現或 KLF5 之表現的手段。

70. 一種抗體藥物複合體，其係如請求項 1 至 41 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合片段與其他藥物結合。

71. 一種雙特異性抗體 (bispecific antibody)，其包含如請求項 1 至 41 中任一項之抗體之抗原結合片段、及與 CD147 以外之抗原結合的抗原結合片段。

# 圖式

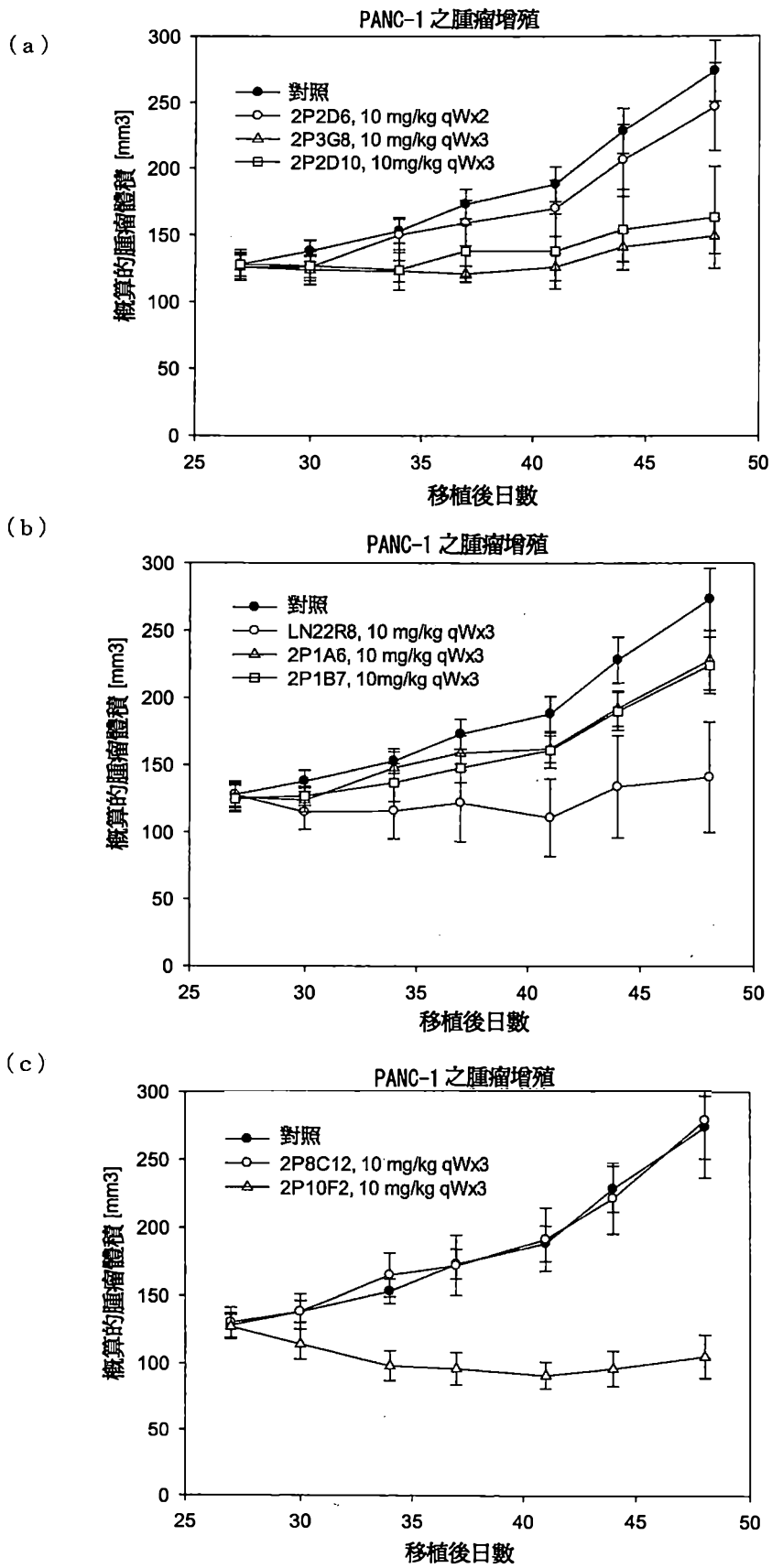


圖 1

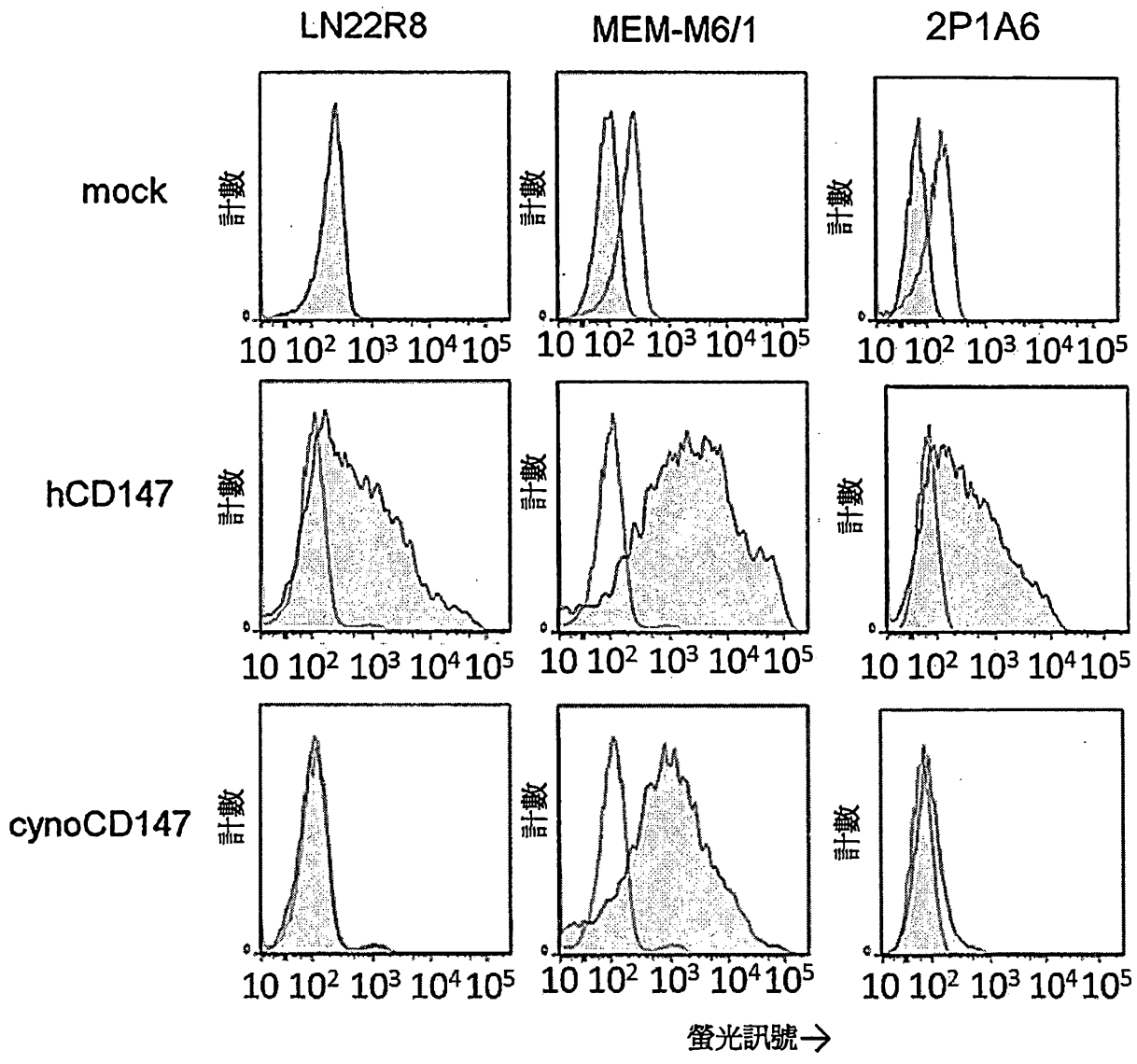


圖 2-1

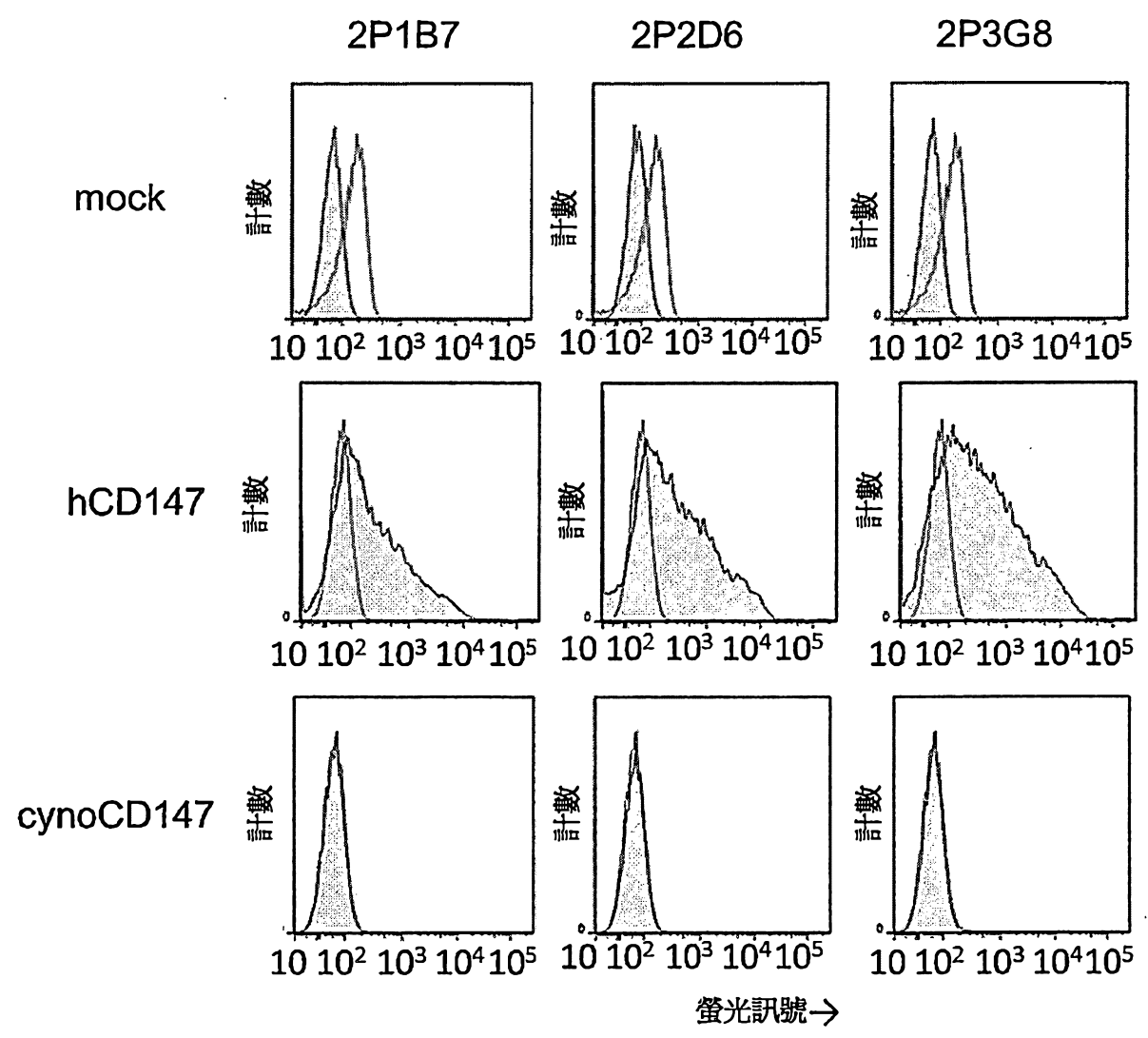


圖 2-2

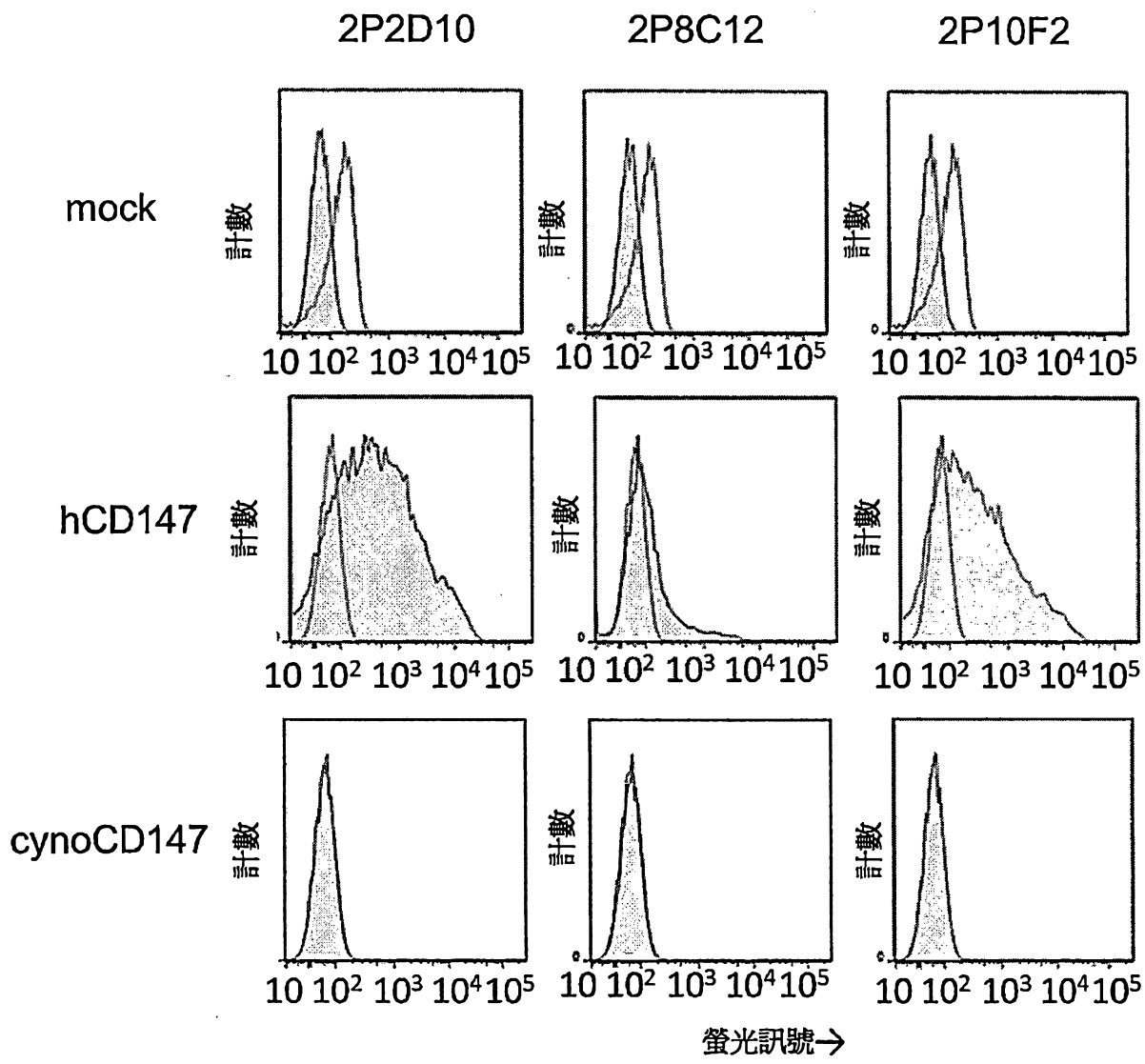


圖 2-3

Score	Expect	Method	Identities			Positives	Gaps
			705 bits(1820)	0.0	Compositional matrix adjust.		
cynoCD147 1	MAALFVLLGLALLGAGSAGAGFVQAPLSQQRWVGGSVELHCEAVGSPVPEIQWNFEG						60
hCD147v1 1	MAA LFVLLG ALLG HGASGAAGFVQAPLSQQRWVGGSVELHCEAVGSPVPEIQWNFEG						60
cynoCD147 61	HGPNDCSQNDGARLDRVHIHATYHQHAASTISIDTLAEEDIGTYECRASNDPDRNHLI						120
hCD147v1 61	GPNDICSQLNDGARLDRVHIHATYHQHAASTISIDIL EEDIGTYECRASNDPDRNHLI						120
cynoCD147 121	RAPRVKVRQAQAVLVLEPGIVTSVENIGSKILLICSLNDSSTIEVIGHRWLKGGA VLKE						180
hCD147v1 121	RAPRVKVRQAQAVLVLEPGI T+VE+GSK LLTCSLNDST+TEVTGHRWLKGG VLKE						180
cynoCD147 181	DILPGQKIDFEVDSDDLGGEYSCVFLPEPTGRADIQLDALLSGAPRVKAVKSSSEHVSSEGE						240
hCD147v1 181	D L PGQKI+F+VDSDD GEYSCVFLPEP G A+IQ L G PRVKAVKSSSEH++EGE						236
cynoCD147 241	TAVLACKSESLPPVITWVWYKIIDSQDQVIVNGSQGRFFVSSSQGRSELRIENLNMEADR						300
hCD147v1 237	IA+L CKSES+PPVT W WYKIIDS D+ ++NGS+ RFFVSSSQGRSEL IENLNMEADR						296
cynoCD147 301	GKVA CNGTISEGIDQAI TILVRSHHAALNPFELGIVAEVLVLTIIIFIYEKRRKPEDVLD						360
hCD147v1 297	G+Y CNGTSS+G+DQA TILVRSHHAALNPFELGIVAEVLVLTIIIFIYEKRRKPEDVLD						356
cynoCD147 361	DDDAGSAPLKSTGQHLNDKGGKVRQRNSS						389
hCD147v1 357	DDDAGSAPLKSG+GQH NDKGK VRQRNSS						385

3

序列識別號 7 : L N 2 2 R 8 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCTGGGCAAGTCTGGAAATT  
AGTGGTTTCTTAAGTTGGCTTCAGCAGAAACCAGATGGAACATTAACGCCTGATCTACGCCGATCCATTTTAGATTCTGGTGTC  
CCAAAAAGGTTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTAC  
TGTCTACAATATGCTAGTTATCCGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGG

序列識別號 8 : L N 2 2 R 8 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASLEISGFLSWLQQKPDGTIKRLIYAASILDSGVPKRFSGRSGSDYSLTISSESEDFADYY  
CLQYASYPWTFGGGTKLEIKR

序列識別號 1 1 : L N 2 2 R 8 之 C D R L 1 之胺基酸序列

RASLEISGFLS

序列識別號 1 2 : L N 2 2 R 8 之 C D R L 2 之胺基酸序列

AASILDS

序列識別號 1 3 : L N 2 2 R 8 之 C D R L 3 之胺基酸序列

LQYASYPWT

圖 4-1

序列識別號 9 : L N 2 2 R 8 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

CAGATCCAGTTGGTGCAGTCTGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGGTATACCTTC  
 ACAAACTATGGAATGAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACACCTACACTGGAGAGCCA  
 ACATATGCTGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAA  
 AATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCAAGAGGGGGTATGGTAACTACGGGGCGGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGTACC  
 TCAGTCACCGTCTCCTCA

序列識別號 10 : L N 2 2 R 8 之重鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWVKAPGKGLKWMGWWINTYTGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLK  
 NEDTATYFCARGGYGNYGAGAMDYWGQGSVTVSS

序列識別號 14 : L N 2 2 R 8 之 C D R H 1 之胺基酸序列

GYTFTNYGMN

序列識別號 15 : L N 2 2 R 8 之 C D R H 2 之胺基酸序列

WINTYTGEPT

序列識別號 16 : L N 2 2 R 8 之 C D R H 3 之胺基酸序列

GGYGNYGAGAMDY

圖 4-2

序列識別號 17 : 2 P 1 O F 2 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTGGGAGAACTGTCTCCATCGAATGTCTTGCAAGTGAGGGCATT  
TCCAATAGTTTAGCGTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATGGTGCAAGTAGCTTGCAAGACGGGGTC  
CCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACACAGTATTCTCTCAAGATCAGCGGCATGCAACCTGAAGATGAAGGGGTTTATTAC  
TGTC AACAGGGTTACAAGTATCCATTACGTTCCGGCTCAGGGACGAAGTTGAAATAAAACGG

序列識別號 18 : 2 P 1 O F 2 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEGISNSLAWYQKPKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISGMQPEDEGVYY  
CQGGYKYPFTFGSGTKLEIKR

序列識別號 21 : 2 P 1 O F 2 之 CDR L 1 之胺基酸序列

LASEGISNSLA

序列識別號 22 : 2 P 1 O F 2 之 CDR L 2 之胺基酸序列

GASSLQD

序列識別號 23 : 2 P 1 O F 2 之 CDR L 3 之胺基酸序列

QGGYKYPFT

圖 5-1

序列識別號 19 : 2 P 1 0 F 2 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCTGTCACTGGTTACTCCATC  
ACTAGTAATTACTGGGGCTGGATCCGGAAGTCCAGGAAATAAATGGAGTGGATGGGATGCATAACCTACAGTGGTGGCACTAGC  
TACAACCCATCTCTCAAAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCAAAGAATCAGTTCTTCTGCAGTTGAACTCTGTAECTACT  
GAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGTTCCTATACCAGTGGTGACGTCGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCC  
TCA

序列識別號 20 : 2 P 1 0 F 2 之重鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

EVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSNYGWIRKFPGNKMEWMGCITYSGGTSYNPSLKSRISTRDTSKNQFFLQLNSVTT  
EDTATYYCASSYTSGDVDYWGQGMVTVSS

序列識別號 24 : 2 P 1 0 F 2 之 CDRH1 之胺基酸序列

GYSITSNYWG

序列識別號 25 : 2 P 1 0 F 2 之 CDRH2 之胺基酸序列

CITYSGGTS

序列識別號 26 : 2 P 1 0 F 2 之 CDRH3 之胺基酸序列

SYTSGDVDY

圖 5-2

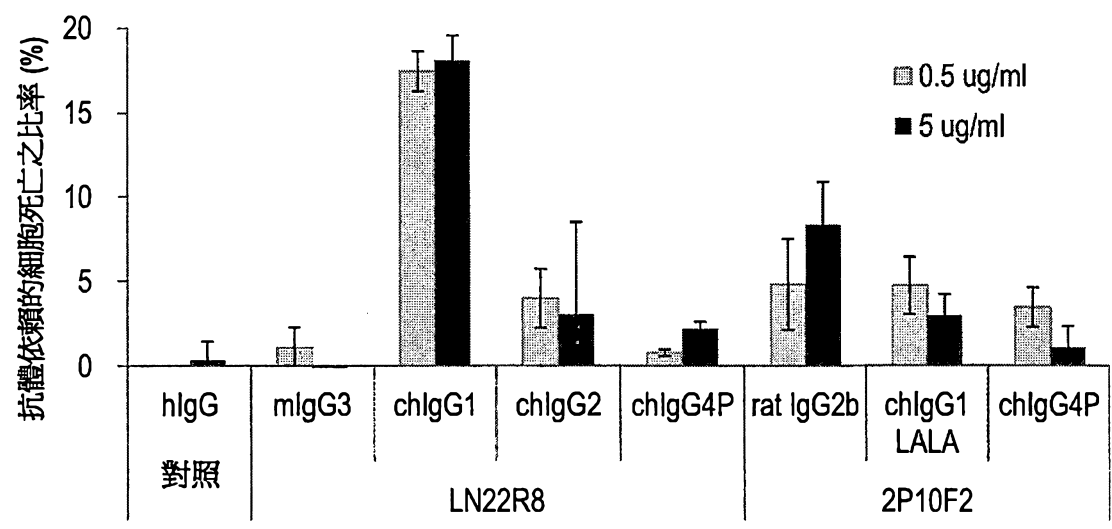


圖 6

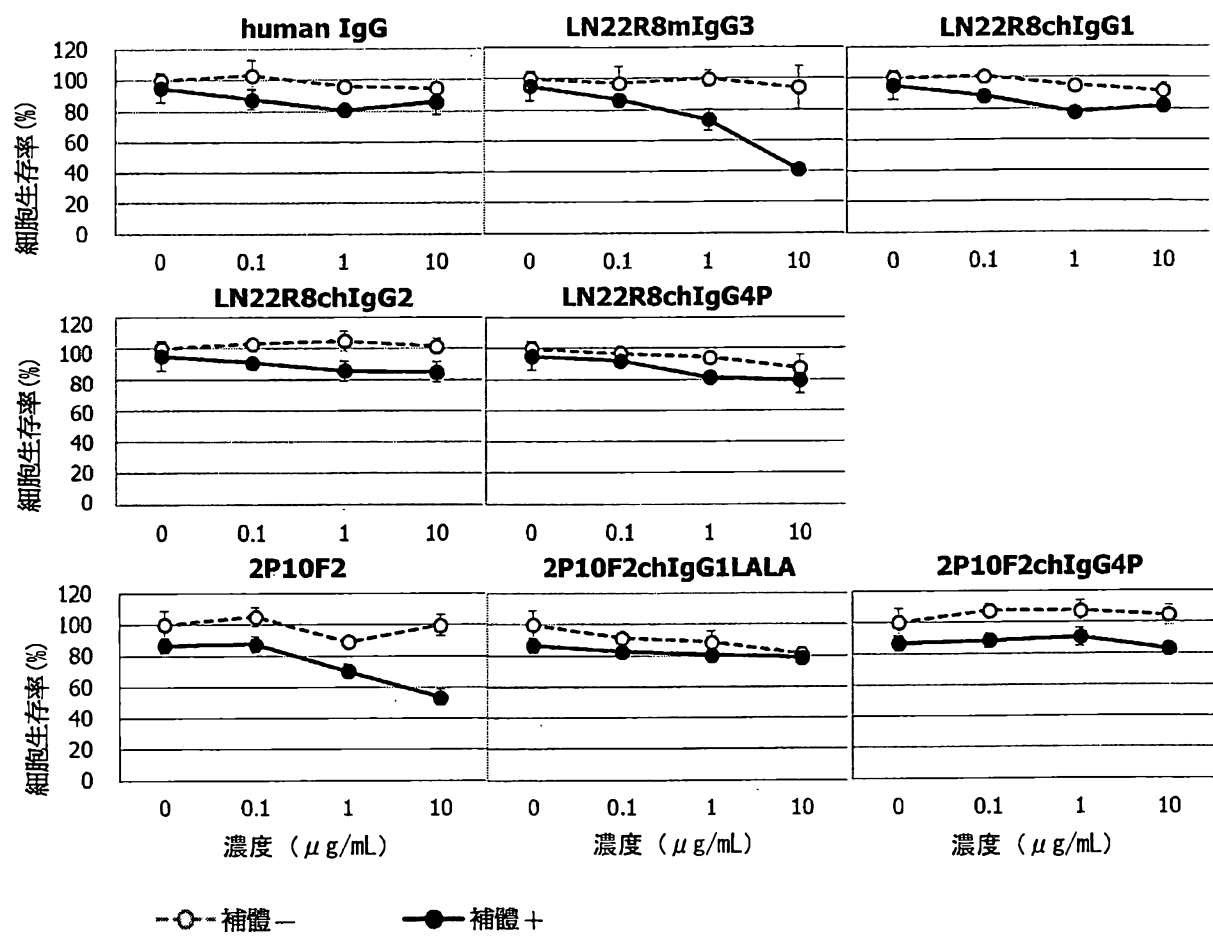
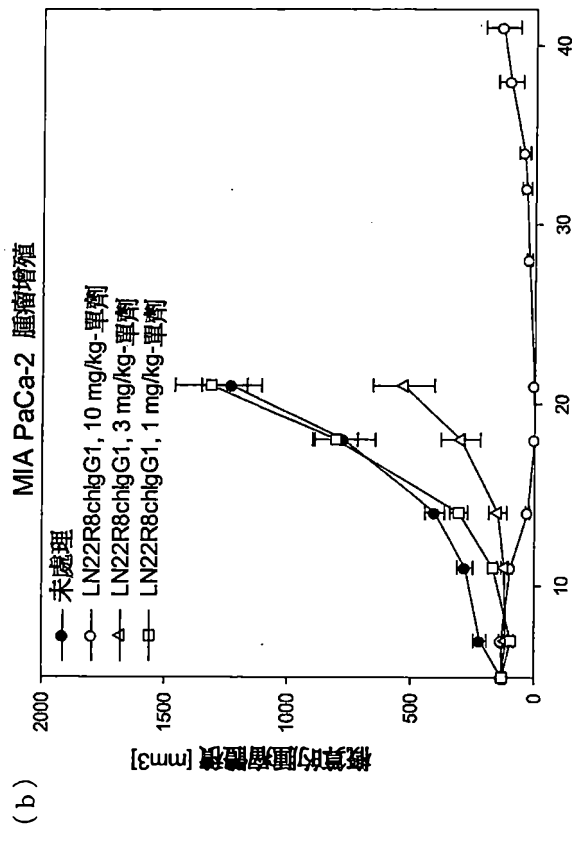
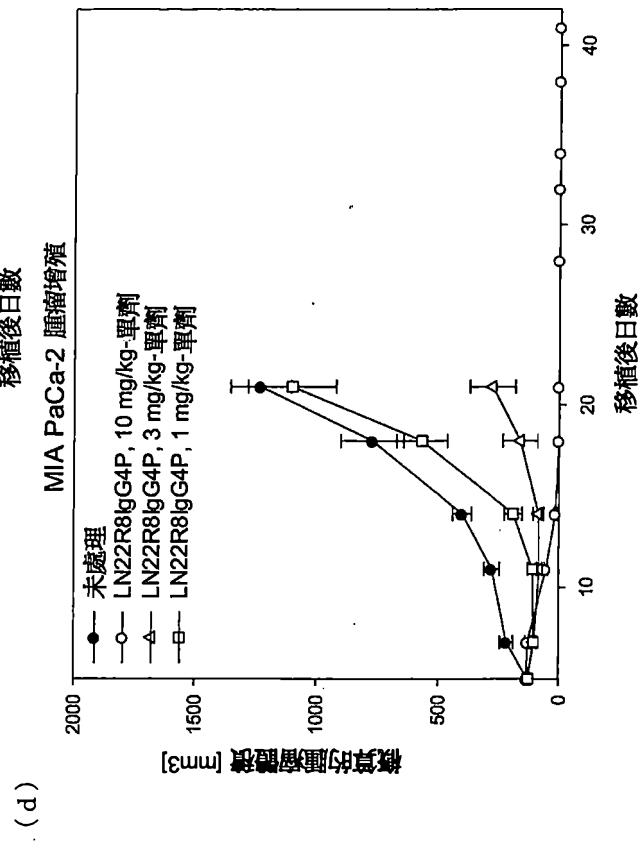


圖 7

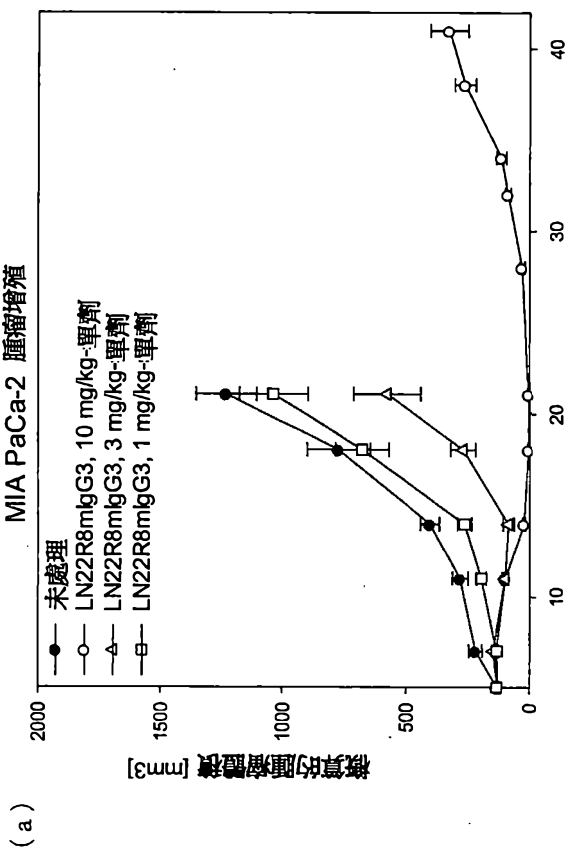




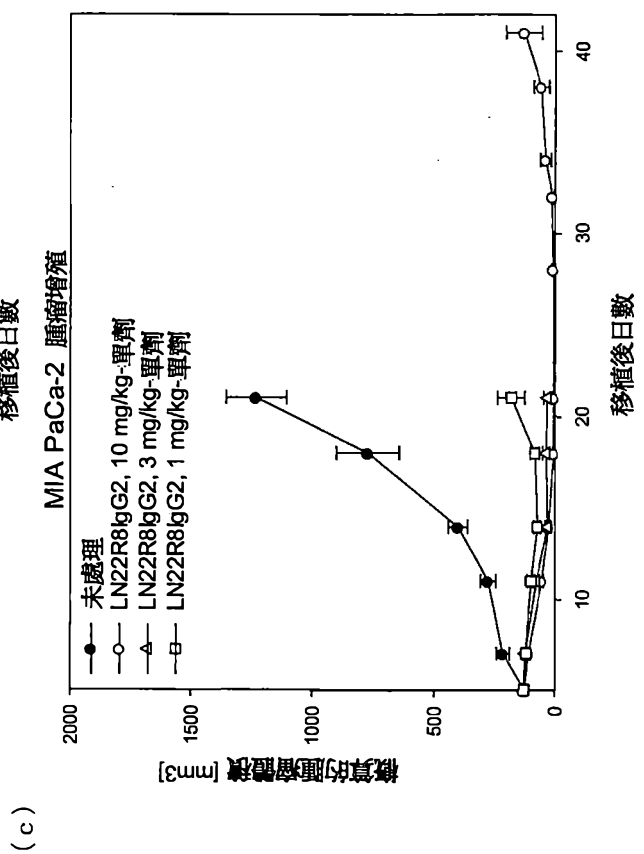
(b)



(d)



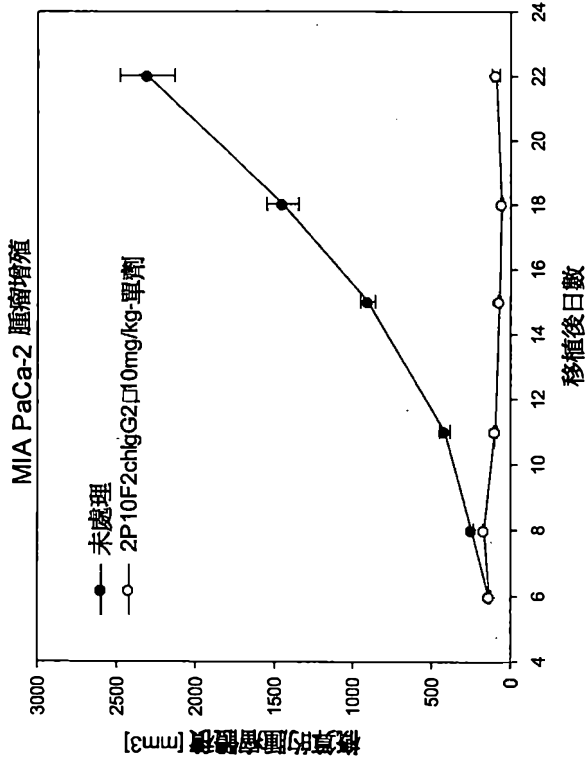
(a)



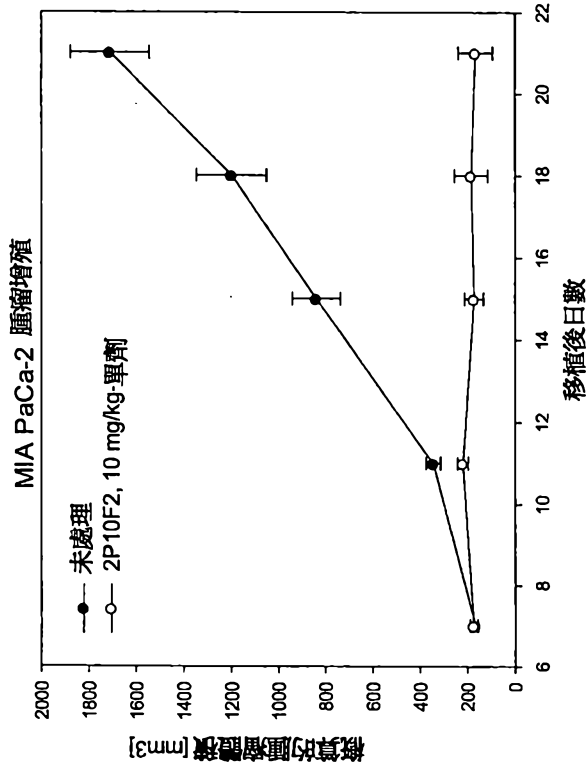
(c)

圖 9-1

(f)



(e)



(g)

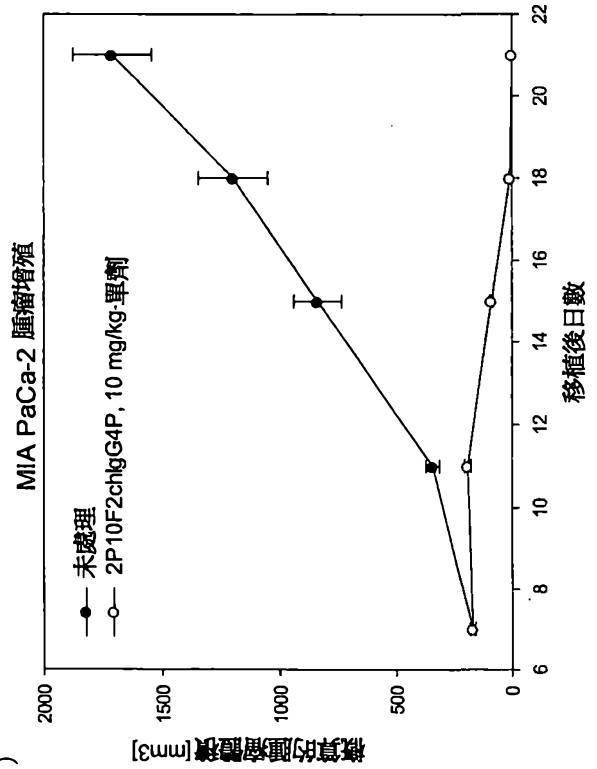


圖 9-2

NOG 小鼠中的 MIA PaCa-2 腫瘤增殖

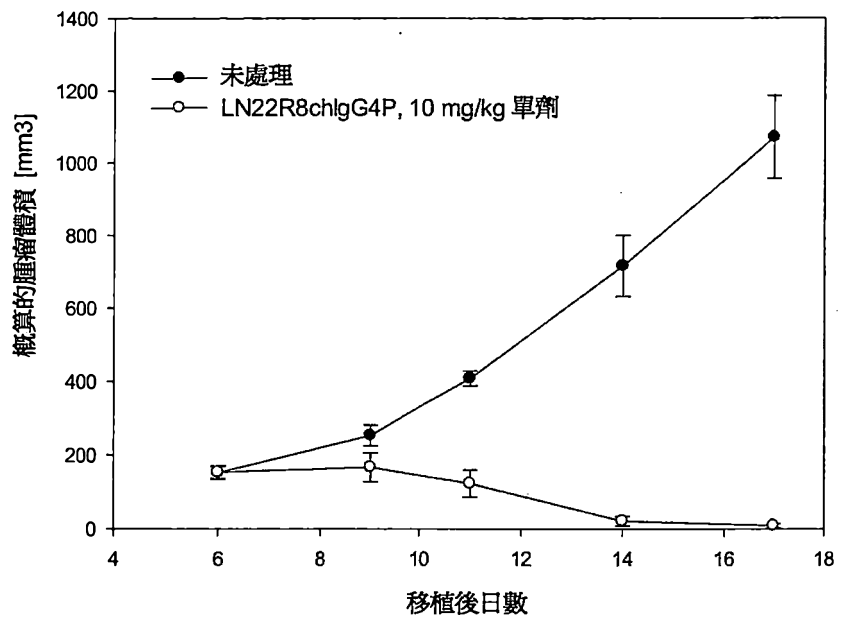


圖 10

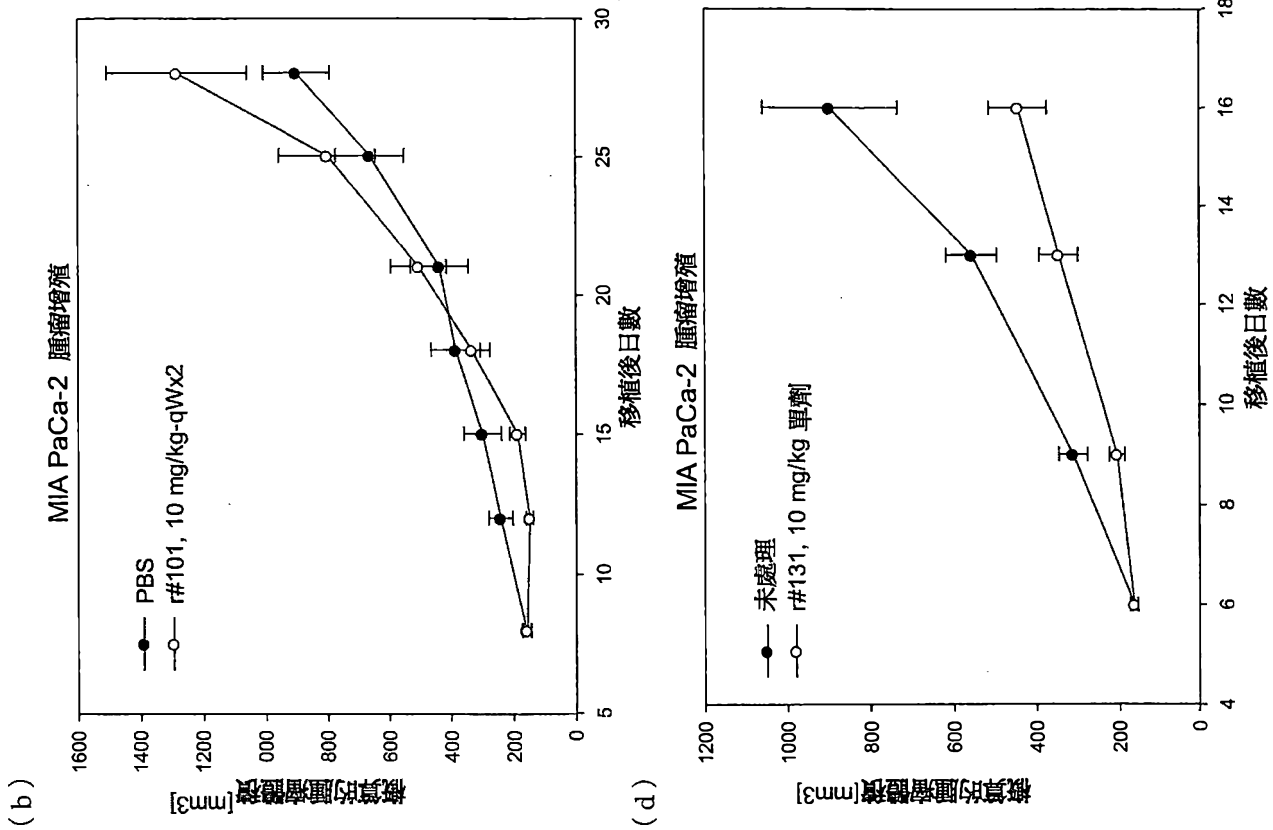


圖 11



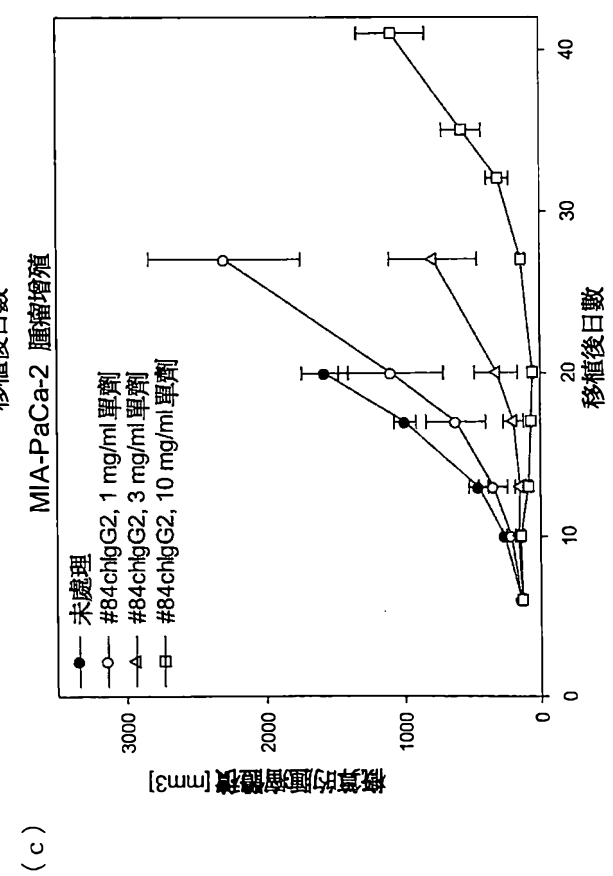
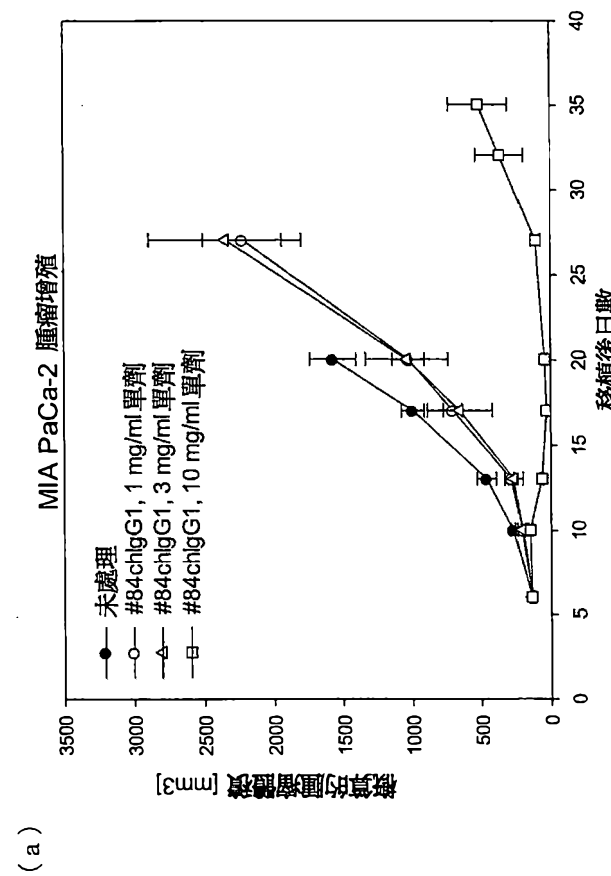
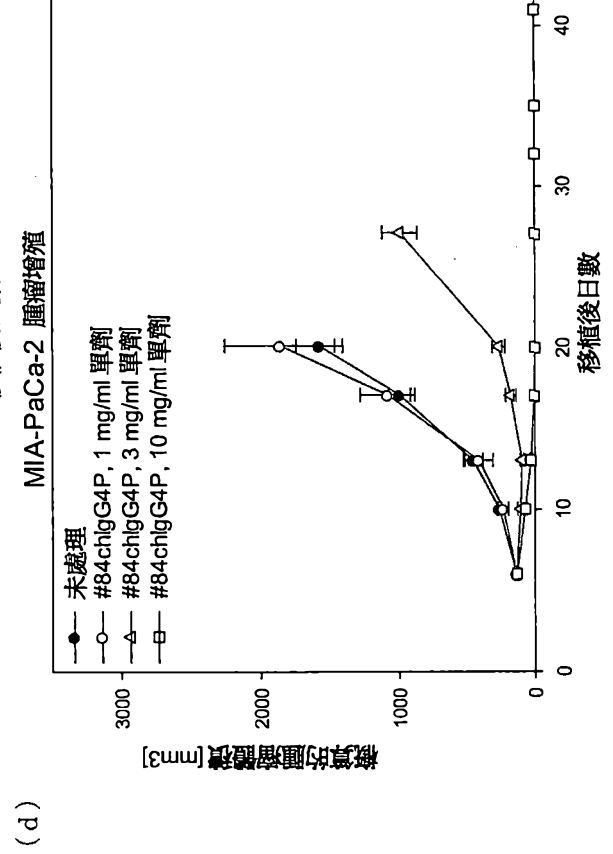
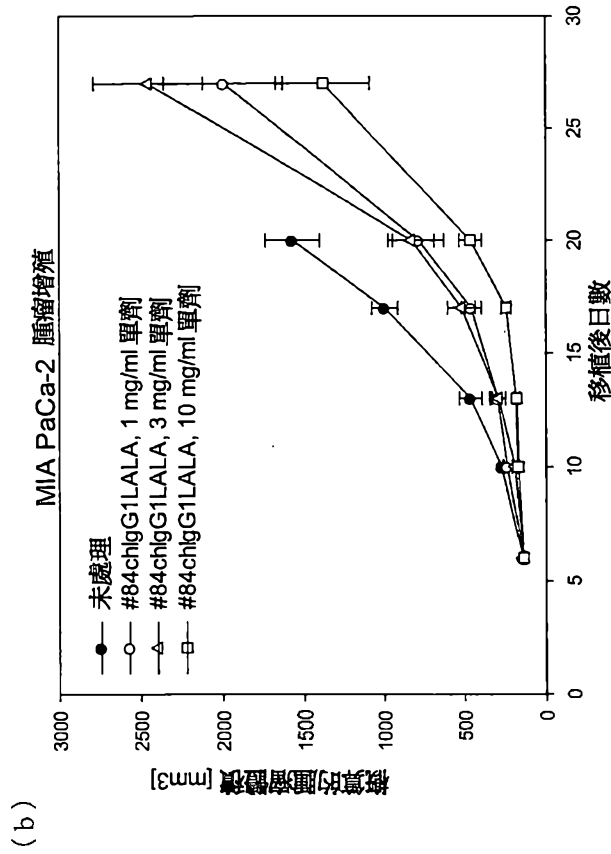


圖 13-1

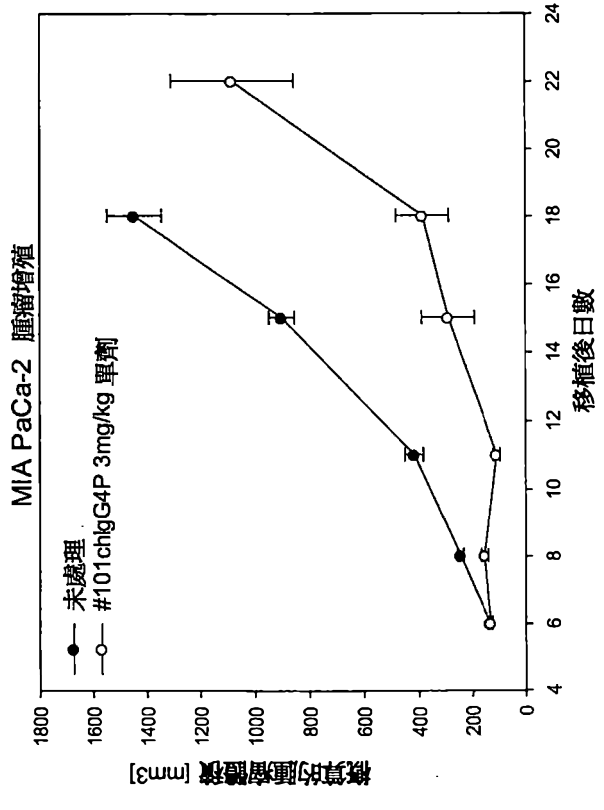
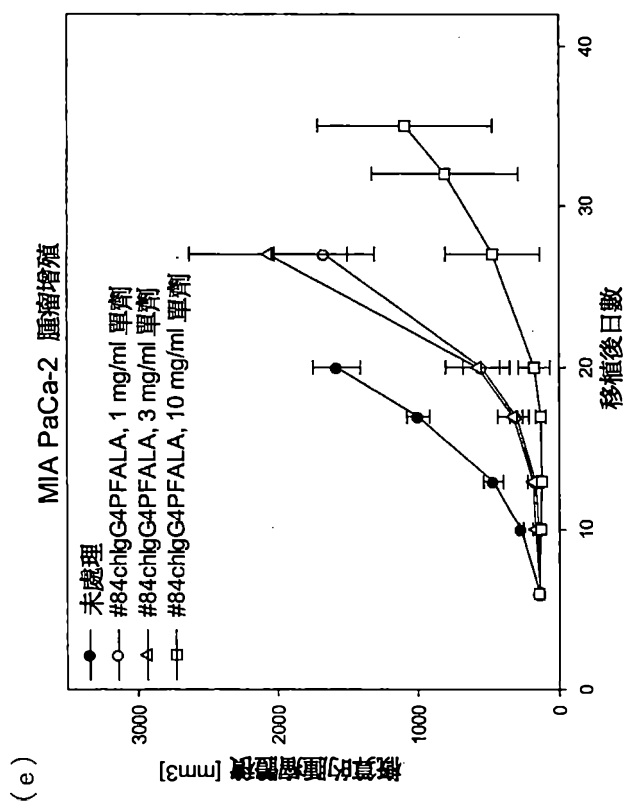
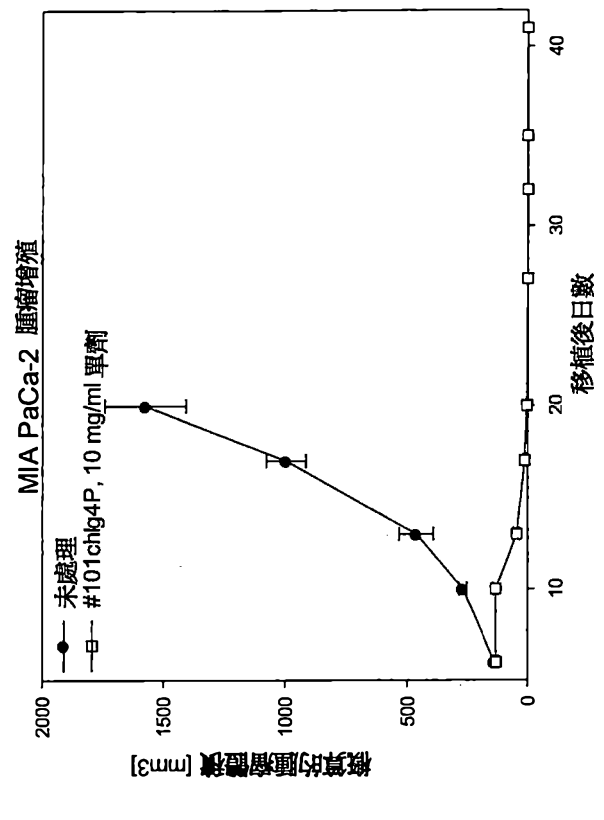
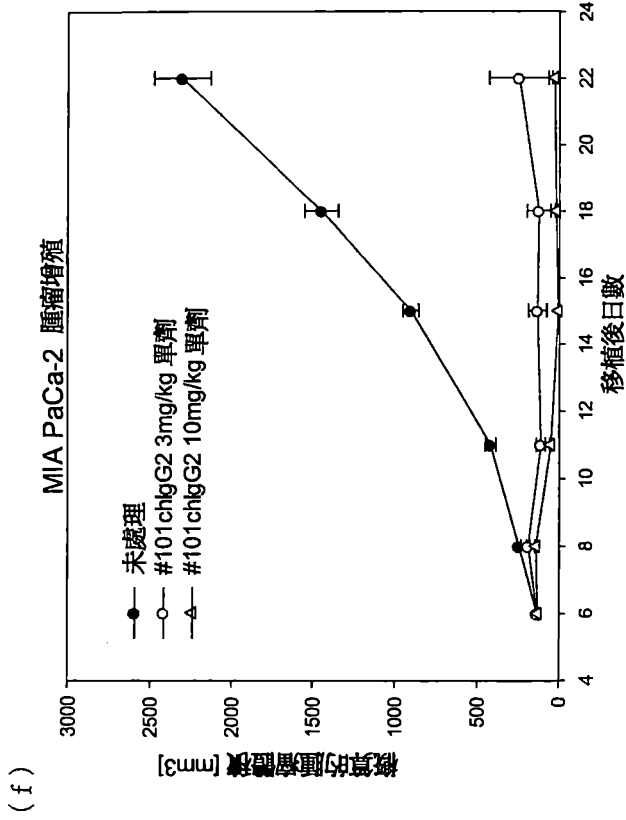


圖 13-2

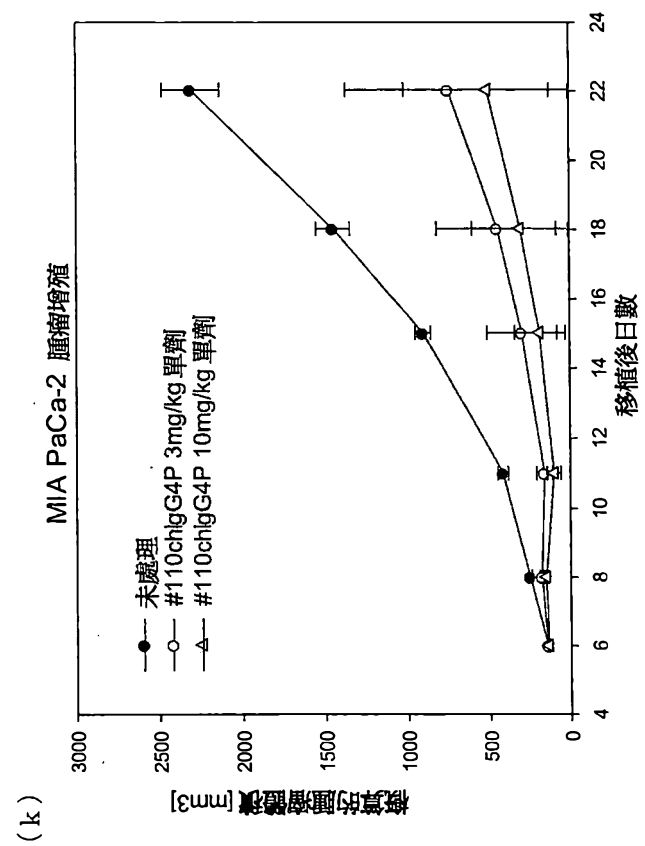
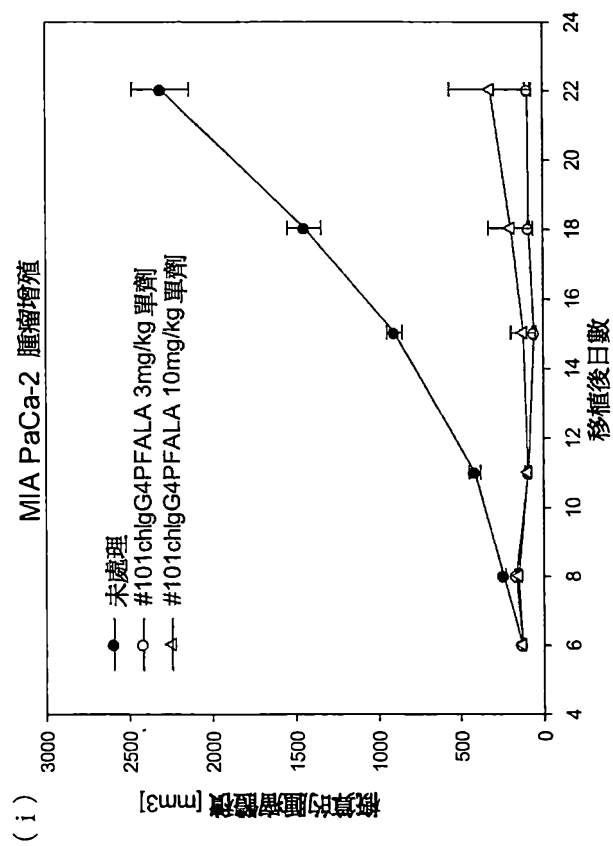
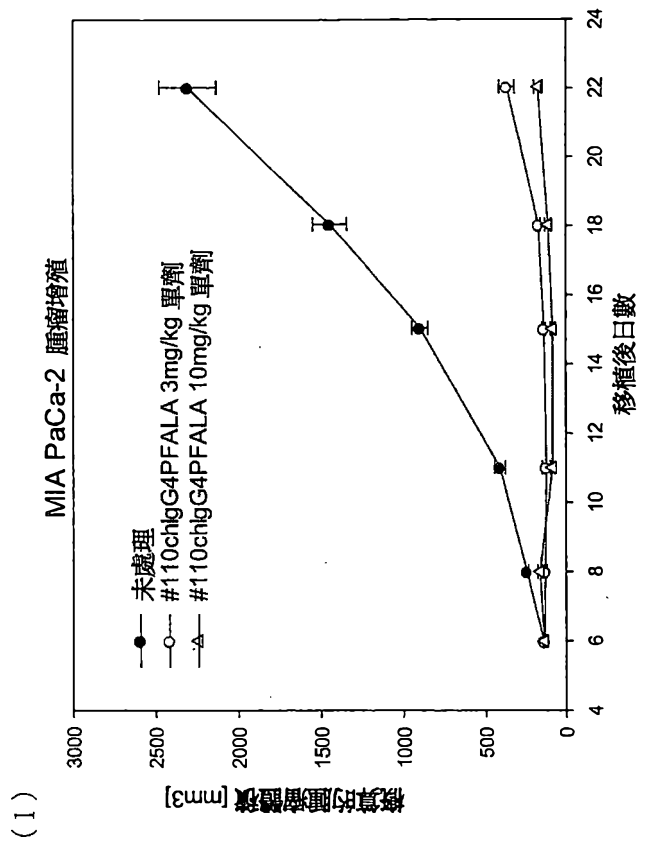
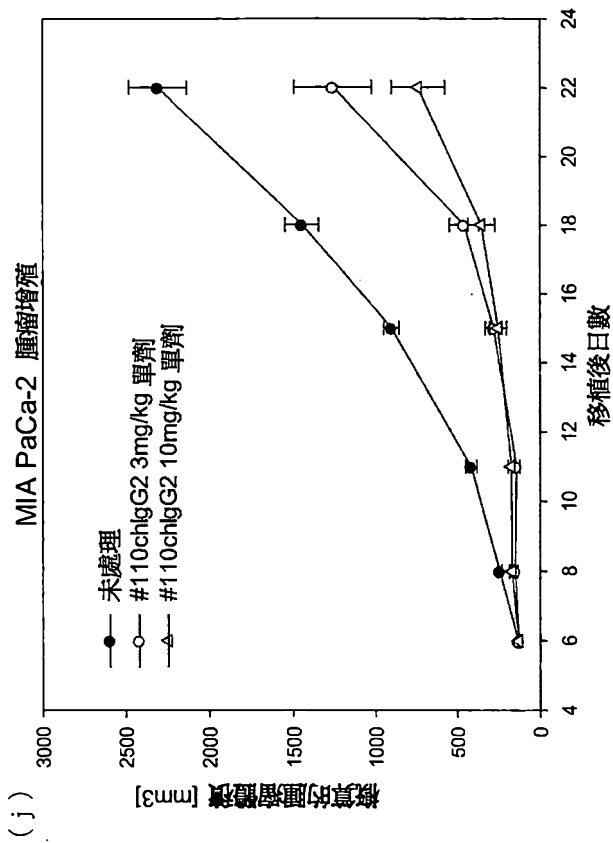


圖 13-3

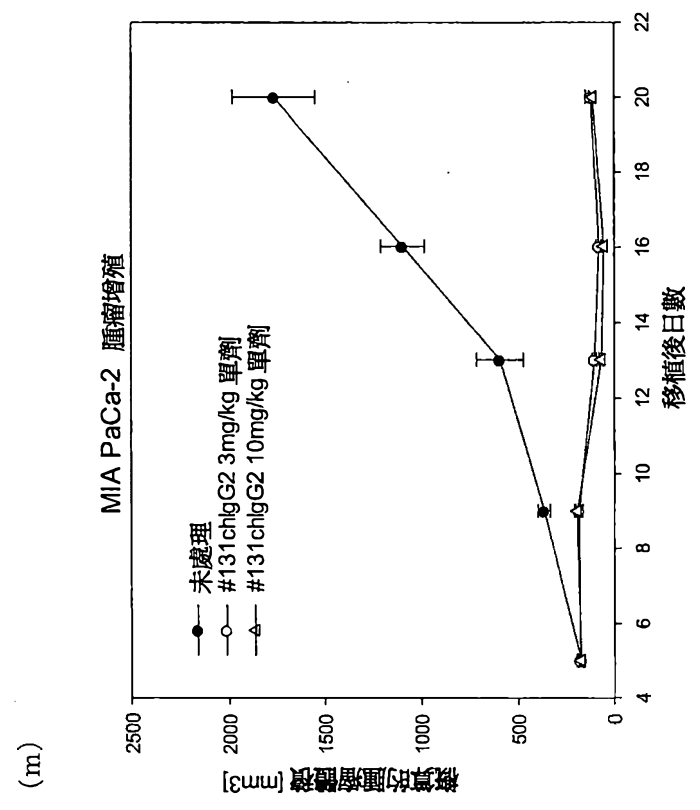
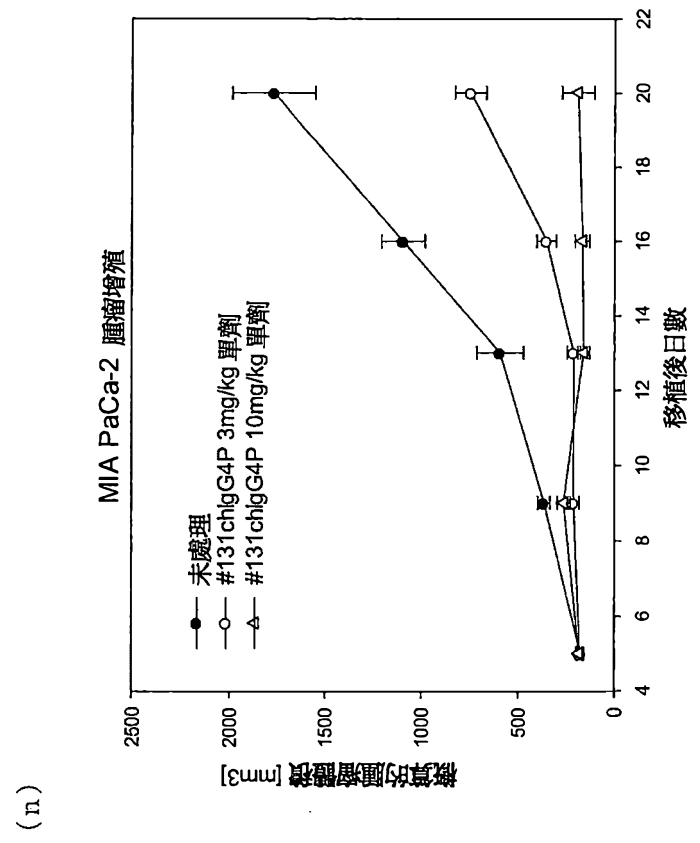


圖 13-4

## (a) # 8 4 H 1 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#84 HC	1	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSKAASGFTFSNYYMAWVRQAPKKGLEWVATITTSGRPY	60
#84H1h	1	.....G..R.....G.....S.....	60
rat_CD147_#84 HC	61	PDSVKGRFTISRDNKSSLYLQMNLSKSEDTATYYCARHIYYDGYPFAYWQGLTVTS	120
#84H1h	61	A.....S.NT.....RA....V.....	120
rat_CD147_#84 HC	121	S	121
#84H1h	121	.	121

## (b) # 8 4 L 2 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#84 LC	1	DVQMTQSPSYLAASPGESVSI SCKASKSISNNLAWYQEKPGKANKLLIHSGSTLQSGT	60
#84L2h	1	.....S.S..V.DR.T.T.....Q.....	60
rat_CD147_#84 LC	61	RFSGSGSGTDFTLTIRSLFEDFAVYYCQYNEYPLTFGSGTKLEIKR	108
#84L2h	61	.....S..QP....T.....Q...V....	108

## 圖 14

## (a) # 1 0 1 H 1 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#101 HC	1	EVQLVESDGGGLVQPGRSLKLSKAASGFTFSNYYMAWVRQAPTGLEWVATISYDGSNTYY	60
#101H1h	1	.....G.....R.....G.....	60
rat_CD147_#101 HC	61	RDSVKGRFTISRDNKSTLYLQMDSLRSGDTATYYCARFYNNYYFDYWGQGMVTVSS	118
#101H1h	61	.....S.....N...A...V.....TL.....	118

## (b) # 1 0 1 L 2 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#101 LC	1	DIQMTQSPSLLSASVGGRI TLNCKASQNLKYLAWYQKLGAPKLLIDNANSLQTGIPS	60
#101L2h	1	.....S.....D.V.I.....P.K.....	60
rat_CD147_#101 LC	61	RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFCQYYSYSGSYTFGAGTKLELKR	108
#101L2h	61	.....F.....Q...V.I..	108

## 圖 15

## (a) # 1 1 0 H 1 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#110 HC	1	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSDFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTEY	60
#110H1h	1	....V.....VK...A...V.....VR.A..Q....M.....	60
rat_CD147_#110 HC	61	NQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGRGYVMDAWGQGASVTVSS	117
#110H1h	61	....Q.RV...R.T.I.....E..R.R.D.T...Y.....TT.....	117

## (b) # 1 1 0 H 1 3 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#110 HC	1	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSDFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYPGDGDTEY	60
#110H13h	1	....V.....VK...A...V.....VR.A..Q....M.....	60
rat_CD147_#110 HC	61	NQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGRGYVMDAWGQGASVTVSS	117
#110H13h	61	A...Q.RV.M.R.T.I.....E..R.R.D.T...Y.....TT.....	117

## (c) # 1 1 0 L 4 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#110 LC	1	DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSLNLSGVPS	60
#110L4h	1	.....S...LS..V.D...T.....GKA.....	60
rat_CD147_#110 LC	61	RFSGSGSGTDYSLTISLEPEDFAMVFCQQYDSSPRTFGGGKLELKR	108
#110L4h	61	.....T.....Q.....T.....V.I..	108

## (d) # 1 1 0 L 2 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#110 LC	1	DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSLNLSGVPS	60
#110L2h	1	.....S...LS..V.D...T.....GKAP.....	60
rat_CD147_#110 LC	61	RFSGSGSGTDYSLTISLEPEDFAMVFCQQYDSSPRTFGGGKLELKR	108
#110L2h	61	.....T.....Q.....T.Y.....V.I..	108

## (e) # 1 1 0 L 1 2 h 之可變區域之設計

rat_CD147_#110 LC	1	DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSLNLSGVPS	60
#110L12h	1	.....S...LS..V.D...T.....GKAP.....	60
rat_CD147_#110 LC	61	RFSGSGSGTDYSLTISLEPEDFAMVFCQQYDSSPRTFGGGKLELKR	108
#110L12h	61	.....FT.....Q.....T.Y.....V.I..	108

圖 16

(a) # 1 3 1 H 2 h 之可變區域之設計

rat\_CD147\_#131 HC 1 EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSGASGFTFNNYWMTWVRQAPGKGLEWVASITKAGGSTYY 60  
 #131H2h 1 Q.....V.....R...A..... 60

rat\_CD147\_#131 HC 61 RDSVKGRFTISRDNASTLYLQMNLSRSEDATATYYCTRELGEFYVMDAWGQGASVTVSS 119  
 #131H2h 61 A.....S.....A.G..V.....TT..... 119

(b) # 1 3 1 L 2 h 之可變區域之設計

rat\_CD147\_#131 LC 1 DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSINTYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGTPS 60  
 #131L2h 1 .....S.S..V.DR.T.T..... 60

rat\_CD147\_#131 LC 61 RFSGSGSGTDFTLTIRSLPEPDAVYYCQQHNEYPFTFGSGTKLEIKR 108  
 #131L2h 61 .....S..Q.....T.....Q..... 108

圖 17

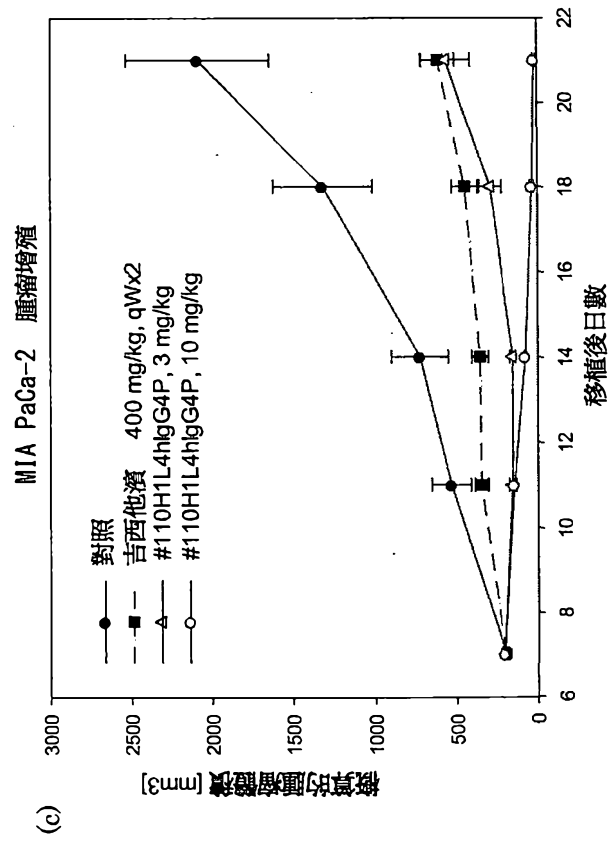
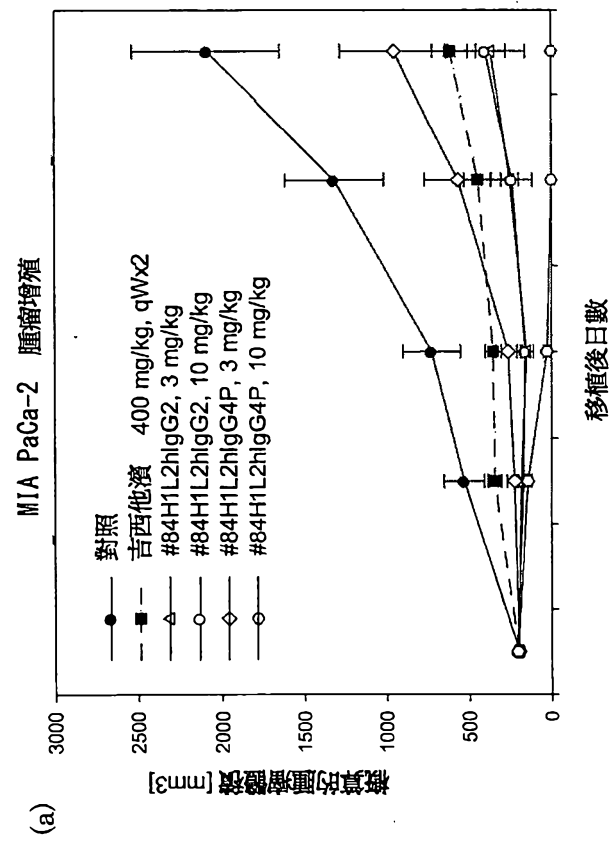
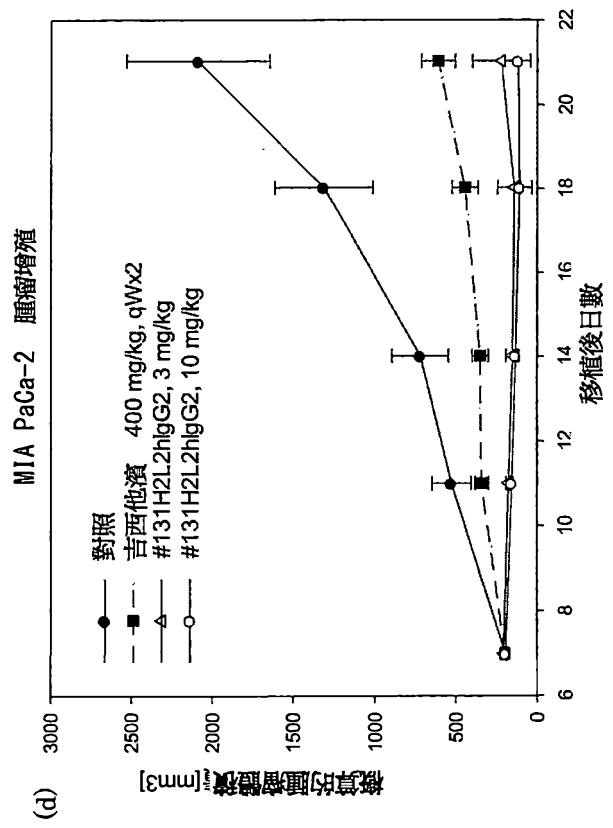
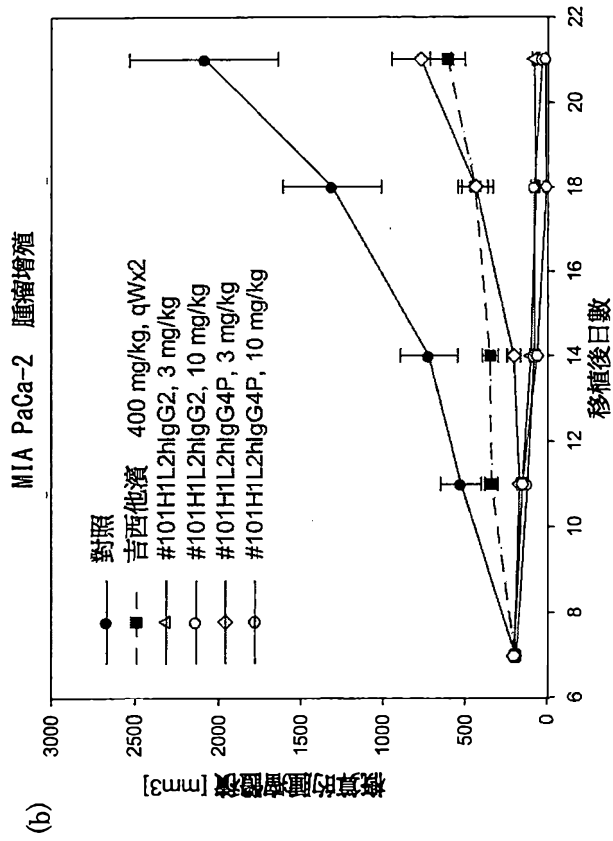


圖 18

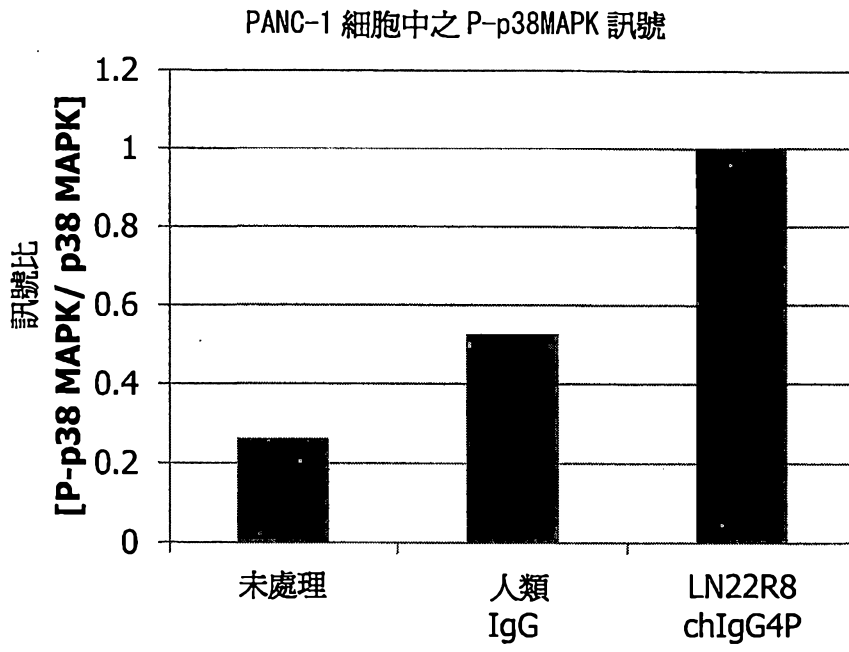


圖 19

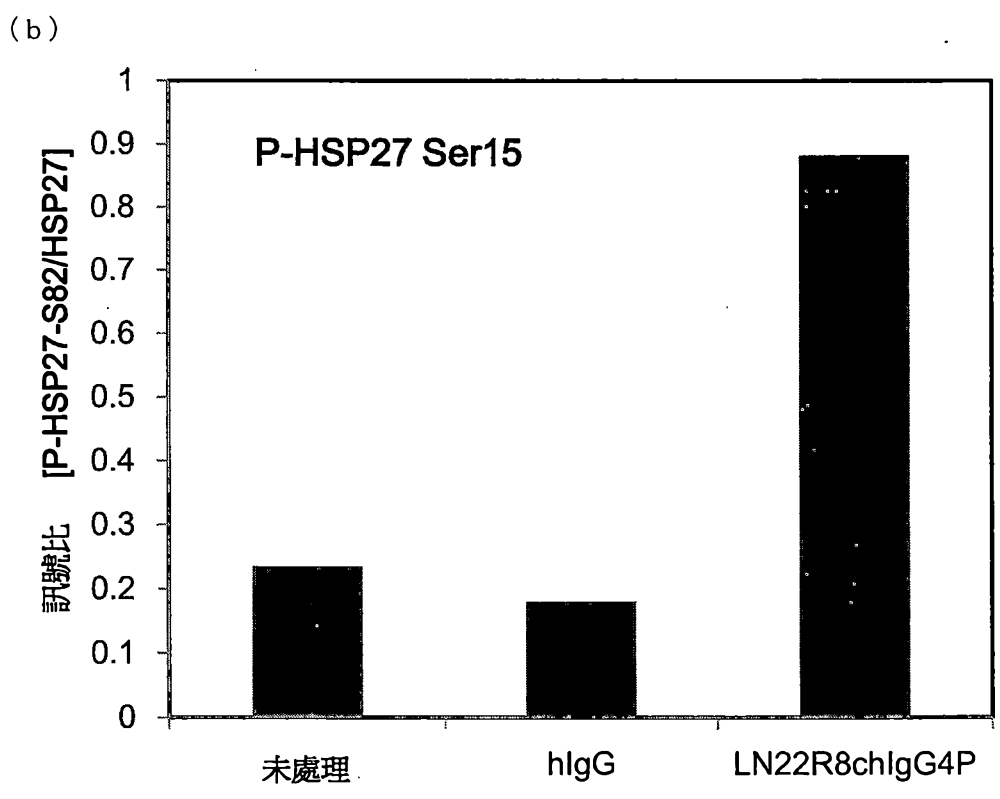
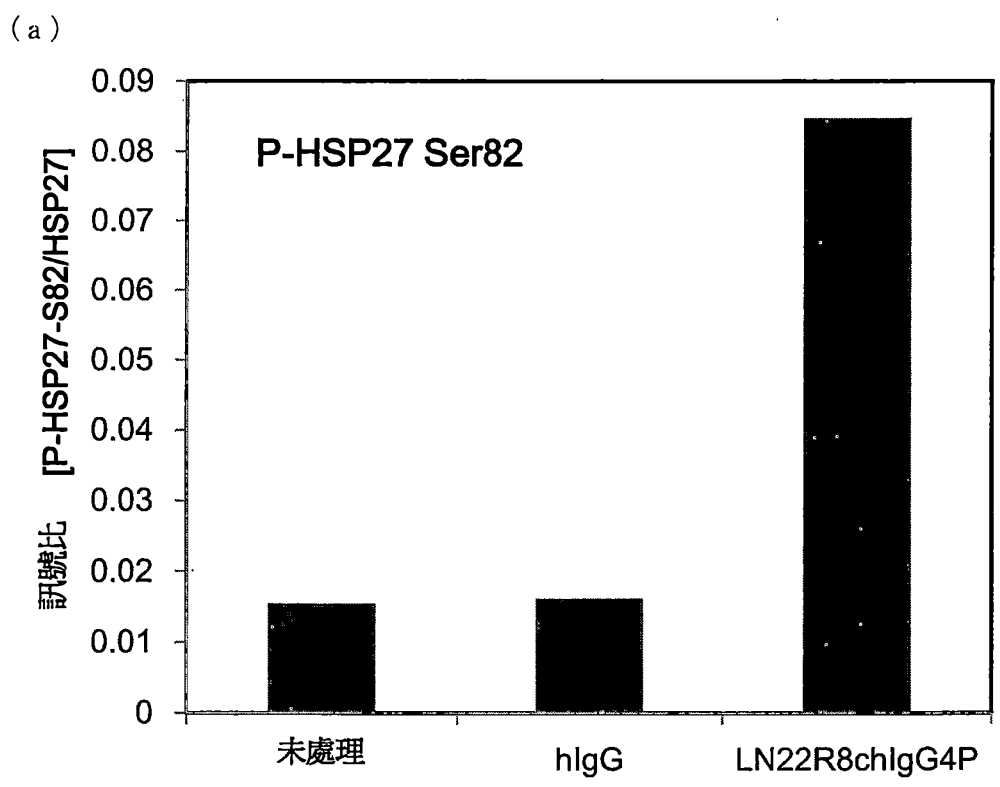
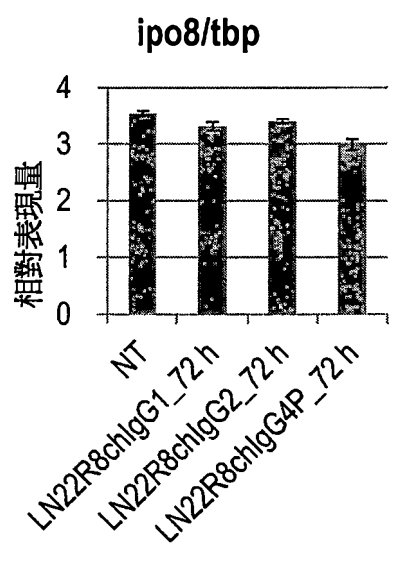


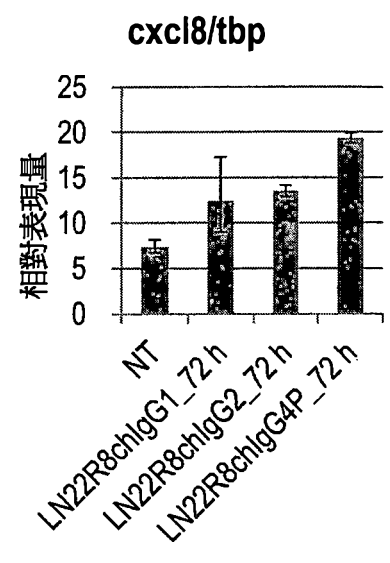
圖 20



(a)



(b)



(c)

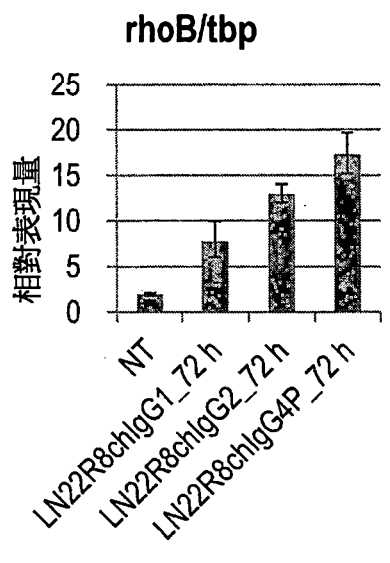


圖 22



BxPC-3 腫瘤增殖

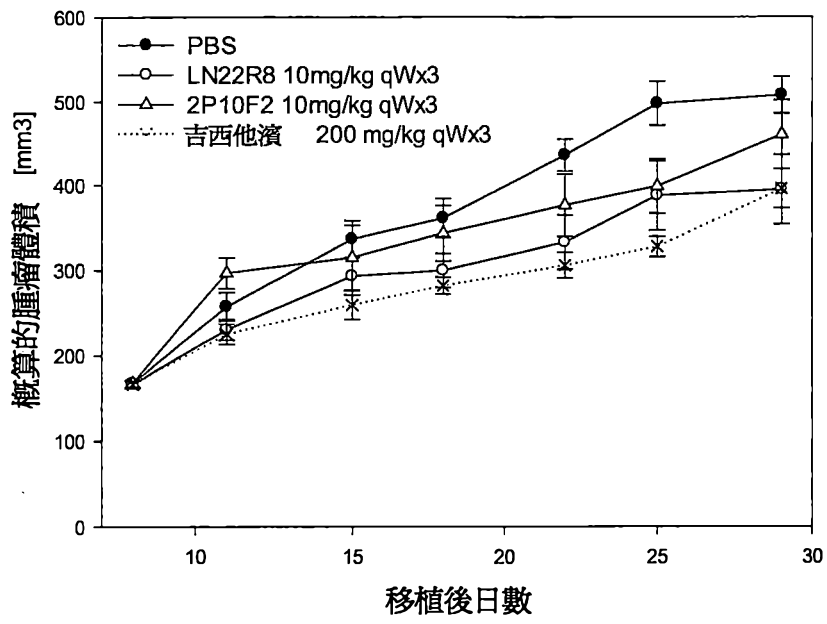
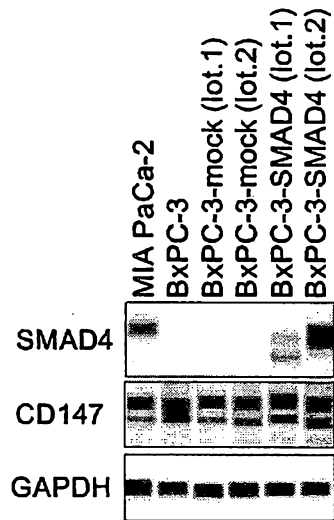
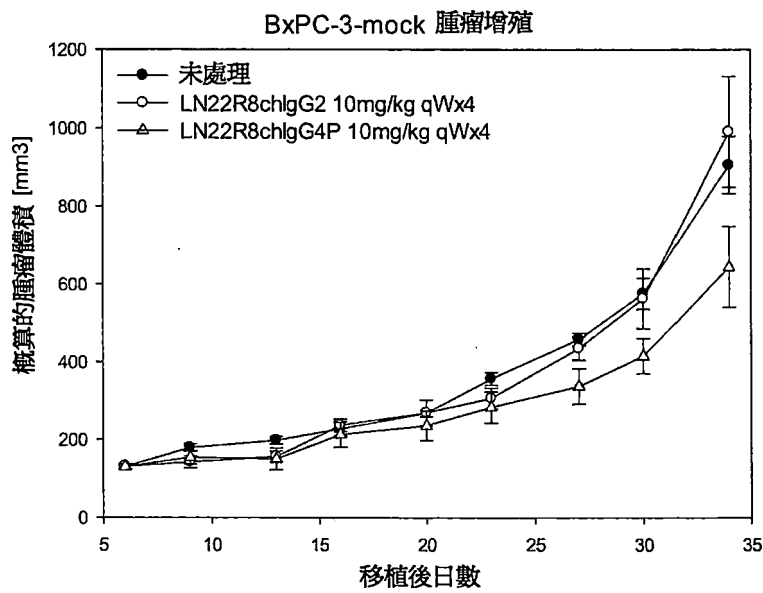


圖 24

(a)



(b)



(c)

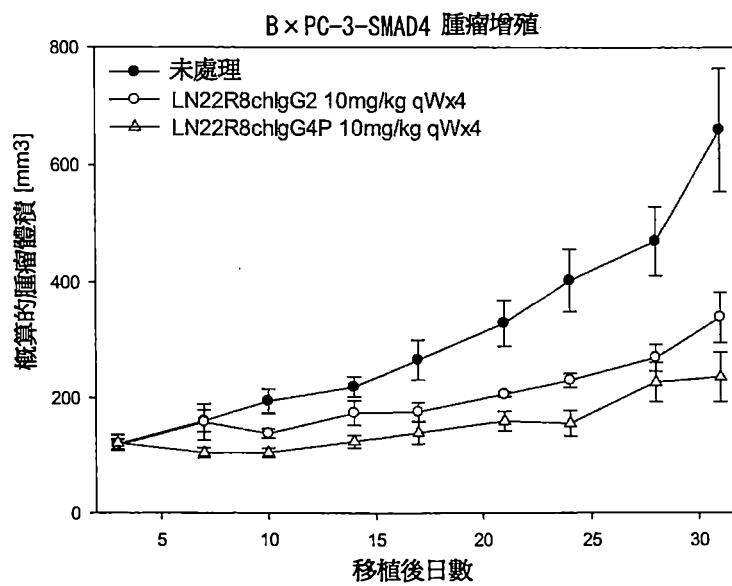


圖 25



MIA PaCa-2 腫瘤增殖

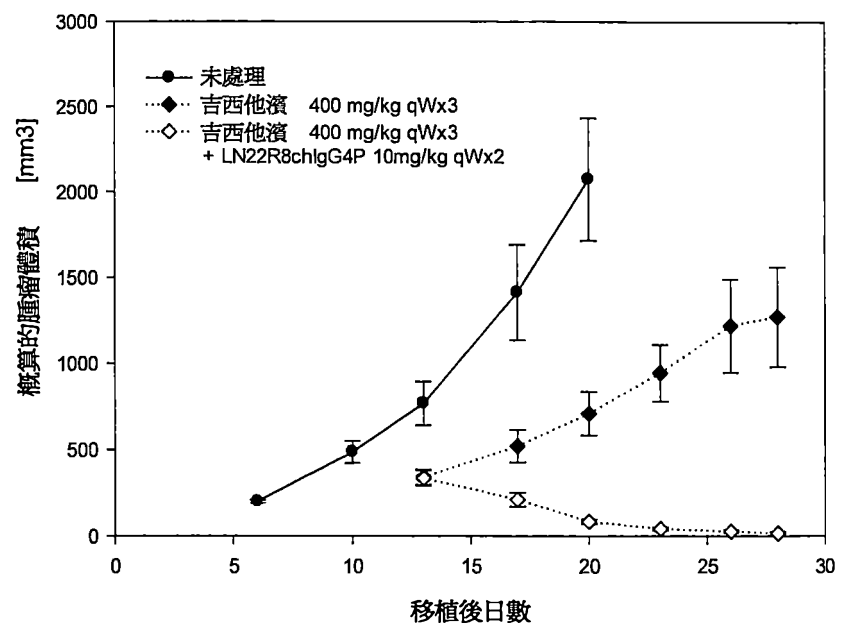
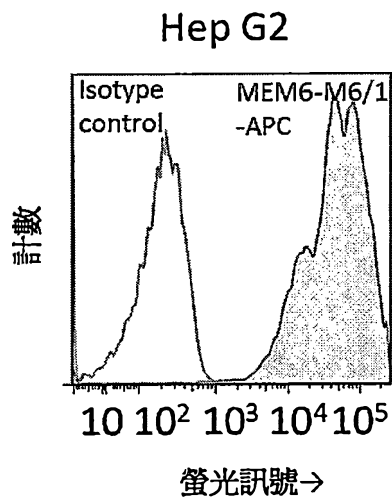


圖 27

(a)



(b)

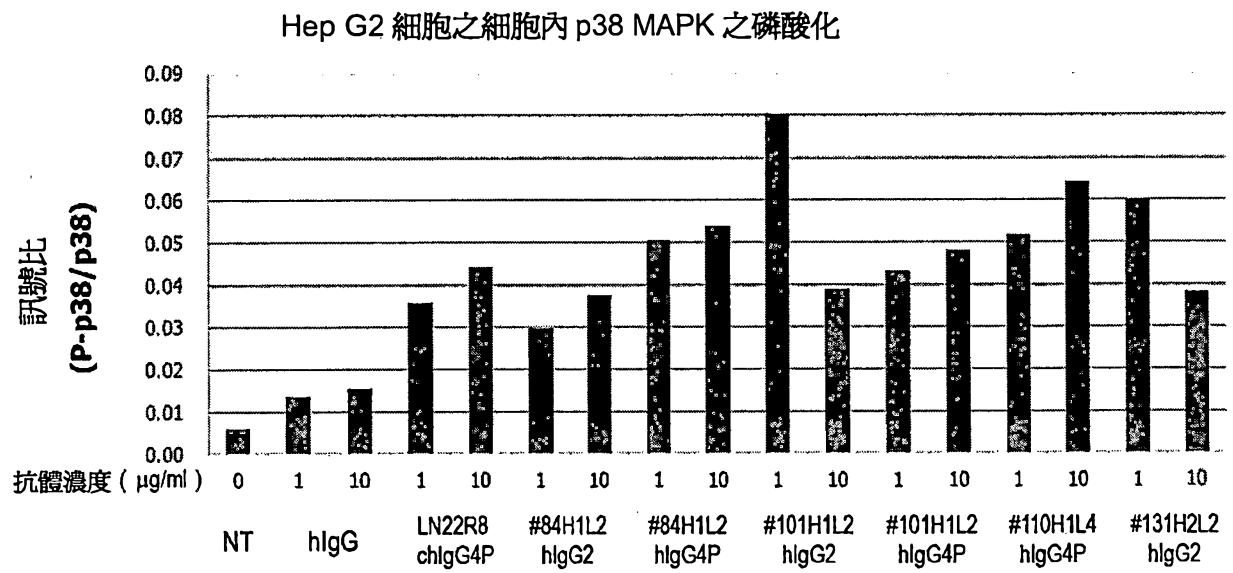
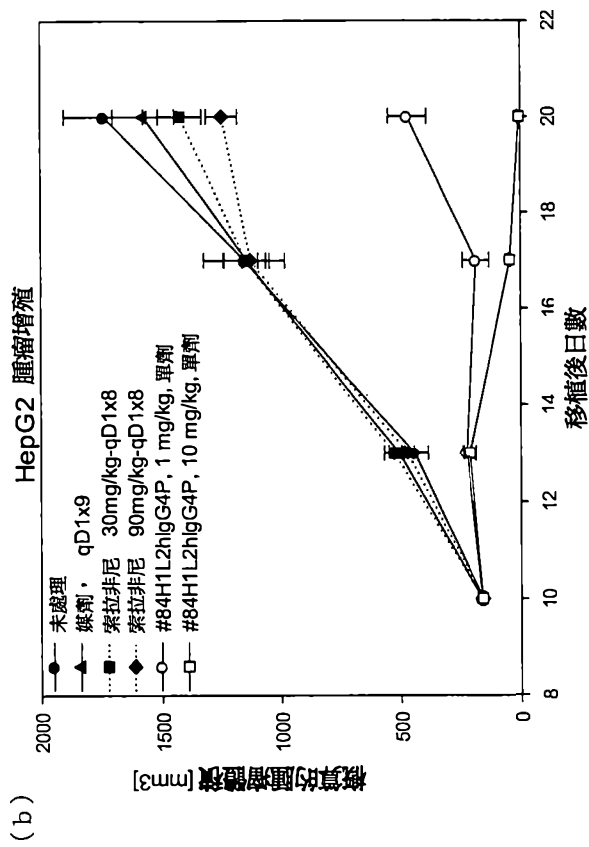
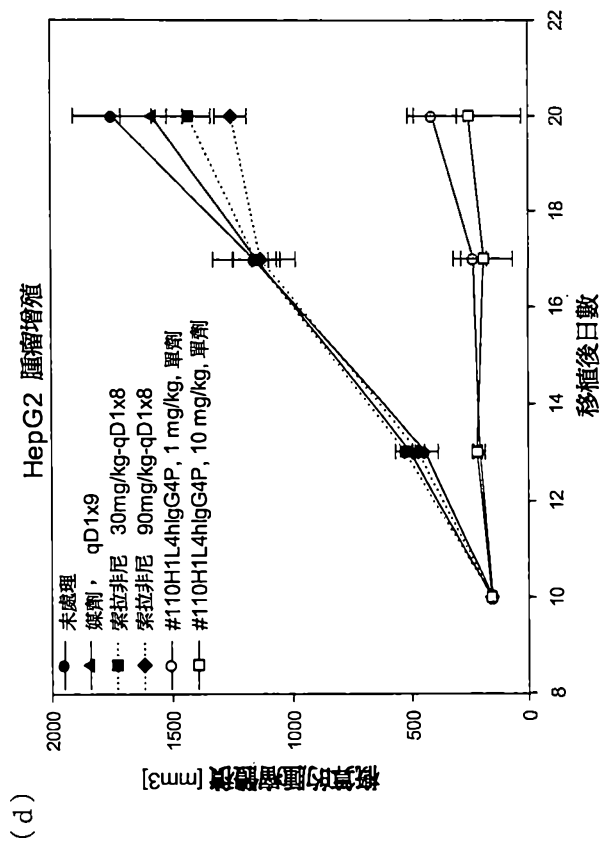


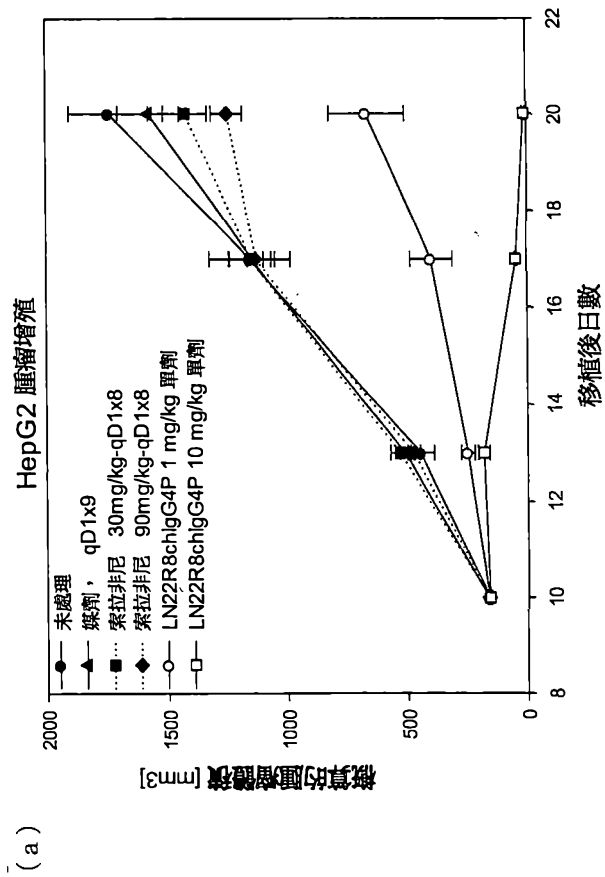
圖 28



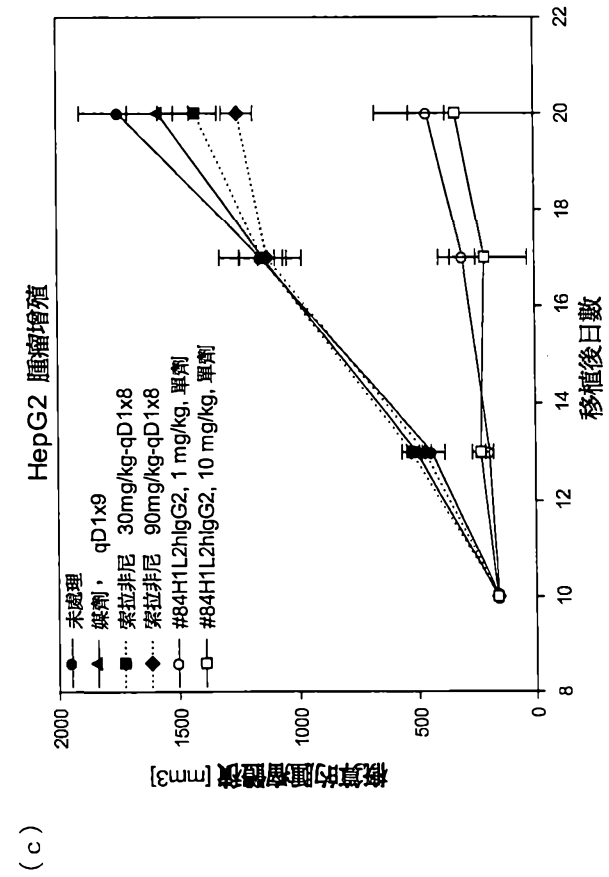
(b)



(d)



(a)



(c)

圖 29

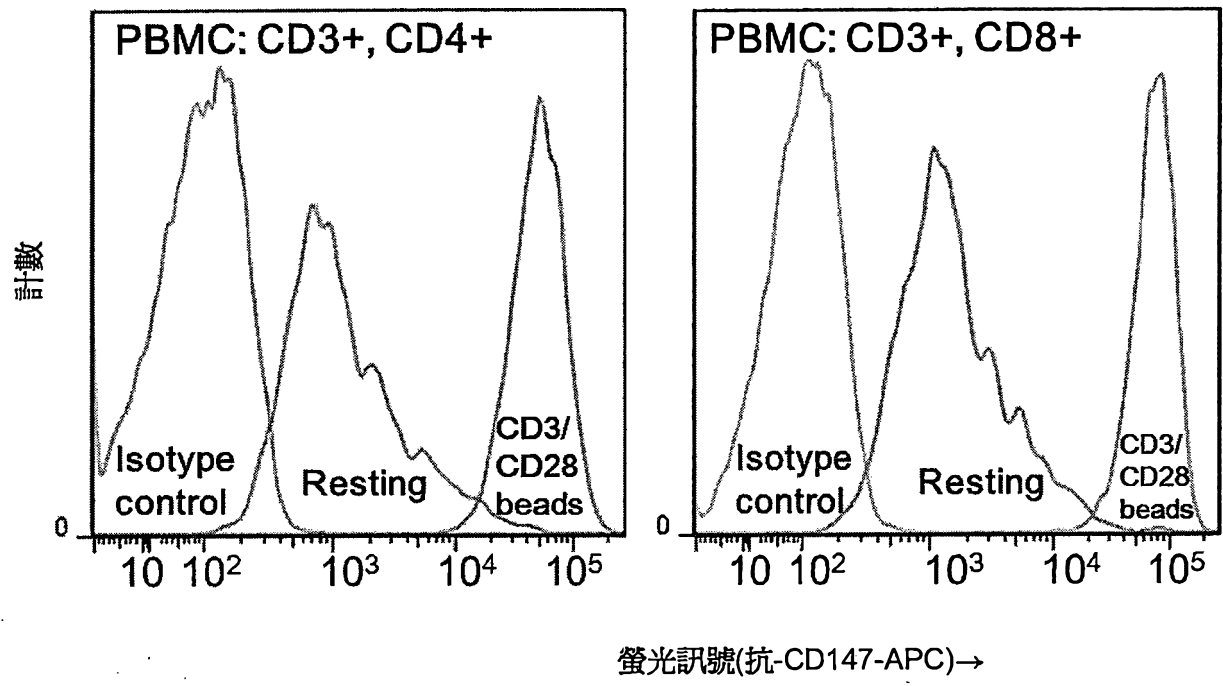


圖 30

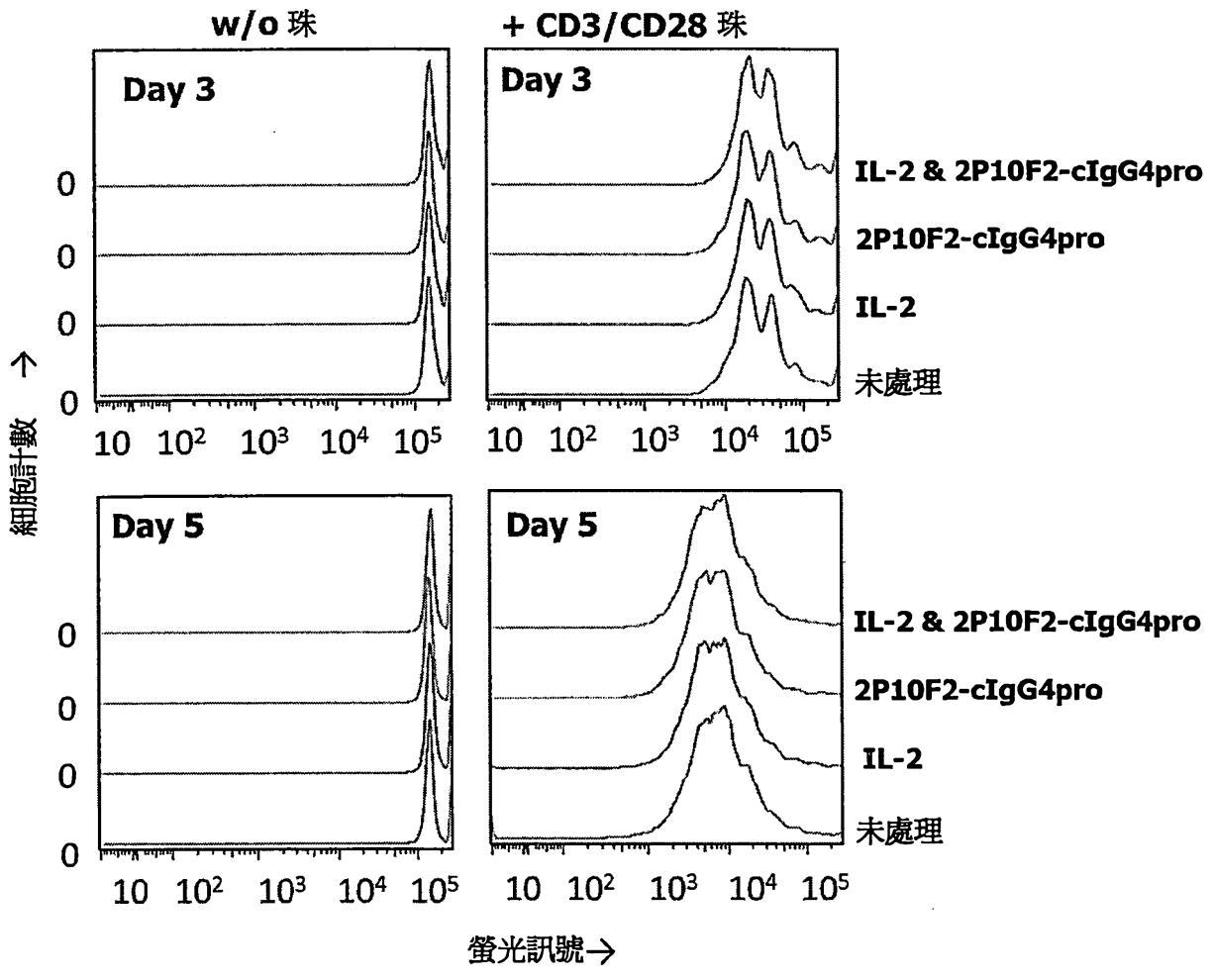


圖 31



序列識別號 48 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

GATGTCAGATGACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTCATCAGTTGCAAGGCAAGTAAGAGCATTAGCAATAA  
TTTAGCCTGGTATCAGGAGAAACCTGGGAAAGCAAATAAGCTTCTTATTCACTCTGGGCAACTTTGCAATCTGGAACCTCCATCGAGGTTTCAGTG  
GCAGTGGATCTGGTACAGATTTACGCTCACCATCAGAAGCCTGGAGTTTGAAGATTTTGAGTCTATTACTGTCAACAGTATAATGAATACCCA  
CTCACGTTTCGGTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGG

序列識別號 49 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSISNNLAWYQEKPGKANKLLIHSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLFEFDFAVYYCQQYNEYPL  
LTFGSGTKLEIKR

序列識別號 52 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之 C D R L 1 之胺基酸序列

KASKSISNNLA

序列識別號 53 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之 C D R L 2 之胺基酸序列

SGSTLQS

序列識別號 54 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之 C D R L 3 之胺基酸序列

QQYNEYPLT

圖 33-1

序列識別號 50 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCTAGTGCAGCCTGGAAGGTCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCACITTCAGTAACTA  
TTACATGGCCTGGGTCGCCAGGCTCCAAAGAAGGGTCTGGAGTGGGTGCAACCATTACTACAGTGGTAGCAGACCTTACTATCCAGACTCCG  
TGAAGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCAGCCTATACCTGCAAATGAACAGTCTGAAGTCTGAGGACACGGCCACTTATTAC  
TGTGCAAGACATATTTACTATGATGGTTACCCCTTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA

序列識別號 51 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之重鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSAASGFTFSNYMAWVRQAPKKGLEWVATITTSGSRPYPDSVKGRFTISRDNKSSLYLQMNSLKSEDTATYY  
CARHIYYDGYPFAYWGGTLTVSS

序列識別號 55 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之 C D R H 1 之胺基酸序列

GFTFSNYMA

序列識別號 56 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之 C D R H 2 之胺基酸序列

ITTSGRPY

序列識別號 57 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 8 4 之 C D R H 3 之胺基酸序列

HIYYDGYPFAY

圖 33-2

序列識別號 58 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGGCAGAATCACTCTCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATCTCTATAAGAA  
CTTAGCCTGGTATCAGCAGAAGCTTGGAGAAGCTCCCAAACCTCTGATTGATAATGCAAACAGTTTGCAAACGGGCATCCCATCAAGGTTCAAGTG  
GCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCCAGCAGTATTATAGCGGGTCC  
TACACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAAGTCAAACGG

序列識別號 59 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

DIQMTQSPSLLSASVGGRI TLNCKKASQNLYKNLAWYQQKLGEPKLLIDNNANSLQTGIPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDVATYFCQQYSGS  
YTFGAGTKLELKR

序列識別號 62 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之 C D R L 1 之胺基酸序列

KASQNL YKNLA

序列識別號 63 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之 C D R L 2 之胺基酸序列

NANSLQT

序列識別號 64 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之 C D R L 3 之胺基酸序列

QQYSGSYT

### 圖 34-1

序列識別號 60 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGATGGAGGCTTAGTGCAGCCTGGAAGTCCCTAAAACCTCCTGTGCAGCCTCAGGATTCACCTTCAGTGACTA  
TTACATGGCCTGGTCCGCCAGGCTCCAACGAAGGGGCTGGAGTGGGTGCGAACCATTAGTTATGATGGTAGAACACTTACTATCGAGACTCCG  
TGAAGGGCCGATTACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCTATACCTGCAAAATGGACAGTCTGAGGTCTGGGACACGGCCACTATTAC  
TGTGCAAGATTTACAACAATACTACTTTGATTACTGGGGCAAGGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA

序列識別號 61 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之重鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

EVQLVESDGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPTKLEWVATISYDGSNTYYRDSVKGRFTISRDNASTLYLQMDSLRSGDTATYY  
CARFYNNYYFDYWGQGMVTVSS

序列識別號 65 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之 C D R H 1 之胺基酸序列

GFTFSDYYMA

序列識別號 66 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之 C D R H 2 之胺基酸序列

TISYDGSNTY

序列識別號 67 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 0 1 之 C D R H 3 之胺基酸序列

FYNNYYFDY

### 圖 34-2

序列識別號 68 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

GACATCCAGATGACCCAGACTCCATCCTCCATGCCTGCATCTCTGGGAGAGAGAGTCACCATCAGTTGCAGAGCAAGTCAGGGTATTAGCAATTA  
TCTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACGATTAACCCCTGATCTACTACACATCCAATTTACAATCTGGTGTCCCATCAAGGTTCAGTG  
GCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGAATGTATTTCTGCCAACAGTATGATAGTTCTCCT  
CGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATTGAAACGG

序列識別號 69 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

DIQMTQTPSSMPASLGERVTISCRASQGISNYLNWYQQKPDGTIKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISSLEPEDFAMFYCQQYDSSP  
RTFGGGTKLELKR

序列識別號 72 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之 C D R L 1 之胺基酸序列

RASQGISNYLN

序列識別號 73 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之 C D R L 2 之胺基酸序列

YTSNLQS

序列識別號 74 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之 C D R L 3 之胺基酸序列

QQYDSSPRT

圖 35-1

序列識別號 70 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

CAGGTACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGTCTCAGTGAAAATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGTGA  
CTTTATGCACTGGATAAAACAGCAGCCTGAAATGGCCTTGAGTGGATTGGGTGGATTATCCTGGAGATGGTGATACAGAGTACAATCAAAAGT  
TCAATGGGAAGGCAACACTCACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTATATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTT  
TGTGCAAGGGGACGGGGTATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAAGTCACTGTCTCCTCA

序列識別號 71 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之重鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTSDFMHWIKQQPNGLEWIGWIYPGDGDTEYNQKFNGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYF  
CARGRYVMDAWGGGASVTVSS

序列識別號 75 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之 C D R H 1 之胺基酸序列

GYTFTSDFMH

序列識別號 76 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之 C D R H 2 之胺基酸序列

WIYPGDGDE

序列識別號 77 : r a t \_ C D 1 4 7 \_ # 1 1 0 之 C D R H 3 之胺基酸序列

GRGYVMDA

圖 35-2

序列識別號 78 : rat\_\_CD147\_\_#131 之輕鏈之可變區域之核苷酸序列

GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTCATCAGTTGCAAGGCAAGTAAAAGCATTAAACACATA  
CTTAGCCTGGTATCAGGAGAAACCTGGGAAAACGAATAAGCTTCTTATCTACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGAACCTCCATCGAGATTCAGTG  
GCAGTGGATCTGGTACAGATTTACGCTCACCATCAGAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTACTACTGTCAACAGCATAATGAATACCCC  
TTCACGTTCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAATAAACGG

序列識別號 79 : rat\_\_CD147\_\_#131 之輕鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKASKSINTYLAWYQEKPGKNLLIYSGSTLQSGTPSRFSGSGGTDFTLTIRSLEPDFAVYYCQQHNEYP  
FTFGSGTKLEIKR

序列識別號 82 : rat\_\_CD147\_\_#131 之 CDRL1 之胺基酸序列

KASKSINTYLA

序列識別號 83 : rat\_\_CD147\_\_#131 之 CDRL2 之胺基酸序列

SGSTLQS

序列識別號 84 : rat\_\_CD147\_\_#131 之 CDRL3 之胺基酸序列

QQHNEYPT

圖 36-1

序列識別號 80 : rat\_\_CD147\_\_#131 之重鏈之可變區域之核苷酸序列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCCCTAGTGCAGCCTGGAAGTCTCTGAACTATCCTGTGGAGCCTCTGGATTACATTCAATAACTA  
CTGGATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTTGCATCCATTACTAAAGCTGGTGGTAGCACTTACTATCGAGACTCTG  
TGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGATAATGCAAAAAGCACCTATATCTGCAAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGACACGGCCACTTATTAC  
TGTACAAGAGAACTGGGAGAGTTCTATGTTATGGATGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACTGTCTCCTCA

序列識別號 81 : rat\_\_CD147\_\_#131 之重鏈之可變區域之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSGASGFTFNNYWMTWVRQAPGKLEWVASITKAGGSTYYRDSVKGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYY  
CTRELGEFYVMDAWGGASVTSS

序列識別號 85 : rat\_\_CD147\_\_#131 之 CDRH1 之胺基酸序列

GFTFNNYMT

序列識別號 86 : rat\_\_CD147\_\_#131 之 CDRH2 之胺基酸序列

SITKAGGSTY

序列識別號 87 : rat\_\_CD147\_\_#131 之 CDRH3 之胺基酸序列

ELGEFYVMDA

圖 36-2

序列識別號 1 2 3 : # 8 4 H 1 h I g G 2 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLLVAAPRWLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYMAWVRQAPGKGLEWVSTITTSGSRPYYADSVKGRFTISRDNK  
 NTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARHIYYDGYPFAYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDV  
 SHEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYCKKVS NKGLPAPIEKTSKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN  
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

訊息序列 1~19、可變區域 20~140、恆定區域 141~466

序列識別號 1 2 4 : # 8 4 H 1 h I g G 2 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTTCCTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA  
 ACCTGGCGGAAGCCTGAGACTGTCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCACTACTATATGGCCTGGGTCGACAGGCCCTGGCAAAGGAC  
 TTGAATGGGTGTCCACCATCACCACCAGCGGCAGCAGACCTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG  
 AACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTACTATTGCCCGACACATCTACTACTACGACGGCTACCCCTT  
 CGCCTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTGCAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTTCGGTGTTCCTCTGGCCCCTGTAGCCGTTCCACCA  
 GCGAGTCCACCGCCGCCCTTGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGAGCCCTACCAGCGCGTG  
 CACACCTTCCTGCCGTGCTGCAGTCCAGCGCCTTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCAACCTCGGCACCCAAACCTACAC  
 CTGTAACGTGGACCACAAGCCTAGCAACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGTAAGTGTGTGGAGTGTCTCCTGTCTGCTGCCCTCCTG  
 TGGCCGGACCTTCGGTGTCTTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGTACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTG  
 TCCACGAGGACCCTGAGGTGCAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGTGAGGAGCAATTCAACAG  
 CACCTTCGGTGTGGTGTCCGTGCTTACCGTGGTGCACCAAGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAGCAACAAGGGACTTCCTG  
 CCCCTATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAACCTCGTGAGCCTCAAGTGTACACCCTTCTCCTAGCCGTGAGGAGATGACCAAGAAC  
 CAAGTGTCCCTTACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGACAACCTGAGAACAACCTACAAGAC  
 CACCCCTCCTATGCTTGACAGCGACGGCTCCTTCTTCTGTACAGCAAGCTgACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTGAGCT  
 GTTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGAGCCTTTCCTGAGCCCTGGAAAG

訊息序列 1-57、可變區域 58-420、恆定區域 421-1398

圖 37-1

序列識別號 125 : # 8 4 H 1 h I g G 4 P 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYMAWVRQAPGKLEWVSTIITSGSRPYADSVKGRFTISRDNK  
 NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHIYYDGYPFAYWGGGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV  
 HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD  
 VQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK  
 NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLGK  
 訊息序列 1~19、可變區域 20~140、恆定區域 141~467

序列識別號 126 : # 8 4 H 1 h I g G 4 P 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA  
 ACCTGGCGGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGCTCACCTCAGCAACTACTATATGGCCTGGTCCGACAGGCCCTGGCAAAGGAC  
 TTGAATGGGTGTCCACCATCACCACAGCGGCAGCAGACCTTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG  
 AACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAGACACATCTACTACTACGACGGCTACCCCT  
 CGCCTATTGGGGCCAGGGAACACTGGTCACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTCCCTCTGGCCCCTGTAGCAGAAGCACC  
 GCGAGTCTACAGCCGCCCTGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTG  
 CACACCTTCCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGACTCTCTGTCCAGCGTCTGTACTGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACAC  
 CTGTAACGTGGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTGGCCAGCCCTGAAT  
 TTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT  
 GTGTCCAGGAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAA  
 CAGCACCTACCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC  
 CCAGCTCCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCTCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAG  
 AATCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTAAA  
 GACCACCCCCCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCA  
 GCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGTCTGTGACCTGGGCAAA  
 訊息序列 1~57、可變區域 58~420、恆定區域 421~1401

圖 37-2

序列識別號 1 2 7 : # 8 4 L 2 h 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MVLQTVFISLLWISGAYGDVQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASKSISNNLAWYQQKPGKANKLLIHSGSTLQSGT<sup>PSRFSGSGSGTDFTLTI</sup>  
 SSLQPEDFATYYCQQYNEYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV<sup>VCLLNNFY</sup>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

訊息序列 1~20、可變區域 21~128、恆定區域 129~234

序列識別號 1 2 8 : # 8 4 L 2 h 之核苷酸序列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGACGTTTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC  
 TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCAAGAGCATCAGCAACAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGAAAGGCCA  
 ACAAGCTGCTGATCCACAGCGGCAGCACACTGCAGTCTGGCACCCCTAGCAGATTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACCCTGACCATA  
 TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACGAGTACCCTCTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAA  
 GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT  
 TCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC  
 AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG  
 CTCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

訊息序列 1~60、可變區域 61~384、恆定區域 385~702

圖 37-3

序列識別號 129 : # 1 O 1 H 1 h I g G 2 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPGKGLEWVATISYDGSNTYYRDSVKGRFTISRDNK  
STLYLQMNSLRAGDTAVYYCARFYNNYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
PAVLQSSGLYSLSVVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKCCVECPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH  
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYCKVKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

訊息序列 1~19、可變區域 20~137、恆定區域 138~463

序列識別號 130 : # 1 O 1 H 1 h I g G 2 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA  
GCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCGACTACTATATGGCCTGGGTCGACAGGCCCTGGCAAAGGAC  
TTGAATGGGTGCCACCATCAGCTACGACGGCAGCAACACCTACTACCGGGACAGCGTGAAGGGCAGATTACCATCTCCAGAGACAACAGCAAG  
AGCACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGGCGATACCGCGTGTACTACTGCCCAGATTCTACAACAATACTACTTTCGACTACTG  
GGGCCAGGGCACCTGGTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTTGTAGCCGTTCCACCAGCGAGTCCA  
CCGCCGCCCTTGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTCCCTGAGCCTGTACCGTGTGAGCTGGAACCTCCGGAGCCCTTACCAGCGGCGTGCACACCTTC  
CCTGCCGTGCTGCAGTCCAGCGCCTTTACTCCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCCAACCTCCGGCACCAAACTACACCTGTAACGT  
GGACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGTAAGTGTGTGTGGAGTGTCTCCTTGTCTGCCCTCCTGTGGCCGGAC  
CTTCCGTGTTCTTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGTACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCACGAG  
GACCCTGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGTGGAGGCAATTCAACAGCACCTCCG  
TGTGGTGTCCGTGCTTACCGTGGTGCACCAAGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGAGCAACAAGGGACTTCTGCCCTATCG  
AGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAACTCGTGAGCCTCAAGTGTACCCCTTCTCCTAGCCGTGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTGTCC  
CTTACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGACAACCTGAGAACAATAACAAGACCACCCCTCC  
TATGCTTGACAGCGACGGCTCCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTCCAGCTGTTCCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGAGCCTTTCCTGAGCCCTGGAAAG

訊息序列 1~57、可變區域 58~411、恆定區域 412~1389

圖 38-1

序列識別號 131 : # 101H1hIgG4P 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLLVAAAPRWLVSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYYMAWVRQAPGKGLEWVATISYDGSNTYYRDSVKGRFTISRDNK  
STLYLQMNSLRAGDTAVYYCARFYNNYYFDYWGGGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF  
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSQ  
EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV  
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKLSLSLGLK

訊息序列 1~19、可變區域 20~137、恆定區域 138~464

序列識別號 132 : # 101H1hIgG4P 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGCGAAGTGCAGCTGGTTGAGTCTGGCGGAGGACTGGTTCA  
GCCTGGCAGAAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCGACTACTATATGGCCTGGGTCGACAGGCCCTGGCAAAGGAC  
TTGAATGGGTGCCACCATCAGCTACGACGGCAGCAACACCTACTACGGGACAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCTCCAGAGACAACAGCAAG  
AGCACCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGGCGATACCGCGTGTACTACTGCGCCAGATTCTACAACAATACTACTTCGACTACTG  
GGCCAGGGCACCCCTGGTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTCCCTCTGGCCCTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTA  
CAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGCGTGCACACCTTT  
CCAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACTCTGTCCAGCGTGTGACTGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT  
GGACCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGGCCAGCCCTGAATTTCTGGCG  
GACCCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCAG  
GAAGATCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTA  
CCGGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCA  
TCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTG  
TCCCTGACCTGTCTCGTAAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATAACAAGACCACCC  
CCCTGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCG  
TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACCCAGAAGTCCCTGTCTGAGCCTGGGCAA

訊息序列 1-57、可變區域 58-411、恆定區域 412-1392

圖 38-2

序列識別號 133 : # 1 O 1 L 2 h 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MVLQQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTINCKASQNL<sup>Y</sup>KNLAWYQQKPGKAPKLLIDNANS<sup>L</sup>QTGIPSRFSGSGSGTDFTLTI  
SSLQPEDFATYFCQQYYSGSYTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPPVTKSFNRGEC

訊息序列 1~20、可變區域 21~128、恆定區域 129~234

序列識別號 134 : # 1 O 1 L 2 h 之核苷酸序列

ATGGTGTGCAGACCCAGGTGTTATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC  
TGCCAGCGTGGGAGATAGAGTGACCATCAACTGCAAGGCCAGCCAGAACCTGTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCGGCAAGGCTC  
CTAAGCTGCTGATCGACAACGCCAACAGCCTGCAGACCGGCATTCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGATTTACCCTGACCATA  
TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTTTGCCAGCAGTACTACAGCGGCAGCTACACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGAAATCAA  
GCGTACGGTGGCCGCCCTCCGTGTTATCTTCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT  
TCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC  
AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG  
CTCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

訊息序列 1~60、可變區域 61~384、恆定區域 385~702

圖 38-3

序列識別號 135 : # 110H1hIgG4P 之氨基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLVAAPRWLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSDFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGDEYNQKFGGRVTLTRDTSI  
STAYMELSRRLSDDTAVYYCARGRGGYVMDAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP  
AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVDSQE  
DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS  
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNMFSCSVMEALHNHYTQKLSLSLGK

訊息序列 1~19、可變區域 20~136、恆定區域 137~463

序列識別號 136 : # 110H1hIgG4P 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTCTCTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTCACTGCTGGCGCCGAAGTGAAGAA  
ACCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCAGCGACTTCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAGGGAC  
TTGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGACACCGAGTACAACAGAAAATCCAGGGCAGAGTGACCCTGACCAGAGACACCAGCATC  
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCCGGCTGAGATCCGATGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAGGCTATGTGATGGATGCTTGGGG  
CCAGGGCACCACCGTTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTAGCGTGTCCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAG  
CCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGACACCTTTCCA  
GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTGTCCAGCGTGTGACTGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA  
CCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGCCAGCCCTGAATTTCTGGGCGGAC  
CCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCAAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGCCAGGAA  
GATCCCGAGGTGCAGTTCATTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCACAGCACCTACCG  
GGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCG  
AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCGAAGCCAGGTGTACACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCC  
CTGACCTGTCTCGTGAAGGCTTCTACCCCTCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAAACAATAACAAGACCACCCCCC  
TGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTTCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTCACTGCTCCGTGA  
TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTGAGCCTGGGCAAA

訊息序列 1~57、可變區域 58~408、恆定區域 409~1389

圖 39-1

序列識別號 147 : # 110H13h IgG4P 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSDFMHWVRQAPGGLEWMGWLYPGDGDTEYAQKFQGRVTMTRDTSI  
 STAYMELSRLSDDTAVYYCARGRGRGYVMDAWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP  
 AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVQSQE  
 DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS  
 LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK  
 訊息序列 1~19、可變區域 20~136、恆定區域 137~463

序列識別號 148 : # 110H13h IgG4P 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTGAGCTGGTTGAGTCTGGCCCGGAAGTGAAGAA  
 ACCTGGCCCTCTGTGAAGGTGCTGCAAGGCCAGCGGTACACCTTTACAGCGACTTCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAGGGAC  
 TTGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCAGCGGATACAGAGTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCATGACCAGAGACACCAGCATC  
 AGCACCCTACATGGAAGTACGCGGCTGAGATCCGATGACACCGCGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAGGCTATGTGATGGATGCTTGGGG  
 CCAGGGCACCACCGTTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGCCCTAGCGTGTCCCTCTGGCCCTTGTAGCAGAAGCACCAGCGAGTCTACAG  
 CCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTACCGTGTCTGGAAGTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCA  
 GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACTCTGTCCAGCGTGTGACTGTGCCAGCAGCTCTCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGA  
 CCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGCGGGTGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTCCTTGGCCAGCCCTGAATTTCTGGGCGGAC  
 CCTCCGTGTTCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAGGAA  
 GATCCCGAGGTGCAGTTCATTTGGTACGTGGACGGCGTGAAGTGACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACCG  
 GGTGGTGTCCGTGCTGACAGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCATCG  
 AGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCGCAACCCAGGTGTACACTGCCTCCAAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCC  
 CTGACCTGTCTCGTAAAGGCTTACCCCTCCGATATCGCCGTGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCC  
 TGTGCTGGACTCCGATGGCTCATTCTCCTGTACAGCAGACTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTGTTGAGCTGCTCCGTGA  
 TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAGTCCCTGTCTGAGCCTGGGCAA  
 訊息序列 1~57、可變區域 58~408、恆定區域 409~1389

圖 39-2

序列識別號 137 : # 110L4h 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGI SNYLNWYQQKPGKA I KPL I YYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDYTLTI  
 SSLQPEDFATYFCQQYDSSPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

訊息序列 1~20、可變區域 21~128、恆定區域 129~234

序列識別號 138 : # 110L4h 之核苷酸序列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGGCGGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC  
 TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCA  
 TCAAGCCCCTGATCTACTACACCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTACACCCTGACCATA  
 TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTTTTCCAGCAGTACGACAGCAGCCCCAGAACCTTTGGCGGGGAACAAAGGTGAAATCAA  
 GCGTACGGTGGCCGCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT  
 TCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAAGTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC  
 AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG  
 CTCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGAGTGT

訊息序列 1~60、可變區域 61~384、恆定區域 385~702

圖 39-3

序列識別號 149 : # 1 1 0 L 2 h 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLNWYQQKPGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSDYTLTI  
 SSLQPEDFATYYCQYDSSPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

訊息序列 1~20、可變區域 21~128、恆定區域 129~234

序列識別號 150 : # 1 1 0 L 2 h 之核苷酸序列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC  
 TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCGGCAAGGCC  
 CTAAGCCTCTGATCTACTACACCAGCAACCTGCAGAGCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTACACCCTGACCATA  
 TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACAGCAGCCCCAGAACATTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAA  
 GCGTAGGGTGGCCGCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACT  
 TCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC  
 AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG  
 CTCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGAGTGT

訊息序列 1~60、可變區域 61~384、恆定區域 385~702

圖 39-4

序列識別號 151 : # 110L12h 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MVLQTQVFI SLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNYLNWYQQKPKGKAPKPLIYYTSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTIS  
 SSLQPEDFATYYCQQYDSSPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
 STYSL S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

訊息序列 1~20、可變區域 21~128、恆定區域 129~234

序列識別號 152 : # 110L12h 之核苷酸序列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGGTACGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC  
 TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCC  
 CTAAGCCTCTGATCTACTACACCAGCAACCTGCAGAGCGGGTGCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATA  
 TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACGACAGCAGCCCCAGAACATTTGGCGGAGGCACCAAGGTGGAAATCAA  
 GCGTACGGTGGCCGCCCTCCGTGTTTCATCTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACC GCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATACT  
 TCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC  
 AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG  
 CTCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGAGTGT

訊息序列 1~60、可變區域 61~384、恆定區域 385~702

圖 39-5

序列識別號 139 : # 131H2hIgG2 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFN<sup>NYWMTWVRQAPGKGLEWVASITKAGGSTYYADSVKGRFTISRDN</sup>  
 SKSTLYLQMNSLRAEGTAVYYCTRELGEFYVMDAWGGGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT  
 FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNV<sup>DHKPSNTKVDKTV</sup>ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH  
 EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQD<sup>WLN</sup>NGKEYCKVSNKGLPAPIEKTI<sup>SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV</sup>  
 SLTCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYK<sup>TPPMLDSDG</sup>SFFLYSKLTVDKSRWQQGNV<sup>FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</sup>

訊息序列 1~19、可變區域 20~138、恆定區域 139~464

序列識別號 140 : # 131H2hIgG2 之核苷酸序列

ATGAAACACCTGTGGTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTGAGCTGGTTGAATCTGGTGGCGGAGTGGTGCA  
 GCCTGGCAGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAACAACACTGGATGACCTGGGTCGACAGGCCCTGGCAAAGGAC  
 TTGAATGGGTCGCCAGCATACCAAGGCTGGCGGCTCTACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG  
 AGCACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGGCACAGCCGTGTACTACTGTACAAGAGAGCTGGGCGAGTTCTACGTGATGGATGC  
 CTGGGGCCAGGGCACCACAGTTACAGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCTTGTAGCCGTTCCACCAGCGAGT  
 CCACCGCCGCCCTTGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTCCCTGAGCCTGTGACCGTGAGCTGGAACCTCCGGAGCCCTTACCAGCGGCGTGACACC  
 TTCCTGCGGTGCTGCAGTCCAGCGGCCCTTACTCCCTGAGCTCCGTGGTACCGTGCCCTAGCTCCAACCTCGGCACCCAAACCTACACCTGTAA  
 CGTGGACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGTAAGTGTGTGGAGTGTCCCTCCTTGTCTGCCCTCCTGTGGCCG  
 GACCTCCGTGTTCCCTTTCCCTCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGTACCCCTGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGCCAC  
 GAGGACCCTGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAAGCCAAGACCAAGCCTCGTGAGGAGCAATTCAACAGCACCTT  
 CCGTGTGGTGTCCGTGCTTACCGTGGTGCACCAAGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGAGCAACAAGGGACTTCTGCCCTA  
 TCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAACCTCGTGAAGCCTCAAGTGTACACCCTTCTCCTAGCCGTGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTG  
 TCCCTTACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGACAACCTGAGAACAACCTACAAGACCACCC  
 TCCTATGCTTACAGCGACGGCTCCTTCTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCAACAAGGCAACGTGTTACAGCTGTTCCG  
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAAAAGAGCCTTCCCTGAGCCCTGGAAAG

訊息序列 1~57、可變區域 58~414、恆定區域 415~1392

圖 40-1

序列識別號 1 4 1 : # 1 3 1 L 2 h 之胺基酸序列 (於各 CDR 下底線)

MVLQQTQVFI SLLLLWISGAYGDVQMTQSPSSLSASVGRVITITCKASKSINTYLAWYQEKP~~GT~~KNKLLIYSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFLTI  
 SSLQPEDFATYYCQQHNEY~~PF~~TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
 STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

訊息序列 1~20、可變區域 21~128、恆定區域 129~234

序列識別號 1 4 2 : # 1 3 1 L 2 h 之核苷酸序列

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGACGTTTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTC  
 TGCCAGCGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCAAGAGCATCAACACCTACCTGGCCTGGTATCAAGAGAAGCCCGGCAAGACCA  
 ACAAGCTGCTGATCTACAGCGGCAGCACACTGCAGAGCGGCACCCCTTCTAGATTTTCCGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCCTGACCATA  
 TCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGCACAACGAGTACCCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAATCAA  
 GCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTGCCTGCTGAATACT  
 TCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAAGTCCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGAC  
 AGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCCAGGTGACCCACCAGGGCCTGAG  
 CTCCCCGTCACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

訊息序列 1~60、可變區域 61~384、恆定區域 385~702

圖 40-2

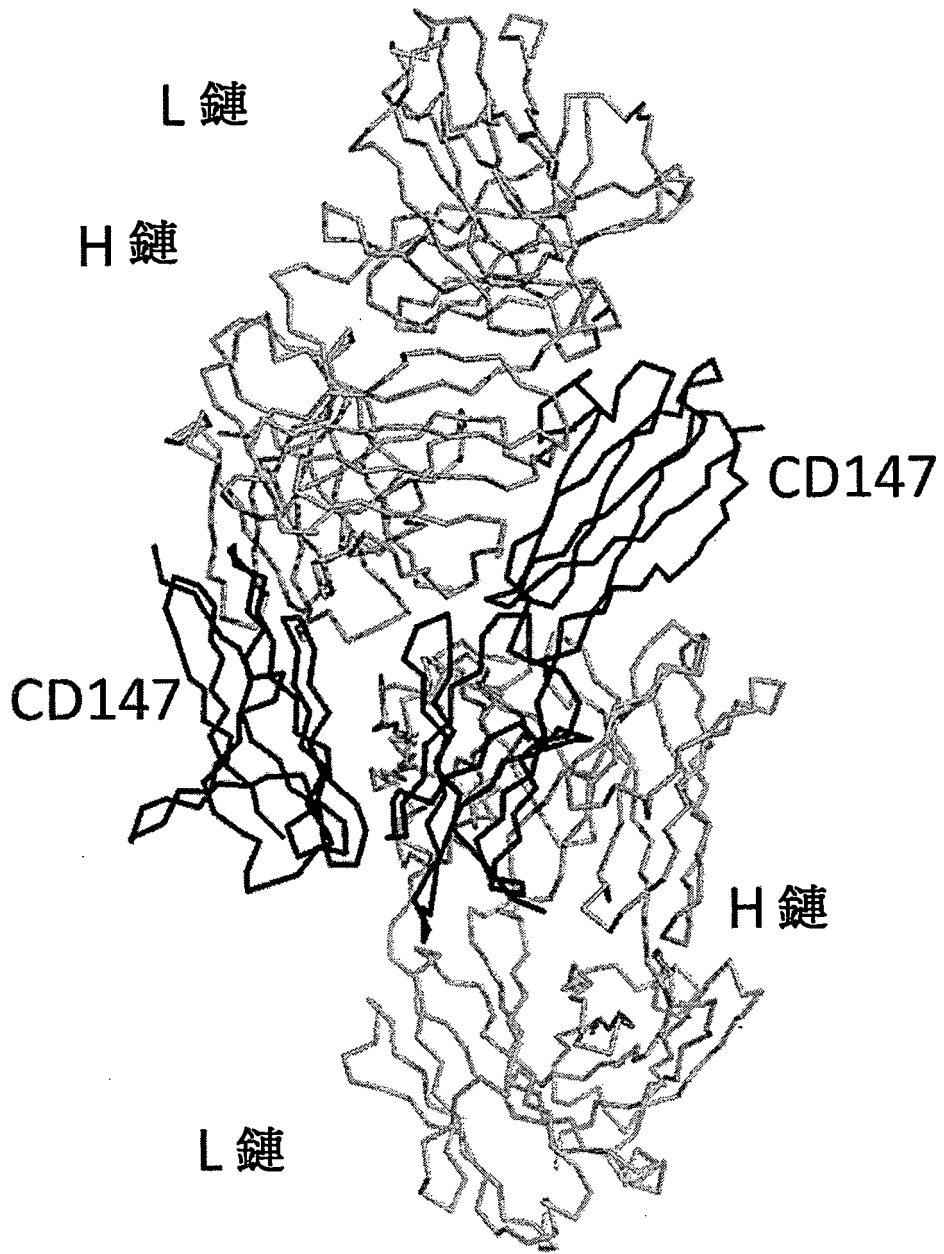


圖 41



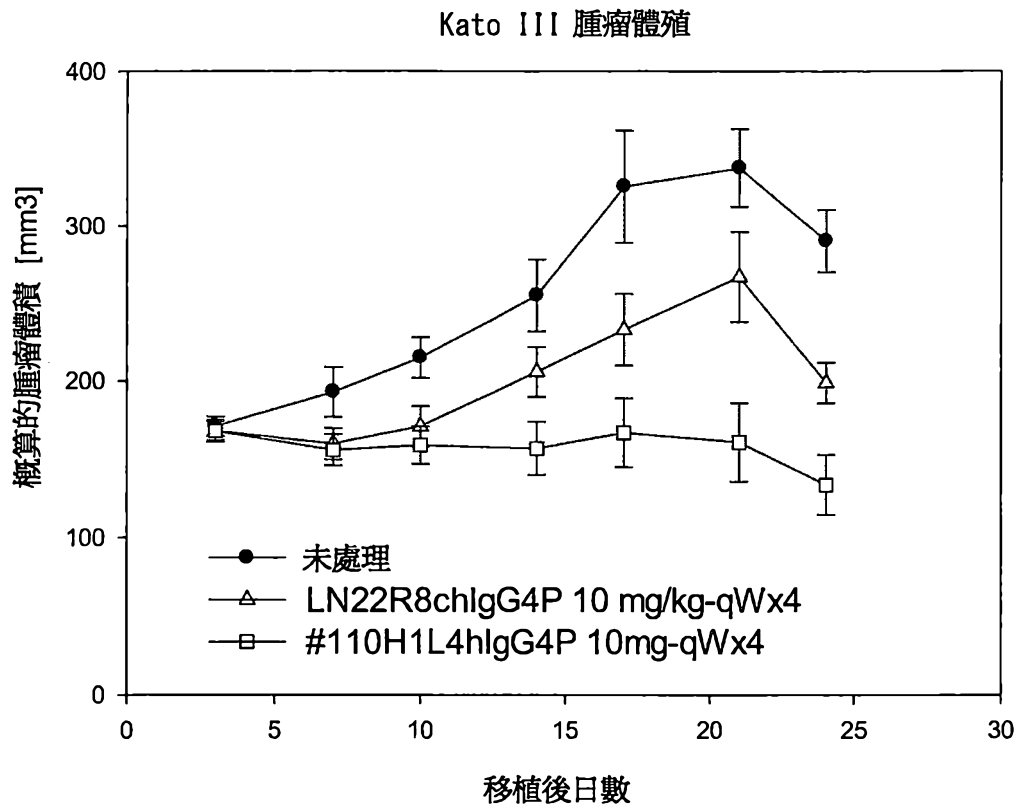


圖 43

KU812 腫瘤增殖

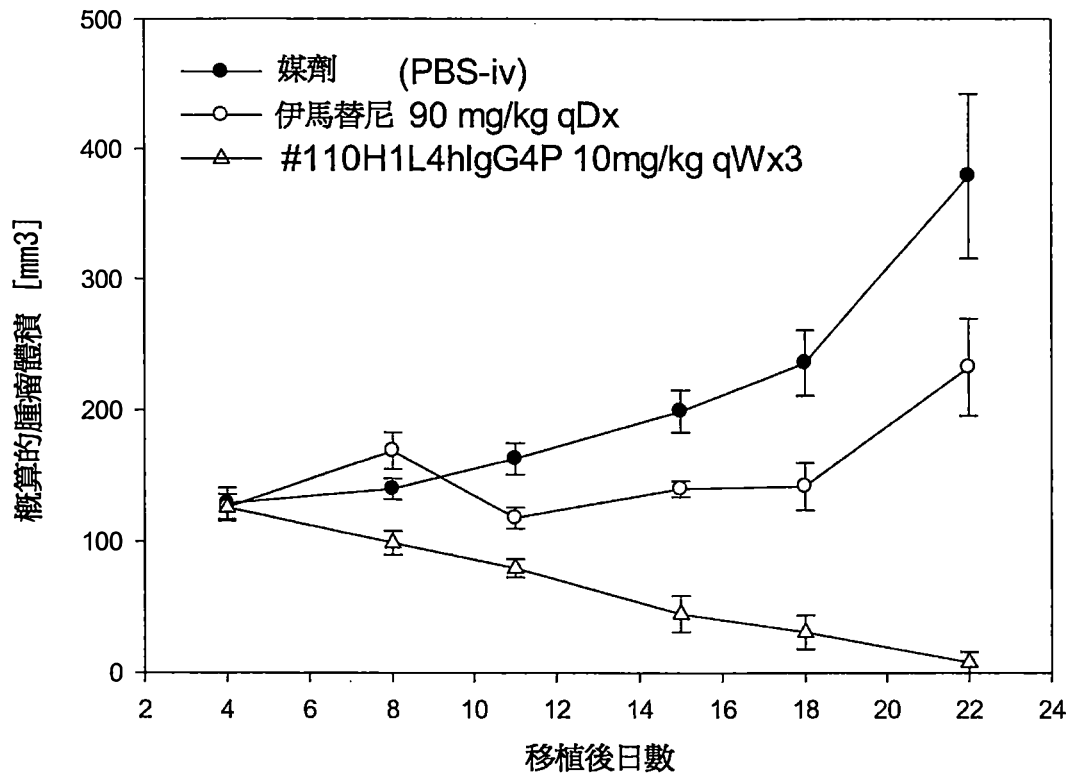


圖 44

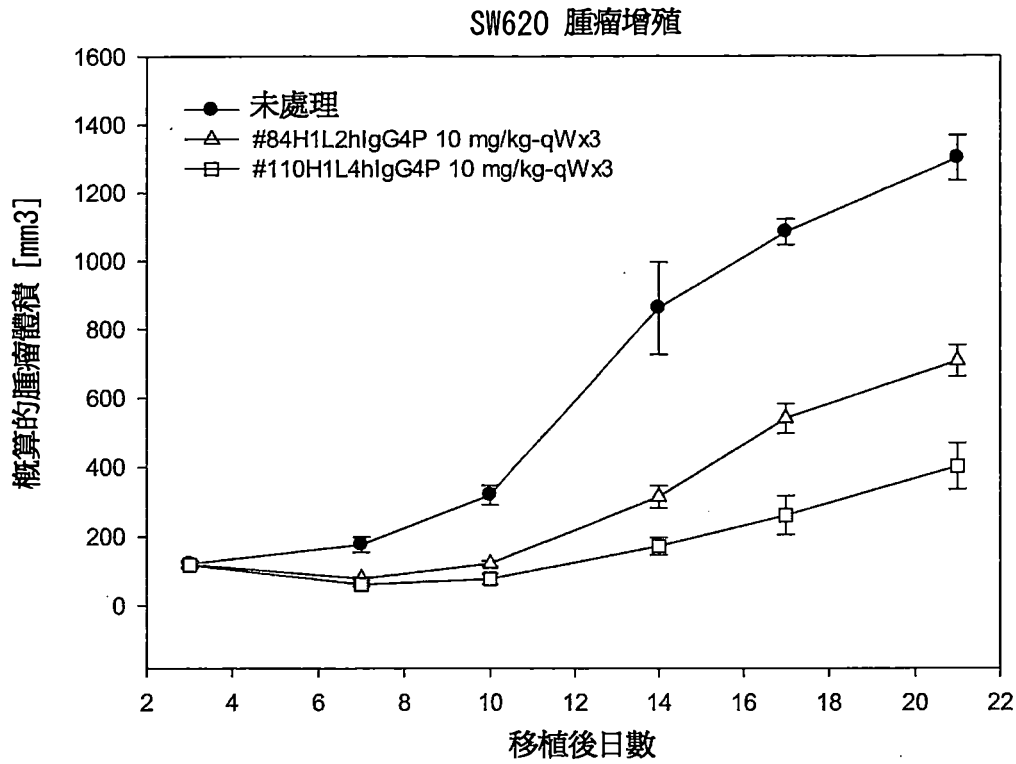


圖 45

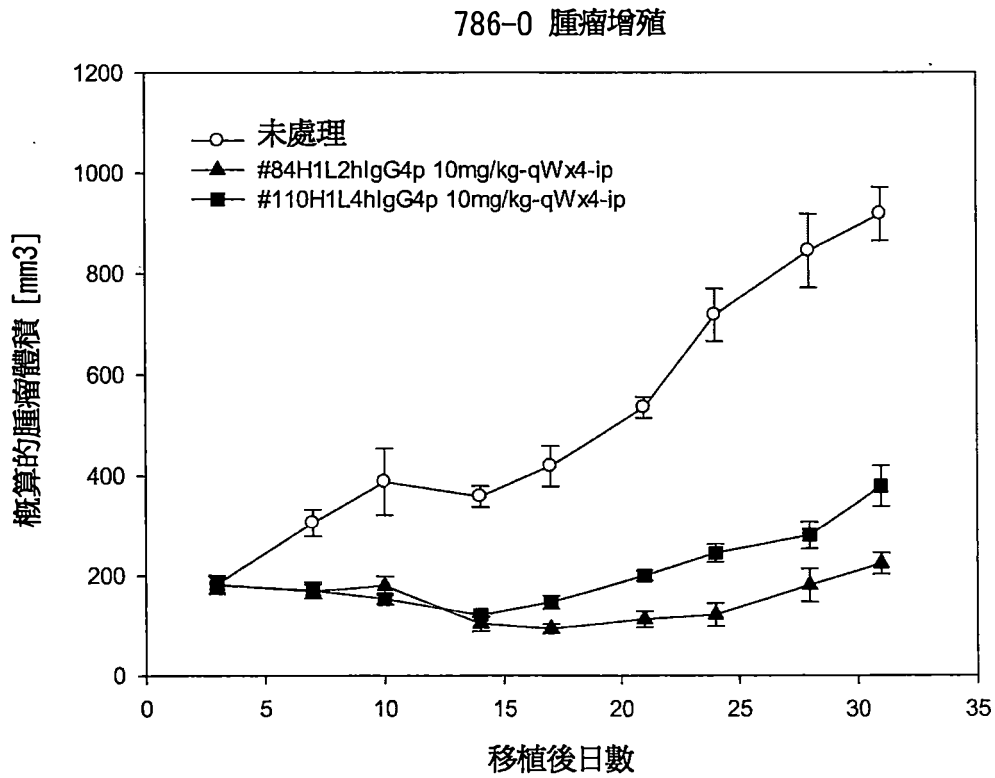


圖 46

OCI-AML3 腫瘤增殖

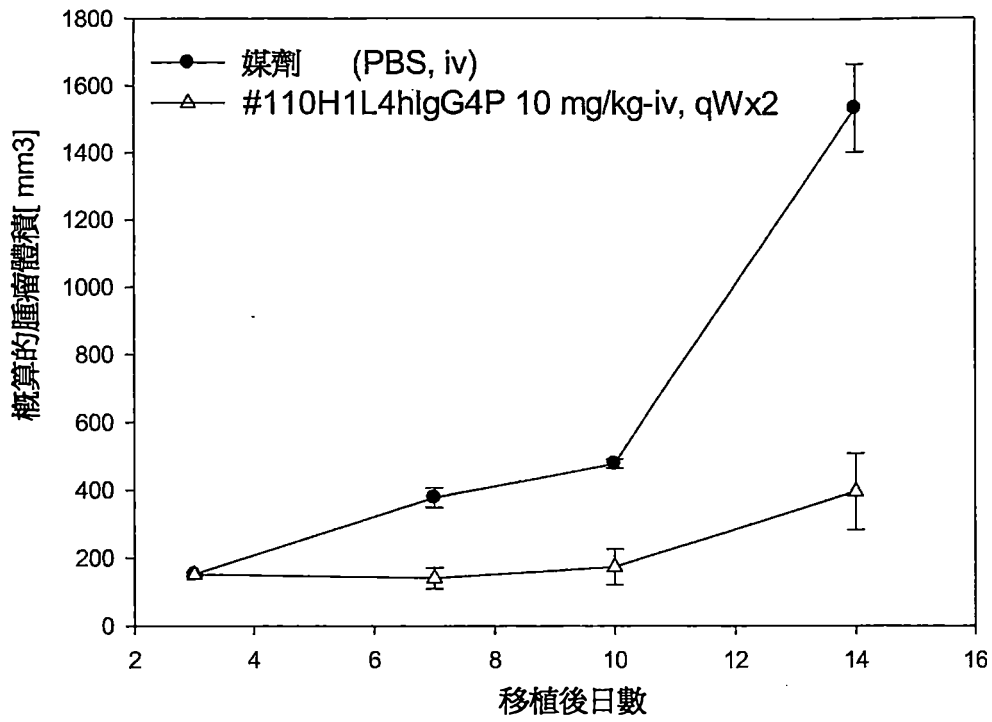


圖 47

裸鼠中的 MIAPaCa-2 腫瘤增殖

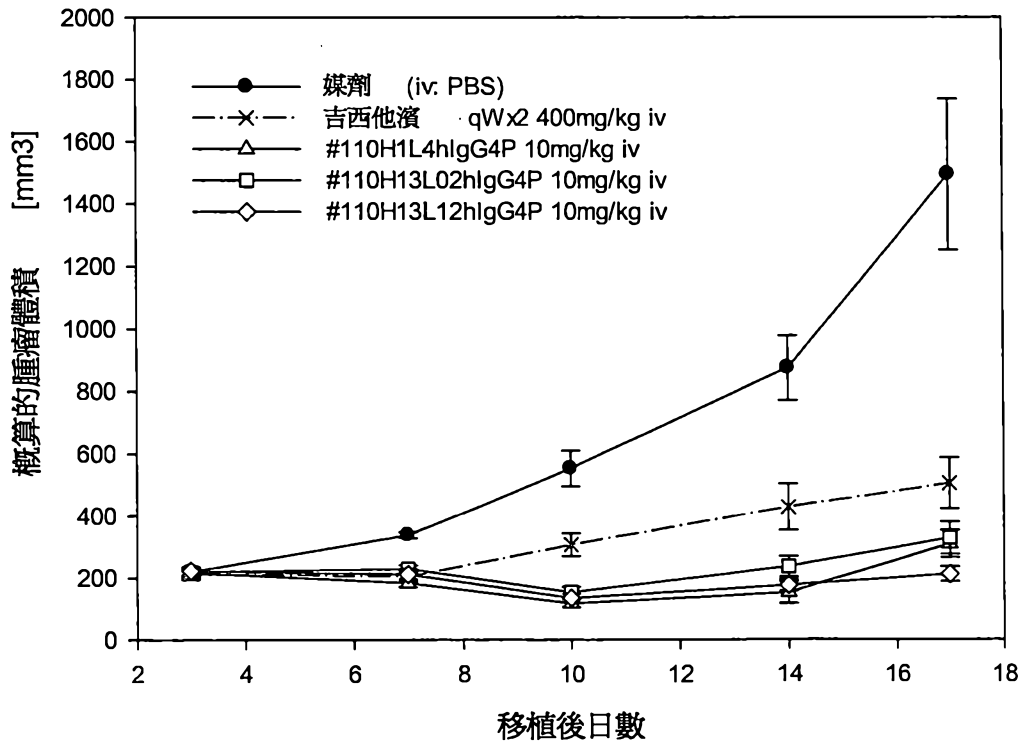
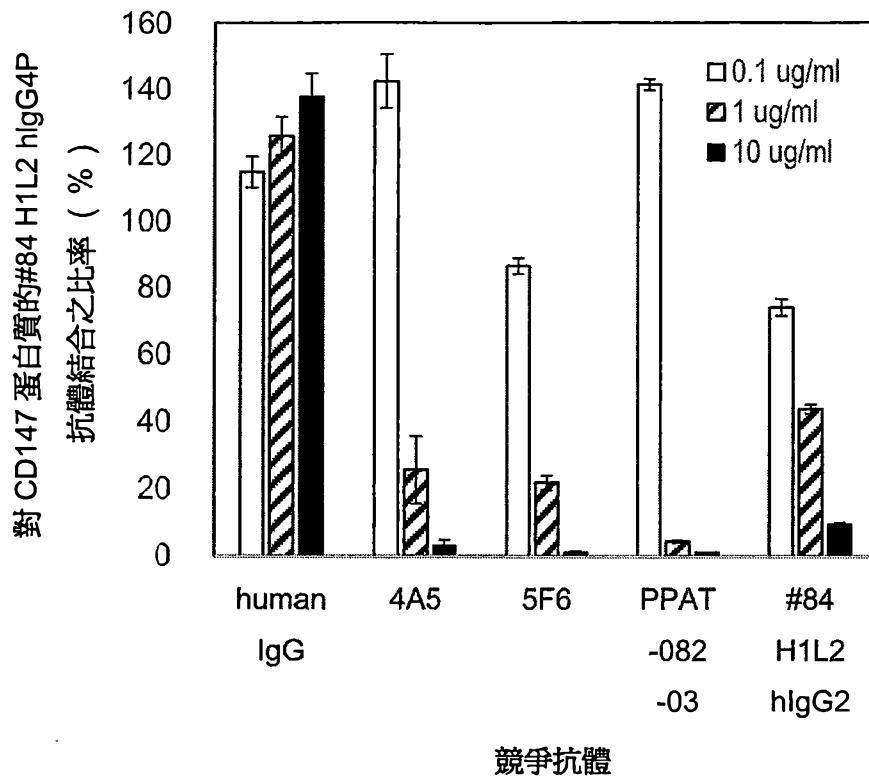


圖 48

(a)



(b)

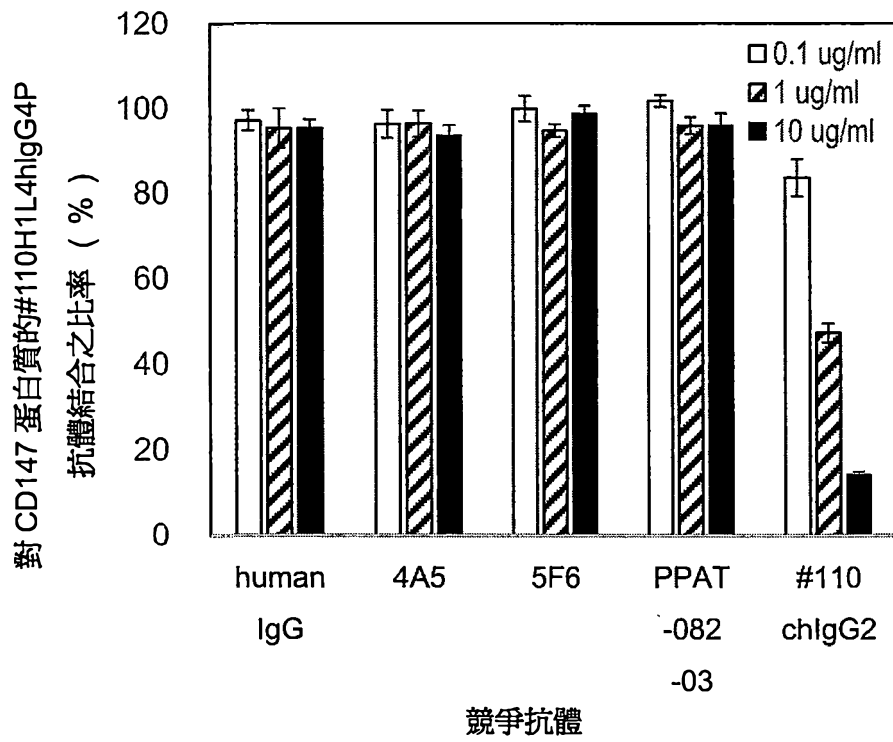
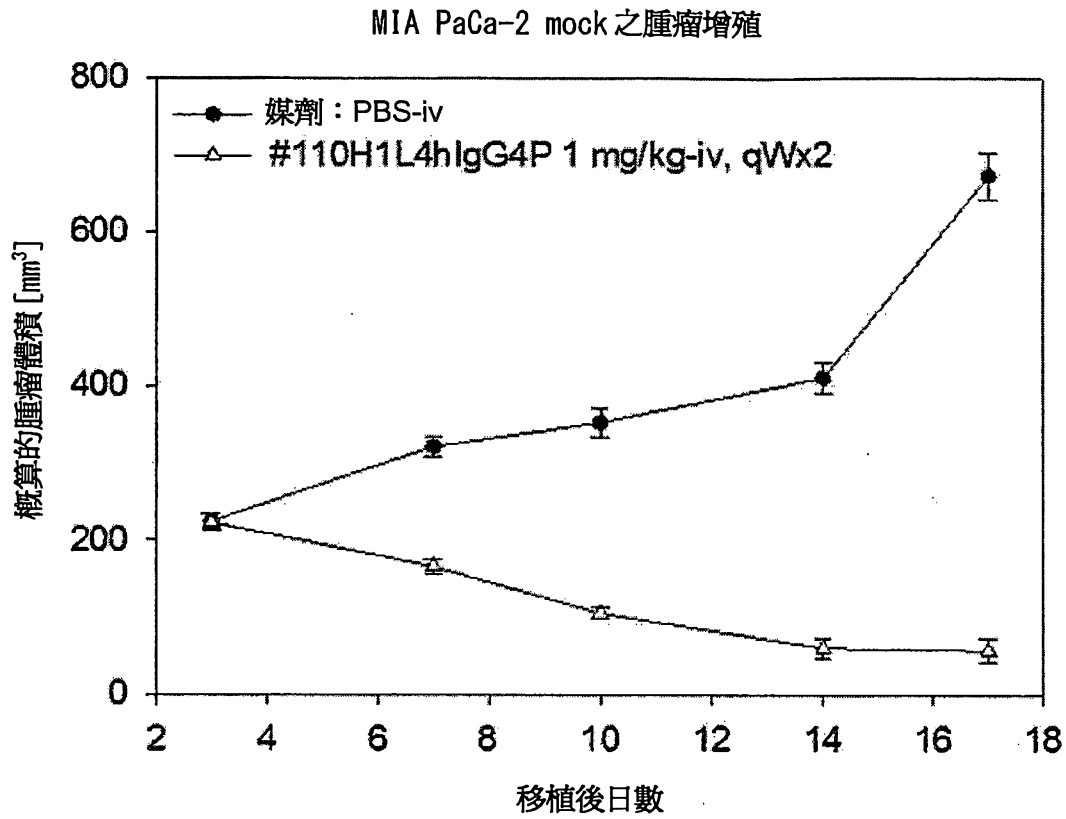


圖 49

(a)



(b)

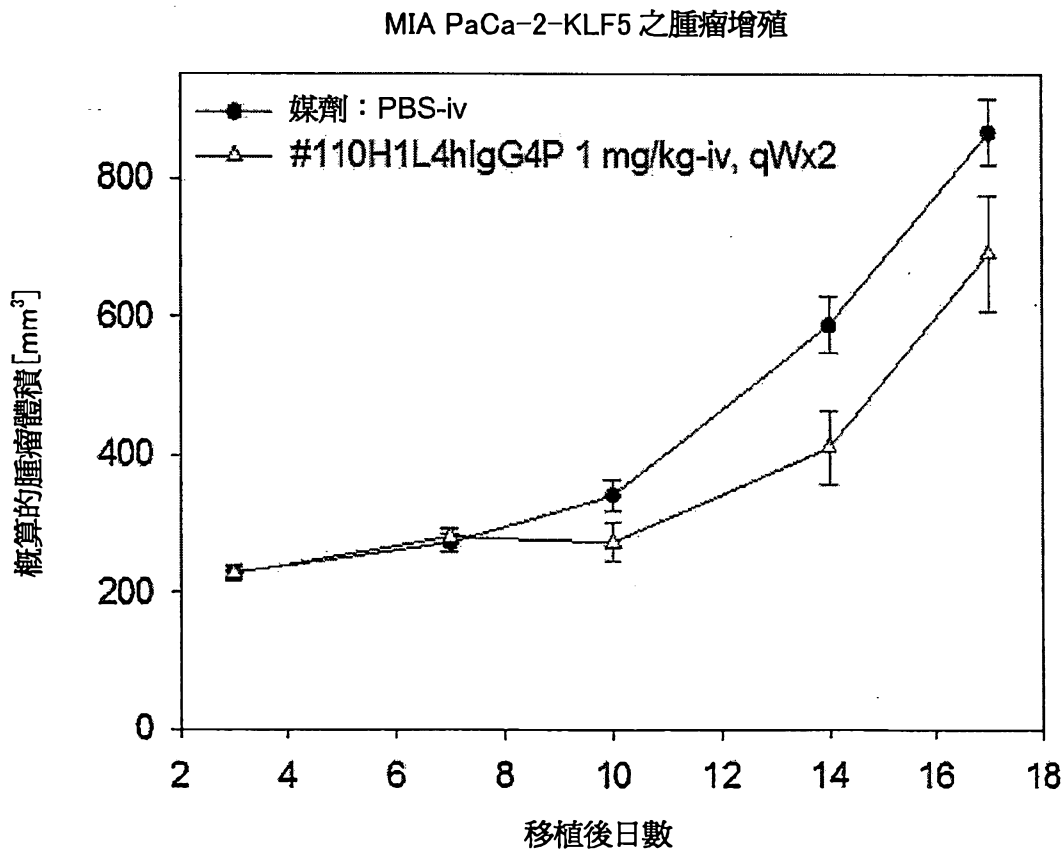


圖 50