

【發明說明書】

【中文發明名稱】

BCMA結合蛋白、其免疫偶聯物及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

BCMA BINDING PROTEIN, IMMUNOCONJUGATE THEREOF
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【技術領域】

本發明係關於特異性結合B細胞成熟抗原(BCMA)且特定而言人類BCMA(hBCMA)之抗原結合蛋白及其片段。

本發明亦係關於用該等抗原結合片段治療疾病或病症之方法、包含該等抗原結合片段之醫藥組合物及製造方法。自下文說明將明瞭本發明之其他實施例。

【先前技術】

BCMA(CD269 或 TNFRSF17)係TNF受體超家族成員。其係配體BAFF及APRIL之非糖基化整合膜受體。BCMA之配體亦可結合其他受體：TACI(跨膜活化劑及鈣調節劑及親環素配體相互作用劑)，其結合APRIL及BAFF；以及BAFF-R(BAFF受體或BR3)，其顯示對BAFF之限制性高親和力。該等受體及其對應配體一起調控體液免疫、B細胞發育及穩態之不同態樣。

BCMA之表現通常限定於B細胞譜系且報導其增加末端B細胞分化。BCMA係由來自扁桃體、脾及骨髓之人類漿母細胞、漿細胞且亦由扁桃體記憶B細胞且由具有TACI-BAFFR低表型之生髮中心B細胞表現(Darce等人，2007)。天然及記憶B細胞上實際上不存在BCMA(Novak等人，2004a

及b)。BCMA抗原係在細胞表面上表現，因此易為抗體獲得，且亦在高基氏體(golgi)中表現。如藉由其表現譜所表明，通常與B細胞存活及增殖關聯之BCMA信號傳導在B細胞分化晚期以及長壽骨髓漿細胞(O'Connor等人，2004)及漿母細胞(Avery等人，2003)之存活中至關重要。此外，由於BCMA以高親和力結合APRIL，因此表明BCMA-APRIL信號傳導軸在B細胞分化後期起主導作用，此可能係生理上最相關之相互作用。

多發性骨髓瘤(MM)係純系B細胞惡性腫瘤，其在骨髓內多個位點發生，之後擴散至循環系統；其係新生腫瘤或自意義未明之單株丙種球蛋白病變(MGUS)進展而成。其特徵通常在於副蛋白及破骨細胞活性增加以及血鈣過高、血球減少、腎功能不全、黏滯性過高及周邊神經病變。正常抗體含量與嗜中性球數目二者亦常降低，從而導致威脅生命之對感染之易感性。BCMA與活體外骨髓瘤細胞系之生長及存活有關(Novak等人，2004a及b；Moreaux等人，2004)。

據報導，BCMA表現(轉錄物與蛋白二者)與MM之疾病進展相關。使用Affymetrix微陣列顯示，*TACI*及*BCMA*基因在多發性骨髓瘤細胞(MMC)中與其正常對等物中相比過表現(Moreaux等人，2004)。已使用基因表現分析來比較人類骨髓瘤細胞與來自患有MGUS之患者及來自正常骨髓之經純化漿細胞以及與來自B細胞譜系白血病之原生腫瘤細胞(Bellucci等人，2005)。BCMA基因在所有骨髓瘤試樣中高度表現。儘管來自患有MGUS之患者之經純化漿細胞具有較低BCMA表現，但與正常漿細胞或骨髓瘤細胞中發現之表現相比無顯著差異。相比之下，BCMA在B細胞慢性淋巴球白血病(CLL)、前B急性淋巴球白血病(ALL)及T細胞ALL(T-ALL)中之表現顯著較低。

以轉基因方式過表現BAFF或APRIL之小鼠模型之B細胞淋巴瘤顯著增加(Batten等人，2004-BAFF；Planelles等人，2004-APRIL)。在人類中，已在患有諸諸多B細胞惡性腫瘤以及其他B細胞病症之患者之血清及微環境中檢測到過量BAFF及APRIL。

揭示於本說明書中之所有專利及參考文獻皆以引用方式明確地且完全地併入本文中。

【發明內容】

本發明提供結合至膜結合靶之抗原結合蛋白且其中該抗原結合蛋白能夠內在化。在又一實施例中提供包含本發明抗原結合蛋白及細胞毒性劑之免疫偶聯物。在又一實施例中，抗原結合蛋白具有ADCC效應子功能，例如，抗原結合蛋白具有增強之ADCC效應子功能。

本發明提供特異性結合至BCMA之抗原結合蛋白，例如特異性結合至BCMA且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA受體結合之抗體。本發明亦提供特異性結合至BCMA且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA結合之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白能夠結合至FcγRIIIA或能夠發揮FcγRIIIA介導之效應子功能。

本發明抗原結合蛋白特異性結合至BCMA且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA之結合，其中該抗原結合蛋白具有增強之與FcγRIIIA之結合或具有增強之FcγRIIIA介導之效應子功能。在一個實施例中，該抗原結合蛋白能夠內在化。

在本發明之一個態樣中提供如本文所述之本發明抗原結合蛋白，其結合至非膜結合BCMA，例如結合至血清BCMA。

在本發明之一個實施例中提供包含本發明抗原結合蛋白及細胞毒性

劑之免疫偶聯物。

在又一實施例中，抗原結合蛋白係偶聯至諸如奧裡斯他汀 (auristatin) 等毒素。在再一實施例中，藥物偶聯物係 vcMMAE 或 mcMMAF。

本發明抗原結合蛋白係指或源自鼠類單株抗體 CA8。CA8 鼠類重鏈可變區胺基酸序列係以 SEQ ID NO. 7 形式提供且 CA8 鼠類輕鏈可變區胺基酸序列係以 SEQ ID NO. 9 形式提供。

本發明抗原結合蛋白係指或源自鼠類單株抗體 S336105A07。S336105A07 鼠類重鏈可變區胺基酸序列係以 SEQ ID NO. 140 形式提供且 S336105A07 鼠類輕鏈可變區胺基酸序列係以 SEQ ID NO. 144 形式提供。

亦可獲得本發明抗原結合蛋白之其他鼠類單株抗體包括在表 C 中。

本發明之重鏈可變區 (VH) 可包含以下 CDR 或該等 CDR 之變體 (如由 Kabat 所定義 (Kabat 等人；Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987))：

CDRH1 係以 SEQ ID NO. 1 或 SEQ ID NO. 182 形式提供

CDRH2 係以 SEQ ID NO. 2 或 SEQ ID NO. 183 形式提供

CDRH3 係以 SEQ ID NO. 3 或 SEQ ID NO. 184 形式提供。

本發明之輕鏈可變區 (VL) 可包含以下 CDR 或該等 CDR 之變體 (如由 Kabat 所定義 (Kabat 等人；Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987))：

CDRL1 係以 SEQ ID NO. 4 或 SEQ ID NO. 185 形式提供

CDRL2 係以 SEQ ID NO. 5 或 SEQ ID NO. 186 形式提供

CDRL3 係以 SEQ ID NO. 6 或 SEQ ID NO. 187 形式提供。

本發明亦提供編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之重鏈可變區之多核苷酸序列及編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之輕鏈可變區之多核苷酸。

本發明亦提供編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之重鏈之多核苷酸序列及編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之輕鏈之多核苷酸。

此等多核苷酸代表對應於等效多肽序列之編碼序列，然而應理解，可將此等多核苷酸序列連同起始密碼子、適當信號序列及終止密碼子一起選殖至表現載體中。

本發明亦提供經重組轉化或轉染宿主細胞，其包含一或多個編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之重鏈及/或輕鏈之多核苷酸。

本發明進一步提供產生本文所述抗原結合蛋白中任一者之方法，該方法包含在適宜培養基(例如無血清培養基)中培養包含第一及第二載體之宿主細胞之步驟，該第一載體包含編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之重鏈之多核苷酸且該第二載體包含編碼本文所述抗原結合蛋白中任一者之輕鏈之多核苷酸。

本發明進一步提供包含本文所述抗原結合蛋白及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

在又一態樣中，本發明提供治療或預防對抑制或阻斷BCMA(例如調節BCMA與其配體BAFF或APRIL間之相互作用)有反應之疾病或病症之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述其抗原結合蛋白之步驟。

因此，本發明之目標係提供治療B細胞相關病症或疾病(例如抗體介導或漿細胞介導之疾病或漿細胞惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤(MM))之治

療方法。特定而言，本發明之目標係提供抗原結合蛋白、尤其特異性結合BCMA(例如hBCMA)且在對BCMA與其配體(例如BAFF及/或APRIL)間之相互作用之調節有反應之疾病及病症的治療中調節(即抑制或阻斷)該相互作用之抗體。

在本發明之另一態樣中提供治療罹患B細胞相關病症或疾病(例如抗體介導或漿細胞介導之疾病或漿細胞惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤(MM))之人類患者之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述抗原結合蛋白之步驟。

在本發明之另一態樣中提供治療罹患類風濕性關節炎、牛皮癬、1型糖尿病或多發性硬化之人類患者之方法，該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述抗原結合蛋白之步驟。

【圖式簡單說明】

圖1：FMAT結合分析-顯示CA8抗體與表現人類及食蟹猴BCMA之HEK293細胞之結合之FMAT分析結果的圖。人類嵌合CA8充分地結合至表現人類及食蟹猴BCMA之細胞。

圖2：ELISA結合分析-顯示CA8抗體與人類及食蟹猴BCMA重組蛋白之結合之ELISA結果的圖。此明確顯示，人類嵌合CA8抗體同等地結合至人類及食蟹猴BCMA蛋白。

圖3：BiaCore結合分析-顯示在Biacore實驗中CA8與BCMA-Fc、TACI-Fc及BAFF-R-Fc蛋白之結合的圖。CA8嵌合體抗體不結合至TACI或BAFF-R蛋白。

圖4：細胞結合分析-顯示如藉由FACS所測定鼠類S307118G03、S3222110D07、S332121F02及S332126E04與H929多發性骨髓瘤細胞以

及S3322110D07、S332121F02及S332126E04與經BCMA轉染ARH77細胞之結合的圖。

用鼠類抗BCMA抗體(實心直方圖)或鼠類IgG2a同種型對照(空心直方圖)將多發性骨髓瘤細胞系H929或表現BCMA之ARH77-hBCMA10B5轉染子細胞染色。藉由FACS分析細胞以檢測結合至細胞之抗體。

圖5：細胞結合分析-顯示如藉由FACS所測定嵌合CA8與一組多發性骨髓瘤細胞系之結合的圖。藉由流式細胞術及量測以測定結合之平均螢光強度(MFI)值測試與H929、OPM-2、JJN-3及U266之結合。使用西那吉斯作為無關同種型對照。

圖6：細胞結合分析-顯示如藉由FACS所測定人類化CA8變體與經BCMA轉染ARH77細胞(A)及多發性骨髓瘤H929細胞(B)之結合曲線的圖。藉由流式細胞術及量測以測定結合之平均螢光強度(MFI)值測試與CA8嵌合體相比之人類化變體J6M0、J6M1、J6M2、J9M0、J9M1及J9M2。

圖7：配體中和分析-(A及B)顯示CA8及J6M0中和重組BAFF或APRIL與塗佈於ELISA板上之重組BCMA之結合之能力的圖。使用OD值來計算抗體介導之對藉由單獨相關配體與重組BCMA之結合所達成最大信號的抑制。數據報告為最大信號之抑制百分比。測試抗體係嵌合CA8及人類化CA8形式J6M0 (呈野生型與無岩藻糖基化(Potelligent)形式)。

(A) BAFF配體結合之中和；(B) -APRIL配體結合之中和。(C) -顯示J6M0 BCMA抗體在H929細胞中抑制由BAFF或APRIL誘導之NF κ B磷酸化之能力的圖。將H-929細胞洗滌3次以去除任何sBCMA且使其再懸浮於無血清培養基中。將J6M0 potelligent抗體添加至96孔板中，獲得最多100

μg/ml之最終孔濃度，且將BAFF或APRIL配體一起添加至該板中，分別獲得0.6 μg/ml或0.2 μg/ml之最終孔濃度。然後將H-929細胞以 7.5×10^4 個細胞/孔平鋪於無血清培養基中。30分鐘後，將細胞溶解且使用MSD pNFκB分析MSD讀數器502819量測經磷酸化NFκB含量。此係一次獨立實驗之數據。每一數據點係兩個重複之平均值/sd。

圖8：ADCC分析-顯示嵌合CA8及去岩藻糖基化(Fc增強) CA8對表現BCMA之靶細胞之ADCC活性的圖。

在不同濃度之抗體存在下將人類NK細胞與經銻標記之經BCMA轉染之ARH77 10B5靶細胞一起培育。量測自靶細胞之銻釋放且計算特異性溶解。(A)嵌合CA8與同種型對照相比之ADCC劑量反應曲線。(B)嵌合CA8及去岩藻糖基化嵌合CA8 (Fc增強)針對表現BCMA之細胞系ARH77 10B5的ADCC劑量反應曲線。

圖9：ADCC分析-顯示使用表現BCMA之ARH77靶細胞對CA8人類化抗體進行ADCC分析的圖。

在一系列濃度之人類化CA8抗體之J5、J6、J7、J8或J9系列的存在下將人類PBMC與經銻標記之BCMA轉染之ARH77靶細胞一起培育。量測自靶細胞之銻釋放且計算特異性溶解。以μg/ml顯示EC50值。

圖10：ADCC分析-顯示嵌合S332121F02 (A)、嵌合S3322110D07 (B)、嵌合S307118G03 (C)及人類化S307118G03 H3L0 (D)針對ARH7710B5靶細胞之ADCC活性的圖，其中以經純化NK細胞作為效應子細胞。在不同濃度之抗體存在下將人類NK靶細胞與經銻標記之經BCMA轉染之ARH77 10B5靶細胞一起培育。量測自靶細胞之銻釋放且計算特異性溶解。

圖11：活力分析劑量反應曲線-顯示在細胞活力分析中嵌合CA8抗體、嵌合CA8-vcMMAE及嵌合CA8-mcMMAF抗體-藥物偶聯物在人類多發性骨髓瘤細胞系(A) NCI-H929、(B) U266-B1、(C) JJN3及(D) OPM2中之劑量反應曲線的圖。將抗體添加至細胞中且使用CellTiterGlo量測96小時後之活細胞數目。數據點代表一式三份CellTiterGlo量測之平均值。誤差杠代表標準誤差。

圖12：CA8嵌合抗體對細胞週期之影響

(A)在所示時間點用50 ng/mL未偶聯嵌合CA8、嵌合CA8-vcMMAE ADC或嵌合CA8-mcMMAF ADC處理之NCI-H929細胞的細胞週期直方圖。使用太平洋紫杉醇(100 nM)作為G2/M細胞週期阻滯及細胞死亡之陽性對照。使用對照人類IgG1作為陰性對照。於圖上所示時間實施細胞週期分析。對於所示處理中之每一者而言。(B)對指示G2/M阻滯之4N DNA細胞群體之量化及(C)對指示細胞死亡之亞2N DNA細胞群體之量化。將細胞接種於12孔板(2×10^5 個細胞/孔，存於1 mL RPMI+10% FBS中)中。在細胞接種後6小時添加抗體或ADC。

圖13：嵌合CA8對磷酸-組蛋白H3之影響。

嵌合CA8 ADC處理增強NCI-H929細胞之磷酸-組蛋白H3染色。

(A、B)在用對照IgG (A)或嵌合CA8-mcMMAF (B)處理後，用量測DNA含量之碘化丙錠(FL3-H，x軸)及抗磷酸-組蛋白H3 (Thr11)抗體(FL1-H，y軸)染色之細胞的點圖。(C)磷酸-組蛋白H3陽性NCI-H929細胞在用所示濃度之嵌合CA8 ADC處理48小時後之量化。使用太平洋紫杉醇(100 nM)作為有絲分裂阻滯之陽性對照且使用對照嵌合體IgG1作為陰性對照。將細胞接種於12孔板(2×10^5 個細胞/孔，存於1 mL RPMI+10% FBS

中)中。在細胞接種後6小時添加抗體或ADC。

圖14：嵌合CA8對磷脂結合蛋白V之影響。

嵌合CA8 ADC處理增強NCI-H929細胞之磷脂結合蛋白V染色。

(A)在用增加濃度之嵌合CA8 ADC處理後之磷脂結合蛋白V-FITC (FL1-H；上組)及活細胞碘化丙錠染色(FL3-H；下組)之直方圖，(B)磷脂結合蛋白V陽性NCI-H929細胞在用所示濃度之嵌合CA8 ADC處理96小時後之量化。使用太平洋紫杉醇(100 nM)作為細胞凋亡之陽性對照且使用對照嵌合體IgG1作為陰性對照。將細胞接種於12孔板(2×10^5 個細胞/孔，存於1 mL RPMI+10% FBS中)中。在細胞接種後6小時添加抗體或ADC。

圖15：活力分析劑量反應曲線-顯示未偶聯(裸)嵌合CA8或人類化J6M0抗體及其vcMMAE及mcMMAF抗體-藥物偶聯物之劑量反應曲線的圖。針對人類多發性骨髓瘤細胞系NCI-H929及OPM2測試抗體藥物偶聯物。

圖16：活力分析劑量反應曲線-顯示鼠類抗BCMA抗體S332121F02、S322110D07、S332126E04及S307118G03之未偶聯抗體、vcMMAE及mcMMAF抗體-藥物偶聯物在人類多發性骨髓瘤細胞系NCI-H929及U266-B1中之劑量反應曲線的圖。

圖17 ADC J6M0分子之ADCC活性-顯示使用表現BCMA之ARH77靶細胞對J6M0抗體進行ADCC分析之圖。在一系列濃度之偶聯至MMAE、MMAF或未偶聯之J6M0 WT及potelligent BCMA抗體存在下，將人類PBMC與經銷標記之BCMA轉染之ARH77靶細胞一起培育。在Victor 2 1420多標記讀數器上監測銷釋放。

圖18 CA8 J6M0 Potelligent針對一組5種多發性骨髓瘤系之ADCC劑

量反應曲線-在不同濃度之CA8 J6M0 potelligent抗體存在下以50:1之E:T比率將人類PBMC與多發性骨髓瘤靶細胞一起培育18小時。然後藉由FACS使用檢測靶細胞之經螢光標記之抗CD138抗體來量測殘留於效應子與靶之混合物中之靶細胞的百分比，且計算細胞毒性百分比。A) CA8 J6M0 potelligent針對5種所測試多發性骨髓瘤細胞系之實例性劑量反應曲線。每一數據點係來自一式一份(singlicate)值。

圖19劑量遞增之J6M0及藥物偶聯J6M0對CB.17 SCID小鼠中NCI-H929細胞之生長及建立的效應在經2週每週兩次經腹膜腔內給予50 µg或100 µg未偶聯或偶聯至MMAE或MMAF之J6M0抗BCMA或IgG1同種型對照後，計算CB17 SCID小鼠中NCI-H929腫瘤之腫瘤體積。數據點代表n=5個/組之平均腫瘤體積。

圖20-健康志願者及骨髓瘤患者之血清中可溶性BCMA含量之測定。自MM患者試樣收集之血清試樣係來自多個階段(進展性疾病、緩解、復發、新診斷及其他)。圖中所示試樣係彼等來自在分析前以1/500稀釋之血清者。

使用量測可溶性人類BCMA含量之來自R&D Systems之人類BCMA/TNFRSF17三明治ELISA套組依照與該套組一起提供之標準方案來檢測BCMA。

【實施方式】

本發明提供結合至膜結合靶之抗原結合蛋白且其中該抗原結合蛋白能夠內在化。在又一實施例中提供包含本發明抗原結合蛋白及細胞毒性劑之免疫偶聯物。在又一實施例中，抗原結合蛋白具有ADCC效應子功能，例如，抗原結合蛋白具有增強之ADCC效應子功能。

在一個此類實施例中提供抗原結合蛋白或其片段，其特異性結合至BCMA(例如特異性結合人類BCMA(hBCMA))且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA受體結合。

在又一實施例中，本發明抗原結合蛋白或片段特異性結合至BCMA且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA結合，其中該等抗原結合蛋白或其片段具有結合至FcγRIIIA之能力且介導FcγRIIIA介導之效應子功能或具有增強之FcγRIIIA介導之效應子功能。在本文所提供本發明之一個實施例中，抗原結合蛋白能夠內在化。

在本發明之一個態樣中提供如本文所述之本發明抗原結合蛋白，其結合至非膜結合BCMA，例如結合至血清BCMA。

在本發明之一個態樣中提供本文所述抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白包含CDRH3 SEQ ID NO.3或SEQ ID NO. 3之變體。

在本發明之又一態樣中提供本文所述抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白進一步包含以下中之一或多者：CDR H1 SEQ. ID. NO: 1、CDRH2：SEQ. ID. NO: 2、CDRL1：SEQ. ID. NO: 4、CDRL2：SEQ. ID. NO: 5及/或CDRL3：SEQ. ID. NO: 6及或其變體。

在本發明之一個態樣中提供本文所述抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白包含CDRH3 SEQ ID NO.184或SEQ ID NO. 184之變體。

在本發明之又一態樣中提供本文所述抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白進一步包含以下中之一或多者：CDR H1 SEQ. ID. NO: 182、CDRH2：SEQ. ID. NO: 183、CDRL1：SEQ. ID. NO: 185、CDRL2：SEQ. ID. NO: 186及/或CDRL3：SEQ. ID. NO: 187及或其變體。

在再一態樣中，抗原結合蛋白包含CDR H3 SEQ. ID. NO: 3、

CDRH2 : SEQ. ID. NO: 2、CDR H1 SEQ. ID. NO:1、CDRL1 : SEQ. ID. NO: 4、CDRL2 : SEQ. ID. NO: 5及CDRL3 : SEQ. ID. NO: 6。

在再一態樣中，抗原結合蛋白包含CDR H3 SEQ. ID. NO: 184、CDRH2 : SEQ. ID. NO: 183、CDR H1 SEQ. ID. NO:182、CDRL1 : SEQ. ID. NO: 185、CDRL2 : SEQ. ID. NO: 186及CDRL3 : SEQ. ID. NO: 187。

本發明抗原結合蛋白可包含本發明之重鏈可變區及輕鏈可變區，可將其格式化天然抗體或其功能片段或等效物之結構。因此，在與適當輕鏈配對時，本發明抗原結合蛋白可包含本發明VH區，其經格式化成全長抗體、(Fab')₂片段、Fab片段或其等效物(例如scFV、雙鏈-、三鏈-或四鏈抗體、Tandab等)。抗體可為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4；或IgM；IgA、IgE或IgD或其經修飾變體。可相應選擇抗體重鏈之恆定結構域。輕鏈恆定結構域可為κ或λ恆定結構域。此外，抗原結合蛋白可包含所有類別之修飾，例如IgG二聚體，不再結合Fc受體或介導C1q結合之Fc突變體。抗原結合蛋白亦可為WO86/01533中所述類型之嵌合抗體，其包含抗原結合區及非免疫球蛋白區。

根據任一所需功能選擇恆定區，例如IgG1可經由結合至補體顯示細胞溶解能力及/或將介導ADCC (抗體依賴性細胞毒性)。

本發明抗原結合蛋白係源自具有如SEQ ID NO:7及SEQ ID NO:9中所述之可變區之鼠類抗體或其非鼠類等效物，例如其大鼠、人類、嵌合或人類化變體，例如其係源自具有如SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29中所述之可變

重鏈序列及/或如SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33及/或SEQ ID NO:35中所述之可變輕鏈序列之抗體。

在另一實施例中，本發明抗原結合蛋白係源自具有如SEQ ID NO:116或SEQ ID NO:118中所述之可變重鏈序列及/或如SEQ ID NO:120或SEQ ID NO:122中所述之可變輕鏈序列之抗體。

在另一實施例中，本發明抗原結合蛋白係源自具有如SEQ ID NO:140中所述之可變重鏈序列及/或如SEQ ID NO:144中所述之可變輕鏈序列之抗體。

在本發明之一個態樣中提供包含選自以下中之任一者之經分離重鏈可變結構域之抗原結合蛋白：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:116或SEQ ID NO:118。

在本發明之另一態樣中提供包含選自以下中之任一者之經分離輕鏈可變結構域之抗原結合蛋白：SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33或SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:120或SEQ ID NO:122。

在本發明之又一態樣中提供抗原結合蛋白，其包含選自以下中之任一者之經分離重鏈可變結構域：SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27及SEQ ID NO:29；及選自以下中之任一者之經分離輕鏈可變結構域：SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33及/或SEQ ID NO:35。

在一個態樣中，本發明抗原結合蛋白包含由SEQ. ID. NO:23編碼之

重鏈可變區及由SEQ. ID. NO:31編碼之輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明抗原結合蛋白包含由SEQ. ID. NO:27編碼之重鏈可變區及由SEQ. ID. NO:31編碼之輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明抗原結合蛋白包含由SEQ. ID. NO:29編碼之重鏈可變區及由SEQ. ID. NO:31編碼之輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明抗原結合蛋白包含由SEQ. ID. NO:116編碼之重鏈可變區及由SEQ. ID. NO:120編碼之輕鏈可變區。

在一個態樣中，本發明抗原結合蛋白包含由SEQ. ID. NO:118編碼之重鏈可變區及由SEQ. ID. NO:122編碼之輕鏈可變區。

在一個態樣中提供編碼經分離可變重鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 12或SEQ. ID. NO. 14或SEQ. ID. NO. 16或SEQ. ID. NO. 18或SEQ. ID. NO. 20或SEQ. ID. NO. 22或SEQ. ID. NO. 24或SEQ. ID. NO. 26或SEQ. ID. NO. 28或SEQ. ID. NO. 30或SEQ. ID. NO. 117或SEQ. ID. NO. 119或SEQ. ID. NO. 141。

在一個態樣中提供編碼經分離可變輕鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 32或SEQ. ID. NO. 34或SEQ. ID. NO. 36或SEQ. ID. NO. 121或SEQ. ID. NO. 123或SEQ. ID. NO. 145。

在又一態樣中提供編碼經分離可變重鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 24或SEQ. ID. NO. 28或SEQ. ID. NO. 30；及編碼經分離可變輕鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 32或SEQ. ID. NO. 34。

在再一態樣中提供編碼經分離可變重鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 24；及編碼經分離可變輕鏈之多核苷酸，該多核苷酸包

含SEQ. ID. NO. 32。

在再一態樣中提供編碼經分離可變重鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 117；及編碼經分離可變輕鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 121。

在再一態樣中提供編碼經分離可變重鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 119；及編碼經分離可變輕鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 123。

在再一態樣中提供編碼經分離可變重鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 141；及編碼經分離可變輕鏈之多核苷酸，該多核苷酸包含SEQ. ID. NO. 145。

在再一態樣中，抗原結合蛋白可包含如本文所述可變重鏈中之任一者與如本文所述輕鏈中之任一者之組合。

在一個態樣中，抗原結合蛋白係抗體或其抗原結合片段，其包含本文所述本發明一或多個CDR或本文所述本發明重鏈或輕鏈可變結構域中之一或二者。在一個實施例中，抗原結合蛋白結合靈長類動物BCMA。在一個此類實施例中，抗原結合蛋白另外結合非人類靈長類動物BCMA，例如食蟹猴(*cynomolgus macaque*) BCMA。

在另一態樣中，抗原結合蛋白係選自由以下組成之群：dAb、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、微型抗體及微小抗體。

在本發明之一個態樣中，抗原結合蛋白係人類化或嵌合抗體，在再一態樣中，抗體經人類化。

在一個態樣中，抗體係單株抗體。

在本發明之一個態樣中提供具有如SEQ ID NO: 55或SEQ ID NO: 59或SEQ ID NO: 61中所述重鏈序列之抗體。

在本發明之一個態樣中提供具有如SEQ ID NO: 63或SEQ ID NO: 65中所述輕鏈序列之抗體。

在本發明之再一態樣中提供具有重鏈序列SEQ ID NO: 55及如SEQ ID NO: 63中所述之輕鏈序列之抗體。

在一個實施例中提供與如本文所述本發明抗原結合蛋白競爭之抗原結合蛋白。因此，在一個此類實施例中提供與包含重鏈可變序列SEQ ID NO 23及輕鏈可變區SEQ ID NO 31之抗原結合蛋白競爭之抗原結合蛋白。

因此，在又一實施例中提供與包含以下之抗原結合蛋白競爭之抗原結合蛋白：選自SEQ ID NO 27、SEQ ID NO 29、SEQ ID NO 116、SEQ ID NO 118及SEQ ID NO 140中之一者之重鏈可變序列及選自SEQ ID NO 31、SEQ ID NO 120、SEQ ID NO 122及SEQ ID NO 144中之一者之輕鏈可變區。

在另一態樣中，抗原結合蛋白以高親和力結合至人類BCMA，例如，當藉由Biacore量測時，抗原結合蛋白以下列親和力結合至人類BCMA：20 nM或更小之親和力或15 nM或更小之親和力或5 nM或更小之親和力或1000 pM或更小之親和力或500 pM或更小之親和力或400 pM或更小之親和力或300 pM或更小或例如約120 pM。在又一實施例中，抗原結合蛋白以藉由Biacore所量測以下列親和力結合至人類BCMA：介於約100 pM與約500 pM之間或介於約100 pM與約400 pM之間或介於約100 pM與約300 pM之間。在本發明之一個實施例中，抗原結合蛋白以小於

150 pm之親和力結合BCMA。

在一個此類實施例中，此係藉由Biacore量測，例如如實例4中所述。

在另一態樣中，抗原結合蛋白在細胞中和分析中結合至人類BCMA並中和配體BAFF及/或APRIL與BCMA受體之結合，其中該抗原結合蛋白之IC₅₀介於約1 nM與約500 nM之間或介於約1 nM與約100 nM之間或介於約1 nM與約50 nM之間或介於約1 nM與約25 nM之間或介於約5 nM與約15 nM之間。在本發明之又一實施例中，抗原結合蛋白在細胞中和分析中結合BCMA並中和BCMA，其中該抗原結合蛋白之IC₅₀係約10 nM。

在一個此類實施例中，此係藉由細胞中和分析量測，例如如實例4.6中所述。

抗原結合蛋白(例如本發明抗體)可藉由用包含本發明抗原結合蛋白之編碼序列的表現載體轉染宿主細胞來產生。表現載體或重組質粒係藉由以可操作方式將抗原結合蛋白之該等編碼序列與能控制宿主細胞中之複製及表現、及/或自宿主細胞分泌的習用調節控制序列相結合來產生。調控序列包括可源自其他已知抗體之啟動子序列(例如CMV啟動子)及信號序列。類似地，可產生第二表現載體，其具有編碼互補抗原結合蛋白輕鏈或重鏈之DNA序列。在某些實施例中，除編碼序列及可選標記物方面外，此第二表現載體與第一表現載體皆相同，以確保在功能上盡可能地表現每一多肽鏈。或者，抗原結合蛋白之重鏈及輕鏈編碼序列可存在於單一載體上。

藉由習用技術用第一及第二載體二者共轉染所選宿主細胞(或僅用單一載體轉染)，以形成包含重組或合成輕鏈及重鏈二者之本發明經轉染宿主細胞。然後藉由習用技術培養經轉染細胞以產生本發明之經改造抗原結

合蛋白。藉由適當分析(例如ELISA或RIA)自培養物中篩選包括重組重鏈及/或輕鏈二者組合之抗原結合蛋白。可採用類似習用技術來構築其他抗原結合蛋白。

熟習此項技術者可選用於本發明方法及組合物構築所採用選殖及亞選殖步驟中之適當載體。例如，可使用習用pUC系列選殖載體。一種載體(pUC19)係自供應公司(例如Amersham(Buckinghamshire, United Kingdom)或Pharmacia (Uppsala, Sweden))購得。另外，可使用任何能便於複製、具有大量選殖位點及可選基因(例如抗生素抗性)且易於操作之載體來實施選殖。因此，選殖載體之選擇並非本發明之限制因素。

表現載體之特徵亦可在於適於擴增表現異源DNA序列之基因，例如哺乳動物二氫葉酸還原酶基因(DHFR)。其他載體序列包括聚A信號序列(例如來自牛生長激素(BGH))及 β 球蛋白啟動子序列(betaglopro)。可藉由彼等熟習此項技術者熟知之技術來合成本文可用表現載體。

此等載體之組份(例如複製子、選擇基因、增強子、啟動子、信號序列及諸如此類)可自市面或天然來源獲得，或可藉由用於在所選宿主中引導重組DNA產物表現及/或分泌之已知程序來合成。亦可就此目的選擇其中多數類型在業內已知可用於哺乳動物、細菌、昆蟲、酵母及真菌表現之其他適當表現載體。

本發明亦涵蓋經含有本發明抗原結合蛋白之編碼序列之重組質粒轉染的細胞系。亦習用可用於該等選殖載體之選殖及其他操作的宿主細胞。然而，可使用來自各種大腸桿菌(E. Coli)菌株之細胞來複製選殖載體及實施構築本發明抗原結合蛋白之其他步驟。

表現本發明抗原結合蛋白之適宜宿主細胞或細胞系包括哺乳動物細

胞，例如NS0、Sp2/0、CHO (例如DG44)、COS、HEK、成纖維細胞(例如3T3)及骨髓瘤細胞，例如其可在CHO或骨髓瘤細胞中表現。可使用人類細胞，從而能以人類糖基化模式修飾分子。或者，可採用其他真核細胞系。適宜哺乳動物宿主細胞之選擇及轉化、培養、擴增、篩選及產物產生以及純化之方法為業內已知。例如，參見Sambrook等人，如上文所引用。

可證明細菌細胞可用作適於表現本發明重組Fab或其他實施例之宿主細胞(例如，參見Plückthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188(1992))。然而，由於細菌細胞中所表現蛋白傾向於呈未經摺疊或未經正確摺疊之形式或非糖基化形式，故必須針對抗原結合能力之保留篩選細菌細胞中所產生之任何重組Fab。若由細菌細胞表現之分子係以正確摺疊形式產生，則該細菌細胞即為合意宿主，或在替代實施例中該分子可在該細菌宿主中表現並隨後再摺疊。例如，生物技術領域中熟知用於表現之各種大腸桿菌菌株可作為宿主細胞。在此方法中亦可採用枯草芽孢桿菌(*B. Subtilis*)、鏈黴菌(*Streptomyces*)、其他桿菌(*bacilli*)及諸如此類之各種菌株。

需要時，彼等熟習此項技術者已知之酵母細胞菌株以及昆蟲細胞(例如果蠅屬(*Drosophila*)及鱗翅目(*Lepidoptera*))及病毒表現系統亦可用作宿主細胞。例如，參見Miller等人，*Genetic Engineering*, 8:277-298, Plenum Press(1986)及其中所引用之參考文獻。

可構築載體之一般方法、產生本發明宿主細胞所需之轉染方法及自此宿主細胞產生本發明抗原結合蛋白所必需之培養方法皆可為習用技術。通常，本發明培養方法係無血清培養方法，通常藉由無血清懸浮細胞來達成。同樣，一旦產生，即可根據業內標準程序(包括硫酸銨沈澱、親和管

柱、管柱層析、凝膠電泳及諸如此類)自細胞培養內容物純化本發明抗原結合蛋白。此等技術為熟習此項技術者已知且並非限制本發明。例如，經改變抗體之製備闡述於WO 99/58679及WO 96/16990中。

表現抗原結合蛋白之再一方法可利用在轉基因動物中之表現，例如如美國專利第4,873,316號中所述。此係指使用動物酪蛋白啟動子之表現系統，當以轉基因方式將該啟動子納入哺乳動物中時，其允許雌性動物在其乳中產生期望重組蛋白。

在本發明又一態樣中提供產生本發明抗體之方法，該方法包含培養經編碼本發明抗體輕鏈及/或重鏈之載體轉化或轉染之宿主細胞並回收由此所產生之抗體之步驟。

根據本發明，提供產生結合人類BCMA並中和其活性之本發明抗BCMA抗體之方法，該方法包含以下步驟：

提供編碼抗體重鏈之第一載體；

提供編碼抗體輕鏈之第二載體；

用該等第一及第二載體轉化哺乳動物宿主細胞(例如CHO)；

在有助於使抗體自該宿主細胞分泌至該培養基中之條件下培養步驟(c)之宿主細胞；

回收步驟(d)中所分泌抗體。

在藉由期望方法表現後，隨後藉由使用適當分析來檢查抗體之活體外活性。採用當前習用ELISA分析形式來評價抗體與BCMA之定性及定量結合。另外，在實施後續人類臨床研究以評估抗體在體內之持續性(儘管通常存在清除機制)之前，亦可使用其他體外分析來驗證中和效果。

治療之劑量及持續時間係指本發明分子在人類循環系統中之相對持

續時間，且可由熟習此項技術者根據所治療病況及患者之一般健康狀況加以調整。設想欲達成最大治療效果可能需要在延長時間內(例如4至6個月)重複給藥(例如每週一次或每2週一次或每3週一次)。

在本發明之一個實施例中提供包含至少一個表現盒之經重組轉化、轉染或轉導宿主細胞，例如其中該表現盒包含編碼本文所述本發明抗原結合蛋白之重鏈之多核苷酸且進一步包含編碼本文所述本發明抗原結合蛋白之輕鏈之多核苷酸，或其中存在兩個表現盒且第一個表現盒編碼該輕鏈且第二個表現盒編碼該重鏈。例如，在一個實施例中，第一個表現盒包含編碼本文所述本發明之包含恆定區之抗原結合蛋白或其連接至恆定區之抗原結合片段之重鏈的多核苷酸，且進一步包含第二盒，該第二盒包含編碼本文所述本發明包含恆定區之抗原結合蛋白或其連接至恆定區之抗原結合片段之輕鏈的多核苷酸，例如，該第一表現盒包含編碼選自SEQ. ID. NO: 56或SEQ. ID. NO: 60或SEQ. ID. NO: 62之重鏈之多核苷酸且第二表現盒包含編碼選自SEQ. ID. NO: 64或SEQ. ID. NO: 66之輕鏈之多核苷酸。

在本發明之另一實施例中提供包含載體之經穩定轉化宿主細胞，該載體包含一或多個表現盒，該等表現盒編碼如本文所述包含恆定區之抗體或其連接至恆定區之抗原結合片段之重鏈及/或輕鏈。例如，此等宿主細胞可包含編碼輕鏈之第一載體及編碼重鏈之第二載體，例如該第一載體編碼選自SEQ. ID. NO: 55或SEQ. ID. NO: 59或SEQ. ID. NO: 61之重鏈且第二載體編碼輕鏈，例如輕鏈SEQ ID NO: 63或SEQ. ID. NO: 65。在一個此類實例中，該第一載體編碼選自SEQ. ID. NO: 55之重鏈且第二載體編碼輕鏈，例如輕鏈SEQ ID NO: 63。

在本發明之另一實施例中提供本文所述本發明宿主細胞，其中該細

胞係真核細胞，例如其中該細胞係哺乳動物細胞。此等細胞系之實例包括CHO或NS0。

在本發明之另一實施例中提供產生本文所述本發明之包含恆定區之抗體或其連接至恆定區之抗原結合片段的方法，該方法包含在培養基(例如無血清培養基)中培養宿主細胞之步驟。

在本發明之另一實施例中提供本文所述本發明方法，其中該抗體相對於含有該抗體之無血清培養基經進一步純化至至少95%或更大(例如98%或更大)。

在再一實施例中提供包含抗原結合蛋白及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

在本發明之另一實施例中提供部分套組(kit-of-parts)，其包含連同使用說明書一起闡述之本文所述本發明組合物。

本發明治療劑之投與模式可為將藥劑遞送至宿主之任何適宜途徑。本發明抗原結合蛋白及醫藥組合物尤其可用於非經腸投與，即經皮下(s.c.)、經鞘內、經腹膜腔內、經肌內(i.m.)或經靜脈內(i.v.)。在一個此類實施例中，本發明抗原結合蛋白係經靜脈內或經皮下投與。

可將本發明治療劑製備成醫藥組合物，其含有有效量之作為活性成份存於醫藥上可接受之載劑中之本發明抗原結合蛋白。在一個實施例中，本發明預防劑係呈準備用於注射之形式之含有抗原結合蛋白之水性懸浮液或溶液。在一個實施例中，該懸浮液或溶液經生理pH下緩衝。在一個實施例中，用於非經腸投與之組合物將包含溶於醫藥上可接受之載劑中之本發明抗原結合蛋白之溶液或其混合液。在一個實施例中，該載劑係水性載劑。可採用多種水性載劑，例如0.9%鹽水、0.3%甘胺酸及諸如此類。可

使該等溶液變為無菌溶液且一般不含顆粒物質。可藉由習用熟知滅菌技術(例如過濾)對該等溶液實施滅菌。組合物可含有接近生理條件所需之醫藥上可接受之輔助物質，例如pH調節劑及緩衝劑等。本發明抗原結合蛋白在此醫藥調配物中之濃度可大幅度變化，即以重量計自約0.5%以下(通常為或至少為約1%)至多達15%或20%，且可主要基於流體體積、黏度等根據所選特定投與模式來選擇。

因此，可將本發明靜脈內輸注用醫藥組合物補足至含有約250 mL無菌林格氏溶液(Ringer's solution)及約1 mg至約30 mg或5 mg至約25 mg本發明抗原結合蛋白/mL林格氏溶液。用於製備可非經腸投與組合物之實際方法為彼等熟習此項技術者所熟知或顯見且更詳細地闡述於(例如) Remington's Pharmaceutical Science，第15版，Mack Publishing公司，Easton, Pennsylvania中。關於本發明可靜脈內投與之抗原結合蛋白調配物之製備，參見 Lasmar U 及 Parkins D 「The Formulation of Biopharmaceutical products」，Pharma.Sci.Tech.today，第129-137頁，第3卷(2000年4月3日)；Wang, W 「Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals」，Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B，編輯 Ahern T.J., Manning M.C., New York, NY: Plenum Press (1992)；Akers, M.J. 「Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations」，J.Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K等人，「Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state」，J Pharm Sci 92 (2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. 「Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying」，J Pharm.

Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, 「 Mannitol-sucrose mixtures- versatile formulations for protein lyophilization 」, J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922 ; 及 Ha, E Wang W, Wang Y.j. 「 Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability 」, J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002), 該等文獻之全部內容以引用方式併入本文中且明確告知讀者。

在一個實施例中，本發明治療劑在呈醫藥製劑形式時可以單位劑型存在。彼等熟習此項技術者可容易地測定適當治療有效劑量。可根據患者體重來計算用於其之適當劑量，例如，適宜劑量可在以下範圍內：約0.1 mg/kg至約20 mg/kg，例如約1 mg/kg至約20 mg/kg，例如約10 mg/kg至約20 mg/kg或例如約1 mg/kg至約15 mg/kg，例如約10 mg/kg至約15 mg/kg。為有效治療人類之諸如多發性骨髓瘤、SLE或IPT等病況，適宜劑量可在以下範圍內：約0.1 mg至約1000 mg，例如約0.1 mg至約500 mg，例如約500 mg，例如約0.1 mg至約100 mg，或約0.1 mg至約80 mg，或約0.1 mg至約60 mg，或約0.1 mg至約40 mg，或例如約1 mg至約100 mg，或約1 mg至約50 mg本發明抗原結合蛋白，其可非經腸投與，例如經皮下、經靜脈內或經肌內。若需要，可以適當時醫師所選擇適當時間間隔來重複投與此劑量。

可將本文所述抗原結合蛋白凍乾儲存並在使用前於適當載劑中重構。已顯示此技術對習用免疫球蛋白有效且可採用業內已知之凍乾及重構技術。

在本發明之另一態樣中提供用於藥劑中之如本文所述抗原結合蛋白。

在本發明之一個態樣中提供如本文所述本發明抗原結合蛋白，其用於治療類風濕性關節炎、1型糖尿病、多發性硬化或牛皮癬，其中該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述抗原結合蛋白之步驟。

在本發明之一個實施例中，提供治療人類之癌症之方法，其包含向該人類投與特異性結合至BCMA之抗原結合蛋白。在一些情形下，抗原結合蛋白係免疫偶聯物之一部分。

在本發明之另一態樣提供如本文所述本發明抗原結合蛋白，其用於治療選自以下之B細胞介導或漿細胞介導之疾病或抗體介導之疾病或病症：多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、非分泌性多發性骨髓瘤、燜燃型多發性骨髓瘤(Smoldering multiple myeloma)、意義未明之單株丙種球蛋白病變(MGUS)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、華氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)、漿細胞白血病、原發性類澱粉變性(AL)、重鏈疾病、全身紅斑狼瘡(SLE)、POEMS症候群/骨硬化性骨髓瘤、I型及II型冷球蛋白血症、輕鏈沈積病、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、急性腎小球腎炎、天皰瘡及類天皰瘡病症及後天性大皰性表皮鬆解；或具有BCMA表現之任何非何傑金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma)B細胞白血病或何傑金氏淋巴瘤(HL)或患者產生針對重組蛋白替代療法之中和抗體之任何疾病，其中該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述抗原結合蛋白之步驟。

B細胞病症可分為B細胞發育/免疫球蛋白產生缺陷(免疫缺陷)及過度/失控性增殖(淋巴瘤、白血病)。本文所用B細胞病症係指兩種類型之疾病，且提供用抗原結合蛋白治療B細胞病症之方法。

在特定態樣中，疾病或病症係選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)、華氏巨球蛋白血症。

在本發明之一個態樣中，該疾病係多發性骨髓瘤、燭燃型多發性骨髓瘤(SMM)或孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)。

在本發明之一個態樣中，該疾病係多發性骨髓瘤。

在本發明之一個態樣中，該疾病係全身性紅斑狼瘡(SLE)。

在本發明之一個態樣中，該疾病係特發性血小板減少性紫癜(ITP)。

亦提供如本文所述抗原結合蛋白在製造用以治療如本文所述疾病及病症之藥劑中之用途。

例如，在本發明之一個態樣中提供如本文所述抗原結合蛋白用於治療或預防對調節(例如抑制或阻斷) BCMA與配體BAFF及APRIL間之相互作用有反應之疾病及病症之用途。

在本發明之另一態樣中提供如本文所述抗原結合蛋白用於治療或預防選自以下之抗體介導或漿細胞介導之疾病或病症之用途：類風濕性關節炎、1型糖尿病、多發性硬化或牛皮癬。

在本發明之另一態樣中提供如本文所述抗原結合蛋白用於治療或預防選自以下之抗體介導或漿細胞介導之疾病或病症之用途：多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、意義未明之單株丙種球蛋白病變(MGUS)、燭燃型多發性骨髓瘤(SMM)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)、華氏巨球蛋白血症、原發性類澱粉變性(AL)、重鏈疾病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、POEMS症候群/骨硬化性骨髓瘤、I型及II型冷球蛋白血症、輕鏈沈積病、古德帕斯徹氏症候群、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、急性腎

小球腎炎、天皰瘡及類天皰瘡病症及後天性大皰性表皮鬆解、具有BCMA表現之任何非何傑金氏淋巴瘤及白血病患者產生針對重組蛋白替代療法之中和抗體之任何疾病，其中該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述抗原結合蛋白之步驟。

在一個態樣中，本發明提供包含本發明抗原結合蛋白或其功能片段及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物，其用於治療或預防類風濕性關節炎、1型糖尿病、多發性硬化或牛皮癬或選自以下之抗體介導或漿細胞介導之疾病或病症：多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、意義未明之單株丙種球蛋白病變(MGUS)、燦爛型多發性骨髓瘤(SMM)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)、華氏巨球蛋白血症、原發性類澱粉變性(AL)、重鏈疾病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、POEMS症候群/骨硬化性骨髓瘤、I型及II型冷球蛋白血症、輕鏈沈積病、古德帕斯徹氏症候群、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、急性腎小球腎炎、天皰瘡及類天皰瘡病症及後天性大皰性表皮鬆解、具有BCMA表現之任何非何傑金氏淋巴瘤及白血病患者產生針對重組蛋白替代療法之中和抗體之任何疾病，其中該方法包含向該患者投與治療有效量之如本文所述抗原結合蛋白之步驟。

在本發明之另一實施例中提供治療罹患以下疾病之人類患者之方法：類風濕性關節炎、1型糖尿病、多發性硬化或牛皮癬或抗體介導或漿細胞介導之病症或疾病，該方法包含投與治療有效量之如本文所述本發明抗原結合蛋白之步驟，例如，提供治療罹患選自抗體介導或漿細胞介導之疾病或病症之人類患者之方法。在本發明之另一態樣中提供如本文所述本發明抗原結合蛋白，其用於治療選自以下之抗體介導或漿細胞介導之疾病或病症：多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、意義未明之單

株丙種球蛋白病變(MGUS)、燭燃型多發性骨髓瘤(SMM)、孤立性漿細胞瘤(骨、髓外)、華氏巨球蛋白血症、原發性類澱粉變性(AL)、重鏈疾病、全身性紅斑狼瘡(SLE)、POEMS症候群/骨硬化性骨髓瘤、I型及II型冷球蛋白血症、輕鏈沈積病、古德帕斯徹氏症候群、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、急性腎小球腎炎、天皰瘡及類天皰瘡病症及後天性大皰性表皮鬆解、具有BCMA表現之任何非何傑金氏淋巴瘤及白血病，或其中患者已對重組蛋白替代療法產生中和抗體之任何疾病，其中該方法包含投與包含本文本發明抗原結合蛋白與醫藥上可接受之載劑之組合之醫藥組合物的步驟。

在又一實施例中提供治療罹患多發性骨髓瘤(MM)之人類患者之方法。

定義

本文所用術語「癌症」、「贅瘤」及「腫瘤」可互換使用，且以單數或複數形式指已經過使宿主生物體致病之惡性轉化之細胞。藉由充分建立之技術(特定而言組織學檢查)即很容易區別原生癌細胞與非癌性細胞。本文所用癌細胞之定義不僅包括原生癌細胞，且亦包括任何源自癌細胞祖先之細胞。此包括經轉移癌細胞及源自癌細胞之活體外培養物及細胞系。當提及通常以實體瘤表現之癌症類型時，「臨床上可檢測」腫瘤係可藉由(例如)諸如以下程序基於腫瘤質量檢測者：電腦斷層攝影(CT)掃描、磁共振成像(MRI)、X射線、超音波或基於身體檢查之觸診；及/或可因可自患者獲得之檢體中一或多個癌症特異性抗原之表現而檢測者。腫瘤可係造血性(或血液(hematologic或hematological)或血液相關)癌症，例如源自血球或免疫細胞之癌症，其可稱為「液體腫瘤」。基於血液腫瘤之臨床病況之具

體實例包括白血病，例如慢性髓細胞白血病、急性髓細胞白血病、慢性淋巴球白血病及急性淋巴球白血病；漿細胞惡性腫瘤，例如多發性骨髓瘤、MGUS及華氏巨球蛋白血症；淋巴瘤，例如非何傑金氏淋巴瘤、何傑金氏淋巴瘤及諸如此類。

癌症可係存在異常數目之胚細胞或不期望之細胞增殖或診斷為血液癌症之任何癌症，包括淋巴樣與骨髓樣惡性腫瘤二者。骨髓樣惡性腫瘤包括(但不限於)急性骨髓樣(或髓細胞或骨髓性或骨髓胚細胞)白血病(未經分化或經分化)、急性前骨髓樣(或前髓細胞或前骨髓性或前骨髓胚細胞)白血病、急性骨髓單核細胞(或骨髓單核胚細胞)白血病、急性單核細胞(或單核胚細胞)白血病、紅白血病及巨核細胞(或巨核胚細胞)白血病。該等白血病可一起稱為急性骨髓樣(或髓細胞或骨髓性)白血病(AML)。骨髓樣惡性腫瘤亦包括骨髓增殖性病變(MPD)，其包括(但不限於)慢性骨髓性(或骨髓樣)白血病(CML)、慢性骨髓單核細胞白血病(CMML)、原發性血小板增多症(或血小板增多症)及真性紅細胞增多症(PCV)。骨髓樣惡性腫瘤亦包括骨髓發育不良(或骨髓發育不良症候群或MDS)，其可稱為難治性貧血(RA)、胚細胞過多之難治性貧血(RAEB)及轉化中之胚細胞過多之難治性貧血(RAEBT)；以及具有或不具有原因不明性骨髓樣化生之骨髓纖維化(MFS)。

造血性癌症亦包括淋巴樣惡性腫瘤，其可影響淋巴結、脾、骨髓、周邊血液及/或結節外位點。淋巴樣癌症包括B細胞惡性腫瘤，其包括(但不限於)B細胞非何傑金氏淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可係惰性(或低級)、中級(或侵襲性)或高級(極具侵襲性)。惰性B細胞淋巴瘤包括濾泡淋巴瘤(FL)；小淋巴球淋巴瘤(SLL)；邊緣區淋巴瘤(MZL)，包括結節MZL、結

節外MZL、脾MZL及具有絨毛狀淋巴球之脾MZL；淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)；及黏膜相關淋巴樣組織(MALT或結節外邊緣區)淋巴瘤。中級B-NHL包括涉及或不涉及白血病之套細胞淋巴瘤(MCL)、彌漫性大細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡大細胞(或3級或3B級)淋巴瘤及原發性縱隔淋巴瘤(PML)。高級B-NHL包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)(BL)、伯基特樣淋巴瘤、小無裂細胞淋巴瘤(SNCCL)及淋巴胚細胞淋巴瘤。其他B-NHL包括免疫胚細胞淋巴瘤(或免疫細胞瘤)、原發性積液淋巴瘤、HIV相關(或AIDS相關)淋巴瘤及移植後淋巴增殖性病變(PTLD)或淋巴瘤。B細胞惡性腫瘤亦包括(但不限於)慢性淋巴球白血病(CLL)、前淋巴球白血病(PLL)、華氏巨球蛋白血症(WM)、多毛細胞白血病(HCL)、大顆粒淋巴球(LGL)白血病、急性淋巴樣(或淋巴球或淋巴胚細胞)白血病及卡斯托曼病(Castleman's disease)。NHL亦可包括T細胞非何傑金氏淋巴瘤(T-NHL)，其包括(但不限於)未另外說明(NOS)之T細胞非何傑金氏淋巴瘤、周邊T細胞淋巴瘤(PTCL)、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫胚細胞淋巴樣病變(AILD)、鼻天然殺傷(NK)細胞/T細胞淋巴瘤、 γ/δ 淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、蕈狀肉芽腫及塞紮裏症候群(Sezary syndrome)。

造血性癌症亦包括何傑金氏淋巴瘤(或疾病)，包括經典型何傑金氏淋巴瘤、結節硬化型何傑金氏淋巴瘤、混合細胞型何傑金氏淋巴瘤、淋巴球為主(LP)型何傑金氏淋巴瘤、結節LP型何傑金氏淋巴瘤及淋巴球消滅型何傑金氏淋巴瘤。造血性癌症亦包括漿細胞疾病或癌症，例如多發性骨髓瘤(MM)(包括燦爛型MM)、未定(或未知或不清楚)意義之單株丙種球蛋白病變(MGUS)、漿細胞瘤(骨、髓外)、淋巴漿細胞淋巴瘤(LPL)、華氏巨球蛋白血症、漿細胞白血病及原發性類澱粉變性(AL)。造血性癌症亦可包

括其他造血性細胞之其他癌症，該等細胞包括多形核白血球(或嗜中性球)、嗜鹼性球、嗜酸性球、樹突細胞、血小板、紅血球及天然殺傷細胞。包括造血性細胞之組織(本文中稱為「造血性細胞組織」)包括骨髓；周邊血液；胸腺；及周邊淋巴樣組織，例如脾、淋巴結、與黏膜相關之淋巴樣組織(例如腸相關淋巴樣組織)、扁桃體、派爾集合淋巴結(Peyer's patch)及闌尾以及與其他黏膜(例如支氣管內膜)相關之淋巴樣組織。

本文所用術語「抗原結合蛋白」係指能夠結合並中和人類BCMA之抗體、抗體片段及其他蛋白構築體。

術語Fv、Fc、Fd、Fab、或F(ab)₂係以其標準含義來使用(例如，參見Harlow等人，Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988))。

術語「抗體」在本文中以最廣泛含義使用且特異性涵蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。

本文所用術語「單株抗體」係指自實質上同源之抗體群體獲得之抗體，即包含該群體之個別抗體除可能可以少量存在之天然突變外係相同的。單株抗體高度特異性地針對單一抗原結合位點。此外，與通常包括針對不同決定簇(表位)之不同抗體之多株抗體製劑不同，每一單株抗體針對抗原上之單一決定簇。

「嵌合抗體」係指一類經改造抗體，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定供體抗體類別或亞類之抗體中之對應序列相同或同源，而該(等)鏈之其餘部分與源自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類之抗體中之對應序列相同或同源；以及此等抗體之片段，只要其展現期望生物學活性即可(美國專利第4,816,567號及Morrison等人*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*

81:6851-6855)(1984))。

「人類化抗體」係指一類經改造抗體，其CDR源自非人類供體免疫球蛋白，且該分子之其餘免疫球蛋白源部分源自一(或多種)人類免疫球蛋白。另外，框架支持殘基可經改變以保持結合親和力(例如，參見Queen等人，Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989); Hodgson等人，Bio/Technology, 9:421 (1991))。適宜人類受體抗體可為藉由與供體抗體核苷酸序列及胺基酸序列之同源性選自習用數據庫之抗體，該數據庫係(例如) KABAT®數據庫、Los Alamos數據庫及Swiss蛋白數據庫。特徵為與供體抗體框架區同源(基於胺基酸)之人類抗體可適於提供用於插入供體CDR之重鏈恆定區及/或重鏈可變框架區。可以類似方式選擇能提供輕鏈恆定區或可變框架區之適宜受體抗體。應注意，受體抗體之重鏈及輕鏈不一定來源於相同受體抗體。先前技術闡述若干產生此等人類化抗體之方式，例如，參見EP-A-0239400及EP-A-054951。

對於核酸而言，術語「實質一致性」指示，兩個核酸或其指定序列在最佳比對及比較(其中適當插入或缺失核苷酸)時有至少約80%的核苷酸、至少約90%至約95%或至少約98%至約99.5%的核苷酸一致。或者，當區段將在選擇性雜交條件下與鏈之補體雜交時存在實質一致性。

對於多核苷酸及多肽而言，「一致性」意指視情況使用以下(1)及(2)中提供之算法計算之比較：

(1)多核苷酸之一致性係藉由以下方式來計算：用給定序列中核苷酸之總數乘以界定一致性百分比之整數再除以100，且隨後自該序列之該核苷酸總數減去該乘積，或：

$$nn \leq xn - (xn \cdot y),$$

其中nn係核苷酸改變數，xn係給定序列中核苷酸之總數，y係0.95(對於95%)、0.97(對於97%)或1.00(對於100%)，且·係乘法運算子之符號，且其中將xn與y之任何非整數乘積下舍入為最接近之整數，隨後自xn減去該整數。編碼多肽之多核苷酸序列之改變可在此編碼序列中產生無義突變、錯義突變或移碼突變，且藉此在此等改變後改變由該多核苷酸編碼之多肽。

(2)多肽之一致性係以下方式來計算：用胺基酸總數乘以界定一致性百分比之整數再除以100，且隨後自該胺基酸總數減去該乘積，或：

$$na \leq xa - (xa \cdot y),$$

其中na係胺基酸改變數，xa係序列中胺基酸之總數，y係0.95(對於95%)、0.97(對於97%)或1.00(對於100%)，且·係乘法運算子之符號，且其中將xa與y之任何非整數乘積下舍入為最接近之整數，隨後自xa減去該整數。

對於核苷酸及胺基酸序列而言，術語「一致」指示兩個核酸或胺基酸序列間在最佳比對及比較時(具有適當插入或缺失)之一致性程度。

「經分離」意指「藉由手工」自其天然狀態改變者已自其原始環境變化或去除或二者。例如，天然存在於活生物體中之多核苷酸或多肽並非「經分離」，但自其天然狀態之共存物質分開之相同多核苷酸或多肽係「經分離」，包括(但不限於)當將此多核苷酸或多肽重新引入細胞中時，即使該細胞係來自與分開該多核苷酸或多肽之物種或類型相同者。

在本說明書及隨附申請專利範圍中，術語「包含(comprising及comprises)」納入「由...組成(consisting of及consists of)」。亦即，倘若上下文允許，則該等詞語意欲表達可包括未明確引用之其他要素或整數。

本說明書中所用術語「特異性結合」結合本發明抗原結合蛋白意指抗原結合蛋白結合人類BCMA(hBCMA)，而不會或無關緊要地結合至其他人類蛋白。然而，該術語不排除以下事實：本發明抗原結合蛋白亦可與其他形式之BCMA(例如靈長類動物BCMA)交叉反應。例如，在一個實施例中，抗原結合蛋白不會結合至TACI或BAFF-R。

本說明書中所用術語「抑制」結合本發明抗原結合蛋白意指存在本發明抗原結合蛋白時BCMA之生物學活性與不存在此等抗原結合蛋白時BCMA之活性相比有所降低。抑制可歸因於(但不限於)以下中之一或多者：阻斷配體結合、防止配體活化受體及/或下調BCMA。抑制亦可係指抗原結合蛋白結合至BCMA並引起細胞凋亡或ADCC。本發明抗體可中和BCMA配體BAFF及/或APRIL結合至BCMA之活性。中和程度可以若干方式量測，例如藉由使用如下文實例中所述分析，例如4.4中在H929細胞NFkB信號傳導分析中量測。BCMA配體BAFF及APRIL在結合至BCMA後能夠誘導NFkB信號傳導及下游事件。此分析中BCMA之中和係藉由評價抗BCMA單株抗體抑制BAFF或APRIL驅使之NFkB誘導之能力來量測。

若抗體或其抗原結合片段能夠中和，則此指示抑制人類BAFF或APRIL與BCMA間之相互作用。在如實例4.4中所述之H929刺激分析中，認為具有針對人類BCMA之中和活性之抗體的IC50將為小於30微克/ml或小於20微克/ml或小於10微克/ml或小於5微克/ml或小於1微克/ml或小於0.1微克/ml。

將「CDR」定義為抗體之互補決定區胺基酸序列，其係免疫球蛋白重鏈及輕鏈之超變區。在免疫球蛋白可變部分中存在三個重鏈CDR及三個

輕鏈CDR (或CDR區)。因此，本文所用「CDR」係指所有三個重鏈CDR或所有三個輕鏈CDR (或在適當時所有重鏈CDR與所有輕鏈CDR二者)。

CDR為抗體與抗原或表位之結合提供大多數接觸殘基。本發明中之所關注CDR係源自供體抗體可變重鏈及輕鏈序列，且包括天然CDR之類似物，該等類似物亦共有或保留與獲得其之供體抗體相同之抗原結合特異性及/或中和能力。

抗體之CDR序列可藉由Kabat編號系統(Kabat等人；Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987)來測定，或者，其可使用以下方法來測定：Chothia編號系統(Al-Lazikani等人，(1997) JMB 273, 927-948)、接觸定義方法(MacCallum R.M.及Martin A.C.R.及Thornton J.M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745)或熟習此項技術者已知用於對抗體中之殘基編號並測定CDR之任何其他測定方法。

熟習此項技術者可用之其他CDR序列編號慣例包括「AbM」(University of Bath)及「接觸」(University College London)方法。可使用Kabat、Chothia、AbM及接觸方法中之至少兩者測定最小重疊區以提供「最小結合單元」。最小結合單元可係CDR之子部分。

下表A代表使用每一CDR或結合單元之每一編號慣例之一種定義。表X中使用Kabat編號方案以對可變結構域胺基酸序列編號。應注意，CDR定義中之一些可依所用個別出版物而變化。

表A

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	接觸CDR	最小結合單元
H1	31-35/35A/35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56

H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

在本說明書中，抗體序列中之胺基酸殘基係根據Kabat方案來編號。類似地，術語「CDR」、「CDRL1」、「CDRL2」、「CDRL3」、「CDRH1」、「CDRH2」、「CDRH3」遵循Kabat編號系統，如Kabat等人，Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987中所述。

術語「變體」係指序列中之至少一個、兩個或三個胺基酸變化。該等胺基酸變化可係缺失、取代或添加，但較佳為取代。在一個此類實施例中，取代係保守取代。

在替代實施例中，變體序列含有至少一個取代，同時保留抗原結合蛋白之正準。

互補決定區(CDR) L1、L2、L3、H1及H2往往在結構上展現有限數目之主鏈構形中之一者。CDR之特定正準結構類別係藉由CDR之長度與環堆積二者來界定，如藉由位於CDR與框架區二者中之關鍵位置處之殘基(結構測定殘基或SDR)所測定。Martin及Thornton (1996; J Mol Biol 263:800-815)已產生自動方法來界定「關鍵殘基」正準模板。使用簇群分析來界定CDR集合之正準類別，且然後藉由分析掩藏疏水基、氫鍵結殘基及(例如)保守甘胺酸來鑑別正準模板。可藉由使用一致性或相似性矩陣比較該等序列與關鍵殘基模板並對每一模板評分來將抗體序列之CDR分配至正準類別。

本文所用術語「VH」及「VL」分別係指抗體之重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域。

本文所用術語「結構域」係指摺疊蛋白結構，其具有獨立於蛋白

其他部分之三級結構。一般而言，結構域負責蛋白之離散功能性質，且在許多情況下可對其實施添加、去除或將其轉移至其他蛋白中而不損失蛋白其餘部分及/或結構域之功能。「單一抗體可變結構域」係包含抗體可變結構域之特徵序列的經摺疊多肽結構域。因此，其包括完整抗體可變結構域及經修飾可變結構域，例如其中一或多個環已經並非抗體可變結構域特徵之序列替代之結構域，或已經截短或包含N-或C末端延伸之抗體可變結構域，以及至少保留全長結構域之結合活性及特異性之可變結構域之經摺疊片段。

片語「免疫球蛋白單一可變結構域」係指獨立於不同V區或結構域特異性結合抗原或表位之抗體可變結構域(VH、VHH、VL)。免疫球蛋白單一可變結構域可以具有其他不同可變區或可變結構域之形式存在(例如均-或雜-多聚體)，其中單一免疫球蛋白可變結構域結合抗原時不需要該等其他區或結構域(即其中免疫球蛋白單一可變結構域以獨立於其他可變結構域之方式結合抗原)。「結構域抗體」或「dAb」與本文所用術語能結合至抗原之「免疫球蛋白單一可變結構域」相同。免疫球蛋白單一可變結構域可為人類抗體可變結構域，但亦包括來自其他物種之單一抗體可變結構域，例如齧齒動物(例如，如WO 00/29004中所揭示)、鰐口鯊及駱駝科(Camelid) VHH dAb。駱駝科VHH係源自包括駱駝、駱馬、羊駝、單峰駱駝及原駝在內之物種的免疫球蛋白單一可變結構域多肽，其產生天然缺乏輕鏈之重鏈抗體。可根據業內可獲得之標準技術對此等VHH結構域實施人類化，且仍可將此等結構域視為本發明「結構域抗體」。本文所用「VH」包括駱駝科VHH結構域。NARV係在包括鰐口鯊在內之軟骨魚中鑑別之另一類免疫球蛋白單一可變結構域。該等結構域亦稱為新穎抗原受

體可變區(通常縮寫成V(NAR)或NARV)。關於其他細節，參見Mol. Immunol. 44, 656-665 (2006)及US 20050043519A。

術語「表位結合結構域」係指獨立於不同V區或結構域特異性結合抗原或表位之結構域，此可係結構域抗體(dAb)，例如人類、駱駝科或鯊魚免疫球蛋白單一可變結構域，或其可係為選自由以下組成之群之架構之衍生物的結構域：CTLA-4 (厄維體(Evibody))；脂質運載蛋白(lipocalin)；蛋白A源分子，例如蛋白A之Z-結構域(親和體(Affibody)，SpA)、A-結構域(高親和性多聚物(Avimer)/大抗體(Maxibody))；熱休克蛋白，例如GroEl及GroES；轉鐵蛋白(轉體(trans-body))；錨蛋白重複蛋白(DARPin)；肽適配體；C型凝集素結構域(四連接素(Tetranectin))；人類 γ -晶體蛋白及人類泛素(親和素(affilin))；PDZ結構域；人類蛋白酶抑制劑之蠍毒素庫尼茲(kunitz)型結構域；及纖連蛋白(fibronectin)(阿德樂汀(adnectin))；其已經受蛋白改造以獲得與除天然配體以外之配體之結合。

CTLA-4 (細胞毒性T淋巴球相關抗原4)係在主要CD4+T-細胞上表現之CD28-家族受體。其細胞外結構域具有可變結構域樣Ig摺疊。對應於抗體之CDR之環可經異源序列取代以賦予不同結合性質。經改造以具有不同結合特異性之CTLA-4分子亦稱為厄維體。關於其他細節，參見Journal of Immunological Methods 248 (1-2), 31-45 (2001)。

脂質運載蛋白係運輸小疏水性分子(例如類固醇、後膽色素(bilin)、類視色素及脂質)之細胞外蛋白家族。其於錐形結構之開口端具有含有諸多環之剛性 β -摺疊二級結構，該結構可經改造以結合至不同靶抗原。抗運載蛋白(Anticalin)之大小係介於160個胺基酸與180個胺基酸之間，且源自脂質運載蛋白。關於其他細節，參見Biochim Biophys Acta 1482: 337-

350 (2000)、US 7250297B1及US 20070224633。

親和體係源自金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)之蛋白A之架構，其可經改造以結合至抗原。結構域係由約58個胺基酸之三螺旋束組成。已藉由表面殘基之隨機化產生文庫。關於其他細節，參見 *Protein Eng. Des. Sel.* 17, 455-462 (2004)及EP 1641818A1。

高親和性多聚物係源自A-結構域架構家族之多結構域蛋白。約35個胺基酸之天然結構域呈現經界定二硫鍵結結構。藉由使由A-結構域家族展現之天然變化改組來產生多樣性。關於其他細節，參見 *Nature Biotechnology* 23(12), 1556-1561 (2005) 及 *Expert Opinion on Investigational Drugs* 16(6), 909-917 (2007年6月)。

轉鐵蛋白係單體血清運輸糖蛋白。轉鐵蛋白可藉由在允許表面環中插入肽序列經改造以結合不同靶抗原。經改造轉鐵蛋白架構之實例包括穿體。關於其他細節，參見 *J. Biol. Chem* 274, 24066-24073 (1999)。

經設計錨蛋白重複蛋白(DARPin)係源自介導整合膜蛋白附接至細胞骨架之蛋白家族的錨蛋白。單一錨蛋白重複係由兩個 α 螺旋及一個 β 小彎組成之33殘基基序。其可藉由將每一重複之第一 α 螺旋及 β 小彎中之殘基隨機化經改造以結合不同靶抗原。可藉由增加模組數目(親和力成熟方法)來增大其結合界面。關於其他細節，參見 *J. Mol. Biol.* 332, 489-503 (2003), *PNAS* 100(4), 1700-1705 (2003)及 *J. Mol. Biol.* 369, 1015-1028 (2007)及US 20040132028A1。

纖連蛋白係可經改造以結合至抗原之架構。阿德樂汀係由人類纖連蛋白III型(FN3)之15個重複單元之第10結構域之天然胺基酸序列的骨架組成。 β 三明治(β -sandwich)一端處之3個環可經改造以使阿德樂汀能夠特異

性識別所關注治療靶。關於其他細節，參見Protein Eng. Des. Sel. 18, 435-444 (2005)、US 20080139791、WO 2005056764 及 US 6818418B1。

肽適配體係由恆定架構蛋白(通常為硫氧還蛋白(TrxA))組成之組合識別分子，該蛋白含有插入活性位點之限制性可變肽環。關於其他細節，參見Expert Opin. Biol. Ther. 5, 783-797 (2005)。

微體係源自長度為25至50個胺基酸之天然微量蛋白，其含有3至4個半胱胺酸橋，微量蛋白之實例包括KalataB1及芋螺毒素(conotoxin)及打結素(knottin)。微量蛋白之環可經改造以包括多達25個胺基酸，而不會影響微量蛋白之總體摺疊。關於經改造打結素結構域之其他細節，參見WO 2008098796。

其他表位結合結構域包括已用作架構以改造不同靶抗原結合性質之蛋白，包括人類 γ -晶體蛋白及人類泛素(親和素)、人類蛋白酶抑制劑之庫尼茲型結構域、Ras-結合蛋白AF-6之PDZ-結構域、蠍毒素(卡律蠍毒素(charybdotoxin))、C型凝集素結構域(四連接素)綜述於以下文獻之第7章中：Non-Antibody Scaffolds from Handbook of Therapeutic Antibodies (2007，由Stefan Dubel編輯)及Protein Science 15:14-27 (2006)。本發明之表位結合結構域可源自該等替代蛋白結構域中之任一者。

本文所用術語「抗原結合位點」係指抗原結合蛋白上能夠特異性結合抗原之位點，此可為單一結構域(例如表位結合結構域)，或其可為可在標準抗體上發現之成對VH/VL結構域。在本發明之一些實施例中，單鏈Fv (ScFv)結構域可提供抗原結合位點。

本文所用術語「mAbdAb」及「dAbmAb」係指本發明抗原結合蛋

白。該兩個術語可互換使用且意欲具有與本文所用相同之含義。

本文所用術語「抗原結合蛋白」係指抗體、抗體片段，例如結構域抗體(dAb)、ScFv、Fab、Fab2及其他蛋白構築體。抗原結合分子可包含至少一個Ig可變結構域，例如抗體、結構域抗體(dAb)、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、ScFv、雙鏈抗體、mAbdAb、親和體、異源偶聯物抗體或雙特異性抗體。在一個實施例中，抗原結合分子係抗體。在另一實施例中，抗原結合分子係dAb，即獨立於不同V區或結構域特異性結合抗原或表位之免疫球蛋白單一可變結構域，例如VH、VHH或VL。抗原結合分子能夠結合至兩個靶，即其可係雙靶向蛋白。抗原結合分子可係抗體與抗原結合片段之組合，例如，一或多個結構域抗體及/或一或多個連接至單株抗體之ScFv。抗原結合分子亦可包含非Ig結構域，例如為選自由以下組成之群之架構之衍生物的結構域：CTLA-4(厄維體)；脂質運載蛋白；蛋白A源分子，例如蛋白A之Z-結構域(親和體，SpA)、A-結構域(高親和性多聚物/大抗體)；熱休克蛋白，例如GroEl及GroES；轉鐵蛋白(轉體)；錨蛋白重複蛋白(DARPin)；肽適配體；C型凝集素結構域(四連接素)；人類 γ -晶體蛋白及人類泛素(親和素)；PDZ結構域；人類蛋白酶抑制劑之蠍毒素庫尼茲型結構域；及纖連蛋白(阿德樂汀)；其已經受蛋白改造以獲得結合至OSM。本文所用「抗原結合蛋白」將能夠拮抗及/或中和人類OSM。另外，抗原結合蛋白可藉由結合至OSM並防止天然配體結合及/或活化gp130受體來抑制及/或阻斷OSM活性。

本文所用術語「效應子功能」意指以下中之一或多者：抗體依賴性細胞介導之細胞毒性活性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性活性(CDC)介導之反應、Fc介導之細胞吞噬作用及經由FcRn受體之抗體回收。對於IgG抗

體而言，包括ADCC及ADCP在內之效應子功能係藉由重鏈恆定區與存在於免疫細胞表面上之Fc γ 受體家族之相互作用介導。在人類中，該等受體包括Fc γ RI(CD64)、Fc γ RII(CD32)及Fc γ RIII(CD16)。結合至抗原之抗原結合蛋白與Fc/Fc γ 複合物之形成間之相互作用誘導一系列效應，包括細胞毒性、免疫細胞活化、細胞吞噬作用及發炎性細胞介素之釋放。

吾人相信抗原結合蛋白之恆定區與各種Fc受體(FcR)間之相互作用介導抗原結合蛋白之效應子功能。顯著生物學效應可歸因於效應子功能、特定而言抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、補體之固定(補體依賴性細胞毒性或CDC)及抗原結合蛋白之半衰期/清除。通常，介導效應子功能之能力需要抗原結合蛋白與抗原結合且並非所有抗原結合蛋白皆會介導每一效應子功能。

效應子功能可以諸多方式量測，包括例如經由Fc γ RIII與天然殺傷細胞之結合或經由Fc γ RI與單核球/巨噬細胞之結合以量測ADCC效應子功能。例如，可在天然殺傷細胞分析中評價本發明抗原結合蛋白之ADCC效應子功能。此等分析之實例可參見Shields等人，2001 The Journal of Biological Chemistry，第276卷，第6591-6604頁；Chappel等人，1993 The Journal of Biological Chemistry，第268卷，第25124-25131頁；Lazar等人，2006 PNAS, 103; 4005-4010。

用於測定CDC功能之分析之實例包括闡述於1995 J Imm Meth 184:29-38中者。

人類恆定區之一些同種型、特定而言IgG4及IgG2同種型基本上缺乏以下功能：a) 藉由經典途徑活化補體；及b) 抗體依賴性細胞毒性。可根據期望效應子性質對抗原結合蛋白實施各種修飾。已單獨地立闡述含有特

異性突變之IgG1恆定區以降低與Fc受體之結合且因此降低ADCC及CDC (Duncan等人，Nature 1988, 332; 563-564；Lund等人，J. Immunol. 1991, 147; 2657-2662；Chappel等人，PNAS 1991, 88; 9036-9040；Burton及Woof, Adv. Immunol. 1992, 51;1-84；Morgan等人，Immunology 1995, 86; 319-324；Hezareh等人，J. Virol. 2001, 75 (24); 12161-12168)。

在本發明之一個實施例中提供包含恆定區之抗原結合蛋白，該恆定區使得該抗原結合蛋白具有降低之ADCC及/或補體活化或效應子功能。在一個此類實施例中，重鏈恆定區可包含IgG2或IgG4同種型之天然失能恆定區或經突變IgG1恆定區。適宜修飾之實例闡述於EP0 307434中。一個實例於235位及237位(EU索引編號)處包含丙胺酸殘基之取代。

亦已闡述於殘基Asn297上含有特異性突變或經改變糖基化之人類IgG1恆定區以增強與Fc受體之結合。在一些情形下，亦已顯示該等突變增強ADCC及CDC (Lazar等人，PNAS 2006, 103; 4005-4010；Shields等人，J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604；Nechansky等人，Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817)。

在本發明之一個實施例中，此等突變係在選自239位、332位及330位(IgG1)之位置中之一或多者或其他IgG同種型中之等效位置中。適宜突變之實例係S239D及I332E及A330L。在一個實施例中，本文所述本發明抗原結合蛋白於239位及332位處發生突變，例如S239D及I332E，或在又一實施例中，其於三個或更多個選自239及332及330之位置處發生突變，例如S239D及I332E及A330L。(EU索引編號)。

在本發明之替代實施例中提供包含具有經改變糖基化譜之重鏈恆定

區之抗原結合蛋白，該糖基化譜使得該抗原結合蛋白具有經增加效應子功能。例如，其中抗原結合蛋白具有增強之ADCC或增強之CDC或其中其具有增強之ADCC與CDC效應子功能二者。提供具有經改變糖基化譜之抗原結合蛋白之適宜方法的實例闡述於WO 2003011878、WO 2006014679及EP 1229125中，所有該等專利皆可應用於本發明之抗原結合蛋白。

本發明亦提供產生本發明抗原結合蛋白之方法，其包含以下步驟：

a)培養包含表現載體之重組宿主細胞，該表現載體包含如本文所述經分離核酸，其中已使編碼 α -1,6-岩藻糖基轉移酶之FUT8基因在重組宿主細胞中失活；及

b)回收該抗原結合蛋白。

可使用(例如)購自BioWa公司(Princeton, NJ)之POTELLIGENT™技術系統實施此等產生抗原結合蛋白之方法，其中缺乏FUT8基因功能拷貝之CHOK1SV細胞產生具有經增強抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)活性之單株抗體，該活性相對於具有功能FUT8基因之細胞中產生之相同單株抗體有所增加。POTELLIGENT™技術系統之態樣闡述於US 7214775、US 6946292、WO 0061739及WO 0231240中，所有該等專利皆以引用方式併入本文中。彼等熟習此項技術者亦應認識到其他適當系統。

在本發明之一個實施例中提供包含嵌合重鏈恆定區之抗原結合蛋白，例如包含具有至少一個來自IgG3之CH2結構域之嵌合重鏈恆定區的抗原結合蛋白，以使得該抗原結合蛋白具有經增強效應子功能，例如其中其具有增強之ADCC或增強之CDC或增強之ADCC及CDC功能。在一個此類實施例中，抗原結合蛋白可包含一個來自IgG3之CH2結構域或兩個CH2

結構域皆可來自IgG3。

亦提供產生本發明抗原結合蛋白之方法，其包含以下步驟：

a)培養包含表現載體之重組宿主細胞，該表現載體包含如本文所述經分離核酸，其中該表現載體包含編碼具有IgG1與IgG3 Fc結構域胺基酸殘基二者之Fc結構域之核酸序列；及

b)回收該抗原結合蛋白。

可使用(例如)購自BioWa公司(Princeton, NJ)及Kyowa Hakko Kogyo (現為Kyowa Hakko Kirin有限公司)有限公司之COMPLEGENT™技術系統實施此等產生抗原結合蛋白之方法，其中重組宿主細胞包含表現載體，其中編碼具有IgG1與IgG3 Fc結構域胺基酸殘基二者之嵌合Fc結構域之核酸序列經表現以產生具有經增強補體依賴性細胞毒性(CDC)活性之抗原結合蛋白，該活性相對於缺乏此一嵌合Fc結構域之原本相同抗原結合蛋白有所增加。COMPLEGENT™技術系統之態樣闡述於WO 2007011041及US 20070148165中，該等專利之每一者皆以引用方式併入本文中。在替代實施例中，可藉由將序列特異性突變引入IgG鏈之Fc區中來增加CDC活性。彼等熟習此項技術者亦將認識到其他適當系統。

彼等熟習此項技術者應明瞭，此等修飾不僅可單獨使用，且亦可彼此組合使用以進一步增強效應子功能。

在本發明之一個此類實施例中提供包含重鏈恆定區之抗原結合蛋白，該恆定區包含經突變且嵌合重鏈恆定區，例如其中抗原結合蛋白包含至少一個來自IgG3之CH2結構域及一個來自IgG1之CH2結構域，其中該IgG1 CH2結構域於選自239及332及330之位置處具有一或多個突變(例如該等突變可係選自S239D及I332E及A330L)，以使得該抗原結合蛋白具有

經增強效應子功能，例如其中其具有以下功能中之一或多者：增強之ADCC或增強之CDC，例如其中其具有增強之ADCC及增強之CDC。在一個實施例中，IgG1 CH2結構域具有突變S239D及I332E。

在本發明之替代實施例中提供包含嵌合重鏈恆定區且具有經改變糖基化譜之抗原結合蛋白。在一個此類實施例中，重鏈恆定區包含至少一個來自IgG3之CH2結構域及一個來自IgG1之CH2結構域且具有經改變糖基化譜，以使得岩藻糖與甘露糖之比率係0.8:3或更小，例如其中該抗原結合蛋白經去岩藻糖基化以使得該抗原結合蛋白與免疫球蛋白重鏈恆定區缺乏該等突變及經改變糖基化譜之等效抗原結合蛋白相比具有經增強效應子功能，例如其中其具有以下功能中之一或多者：增強之ADCC或增強之CDC，例如其中其具有增強之ADCC及增強之CDC。

在替代實施例中，抗原結合蛋白具有至少一個IgG3 CH2結構域及至少一個來自IgG1之重鏈恆定結構域，其中兩個IgG CH2結構域係根據本文所述限制發生突變。

在本發明之一個態樣中提供產生本文所述本發明抗原結合蛋白之方法，其包含以下步驟：

a)培養含有表現載體之重組宿主細胞，該表現載體含有如本文所述經分離核酸，該表現載體進一步包含編碼具有IgG1與IgG3 Fc結構域胺基酸殘基二者之嵌合Fc結構域的Fc核酸序列，且其中已使編碼 α -1,6-岩藻糖基轉移酶之FUT8基因在重組宿主細胞中失活；及

b)回收該抗原結合蛋白。

可使用(例如)購自BioWa公司(Princeton, NJ)之ACCRETAMAB™技術系統實施此等產生抗原結合蛋白之方法，該系統組合POTELLIGENT™

技術系統與COMPLEGENT™技術系統以產生具有ADCC與CDC經增強活性二者之抗原結合蛋白，該活性相對於缺乏嵌合Fc結構域且在寡糖上具有岩藻糖之原本相同單株抗體有所增加。

在本發明之再一實施例中提供包含經突變且嵌合重鏈恆定區之抗原結合蛋白，其中該抗原結合蛋白具有經改變糖基化譜，以使得該抗原結合蛋白具有經增強效應子功能，例如其中其具有以下功能中之一或多者：增強之ADCC或增強之CDC。在一個實施例中，該等突變係選自239位及332及330位，例如，該等突變係選自S239D及I332E及A330L。在又一實施例中，重鏈恆定區包含至少一個來自IgG3之CH2結構域及一個來自IgG1之Ch2結構域。在一個實施例中，重鏈恆定區具有經改變糖基化譜，以使得岩藻糖與甘露糖之比率係0.8:3或更小，例如該抗原結合蛋白經去岩藻糖基化，以使得該抗原結合蛋白與等效非嵌合抗原結合蛋白或與缺乏該等突變及經改變糖基化譜之免疫球蛋白重鏈恆定區相比具有經增強效應子功能。

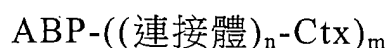
免疫偶聯物

亦提供包含如本文所述本發明抗原結合蛋白之免疫偶聯物(可互換地稱為「抗體-藥物偶聯物」或「ADC」)，包括(但不限於)偶聯至一或多種諸如以下等細胞毒性劑之抗體：化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素(例如，細菌、真菌、植物或動物來源之蛋白毒素、酶促活性毒素或其片段)或放射性同位素(即，放射性偶聯物)。

已在癌症治療中使用免疫偶聯物來局部遞送細胞毒性劑，即，殺傷細胞或抑制其生長或增殖之藥物(Lambert, J. (2005) Curr. Opinion in Pharmacology 5:543-549；Wu 等人，(2005) Nature Biotechnology

23(9):1137-1146 ; Payne, G. (2003) i 3:207-212 ; Syrigos 及 Epenetos (1999) Anticancer Research 19:605-614 ; Niculescu-Duvaz 及 Springer (1997) Adv. Drug Deliv. Rev. 26:151-172 ; 美國專利第4,975,278號)。免疫偶聯物允許將藥物部分靶向遞送至腫瘤且允許在其中的細胞內累積，其中全身性投與未偶聯藥物可對正常細胞以及欲試圖消除之腫瘤細胞產生不可接受程度之毒性(Baldwin等人，Lancet (1986年3月15日)第603-05頁；Thorpe (1985) 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」，Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications (A. Pinchera等人編輯)，第475-506頁。已報導多株抗體與單株抗體二者可用於該等策略中(Rowland等人，(1986) Cancer Immunol. Immunother. 21:183-87)。用於該等方法中之藥物包括道諾黴素(daunomycin)、多柔比星(doxorubicin)、胺甲蝶呤(methotrexate)及長春地辛(vindesine)(Rowland等人，(1986)見上文)。用於抗體-毒素偶聯物中之毒素包括細菌毒素(例如白喉毒素)、植物毒素(例如蓖麻毒蛋白)、小分子毒素(例如膠達納黴素(geldanamycin))(Mandler等人(2000) J. Nat. Cancer Inst. 92(19):1573-1581；Mandler等人(2000) Bioorganic & Med. Chem. Letters 10:1025-1028；Mandler等人(2002) Bioconjugate Chem. 13:786-791)、類美坦生(maytansinoid) (EP 1391213；Liu等人，(1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:8618-8623) 及 卡奇黴素(calicheamicin)(Lode等人(1998) Cancer Res. 58:2928；Hinman等人(1993) Cancer Res. 53:3336-3342)。

在一個實施例中，本發明包括具有以下一般結構之免疫偶聯物：



其中ABP係抗原結合蛋白

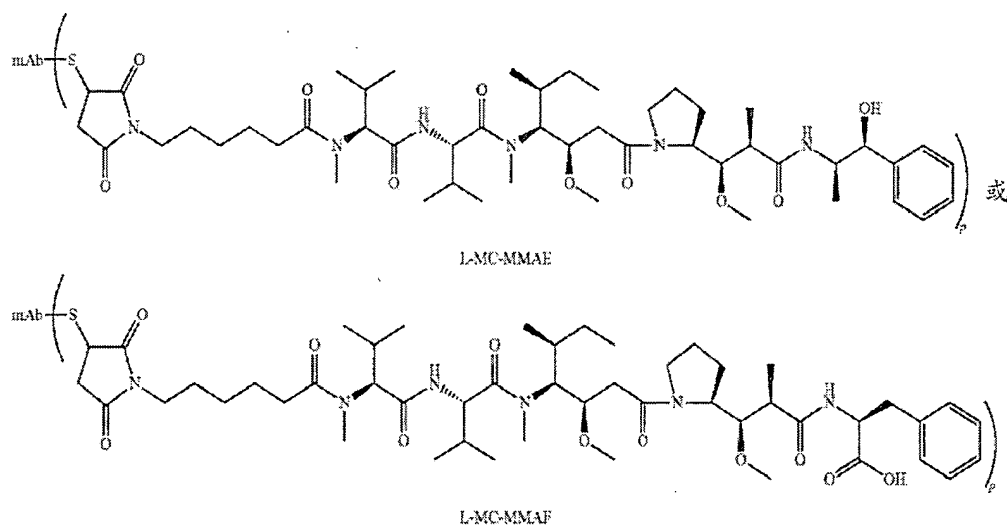
連接體不存在或係本文所述任何可裂解或不可裂解連接體

Ctx係本文所述任何細胞毒性劑

n係0、1、2或3且

m係1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

由具有奧裡斯他汀(例如MMAE及MMAF)之MC連接體連接之抗體的實例繪示於以下結構中：



在某些實施例中，免疫偶聯物包含包括(但不限於)抗體及化學治療劑或其他毒素之抗原結合蛋白。本文闡述用於產生免疫偶聯物之化學治療劑。可使用之酶促活性毒素及其片段包括白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒蛋白A鏈、相思豆毒素(abrin)A鏈、葫蘆根毒素(modeccin) A鏈、 α -帶麴黴素(α -sarcin)、油桐蛋白(*Aleurites fordii* protein)、石竹素蛋白(dianthin protein)、美洲商陸蛋白(*Phytolacca americana* protein)(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜抑制劑(*momordica charantia* inhibitor)、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒蛋白(crotonin)、肥皂草抑制劑(*saponaaria officinalis*

inhibitor)、白樹毒素(gelonin)、絲裂吉菌素(mitogellin)、侷限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、依諾黴素(enomycin)及新月毒素(trichothecene)。例如,參見WO 93/21232公開1993年10月28日。多種放射性核素可用於產生放射性偶聯抗體。實例包括 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{131}I 、 ^{131}In 、 ^{90}Y 及 ^{186}Re 。

本發明抗原結合蛋白亦可偶聯至一或多種毒素,包括(但不限於)卡奇黴素、類美坦生、多拉司他汀(dolastatin)、奧裡斯他汀、新月毒素及CC1065,以及該等毒素之具有毒素活性之衍生物。適宜細胞毒性劑包括(但不限於)奧裡斯他汀,包括D-纈胺酸(dovaline)-纈胺酸-D,L-異白胺酸(dolaisoleunine)-D,L-脯胺酸(dolaproine)-苯丙胺酸(MMAF)及單甲基奧裡斯他汀E (MMAE)以及MMAE之酯形式;DNA小溝結合劑;DNA小溝烷基化劑;烯二炔;樂希托星(lexitropsin);多卡米星(duocarmycin);紫杉烷(taxane),包括太平洋紫杉醇(paclitaxel)及剋癌易(docetaxel);嘌呤黴素;多拉司他汀;類美坦生及長春花生物鹼(vinca alkaloid)。具體細胞毒性劑包括癌康定(topotecan)、嗎啉基-多柔比星、根黴素、氰基嗎啉基-多柔比星、多拉司他汀-10、棘黴素、考布他汀(combretastatin)、卡奇黴素、美坦生(maytansine)、DM-1、DM-4、紡錘菌素(netropsin)。其他適宜細胞毒性劑包括抗微管蛋白劑,例如奧裡斯他汀、長春花生物鹼、鬼臼毒素、紫杉烷、漿果赤黴素衍生物、念珠藻素(cryptophysin)、類美坦生、考布他汀或多拉司他汀。抗微管蛋白劑包括二甲基纈胺酸-纈胺酸-D,L-異白胺酸-D,L-脯胺酸-苯丙胺酸-對-伸苯基二胺(AFP)、MMAF、MMAE、奧裡斯他汀E、長春新鹼、長春鹼(vinblastine)、長春地辛、長春瑞濱(vinorelbine)、VP-16、喜樹鹼(camptothecin)、太平洋紫杉醇、剋

癌易、埃博黴素A (epothilone A)、埃博黴素B、諾考達唑(nocodazole)、秋水仙鹼、乙醯甲基秋水仙素(colcemid)、雌氫芥(estramustine)、西馬多丁(cemadotin)、迪卡莫奈德(discodermolide)、美坦生、DM-1、DM-4或艾榴塞洛素(eleutherobin)。

抗體藥物偶聯物係藉由將小分子抗微管蛋白劑單甲基奧裡斯他汀E (MMAE)或單甲基奧裡斯他汀F (MMAF)偶聯至抗體產生。在MMAE之情形下，連接體係由以下組成：硫醇反應性馬來醯亞胺、己醯基間隔體、二肽纈胺酸-瓜胺酸及對胺基苯甲氧基羰基(自消耗片段化基團(self-immolative fragmenting group))。在MMAF之情形下，使用抗蛋白酶馬來醯亞胺基己醯基連接體。偶聯過程產生藥物-抗體附接之異質性，在結合每一抗體分子之藥物數目(莫耳比率[MR])與附接位點二者方面皆有所不同。最普遍物質係MR = 4之材料；較不普遍者係MR為0、2、6及8之材料。總體平均藥物-對-抗體MR係約4。

免疫偶聯物之產生

附接點係藉由抗體鏈間二硫鍵之溫和還原產生的半胱胺酸，該還原係在將該抗體固定於蛋白G親和力樹脂上的同時實施(因此使得能夠使用未進行中間體純化之大過量試劑)。在固定時，大過量TCEP將完全還原鏈間二硫鍵，但對抗體與樹脂之結合不具有影響。

藉由此程序所產生每一抗體中硫醇基之數目取決於抗體之來源及同種型。例如，人類(及小鼠-人類嵌合) IgG1具有4個可還原二硫鍵且因此在完全還原後產生8個硫醇基，而鼠類IgG1具有5個可還原二硫鍵且產生10個硫醇基。若期望具有最大藥物載荷之ADC (例如，對於鼠類IgG1而言，每一抗體中有10種藥物)，則可僅將足夠過量之馬來醯亞胺基-藥物-

連接體添加至經固定抗體以確保完全偶聯。然而，亦可藉由納入佔據抗體上一些可用硫醇基之生物學惰性封端劑(例如N-乙基馬來醯亞胺(NEM))自經完全還原抗體製備每一抗體中具有較少藥物之ADC。當同時將大過量(至少3倍)之馬來醯亞胺基-藥物-連接體及封端劑添加至完全還原抗體時，兩種馬來醯亞胺親電子劑競爭有限數目之可用硫醇基。以此方式，藉由藥物-連接體與封端劑之相對硫醇基反應速率來測定藥物載荷，且因此可將其視為處於動力學控制之下。馬來醯亞胺基-藥物-連接體之相對反應速率顯著變化，且因此必須以經驗方式測定存在於反應混合物中之藥物-連接體與NEM之莫耳比率以達成一組具有期望藥物載荷量之ADC。對於常見人類及鼠類IgG同種型而言，產生每一抗體中具有約4種藥物之ADC之NEM混合物中藥物連接體SGD-1006 (vcMMAE)及SGD-1269 (mcMMAF)之莫耳分數匯總於表2中。

奧裡斯他汀及多拉司他汀

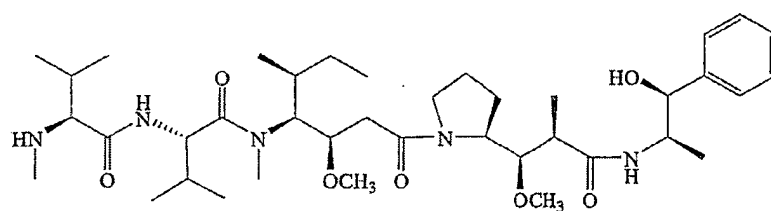
在一些實施例中，免疫偶聯物包含偶聯至多拉司他汀或多拉司他汀肽類似物及衍生物(奧裡斯他汀)之抗原結合蛋白或抗體(美國專利第5,635,483號、第5,780,588號)。已顯示，多拉司他汀及奧裡斯他汀干擾微管動力學、GTP水解以及核及細胞分裂(Woyke等人，(2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12):3580-3584)且具有抗癌(美國專利第5,663,149號)及抗真菌活性(Pettit等人，(1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965)。多拉司他汀或奧裡斯他汀(其係多拉司他汀之五肽衍生物)藥物部分可經由肽藥物部分之N (胺基)末端或C (羧基)末端附接至抗體(WO 02/088172)。

實例性奧裡斯他汀實施例包括N末端連接之單甲基奧裡斯他汀藥物部

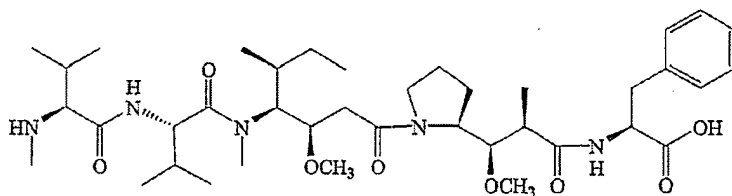
分DE及DF，其揭示於「Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligands」，美國專利第7,498,298號中，該專利之揭示內容之全部內容以引用方式明確地併入本文中。本文所用縮寫「MMAE」係指單甲基奧裡斯他汀E。本文所用縮寫「MMAF」係指D-纈胺酸-纈胺酸-D,L-異白胺酸-D,L-脯胺酸-苯丙胺酸。

通常，可藉由在兩個或更多個胺基酸及/或肽片段之間形成肽鍵來製備基於肽之藥物部分。可根據(例如)肽化學領域內所熟知之液相合成方法(參見E. Schroder及K. Lubke，「The Peptides」，第1卷，第76-136頁，1965, Academic Press)來製備此等肽鍵。可根據以下文獻中之方法來製備奧裡斯他汀/多拉司他汀藥物部分：美國專利第5,635,483號；美國專利第5,780,588號；Pettit等人，(1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465；Pettit等人，(1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277；Pettit, G. R. 等人，Synthesis, 1996, 719-725；及Pettit等人，(1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 15:859-863。亦參見Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784；「Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligands」，2004年11月5日提出申請之美國專利第7,498,298號，其全部內容以引用方式併入本文中(其揭示(例如)連接體及製備偶聯至連接體之諸如MMAE及MMAF等單甲基纈胺酸化合物之方法)。用作細胞毒性劑(具體而言五肽)之生物學活性有機化合物揭示於美國專利第6,884,869號、第7,498,298號、第7,098,308號、第7,256,257號及7,423,116中。與MMAE及MMAF以及奧裡斯他汀之各種衍生物連接之單株抗體及其製備方法闡述於美國專利第7,964,566號中。

奧裡斯他汀之實例包括MMAE及MMAF，其結構顯示如下：



MMAE



MMAF

美坦生及類美坦生

類美坦生係藉由抑制微管蛋白聚合起作用之有絲分裂抑制劑。美坦生首先係自東非灌木齒葉美登木(*Maytenus serrata*)分離(美國專利第3,896,111號)。隨後發現，某些微生物亦產生類美坦生，例如美登醇(maytansinol)及C-3美登醇酯(美國專利第4,151,042號)。可自藉由諸如束絲放線菌屬(*Actinosynnema*)等微生物發酵產生之安絲菌素(ansamitocin)前體製備高細胞毒性類美坦生藥物。分離安絲菌素之方法闡述於美國專利第6,573,074號中。合成美登醇及其衍生物及類似物揭示於(例如)以下專利中：美國專利第4,137,230號、第4,248,870號、第4,256,746號、第4,260,608號、第4,265,814號、第4,294,757號、第4,307,016號、第4,308,268號、第4,308,269號、第4,309,428號、第4,313,946號、第4,315,929號、第4,317,821號、第4,322,348號、第4,331,598號、第4,361,650號、第4,364,866號、第4,424,219號、第4,450,254號、第4,362,663號及第4,371,533號。

抗體-類美坦生偶聯物係藉由將抗體化學連接至類美坦生分子且不顯著降低抗體或類美坦生分子之生物學活性來製備。例如，參見美國專利第

5,208,020號。平均每一抗體分子偶聯3至4個類美坦生分子已顯示在增強對靶細胞之細胞毒性方面之效果，而不會負面地影響抗體之功能或溶解性，但預計相對於使用裸抗體，甚至一分子毒素/抗體亦會增強細胞毒性。類美坦生為業內所熟知且可藉由已知技術合成或自天然源分離。適宜類美坦生揭示於(例如)美國專利第5,208,020號及上文所提及之其他專利及非專利出版物中。類美坦生係美登醇及於美登醇分子之芳香族環或其他位置處經修飾之美登醇類似物，例如各種美登醇酯。製備用於與抗體連接之類美坦生之方法揭示於美國專利第6,570,024號及第6,884,874號中。

卡奇黴素

亞皮莫耳濃度卡奇黴素家族抗生素能夠產生雙鏈DNA斷裂。對於卡奇黴素家族偶聯物之製備而言，參見美國專利第5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號、第5,877,296號(皆頒予American Cyanamid公司)。可使用之卡奇黴素結構類似物包括(但不限於). γ .1I、. α .2I、. α .3I、N-乙醯基-. γ .1I、PSAG及.0.1I (Hinman等人，Cancer Research 53:3336-3342 (1993)；Lode等人，Cancer Research 58:2925-2928 (1998)及頒予American Cyanamid之上述美國專利)。可偶聯抗體之另一抗腫瘤藥物係抗葉酸劑QFA。卡奇黴素與QFA二者皆具有細胞內作用位點且不容易穿過質膜。因此，該等藥劑經由抗體介導之內在化之細胞攝入顯著增強其細胞毒性效應。

其他細胞毒性劑

可偶聯至抗體之其他抗腫瘤劑包括BCNU、鏈佐菌素(streptozocin)、長春新鹼及5-氟尿嘧啶、統稱為LL-E33288複合物之藥

劑家族(闡述於美國專利第5,053,394號、第5,770,710號中)，以及埃斯波黴素(esperamicin)(美國專利第5,877,296號)。

可使用之酶促活性毒素及其片段包括白喉A鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿桿菌)、蓖麻毒蛋白A鏈、相思豆毒素A鏈、葫蘆根毒素A鏈、 α -帶麴黴素、油桐蛋白、石竹素蛋白、美洲商陸蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜抑制劑、麻瘋樹毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草抑制劑、白樹毒素、絲裂吉菌素、侷限麴菌素、酚黴素、依諾黴素及新月毒素。例如，參見1993年10月28日公開之WO 93/21232。

本發明進一步涵蓋在抗體與具有溶核活性之化合物(例如，核糖核酸酶或DNA內切核酸酶，例如去氧核糖核酸酶；DNase)之間形成之免疫偶聯物。

對於腫瘤之選擇性破壞而言，抗體可包含高放射性原子。多種放射性同位素可用於產生放射性偶聯抗體。實例包括At211、I131、I125、Y90、Re186、Re188、Sm153、Bi212、P32、Pb212及Lu之放射性同位素。當使用偶聯物進行檢測時，其可包含用於閃爍研究之放射性原子，例如tc99m或I123；或用於核磁共振(NMR)成像(亦稱作磁共振成像，mri)之自旋標記，例如碘-123 (再次)、碘-131、銥-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釷、錳或鐵。

可以已知方式將放射性標記或其他標記納入偶聯物中。例如，肽可生物合成或可藉由化學胺基酸合成使用適宜胺基酸前體來合成，其中涉及(例如)用氟-19替代氫。諸如tc99m或I123、Re186、Re188及In111等標記可經由肽中之半胱胺酸殘基附接。釷-90可經由離胺酸殘基附接。

可使用IODOGEN方法(Fraker等人，(1978) Biochem. Biophys. Res.

Commun. 80: 49-57) 來納入碘 -123。「Monoclonal Antibodies in Immunoscintigraphy」(Chatal, CRC Press 1989)詳細闡述其他方法。

ADC之製備

在抗體藥物偶聯物中，抗體可直接或經由連接體偶聯至細胞毒性劑。適宜連接體包括(例如)可裂解及不可裂解連接體。可裂解連接體在細胞內條件下通常易於裂解。適宜可裂解連接體包括(例如)可藉由細胞內蛋白酶(例如溶酶體蛋白酶或胞內體蛋白酶)裂解之肽連接體。在實例性實施例中，連接體可係二肽連接體，例如纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)或苯丙胺酸-離胺酸(phe-lys)連接體。其他適宜連接體包括可在小於5.5之pH下水解之連接體，例如脲連接體。其他適宜可裂解連接體包括二硫化物連接體。

Bristol-Myers Squibb已闡述特定溶酶體酶可裂解抗腫瘤藥物偶聯物。例如，參見美國專利第6,214,345號。Seattle Genetics已公開申請案美國專利申請案2003/0096743及美國專利申請案2003/0130189，其闡述藥物遞送劑中之對胺基苯甲基醚。該等申請案中所述之連接體限於胺基苯甲基醚組合物。

抗原結合蛋白與細胞毒性劑之偶聯物可使用多種雙官能團蛋白偶合劑製得，例如3-(2-吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀醯亞胺基酯(SPDP)、4-(N-馬來醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺基酯、亞胺基硫雜環戊烷(IT)、亞胺酸酯之雙官能團衍生物(例如己二醯亞胺二甲酯HCl)、活性酯(例如辛二酸二琥珀醯亞胺基酯)、醛(例如戊二醛)、雙-疊氮基化合物(例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙-重氮衍生物(例如雙-(對-重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(例如甲苯2,6-二異氰酸酯)及雙-活性氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。

另外，連接體可係由一或多種連接體組份構成。實例性連接體組份包括6-馬來醯亞胺基己醯基(「MC」)、馬來醯亞胺基丙醯基(「MP」)、纈胺酸-瓜胺酸(「val-cit」)、丙胺酸-苯丙胺酸(「ala-phe」)、對胺基苯甲氧基羰基(「PAB」)、4-(2-吡啶基硫代)戊酸N-琥珀醯亞胺基酯(「SPP」)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(「SMCC」)及(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(「SIAB」)。其他連接體組份為業內已知且一些闡述於本文中。亦參見「Monomethylvaline Compounds Capable of Conjugation to Ligands」，2004年11月5日提出申請之美國專利第US7,498,298號，其全部內容以引用方式併入本文中。

連接體亦可包含胺基酸及/或胺基酸類似物。胺基酸連接體組份包括二肽、三肽、四肽或五肽。實例性二肽包括：纈胺酸-瓜胺酸(vc或val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(af或ala-phe)。實例性三肽包括：甘胺酸-纈胺酸-瓜胺酸(gly-val-cit)及甘胺酸-甘胺酸-甘胺酸(gly-gly-gly)。包含胺基酸連接體組份之胺基酸殘基包括彼等天然胺基酸以及小胺基酸及非天然胺基酸類似物，例如瓜胺酸。胺基酸連接體組份在其選擇性方面可經設計及優化以供藉由特定酶(例如，腫瘤相關蛋白酶、組織蛋白酶B、C及D或胞漿素蛋白酶)酶促裂解。

可使抗原結合蛋白及抗體具有反應性以供與連接體試劑偶聯。抗體上之親核基團包括(但不限於)：(i) N末端胺基；(ii)側鏈胺基，例如，離胺酸；(iii)側鏈硫醇基，例如半胱胺酸；及(iv)糖羥基或胺基，其中抗體經糖基化。胺基、硫醇基及羥基具有親核性熱且能夠與連接體部分及連接體試劑上之親電基團反應以形成共價鍵，該等親電基團包括：(i)活性酯

基，例如NHS酯基、HOBt酯基、鹵代甲酸酯基及醯基鹵基；(ii)烷基鹵基及苯甲基鹵基，例如鹵代乙醯胺基；(iii)醛基、酮基、羧基及馬來醯亞胺基。某些抗體具有可還原鏈間二硫鍵，即半胱胺酸橋。可藉由用諸如DTT(二硫蘇糖醇)等還原劑處理抗體使其具有反應性以供與連接體試劑偶聯。因此，每一半胱胺酸橋理論上將形成兩個反應性硫醇親核劑。可經由離胺酸與2-亞胺基硫雜環戊烷(Traut試劑)之反應從而將胺轉變為硫醇來將其他親核基團引入抗體中。可藉由引入1個、2個、3個、4個或更多個半胱胺酸殘基將反應性硫醇基引入抗體(或其片段)中(例如，製備包含一或多個非天然半胱胺酸胺基酸殘基之突變體抗體)。

抗原結合蛋白及抗體亦可經修飾以引入可與連接體試劑或藥物上之親核取代基反應之親電部分。可利用(例如高碘酸鹽氧化試劑)氧化糖基化抗體之糖，以形成可與連接體試劑或藥物部分之胺基反應之醛基或酮基。所得亞胺席夫鹼基(Schiff base group)可形成穩定連接，或可藉由(例如)硼氫化物試劑還原，以形成穩定胺連接。在一個實施例中，糖基化抗體之碳水化合物部分與半乳糖氧化酶或偏過碘酸鈉之反應可在蛋白中產生可與藥物上之適當基團反應之羰基(醛基及酮基)(Hermanson, Bioconjugate Techniques)。在另一實施例中，含有N末端絲胺酸或蘇胺酸殘基之蛋白可與偏過碘酸鈉反應，從而產生替代第一胺基酸之醛(Geoghegan & Stroh, (1992) Bioconjugate Chem. 3:138-146；美國專利第5,362,852號)。此等醛可與藥物部分或連接體親核劑反應。

藥物部分上之親核基團包括(但不限於)：胺基、硫醇基、羥基、醯肼基、肟基、肼基、硫半卡腓基、肼羧酸酯基及芳基醯肼基，該等基團能夠與連接體部分及連接體試劑上之親電基團反應以形成共價鍵，該等親電基

團包括：(i)活性酯基，例如NHS酯基、HOBt酯基、鹵代甲酸酯基及醯基鹵基；(ii)烷基鹵基及苯基鹵基，例如鹵代乙醯胺基；(iii)醛基、酮基、羧基及馬來醯亞胺基。

在一些實施例中，連接體可藉由存在於細胞內環境中(例如，在溶酶體或胞內體或細胞質膜微囊內)之裂解劑裂解。連接體可為(例如)藉由包括(但不限於)溶酶體或胞內體蛋白酶在內之細胞內肽酶或蛋白酶裂解之肽基連接體。通常，肽基連接體長至少兩個胺基酸或長至少三個胺基酸。裂解劑可包括組織蛋白酶B及D及胞漿酶，已知所有該等裂解劑皆使二肽藥物衍生物水解，從而導致活性藥物在靶細胞內釋放(例如，參見Dubowchik及Walker，1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123)。肽基連接體可藉由存在於細胞中之酶裂解。例如，可使用可藉由在癌性組織中高度表現之硫醇依賴性蛋白酶組織蛋白酶B裂解之肽基連接體(例如，Phe-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly (SEQ ID NO:50)連接體)。其他此等連接體闡述於(例如)美國專利第6,214,345號中。在具體實施例中，可藉由細胞內蛋白酶裂解之肽基連接體係Val-Cit連接體或Phe-Lys連接體(例如，參見美國專利第6,214,345號，其闡述具有val-cit連接體之多柔比星之合成)。使用細胞內蛋白酶溶解釋放治療劑之一個優點係該藥劑在偶聯時通常會減弱且偶聯物之血清穩定性通常較高。

在其他實施例中，可裂解連接體具有pH敏感性，即，在某些pH值下對水解敏感。通常，pH敏感性連接體可在酸性條件下水解。例如，可使用可在溶酶體中水解之酸不穩定性連接體(例如，脲、半卡脲、硫半卡脲、順式-烏頭醯胺、原酸酯、縮醛、縮酮或諸如此類)。(例如，參見美國專利第5,122,368號、第5,824,805號、第5,622,929號；Dubowchik及

Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123 ; Neville 等人, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661.) 此等連接體在中性pH條件(例如彼等在血液中者)下相對穩定, 但在低於pH 5.5或5.0 (溶酶體之近似pH)下不穩定。在某些實施例中, 可水解連接體係硫醚連接體(例如, 經由醯基胺鍵附接至治療劑之硫醚(例如, 參見美國專利第5,622,929號))。

在又一些實施例中, 連接體可在還原條件下裂解(例如, 二硫化物連接體)。多種二硫化物連接體為業內已知, 包括(例如)彼等可使用以下化合物形成者: SATA(5-乙醯基硫代乙酸N-琥珀醯亞胺基酯)、SPDP(3-(2-吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀醯亞胺基酯)、SPDB(-3-(2-吡啶基二硫代)丁酸N-琥珀醯亞胺基酯)及SMPT (N-琥珀醯亞胺基-氧基羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基-二硫代)甲苯)-、SPDB及SMPT (例如, 參見Thorpe等人, 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak等人, In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer (C. W. Vogel編輯, Oxford U. Press, 1987。亦參見美國專利第4,880,935號。))

在又一些具體實施例中, 連接體係丙二酸酯連接體(Johnson等人, 1995, Anticancer Res. 15:1387-93)、馬來醯亞胺基苯甲醯基連接體(Lau等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304)或3'-N-醯胺類似物(Lau等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)。

通常, 連接體對細胞外環境不實質上敏感。本文所用「對細胞外環境不實質上敏感」在連接體之背景下意指當ADC或ADC衍生物存在於細胞外環境中(例如, 血漿中)時, ADC或ADC衍生物之試樣中不超過約20%、通常不超過約15%、更通常不超過約10%且甚至更通常不超過約5%、不超過約3%或不超過約1%之連接體裂解。連接體對細胞外環境是

否不實質上敏感可藉由(例如)以下方式來測定：將以下二者與血漿一起獨立地培育預定時間段(例如，2小時、4小時、8小時、16小時或24小時)：(a) ADC或ADC衍生物(「ADC試樣」)及(b) 等莫耳量之未偶聯抗體或治療劑(「對照試樣」)，且然後比較存在於ADC試樣中之未偶聯抗體或治療劑之量與存在於對照試樣中者，如藉由(例如)高效液相層析所量測。

在其他非互斥性實施例中，連接體促進細胞內在化。在某些實施例中，連接體當偶聯至治療劑時(即，在如本文所述ADC或ADC衍生物之連接體-治療劑部分之情形下)，促進細胞內在化。在又一些實施例中，連接體當偶聯至治療劑與抗原結合蛋白或抗體或其衍生物二者時(即，在如本文所述ADC或ADC衍生物之情形下)，促進細胞內在化。

可與本組合物及方法一起使用之多種連接體闡述於WO 2004010957(標題為「Drug Conjugates and Their Use for Treating Cancer, An Autoimmune Disease or an Infectious Disease」，2003年7月31日提出申請)及美國臨時申請案第60/400,403號(標題為「Drug Conjugates and their use for treating cancer, an autoimmune disease or an infectious disease」，2002年7月31日提出申請)(其揭示內容以引用方式併入本文中)中。

或者，包含抗原結合蛋白及細胞毒性劑之融合蛋白可藉由(例如)重組技術或肽合成製得。DNA之長度可包含編碼偶聯物之兩個部分的各別區，該等部分彼此毗鄰或藉由編碼連接體肽之區隔開，該編碼連接體肽之區不會破壞偶聯物之期望性質。

在再一實施例中，抗體可偶聯至「受體」(例如抗生蛋白鏈菌素(streptavidin))以用於腫瘤預靶向，其中將抗體-受體偶聯物投與患者，之

後使用清除劑去除來自循環之未結合偶聯物且隨後投與偶聯至細胞毒性劑(例如，放射性核苷酸)之「配體」(例如，抗生物素蛋白(avidin))。

本文所用術語「非人類抗體或其抗體片段」意指源自除人類以外之任何物種之抗體或其片段，其中人類包括嵌合抗體。

術語「供體抗體」係指將可變區、CDR或其他功能性片段或其類似物之胺基酸序列供給至第一免疫球蛋白配偶體中以提供經改變免疫球蛋白編碼區之抗體(單株抗體及/或重組抗體)，且所產生的表現經改變的抗體具有該供體抗體之抗原特異性及中和活性特徵。

術語「受體抗體」係指與供體抗體異源之抗體(單株抗體及/或重組抗體)，其將所有(或任一部分，但較佳為所有)編碼其重鏈及/或輕鏈框架區及/或其重鏈及/或輕鏈恆定區之胺基酸序列供給至第一免疫球蛋白配偶體中。人類抗體係受體抗體。

本文所用術語「人類受體序列」意指包含源自人類抗體或其抗體片段之VH或VL框架或人類共有序列框架之胺基酸序列的抗體或其抗體片段之框架，其中可納入來自非人類物種之CDR。

本文所用術語CDR或超變區之「納入」涵蓋使非人類CDR位於人類受體框架內之任何手段。應瞭解，此可以各種方式達成，例如，編碼期望胺基酸序列之核酸可藉由以下方式產生：使編碼非人類可變結構域序列之核酸突變，以使其框架殘基變成人類受體框架殘基，或使編碼人類可變結構域序列之核酸突變，以使CDR變成非人類殘基，或合成編碼期望序列之核酸。在一個實施例中，最終序列係在電腦上產生。

現在僅以舉例方式闡述本發明。隨附申請專利範圍可包括以下實例中之一或多者之概要。

實例

實例1 單株抗體產生及選擇

1.1 免疫策略

自源自用全長人類BCMA實施免疫之小鼠之雜交瘤鑑別抗人類BCMAmAb鼠類親代CA8。用25 µg重組(rBCMA)蛋白與CFA之組合經腹腔內對BALB/c小鼠實施免疫。以1個月間隔用25 µg全長rBCMA蛋白+10 µg單磷醯基脂質A-穩定乳液(MPL-SE)(Corixa公司, Seattle, WA)對小鼠加強3次且在融合前3天經靜脈內給予30 µg rBCMA蛋白之預融合加強。使用ClonaCell-HY雜交瘤選殖套組(StemCell Technologies, Vancouver, BC)或使用習用方法產生並選殖雜交瘤。在習用方法中,在PEG (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)存在下使來自經免疫動物之脾之B細胞與Sp2/0骨髓瘤細胞融合。在過夜回收後,將融合細胞以有限稀釋度平鋪於96孔板中且使其經受次黃嘌呤-胺基蝶呤-胸苷選擇。藉由ELISA及流式細胞術針對抗BCMA抗體之存在檢查雜交瘤培養上清液。

自源自使用RIMMS方法(快速免疫多位點)經重組人類BCMA/TNFRSF17-Fc嵌合體(R&D 193-Fc)免疫之SJL小鼠之雜交瘤鑑別抗人類BCMAmAb鼠類親代S307118G03。在第0天,將每只小鼠5 µg蛋白於AS02a佐劑中乳化,且於背部上2個位點(腰部上及肩部上)處及於前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射。在第6天及第11天,向每只小鼠前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射存於RIBI佐劑中之2.5 µg蛋白。在第14天,將動物處死。將淋巴結及脾切除,破裂且使用與小鼠骨髓瘤細胞X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 (BioCat 112754; R17209/58)之3:1比率實施PEG1500誘導之體細胞融合。將融合物平鋪至10×96孔板中且自該等板直

接篩選。

自源自相同免疫之雜交瘤鑑別抗人類 BCMA mAb 鼠類親代 S336105A07。在14天將淋巴結及脾切除，破裂且使用與小鼠骨髓瘤細胞 X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 (BioCat 112754; R17209/58)之1:1比率實施 Cytopulse 電融合。將融合物平鋪至含有半固體培養基之多用途盤 (omnitray)中，隨後在5天後挑選至10×96孔板中且自該等板直接篩選。

自源自 SJL 小鼠之雜交瘤鑑別抗人類 BCMA 鼠類親代 mAb S332121F02及S332126E04，該等SJL小鼠係使用RIMMS方法(快速免疫)用人類BCMA(4-53) BCMA之細胞外結構域的重組Fc融合物實施免疫。在第0天，將每只小鼠5 µg蛋白於AS02a佐劑中乳化，且於背部上2個位點(腰部上及肩部上)處及於前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射。在第6天，向每只小鼠前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射存於RIBI佐劑中之5 µg蛋白。在第11天，向每只小鼠前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射存於RIBI佐劑中之2.5 µg重組人類BCMA-Fc及2.5 µg重組食蟹猴BCMA-Fc。在第14天，將動物處死且如針對S307118G03一樣處理細胞。

自源自 SJL 小鼠之雜交瘤鑑別抗人類 BCMA 鼠類親代 mAb S322110D07，該等SJL小鼠係用人類BCMA之細胞外結構域(4-53)之重組Fc融合物與重組人類April (R&D 5860-AP/CF)之複合物實施免疫，該Fc融合物與該Fc融合物係以1:1莫耳比率預混合。用懸浮於RIBI佐劑中之存於PBS中之5 µg April/食蟹猴BCMA-Fc複合物經腹膜腔內對小鼠實施免疫，其中每只小鼠100 µl劑量；且以3至4週間隔用懸浮於RIBI佐劑中之存於PBS中之2.5 µg April/食蟹猴BCMA-Fc複合物加強3次，其中每只小鼠100 µl劑量，且經由腹膜腔內途徑注射；且在融合前1天給予相同免疫原

之預融合加強並且如針對S307118G03一樣處理。

自源自 SJL 小鼠之雜交瘤鑑別抗人類 BCMaAb 鼠類親代 S335115G01及S335122F05，該等SJL小鼠係使用RIMMS方法(快速免疫多位點)經人類BCMA之細胞外結構域(4-53)之重組Fc融合物與食蟹猴BCMA之細胞外結構域(4-52)之重組Fc融合物的混合物免疫。在第0天，將每只小鼠2.5 µg每一蛋白於AS02a佐劑中乳化，且於背部上2個位點(腰部上及肩部上)處及於前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射。在第6天及第11天，向每只小鼠前部上4個位點處之主要淋巴結下方注射存於RIBI佐劑中之2.5 µg每一蛋白。在第14天，將動物處死。將淋巴結及脾切除，破裂且使用與小鼠骨髓瘤細胞 X63 AG8 653.GFP.Bcl-2.11 (BioCat 112754; R17209/58)之1:1比率實施Cytopulse電融合。將融合物平鋪至含有半固體培養基之多用途盤(omnitray)中，隨後在5天後挑選至32×96孔板中且自該等板直接篩選。

實例2 人類化

2.1 CA8雜交瘤可變區之選殖

自CA8雜交瘤細胞提取總RNA，然後藉由反轉錄及聚合酶鏈反應(RT-PCR)產生重鏈及輕鏈可變結構域cDNA序列。RT-PCR之正向引物係對鼠類免疫球蛋白基因前導序列具有特異性之簡併引物之混合物且反向引物對抗體恆定區具有特異性。在此情形下使用對IgG1、IgG2a及IgG2b具有特異性之反向引物，此乃因同種型未知。為設計引物，產生小鼠V_H及V_k基因之前導序列之DNA多序列比對。

2.2 嵌合CA8之選殖

藉由組建重疊寡核苷酸從頭製備編碼嵌合抗體之DNA表現構築體，

該等重疊寡核苷酸包括用於選殖至哺乳動物表現載體中之限制位點以及人類信號序列。引入*HindIII*及*SpeI*限制位點以構建含有信號序列之VH結構域，以用於選殖至含有人類 $\gamma 1$ 恆定區之哺乳動物表現載體中。引入*HindIII*及*BsiWI*限制位點以構建含有信號序列之VL結構域，以用於選殖至含有人類 κ 恆定區之哺乳動物表現載體中。

2.3 人類化CA8變體之選殖

藉由組建重疊寡核苷酸從頭製備編碼人類化抗體變體之DNA表現構築體，該等重疊寡核苷酸包括用於選殖至哺乳動物表現載體中之限制位點以及人類信號序列。引入*HindIII*及*SpeI*限制位點以構建含有信號序列之VH結構域，以用於選殖至含有人類 $\gamma 1$ 恆定區之哺乳動物表現載體中。引入*HindIII*及*BsiWI*限制位點以構建含有信號序列之VL結構域，以用於選殖至含有人類 κ 恆定區之哺乳動物表現載體中。

2.4 重組CA8抗體之表現(包括抗體量化)

將分別編碼重鏈及輕鏈之表現質粒瞬時共轉染至HEK 293 6E細胞中且以小規模表現以產生抗體。藉由ELISA量化抗體。用1 mg/ml抗人類IgG (Sigma I3382)塗佈ELISA板且用阻斷溶液(存於Tris緩衝鹽水中之4% BSA)阻斷。添加組織培養上清液之不同稀釋物且在室溫下將板培育1小時。亦將已知標準抗體稀釋物添加至板中。在TBST中洗滌板且藉由添加以1/1000稀釋於阻斷溶液中之經過氧化物酶標記之抗人類 κ 輕鏈抗體(Sigma A7164)來檢測結合。在室溫下將板培育1小時，隨後在TBST中洗滌。藉由添加OPD受質(Sigma P9187)使板顯色且藉由添加2 M H_2SO_4 終止顯色。在490 nm下量測吸光度並使用已知標準稀釋物之數據繪製標準曲線。使用標準曲線來估計組織培養上清液中抗體之濃度。使用蛋白A純

化較大規模抗體製備物且使用Nanodrop (Thermo Scientific)量測濃度。

表1. CA8可變重鏈及輕鏈人類化變體之設計

人類化 VH	模板	回復突變(Kabat編號)
J0	CA8 VH CDR至IGHV1_69+JH1小基因上之直接移植物	無
J1	J0	G27Y, S30T
J2	J1	A93T
J3	J2	A24G, K73T
J4	J3	M48I, V67A
J5	J3	N99D
J6	J0	N99D
J7	J1	N99D
J8	J2	N99D
J9	J4	N99D
M0	CA8 VL CDR至IGKV1_39+JK2小基因上之直接移植物	無
M1	M0	F71Y
M2	M1	M4L, K45E

2.5 去岩藻糖基化抗體產生

為產生去岩藻糖基化抗體，分別將重鏈及輕鏈共轉染至CHO DG44 MS705 BioWa細胞中且按比例表現以產生抗體。簡言之，用NotI使30 µg DNA線性化過夜，用乙醇使DNA沈澱且再溶解於TE緩衝液中。自培養物獲得 2.4×10^7 個BioWa DG44細胞且在14 ml經升溫PBS-蔗糖中洗滌。旋轉細胞且將沈澱再懸浮於1.6 ml PBS-蔗糖中。將懸浮於PBS-蔗糖中之一半(0.8 ml)上述細胞與30 µg線性化DNA (存於50µl TE緩衝液中)一起添加至BioRad光析管中。BioRad GenePulser經程式化成380 V，且電容為25 µF並且放入光析管以用於電穿孔。將所得850 µl經電穿孔細胞及DNA添加至

(80 ml)經升溫SFM512培養基(包括酚紅、2XHT(核苷)、glutamax及Gibco補充物4)中。最後，將所得80 ml細胞懸浮液轉移(150 µl/孔)至4×96孔板中一者之每一孔中。在48小時後，藉由去除約130 µl經條件化培養基且用150 µl新鮮選擇培養基SFM512培養基(包括酚紅及glutamax)替代將培養基更換成不含核苷者。每隔3至4天，去除130 µl至150 µl經條件化培養基且用新鮮選擇培養基替代。監測孔之色彩變化且分析IgG濃度，如先前所述。

2.6 其他抗體-雜交瘤可變區之選殖

自 S307118G03、S332121F02、S332126E04、S322110D07、S336105A07、S335115G01及S335122F05雜交瘤細胞提取總RNA。然後，藉由反轉錄及聚合酶鏈反應(RT-PCR)產生重鏈及輕鏈可變結構域cDNA序列。RT-PCR之正向引物係對鼠類免疫球蛋白基因前導序列具有特異性之簡併引物之混合物且反向引物對抗體恆定區(在此情形下為同種型IgG2a)具有特異性。基於由Jones及Bendig (Bio/Technology 9:88, 1991)所述之策略設計引物。針對兩個V區序列實施RT-PCR以使得能夠隨後驗證正確V區序列。獲得藉由RT-PCR產生之V區產物的DNA序列數據。

2.7 其他抗體-嵌合體之選殖

藉由將V-基因PCR產物以infusion advantage PCR選殖(Clontech)至哺乳動物表現載體中來從頭製備編碼嵌合抗體之DNA表現構築體。此選殖方法使鼠類可變區能夠與人類IgG1 H鏈及κ L鏈恆定區融合。

2.8 S307118G03 -人類化變體之選殖

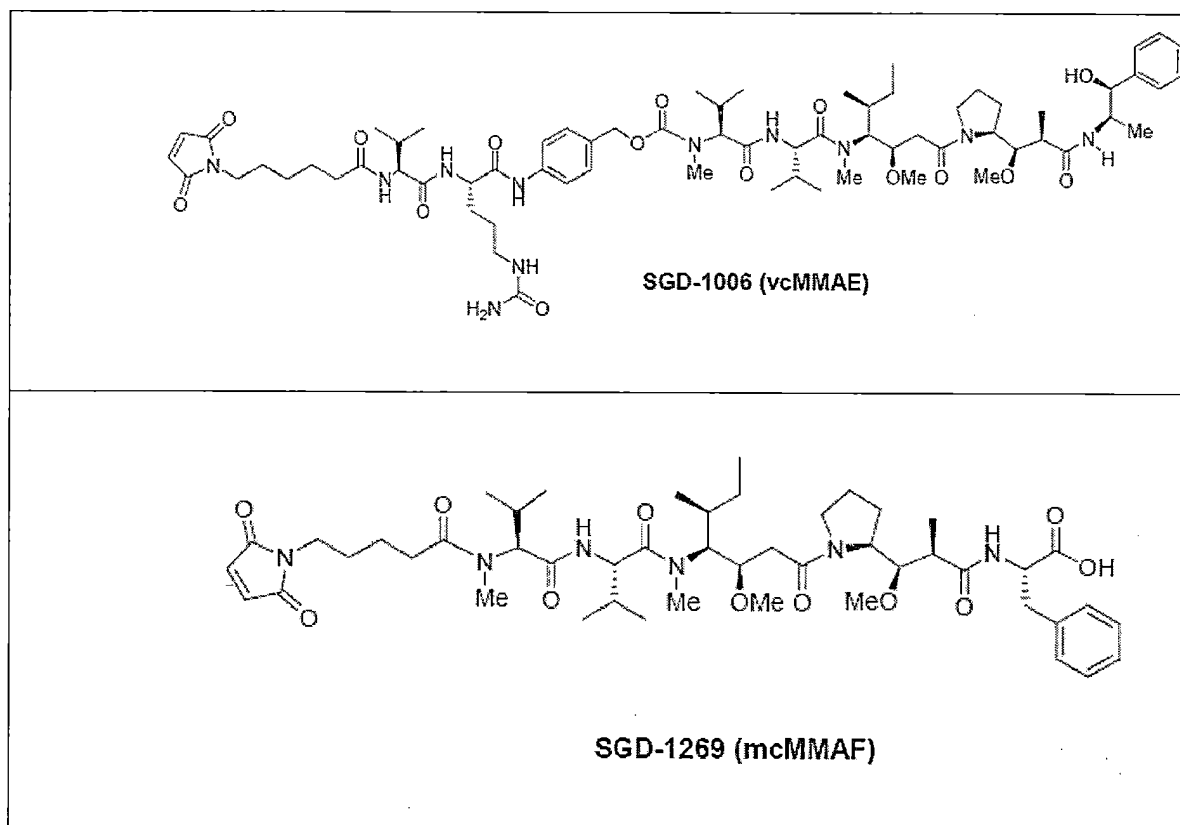
如針對段落2.3一樣實施選殖。

2.9 S307118G03 -重組抗體之表現

將編碼相關重鏈及輕鏈之表現質粒(列示於下表8中)瞬時共轉染至 HEK 293 6E細胞中且以小規模表現以產生抗體。自上清液以蛋白A純化抗體且使用Nanodrop分光光度計量化。

實例3 抗體與vcMMAE及mcMMAF偶聯以形成抗體藥物偶聯物 (ADC)

表B 藥物-連接體之化學結構



將Gammabind Plus Protein G Sepharose (GE Healthcare)樹脂漿液 (75 μ L)添加至深孔(2 mL容量)過濾板之每一孔中。藉由物種及同種型對欲偶聯抗體分組且將最多0.5 mg每一抗體轉移至板之每一孔中。將每一抗體與藥物-連接體SGD-1006及SGD-1269一起轉移至兩個單獨孔中以促進兩種偶聯物之製備。然後在5°C下將過濾板以1200 RPM振盪2小時以使抗

體結合至樹脂。然後將過濾板以500 x g離心3分鐘以確保所有流體及樹脂完全下沉至每一孔之底部。

然後藉由添加500 µL存於100 mM KPO₄、150 mM NaCl (pH 7)、1 mM EDTA中之10 mM TCEP使結合抗體還原且在22°C下振盪30分鐘。在還原後，將板再離心以去除TCEP溶液且隨後用每孔1 mL PBS+1 mM EDTA洗滌。藉由離心去除洗滌溶液且將該過程重複3次，總共洗滌4次。然後使用根據表2中所示莫耳分數製備之NEM與藥物連接體之混合物偶聯經結合且還原之抗體。

表2

抗體 (物種/同種型)	可還原二硫 鍵	SGD-1006莫耳 分數	SGD-1269莫耳 分數
人類IgG1*	4	0.675	0.688
鼠類IgG1	5	0.500	0.586
鼠類IgG2a	5	0.500	0.586
鼠類IgG2b	6	0.463	0.481

*亦適於鼠類/人類IgG1嵌合體

因此，使用SGD-1006、SGD-1269 (參見表B)及NEM之10 mM DMSO母液製備每一抗體物種/同種型之NEM與藥物連接體之單獨混合物。因此，當以適當比率混合時，總馬來醯亞胺濃度仍為10 mM，且使用此值來計算欲添加至每一孔中之馬來醯亞胺溶液之體積。例如，對於具有5個可還原二硫鍵(在還原時，10個可用硫醇基)之鼠類IgG1而言，0.5 mg 150 kD抗體係3.33 nmol，對應於33.3 nmol硫醇。因此，3倍過量係100 nmol總馬來醯亞胺或10 µL 10 mM藥物連接體/NEM混合物。對於SGD-1269偶聯物而言，則將用5.86 µL SGD-1269及4.14 µL NEM製備此混合物。然後將馬來醯亞胺混合物稀釋至500 µL PBS中，

之後添加至經固定還原抗體中。實際上，由於每一同種型有多個抗體同時偶聯，因此藉由以下方式來製備每一同種型之單一SGD-1269/NEM混合溶液：用含有該同種型之孔之數目剩以10 μ L/孔，然後將該溶液稀釋至體積等於500 μ L剩以孔之數目的PBS中。以同樣方式製備總共8種藥物-連接體/NEM混合物(其中4種具有SGD-1006且4種具有SGD-1269)且將其稀釋至PBS中。然後將該等混合物添加至經還原抗體(500 μ L/孔)中且在22°C下將板振盪30分鐘。隨後如上文離心板以去除過量反應溶液，且隨後如上文用PBS洗滌4次。

然後藉由將200 μ L 50 mM甘胺酸(pH 2.5)添加至每一孔中且將板以1200 RPM振盪3分鐘來溶析經結合ADC。在振盪的同時，將20 μ L中和緩衝液(1 M磷酸鉀，pH 7.4，500 mM NaCl，0.2% Tween-20)添加至1 mL收集板之每一孔中。然後藉由以1500 x g旋轉6分鐘將ADC溶析至收集板中。然後短暫地振盪收集板以確保中和緩衝液完全混合。

然後用吸光度板讀數器藉由將溶液轉移至UV分析板(3635型Costar，Corning)中且在280 nm下量測光學密度來測定每一ADC之濃度。使用1.45 mL mg⁻¹ cm⁻¹之平均IgG消光係數來提供對整組內ADC濃度之充分估計。為證實順利偶聯，使用反相蛋白HPLC方法(上文所述)來估計同種型對照之藥物載荷。對於含有CA8之人類化變體之板而言，使用此方法來直接估計所有ADC之載荷。

測定藥物載荷之反相蛋白層析方法採用PLRP-S聚合物固定相(Agilent Technologies)。由於抗體在偶聯過程期間完全還原，因此所有抗體亞單元皆以單一多肽鏈形式自管柱溶析出來，從而允許單獨地評估具有不同藥物載荷量之輕鏈及重鏈物種亞群。因此，對該等數據之分析允許作

為獨立因子計算平均輕鏈藥物載荷及平均重鏈藥物載荷，然後可將其組合且根據以下基本知識來測定平均抗體藥物載荷：每一抗體皆係由兩條輕鏈及兩條重鏈構成。層析條件如下：PRLP-S管柱，1000 Å，50×2.1 mm，8 μm粒徑(Agilent Technologies)，其中移動相A為水+0.05% TFA且移動相B為乙腈+0.01% TFA；以27% B至42% B之線性梯度在12.5分鐘內溶析。

在7個月之時間段內在3個單獨批次中使抗BCMA抗體與SGD-1006及SGD-1269偶聯。在第一批次中，偶聯總共29種抗體(產生58種ADC)。藉由PLRP層析測定每一同種型對照之藥物載荷且數據匯總於表3中。

表3

同種型	SGD-1006載荷	SGD-1269載荷
cIgG1(對照P)	4.23	4.35
cIgG1(對照M)	4.42	4.41
mIgG1	4.26	4.04
mIgG2a	4.51	4.57
mIgG2b	4.39	4.18

對於第二批次而言，偶聯額外25種抗體(產生50種ADC)。再藉由PLRP層析測定每一同種型對照之藥物載荷且數據匯總於表4中。

表4

同種型	SGD-1006載荷	SGD-1269載荷
cIgG1	3.96	3.78
mIgG1	3.95	3.32
mIgG2a	4.53	3.60
mIgG2b	4.32	3.49

在第三批次中，偶聯30種抗體(產生60種ADC)，包括CA8之13種人類化變體。在此最後批次中，測定所有ADC之藥物載荷且將其匯總於以

下兩個板圖中。(表5及6)

表5

藥物載荷										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	3.7	4.0	3.6	3.8	3.8	3.5	3.9	2.8	3.8	3.8
B	3.7	3.6	3.5	3.7	4.0	3.4	3.7	3.3	3.8	3.9
C	3.6	3.8	3.5	3.7	3.6	3.3	3.8	4.7	3.8	3.7
D	3.4	3.6	3.6	3.9	3.9	3.4	3.2	4.8	3.8	3.9
E	3.9		3.8	3.9	3.4	3.6		3.3	3.7	3.4
F	3.7			4.0	3.6	3.5			3.8	3.7
G	3.6			3.6		3.4			3.7	
H				3.6					3.6	
SGD-1006 (vc-MMAE) ADCs						SGD-1269 (mc-MMAF) ADCs				
	3.7	3.8	3.6	3.8		3.4	3.7	3.8	3.7	
	4.1%	5.1%	3.4%	4.8%		2.8%	8.5%	24.1%	3.4%	

表6

	mIgG1	mIgG2a	mIgG2b	人類化		mIgG1	mIgG2a	mIgG2b	人類化	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	對照	對照	對照	CA8 J6M0	CA8 J8M2	對照	對照	對照	CA8 J6M0	CA8 J8M2
B	S336106D07	S336105A07	S336107G08	CA8 J6M1	CA8 J9M0	S336106D07	S336105A07	S336107G08	CA8 J6M1	CA8 J9M0
C	S335115G03	S335122F05	S336104A09	CA8 J6M2	CA8 J9M1	S335115G03	S335122F05	S336104A09	CA8 J6M2	CA8 J9M1
D	S335115G01	S335128A12	S335107E11	CA8 J7M0	CA8 J9M2	S335115G01	S335128A12	S335107H11	CA8 J7M0	CA8 J9M2
E	S335106E08		S335119E11	CA8 J7M1	CA8 Fc ENH	S335106E08		S335119E11	CA8 J7M1	CA8 Fc ENH
F	S335132E01			CA8 J7M2	GRITS28785	S335132E01			CA8 J7M2	GRITS28785
G	S341106G02			CA8 J8M0		S341106G02			CA8 J8M0	
H				CA8 J8M1					CA8 J8M1	
SGD-1006 (vc-MMAE) ADCs						SGD-1269 (mc-MMAF) ADCs				

在底部指示每一同種型系列之平均藥物載荷及 CV %。對於用 mIgG2b 抗體製備之 SGD-1269 ADC 而言，觀察到極大的藥物載荷變異性；其原因尚不清楚。同樣，Fc-增強 CA8 抗體產生稍微低於其他 CA8 人類變體之藥物載荷量；為解決此問題，使額外 Fc-增強 CA8 在溶液相反應中偶聯以更佳地匹配針對其他抗體所達成之藥物載荷。

實例4-結合數據

4.1 顯示嵌合CA8與表現人類或食蟹猴BCMA之細胞結合的FMAT結合分析

自LN2儲存物回收經極冷保藏轉染之人類、食蟹猴BCMA及經模擬(mock)轉染HEK293細胞。用不同濃度範圍之人類嵌合CA8抗體分別與人類BCMAHEK293、食蟹猴BCMAHEK293及模擬轉染細胞之混合物準備分析孔。添加抗人類IgG FMAT藍二級偶聯物以用於檢測人類嵌合CA8。使分析板靜置最少90分鐘，然後在ABI8200 (FMAT)板讀數器上讀取結果。

此顯示，呈嵌合形式之CA8抗體充分結合至HEK293細胞上表現之人類BCMA蛋白與食蟹猴BCMA蛋白二者。

結果顯示於圖1中。

4.2 顯示嵌合CA8與重組BCMA蛋白結合之ELISA實驗

測試嵌合CA8抗體與表現為Fc融合物之人類BCMA及食蟹猴BCMA之結合。將人類BCMA-Fc及食蟹猴BCMA-Fc塗佈至ELISA板上且使用BSA阻斷板以減少非特異性結合。將濃度範圍為5 µg/ml至0.1 µg/ml之CA8嵌合抗體添加至經人類及食蟹猴BCMA塗佈之ELISA板中。視需要使用抗人類IgG HRP偶聯二級抗體檢測任何經結合人類嵌合CA8抗體。添加HRP受質(TMB)以實施ELISA。此顯示，在ELISA分析中，CA8抗體結合至重組人類及食蟹猴BCMA。

結果顯示於圖2中。

4.3 顯示CA8抗體與BCMA及TACI蛋白結合以測定與TACI蛋白之交叉反應性的Biacore實驗

注射CA8嵌合體抗體且將其捕獲於蛋白A上(使用蛋白A衍生化感測

器)。注射高濃度人類IgG溶液以阻斷殘餘蛋白A結合。然後測試BCMA-Fc、TACI-Fc或BAFF-R-Fc溶液與抗體之結合。依序注射該3種蛋白並量測結合事件。在注射每一蛋白之間使表面再生。

以Biaevaluation程式分析感測圖。減去雙重參考物以自感測圖曲線去除儀器雜訊及任何非特異性結合。

此顯示，CA8與BCMA特異性結合且不與TACI及BAFFR結合。

繪製出CA8抗體與BCMA-Fc、TACI-Fc及BAFF-R-Fc之結合，如圖3中所示。

4.4 細胞結合及中和數據

4.4.1 鼠類抗BCMA抗體與多發性骨髓瘤細胞及表現BCMA之細胞之結合

用5 µg/mL鼠類S332211D07、S3332121F02或S332126E04或鼠類同種型對照將多發性骨髓瘤細胞系H929及表現BCMA之ARH77-hBCMA10B5轉染子細胞染色。用鼠類S307118G03將多發性骨髓瘤細胞系H929染色。在室溫(RT)下將細胞培育20 min且隨後用FACS緩衝液(PBS+0.5% BSA+0.1%疊氮化鈉)洗滌以去除未結合抗體。在RT下將細胞與二級PE標記之抗小鼠IgG抗體一起培育15分鐘且隨後用FACS緩衝液洗滌以去除未結合抗體。藉由FACS分析細胞以檢測結合至細胞之抗體。

結果(圖4)顯示所有4種結合至H929多發性骨髓瘤細胞系之鼠類抗體及3種對結合至該等抗體之BCMA轉染之ARH77細胞測試之抗體。

4.4.2 嵌合CA8與多發性骨髓瘤細胞之結合曲線，如藉由FACS所測定

使用一組多發性骨髓瘤細胞系來測定嵌合CA8之結合。在RT下用不

同濃度之嵌合CA8或無關抗體(西那吉斯(Synagis))將細胞系H929、OPM-2、JJN-3及U266染色20分鐘。然後用FACS緩衝液(PBS+0.5%BSA+0.1%疊氮化鈉)洗滌細胞以去除未結合抗體。在RT下將細胞與二級PE標記之抗人類IgG抗體一起培育15分鐘且隨後用FACS緩衝液洗滌以去除未結合抗體。藉由FACS及量測以測定結合之平均螢光強度(MFI)值分析細胞。

結果顯示，嵌合CA8以劑量依賴性方式結合至多發性骨髓瘤細胞系H929、OPM-2、JJN-3及U266(圖5)。

4.4.3 人類化CA8與經BCMA轉染細胞之結合，如藉由FACS所測定

在RT下用不同濃度之嵌合CA8或CA8之人類化變體(命名為J6M0、J6M1、J6M2、J9M0、J9M1、J9M2)將表現BCMA之ARH77-hBCMA10B5轉染子細胞或H929細胞染色20分鐘。然後用FACS緩衝液(PBS+0.5%BSA+0.1%疊氮化鈉)洗滌細胞以去除未結合抗體。在RT下將細胞與二級PE標記之抗人類IgG抗體一起培育15分鐘且隨後用FACS緩衝液洗滌以去除未結合抗體。藉由FACS及量測以測定結合之平均螢光強度(MFI)值分析細胞。

結果顯示，嵌合CA8及除J9M2以外之所有測試抗體皆以劑量依賴性方式結合至表現BCMA之ARH77-hBCMA10B5轉染子細胞及H929細胞(圖6)。

4.5 證明CA8及人類化形式J6M0中和BAFF或APRIL與重組BCMA結合之能力

此分析之目的係評價不同濃度之抗體CA8及人類化形式J6M0(均呈野生型與無岩藻糖基化(Potelligent)形式)中和BCMA配體、BAFF或

APRIL之結合能力的能力。

用重組人類BCMAFc 4-53存於PBS中之1 $\mu\text{g/mL}$ 溶液塗佈96孔平底板過夜。在使用0.05% TWEEN20之洗滌步驟後，在室溫下用存於PBS中之2%牛血清白蛋白溶液將阻斷分析板1小時。如上文洗滌分析板，且以一式兩份從10 $\mu\text{g/mL}$ 開始依1:2之滴定濃度，添加40 μL 每一抗體(鼠類IgG、鼠類CA8及嵌合CA8)至相關孔中且在室溫下培育1小時。將40 μL 2% BSA添加至相關對照孔中。分別以30 ng/mL 及750 ng/mL 添加10 μL 重組人類BAFF(2149-BF/CF, R&D Systems)或重組人類APRIL(5860-AP/CF, R&D Systems)，分別獲得每一孔中6 ng/mL 及150 ng/mL 之最終濃度。將等體積之2% BSA添加至相關對照孔中。在室溫下將分析板培育2小時，此後將其如上文洗滌。將50 ng/mL 生物素化抗人類配體(BAFF BAF124或APRIL BAF884, R&D Systems)添加至相關孔中且培育1小時。在洗滌步驟後，將50 μL 抗生蛋白鏈菌素-HRP之1:4000稀釋液(Amersham RPN4401)添加至每一孔中且在室溫下培育30分鐘。再次重複該洗滌過程，之後將100 μL 四甲基聯苯胺受質溶液(T8665, Sigma)添加至每一孔中。在室溫下將分析板培育20至25分鐘，以箔包裹。添加100 μL 1 M H_2SO_4 以終止反應。在450 nm下使用Spectromax讀數器測定光密度。參見圖7A及B。

在中和BAFF或APRIL與BCMA結合性之基於分析板之分析法中，針對嵌合CA8所計算之EC50值分別係0.695 $\mu\text{g/mL}$ 及0.773 $\mu\text{g/mL}$ 。人類化J6M0之值係0.776 ng/mL 及0.630 ng/mL 。J6M0 potelligent形式之值分別係0.748 ng/mL 及0.616 ng/mL 。

4.6 嵌合CA8及人類化J6M0 BCMA抗體對H929細胞中由BAFF或

APRIL誘導之NFκB之磷酸化的效應

在一組實驗中，將H-929細胞以75,000細胞/孔平鋪於96孔板中之無血清培養基中。24小時後添加嵌合CA8抗體，獲得至高200 μg/ml之最終孔濃度。10分鐘後，分別將BAFF或APRIL配體添加至細胞中，獲得0.6 μg/ml或0.3 μg/ml之最終孔濃度。30分鐘後，將細胞溶解且使用MSD pNFκB分析法量測經磷酸化NfκB之含量。

嵌合BCMA抗體CA8中和H-929細胞中由BAFF與APRIL二者誘導之NfκB細胞信號傳導。其尤其可有效地中和此細胞類型中由BAFF誘導之NfκB細胞信號傳導，且平均IC50為10 nM，相比之下，對於APRIL誘導之NfκB細胞信號傳導而言，平均IC50為257 nM。

2次實驗之平均數據

IC50係10 nM(對於BAFF誘導之NfκB中和而言)及257 nM(對於APRIL誘導之NfκB中和而言)(2次獨立實驗之平均值)，如表7所示。

表7

	BAFF誘導之IC50		APRIL誘導之IC50	
	μg/ml	nM	μg/ml	nM
BCMA抗體CA8	1.5	10	38.5	256.7

實施另一組實驗，目的在於理解基於細胞之系統中APRIL及BAFF之中和效能間存在此一差異之原因。在發現可溶形式之BCMA後，改變實驗設計以包括在分析前洗滌H929細胞之步驟，以減少來自與可溶性BCMA結合之抗體的干擾。將H-929細胞洗滌3次以去除任何sBCMA且再懸浮於無血清培養基中。將J6M0 potelligent抗體添加至96孔板中，獲得最多100 μg/ml之最終孔濃度，且將BAFF或APRIL配體一起添加至該板中，分別

獲得0.6 µg/ml或0.2 µg/ml之最終孔濃度。然後將H-929細胞以 7.5×10^4 個細胞/孔平鋪於無血清培養基中。30分鐘後，將細胞溶解並使用MSD pNFκB分析量測經磷酸化NFκB之含量。此係一次實驗之數據。每一數據點係兩個重複之平均值/sd。此實驗之數據顯示於圖7c中。對BAFF及APRIL信號傳導之抑制之IC50分別測定為0.91 µg/ml及2.43 µg/ml。

4.7 對抗BCMACA8嵌合及人類化構築體之ProteOn分析

在ProteOn XPR36(Biorad)上實施對CA8嵌合及人類化變體之初始篩選。方法如下：藉由一級胺偶合將蛋白A固定於GLC晶片(Biorad，目錄編號：176-5011)上，然後將CA8變體捕獲於此表面上且使256 nM、64 nM、16 nM、4 nM、1 nM之重組人類BCMA(自有或商業US Biological, B0410)材料(僅運行2)於此表面上經過，其中使用0 nM注射物(即僅緩衝液)來雙重參考結合曲線，所用緩衝液係HBS-EP緩衝液。使用50 mM NaOH使捕獲表面再生。使用ProteOn XPR36固有之分析軟體將數據擬合成1:1模型。運行1對應於人類化CA8變體(J0至J5系列)之第一篩選且運行2對應於人類化CA8變體(J5至J9系列)之第二篩選。在25°C下實施兩種運行。

自運行1獲得之數據陳述於表8中且來自運行2之數據陳述於表9中。運行2(表09)中之若干分子無法獲得可藉由ProteOn量測之親和力值，此歸因於解離速率超過此分析中機器之靈敏度，然而，此指示，所有該等分子皆緊密地結合至重組人類BCMA。自運行1，數據指示，一些構築體未顯示與重組食蟹猴BCMA之任何結合。

表8：運行1-對針對重組人類BCMA之抗BCMA分子之動力學分析

試樣名稱	自有人類BCMA			自有食蟹猴BCMA		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8人類化J5M0	2.16E+05	1.88E-05	0.087	3.25E+05	8.14E-06	0.025
CA8人類化J5M2	2.67E+05	3.21E-05	0.12	4.30E+05	4.70E-05	0.109
CA8人類化J5M1	2.97E+05	4.32E-05	0.145	4.81E+05	5.41E-05	0.112
CA8人類化J4M1	2.54E+05	7.04E-05	0.278	3.50E+05	7.10E-05	0.203
CA8人類化J4M2	2.51E+05	7.06E-05	0.281	3.44E+05	6.15E-05	0.179
CA8人類化J0M2	2.25E+05	6.97E-05	0.31	3.26E+05	1.84E-04	0.563
CA8人類化J3M2	2.66E+05	9.64E-05	0.362	3.69E+05	5.87E-05	0.159
CA8人類化J0M1	2.31E+05	8.60E-05	0.373	3.32E+05	1.67E-04	0.503
CA8人類化J0M0	2.45E+05	1.06E-04	0.435	3.58E+05	2.32E-04	0.648
CA8人類化J3M1	2.85E+05	1.25E-04	0.438	4.04E+05	7.93E-05	0.196
CA8人類化J2M2	2.05E+05	9.87E-05	0.482	2.98E+05	3.17E-05	0.106
CA8嵌合體	2.41E+05	1.25E-04	0.519	3.82E+05	1.74E-04	0.457
CA8人類化J2M1	2.04E+05	1.72E-04	0.842	2.96E+05	6.46E-05	0.218
CA8人類化J4M0	2.42E+05	2.20E-04	0.906	3.34E+05	2.89E-04	0.866
CA8人類化J1M2	2.15E+05	2.46E-04	1.14	3.19E+05	9.67E-05	0.303
CA8人類化J3M0	2.08E+05	2.85E-04	1.37	2.93E+05	1.54E-04	0.526
CA8人類化J1M1	2.27E+05	3.43E-04	1.51	3.33E+05	1.47E-04	0.442
CA8人類化J2M0	1.95E+05	3.77E-04	1.94	2.81E+05	1.51E-04	0.538
CA8人類化J1M0	1.78E+05	5.02E-04	2.82	2.47E+05	2.10E-04	0.849
S307118G03嵌合體	4.75E+05	1.95E-03	4.11	無	可分析	結合
S307118G03人類化H3L1	4.69E+05	2.28E-03	4.86	無	可分析	結合
S307118G03人類化H3L0	2.86E+05	1.52E-03	5.31	無	可分析	結合
S307118G03人類化H2L0	3.78E+05	2.41E-03	6.36	無	可分析	結合
S307118G03人類化H2L1	3.38E+05	2.15E-03	6.37	無	可分析	結合
S307118G03人類化H4L1	無	可分析	結合	無	可分析	結合

表9. 運行2-對針對重組人類BCMA之抗BCMA分子之動力學分析

對於抗體 J8M0、J9M0、J8M1、J9M2、J7M2、J5M0、J7M1、J7M0、J8M2、J9M1、J5M2、J5M1而言，解離速率超過分析之靈敏度，

因此無顯示數據。

	自有人類BCMA			商業人類BCMA			自有食蟹猴BCMA		
試樣名稱	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8嵌合體	2.51E+05	1.03E-04	0.412	7.05E+05	9.79E-05	0.139	5.89E+04	1.21E-04	2.060
CA8人類化J6M1	2.17E+05	2.70E-05	0.124	5.92E+05	3.75E-05	0.063	4.88E+04	2.58E-04	5.300
CA8人類化J6M0	2.40E+05	7.40E-05	0.308	6.23E+05	5.37E-05	0.086	5.64E+04	3.18E-04	5.630
CA8人類化J6M2	2.01E+05	4.06E-05	0.202	5.63E+05	3.97E-05	0.071	4.41E+04	3.02E-04	6.860
S307118G03 H5L0	無可分析結合			V弱信號			無	可分析	結合
S307118G03 H5L1	無可分析結合			V弱信號			無	可分析	結合
S307118G03嵌合體	4.79E+05	1.65E-03	3.44	1.55E+06	1.48E-03	0.956	無	可分析	結合

4.8 對抗BCMACA8嵌合及人類化構築體(J7至J9系列)之BIAcore分析

藉由一級胺偶合將蛋白A固定於CM5晶片(GE Healthcare，目錄編號：BR-1005-30)上且然後使用此表面來捕獲抗體分子。使用256 nM、64 nM、16 nM、4 nM及1 nM之重組人類BCMA(US Biological, B0410)作為分析物。使用50 mM NaOH使捕獲表面再生。利用緩衝液注射物(即0 nM)來雙重參考所有結合曲線且數據係擬合至使用固有1：1模式之T100評估軟體。在37℃下使用HBS-EP作為運行緩衝液實施運行。

結果顯示，除J9M2以外之測試分子皆以與嵌合分子類似之親和力結合至重組人類BCMA。自此實驗產生之數據呈現於表10中。

表10：對針對重組人類BCMA之抗BCMA人類化分子之動力學分析

	商業人類BCMA			自有食蟹猴BCMA		
試樣名稱	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
CA8人類化J9M1	1.96E+07	3.50E-04	0.018	6.77E+05	2.99E-04	0.442
CA8人類化J9M0	4.95E+06	1.74E-04	0.035	7.03E+05	3.24E-04	0.46
CA8嵌合體	3.27E+07	1.18E-03	0.036	1.15E+06	3.49E-04	0.305
CA8人類化J8M1	2.66E+06	1.34E-04	0.05	2.82E+05	3.62E-04	1.284
CA8人類化J8M0	2.44E+06	1.26E-04	0.052	3.89E+05	4.18E-04	1.076
CA8人類化J7M1	2.35E+06	1.31E-04	0.056	3.70E+05	3.91E-04	1.057
CA8人類化J8M2	2.63E+06	1.50E-04	0.057	3.83E+05	5.06E-04	1.324
CA8人類化J7M2	2.37E+06	1.35E-04	0.057	3.46E+05	4.47E-04	1.293
CA8人類化J7M0	2.36E+06	1.51E-04	0.064	3.21E+05	3.67E-04	1.143
CA8人類化J9M2	無	可分析	結合	4.88E+05	2.52E-04	0.515

4.9 對抗BCMACA8嵌合及人類化構築體J6M0及J9M0之BIAcore分析

藉由一級胺偶合將蛋白A固定於CM5晶片(GE Healthcare，目錄編號：BR-1005-30)上且然後使用此表面來捕獲抗體分子。使用256 nM、64 nM、16 nM、4 nM及1 nM之重組人類BCMA(US Biological, B0410)作為分析物。使用50 mM NaOH使捕獲表面再生。利用緩衝液注射物(即0 nM)來雙重參考所有結合曲線，數據係擬合至使用固有1:1模式之T100評

估軟體。使用HBS-EP作為運行緩衝液實施運行，其中對於實驗1而言，在25℃及37℃下且對於實驗2而言，僅在37℃下。

就與人類BCMA之總體親和力而言，兩種運行皆鑑別J9M0作為最佳分子。自此實驗產生之數據呈現於表11中。

表11 對針對人類BCMA之抗BCMA人類化分子之動力學分析

試樣	商業人類BCMA								
	25℃			37℃					
	實驗1			實驗1			實驗2		
	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)	ka	kd	KD (nM)
J9M0	1.59E +06	3.38E -05	0.021	3.75E +06	1.58E -04	0.042	3.62E +06	1.89E -04	0.052
J6M0	1.01E +06	1.22E -04	0.121	2.12E +06	1.48E -03	0.698	3.78E +06	1.88E -03	0.498
嵌合體 CA8	1.88E +06	2.63E -04	0.140	1.72E +07	8.72E -04	0.051	1.88E +07	1.04E -03	0.055

4.10. 對新抗BCMA嵌合構築體之ProteOn分析

在ProteOn XPR36 (Biorad)上實施對來自第二批次雜交瘤之新嵌合變體之初始篩選。方法如下：藉由一級胺偶合將蛋白A固定於GLM晶片 (Biorad，目錄編號：176-5012)上，然後將抗BCMA變體捕獲於此表面上且使256 nM、64 nM、16 nM、4 nM、1 nM之重組人類BCMA(自有材料)於此表面上經過，其中使用0 nM注射物(即僅緩衝液)來雙重參考結合曲線，所用緩衝液係HBS-EP緩衝液。使用50 mM NaOH使捕獲表面再生。使用ProteOn XPR36固有之分析軟體將數據擬合成1:1模型。在25℃下實施運行。

自此實例產生之數據呈現於表12中。

表12：對針對人類BCMA之抗BCMA人類化分子之動力學分析

	自有人類BCMA		
試樣名稱	ka	kd	KD (nM)
S332110D07	3.11E+05	3.77E-03	12.100
S332121F02	3.73E+05	6.45E-03	17.300

實例5 細胞殺傷分析

5.1 嵌合CA8及去岩藻糖基化嵌合CA8形式對表現BCMA之ARH77細胞之ADCC效能

在不同濃度之抗體存在下以5:1之E:T比率將人類天然殺傷(NK)細胞與經銷標記之BCMA轉染之ARH77靶細胞(10B5)一起培育2小時。量測自靶細胞之銷釋放且計算特異性溶解。

結果：嵌合CA8及去岩藻糖基化嵌合CA8經由ADCC殺傷表現BCMA之靶細胞。與親代嵌合抗體相比，去岩藻糖基化嵌合抗體顯示更有效之ADCC活性，如藉由以下所量測：用所有測試靶細胞達成之溶解百分比更高且對高表現BCMA之靶細胞系10B5之EC₅₀低9/10。參見圖8A及8B。

5.2 CA8人類化抗體之ADCC活性，其中使用表現BCMA之ARH77靶細胞及PBMC作為效應子

在不同濃度之CA8抗體之人類化形式(5 µg/ml至0.005 µg/ml)存在下以5:1之E:T比率將人類PBMC與經銷標記之BCMA轉染之ARH77靶細胞(10B5)一起培育2小時。量測自靶細胞之銷釋放且計算特異性溶解。

結果：

結果：CA8之人類化變體之所有J5、J6、J7、J8及J9系列皆以劑量依賴性方式顯示針對ARH77高表現BCMA之細胞系10B5之ADCC活性。ADCC之程度與使用嵌合CA8分子之實驗中所發現者類似。參見圖9。

5.3 嵌合S322110F02、嵌合S322110D07及嵌合S307118G03以及人類化S307118G03 H3L0針對表現BCMA之ARH77 10B5細胞之ADCC效能，其中以經純化NK細胞作為效應子細胞

在不同濃度之抗體存在下以5:1之E:T比率將人類天然殺傷(NK)靶細胞與經銻標記之BCMA轉染之ARH77靶細胞(10B5)一起培育2小時。量測自靶細胞之銻釋放且計算特異性溶解。

結果：所有4種測試抗體皆顯示針對ARH77 10B5細胞之ADCC活性。參見圖10。

5.4 嵌合CA8 ADC之抗體-藥物偶聯物(ADC)活性

量測嵌合CA8抗體、嵌合CA8-mcMMAF抗體藥物偶聯物及嵌合CA8-vcMMAE抗體藥物偶聯物針對人類多發性骨髓瘤細胞系之ADC活性。

用嵌合CA8抗體-藥物偶聯物處理多發性骨髓瘤細胞系以測定生長抑制及死亡所需ADC濃度。

將所測試抗體藥物偶聯物添加至含有濃度在1 $\mu\text{g/ml}$ 至5 ng/ml 範圍內之多發性骨髓瘤細胞之孔中。在37°C下將板培育96小時，此時使用Cell titre Glo量化活細胞。未偶聯嵌合CA8抗體在所測試抗體濃度下未顯示顯著生長抑制活性。在所有4個所測試多發性骨髓瘤細胞系中，嵌合CA8-mcMMAF抗體-藥物偶聯物顯示大於嵌合CA8-vcMMAE抗體-藥物偶聯物之生長抑制活性。參見圖11及表13。

表13 嵌合CA8-vcMMAE及嵌合CA8-mcMMAF抗體-藥物偶聯物對4個不同多發性骨髓瘤細胞系之 IC_{50} 值(以 ng/mL 表示)

多發性骨髓瘤細胞系	IC ₅₀ (ng/mL)	
	CA8 嵌合體 - vcMMAE	CA8 嵌合體 - mcMMAF
NCI-H929	29.5	8.8
U266-B1	18.9	9.7
JJN3	21.8	12.4
OPM2	92.7	58.1

5.5 量測嵌合CA8抗體、嵌合CA8-mcMMAF抗體藥物偶聯物及嵌合CA8-vcMMAE抗體藥物偶聯物針對人類多發性骨髓瘤細胞系H929之細胞週期阻滯活性。

為測定嵌合CA8抗體藥物偶聯物(ADC)造成多發性骨髓瘤細胞生長抑制之機制，藉由在嵌合CA8抗體及嵌合CA8 ADC處理後於多個時間點經由固定細胞碘化丙錠染色量測細胞DNA含量來監測NCI-H929細胞之細胞週期。

在所測試嵌合CA8 ADC濃度(50 ng/mL)下，嵌合CA8-mcMMAF ADC引起G2/M細胞週期顯著阻滯(4N DNA含量)，此在48小時達到峰值。在隨後時間點48小時、72小時及96小時，用嵌合CA8-mcMMAF ADC處理導致具有亞2N DNA含量之細胞群體累積，此代表細胞死亡。在50 ng/mL測試濃度下，嵌合CA8-vcMMAE ADC對G2/M細胞週期阻滯或亞G1累積不具有顯著效應。參見圖12。

5.6 磷酸-組蛋白-H3(Thr11)染色，其作為嵌合CA8-mcMMAF抗體藥物偶聯物及嵌合CA8-vcMMAE抗體藥物偶聯物誘導之有絲分裂阻滯之標記物。

為測定具有4N DNA含量之細胞之累積是否為由嵌合CA8 ADC所誘導有絲分裂阻滯之特定結果，在用增加濃度之未偶聯嵌合CA8、嵌合

CA8-vcMMAE或嵌合CA8-mcMMAF處理48小時後，用抗磷酸-組蛋白H3抗體將NCI-H929細胞染色。

用嵌合CA8 ADC處理導致磷酸-組蛋白H3(Thr11)染色為陽性之NCI-H929細胞之劑量依賴性累積，此蛋白係有絲分裂細胞之特異性標記物。濃度低於嵌合CA8-vcMMAE ADC之嵌合CA8-mcMMAF ADC造成磷酸-組蛋白H3陽性細胞之累積。參見圖13。

5.7 藉由磷脂結合蛋白V (Annexin V)染色量測NCI-H929細胞因應嵌合CA8 ADC之細胞凋亡

為測定具有亞2N DNA含量之細胞之累積是否為由嵌合CA8 ADC所誘導細胞凋亡之特定結果，在用增加濃度之未偶聯嵌合CA8、嵌合CA8-vcMMAE或嵌合CA8-mcMMAF處理48小時後，用抗磷脂結合蛋白V抗體將NCI-H929細胞染色。用嵌合CA8 ADC處理導致磷脂結合蛋白V染色為陽性之NCI-H929細胞之劑量依賴性累積，此蛋白係細胞凋亡之特異性標記物。濃度低於嵌合CA8-vcMMAE ADC之嵌合CA8-mcMMAF ADC造成磷脂結合蛋白V陽性細胞之累積。參見圖14。

5.8 CA8抗BCMA抗體-藥物偶聯物之人類化變體的抗體-藥物偶聯物(ADC)活性

將細胞平鋪於96孔板(4000個細胞/孔，存於100 μ L RPMI+10% FBS中)中。在細胞接種後6小時添加裸抗體或ADC且將板培育144小時。使用Cell Titre glo於144小時量測抗體或ADC存在下之生長抑制。數據點代表一式三份CellTiterGlo量測之平均值。誤差杠代表標準誤差。

用人類化CA8抗BCMA抗體-藥物偶聯物處理多發性骨髓瘤細胞系NCI-H929及OPM2以測定生長抑制及死亡所需ADC濃度。該等抗體之

mcMMAF及vcMMAE抗體-藥物偶聯物形式與利用CA8嵌合體所發現者相比顯示顯著生長抑制活性。變體J6M0顯示高於嵌合體之效能且數據以H929細胞及OPM2細胞顯示於圖15中。在兩種測試細胞系中，對於所有抗體而言，mcMMAF抗體-藥物偶聯物顯示大於vcMMAE抗體-藥物偶聯物之生長抑制活性。所有人類化變體之結果皆顯示於表14中。

表14. 抗BCMA抗體-藥物偶聯物對NCI-H929及U266-B1細胞之IC₅₀值(以ng/mL表示)

	NCI-H929		OPM2	
	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE
	平均IC50	平均IC50	平均IC50	平均IC50
	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
CA8嵌合體	11.64	37.96	57.04	80.01
CA8 J6M0	5.97	27.67	87.22	121.2
CA8 J6M1	14.6	51.89	205.6	239.9
CA8 J6M2	9.5	39.71	112.9	144.7
CA8 J7M0	18.97	52.25	93.27	127.1
CA8 J7M1	17.87	43.97	95.35	107.5
CA8 J7M2	31.63	55.13	102.6	115.9
CA8 J8M0	15.67	59.94	89.95	132
CA8 J8M1	17.04	46.55	82.96	115.8
CA8 J8M2	15.08	55.98	72.63	124.5
CA8 J9M0	14.95	48.5	58.6	109.8
CA8 J9M1	15.19	55.1	55.88	115
CA8 J9M2	20.87	55.77	80.35	111.7

5.9 其他鼠類抗BCMA抗體-藥物偶聯物之抗體-藥物偶聯物(ADC)活性

將細胞平鋪於96孔板(4000個細胞/孔，存於100 μL RPMI+10% FBS中)中。在細胞接種後6小時添加抗體或ADC且將板培育144小時。使用

Cell Titre glo於144小時量測ADC存在下之生長抑制。顯示一式三份CellTiterGlo量測之平均值。表15a及15b係來自於不同時間對不同系列之抗體實施之實驗。對於表15a中之抗體而言，使用多發性骨髓瘤細胞系NCI-H929及U266-B1。

鼠類抗體S322110D07、S332121F02及S332136E04之mcMMAF及vcMMAE抗體-藥物偶聯物形式顯示顯著生長抑制活性。在所有觀察到活性之所測試鼠類抗BCMA抗體中，mcMMAF抗體-藥物偶聯物皆顯示大於vcMMAE抗體-藥物偶聯物之生長抑制活性。IC50數據顯示於表15a中。關於該3種抗體亦及S107118G03之劑量反應曲線，參見圖16。誤差杠代表標準誤差。用不同系列之鼠類抗BCMA抗體-藥物偶聯物處理用於表15b中抗體之NCI-H929、U266-B1、JJN3及OPM2細胞以測定生長抑制及死亡所需ADC濃度。IC50數據顯示於表15b中。該表上所顯示所有5種抗體皆具有顯著ADC活性。

表 15a. 抗BCMA抗體-藥物偶聯物對NCI-H929及U266-B1細胞之IC₅₀值(以ng/mL表示)

抗體	IC50 (ng/mL)			
	NCI-H929		U226-B1	
	-vcMMAE	-mcMMAF	-vcMMAE	-mcMMAF
S322110D07 mIgG1	28.4	6.7	53.3	33.3
S332121F02 mIgG1	24.5	7	2.3	2.5
S332126E04 mIgG1	46.8	9.7	27.1	10.6

表15b. 抗BCMA抗體-藥物偶聯物對NCI-H929、U266-B1、JJN3及OPM2細胞之IC₅₀值(以ng/mL表示)

	NCI-H929		U266B1		JJN3		OPM2	
平均 IC50 (ng/mL)	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF	vcMMAE	mcMMAF
S335115G01	14.9	4.2	38.8	18.5	73.9	45.8	162.4	197.2
S336105A07	17.8	5.1	21.4	9.3	54.2	23.2	95.5	73.7
S335122F05	10.9	4.2	21.1	14.1	29.5	25.5	98.4	128.7
S335106E08	19.2	7.9	36.8	32.6	189.8	214.1	243.9	307.5
S335128A12	86.3	28.3	101.8	104.1	>500	>500	>500	>500

5.10 經偶聯無岩藻糖基化J6M0 (Potelligent)之ADCC效能

在ADCC分析中使用BCMA轉染子測試偶聯至MMAE或MMAF之無岩藻糖基化J6M0，以確保其ADCC活性未受偶聯損害。將經銻標記 ARH77-10B5 細胞與濃度最多為 10000 ng/ml 之不同 J6M0 WT 及 Potelligent BCMA抗體一起培育30分鐘，隨後添加PBMC (PBMC:靶細胞比率為50:1)。兩小時後，對細胞培養基等分試樣取樣且將其與增強溶液混合。在板振盪器上30分鐘後，在Victor 2 1420多標記讀數器上監測銻釋放。數據點代表一式三份值之平均值。此數據代表2次實驗。

就ADCC效能而言，J6M0 Potelligent之未偶聯形式與ADC形式之間沒有顯著差異。在相同實驗中，包括J6M0之野生型形式以顯示與無岩藻糖基化形式比較效能之方式。如所預計，去岩藻糖基化產生較低EC50及較高最大溶解。對於J6M0之Fc失能形式而言，未觀察到溶解。(圖17)

5.11 無岩藻糖基化J6M0對MM細胞系之ADCC效能

在不同濃度之無岩藻糖基化(Potelligent) J6M0存在下以50:1之E:T比率將人類PBMC與多發性骨髓瘤靶細胞一起培育。藉由FACS使用檢測靶細胞之螢光標記抗CD138抗體量測18小時後效應子+靶細胞混合物中殘留靶細胞之百分比，且計算溶解百分比。此代表若干實驗。

J6M0 Potelligent抗體顯示針對所測試所有5種多發性骨髓瘤靶細胞

系之ADCC活性。對此進行測試至關重要，此乃因早期研究係使用經轉染細胞來實施。結果顯示於圖18中。多個供體之全部數據集合顯示於表16中。效能皆在與彼等利用轉染子所發現者類似之範圍內。ADCC活性與有關該等細胞系之BCMA表面表現不直接相關。

表16 在5種多發性骨髓瘤細胞系內使用11種供體(命名為A-K)對13個獨立分析產生之EC₅₀值

供體	EC ₅₀ (ng/mL)				
	H929	RPMI 8226	JJN-3	OPM-2	U266
A	1.43	NA	1.64	NA	NA
B	0.57	NA	NA	NA	NA
C	0.73	NA	1.01	NA	NA
C	1.81	NA	NA	NA	NA
A	2.05	NA	NA	NA	NA
D	NA	4.09	NA	NA	NA
E	NA	NA	14.4	NA	NA
F	2.18	NA	NA	NA	NA
G	NA	NA	26.3	NA	NA
H	4.79	NA	111.3	NA	NA
I	NA	NA	40.1	NA	NA
J	2.19	20.4	4.89	NA	NA
K	ND	ND	4.52	4.15	9.04

實例6 異種移植物數據

6.1 測試人類MM細胞系之鼠類異種移植物以確保活體外檢測之抗體效能亦可在活體內顯示。選擇用於異種移植物研究之細胞系係對活體外ADC及ADCC殺傷敏感之NCI-H929。在免疫受損CB.17 SCID小鼠中實施研究，該等小鼠缺乏T及B細胞，但維持NK細胞以允許ADCC活性。然而應注意，儘管人類IgG1可接合鼠類Fc受體，但Potelligent增強不會改良親

和力，此與其對人類Fc受體之作用一樣。

6.2 未偶聯J6M0及偶聯MMAE或MMAF之J6M0對NCI-H929腫瘤生長之影響。

為獨立地分析J6M0之ADCC活性與ADC活性二者，在MMAF或MMAE偶聯之存在及不存在下測試J6M0抗體。藉由測試未偶聯J6M0，任何抗腫瘤效應皆可歸因於ADCC與功能抑制活性之某一組合。

每週兩次用人類IgG1對照或J6M0抗體(未偶聯、MMAE或MMAF)以50 µg或100 µg之劑量治療NCI-H929腫瘤體積已達到平均200 mm³之小鼠，持續2週。此研究之結果顯示，100 µg劑量之J6M0-MMAF偶聯物可消除彼等已完成服藥之小鼠之腫瘤。J6M0-MMAF小鼠在最後一次服藥後維持40天不復發腫瘤。此實驗之該等結果顯示，MMAF偶聯相對於未偶聯J6M0抗體與J6M0-MMAE偶聯物二者增加抗腫瘤活性。參見圖19。

實例7 對MM患者血清之可溶性BCMA含量之評估

7.1 當前未知BCMA是否存在於細胞外且可在血液中檢測到。在此工作中，測定MM患者之人類BCMA之血清含量。藉由ELISA分析54位MM及漿細胞惡液質病患者及20位正常對照試樣之血清試樣。自西方人體試驗委員會(Western Institutional Review Board)獲得人類個體批准(Human Subject Approval)。

7.2 對人類血清BCMA含量之評價

在診所中用血清收集管收集患者及正常對照之血液。MM患者試樣係來自多個階段(進展性疾病、緩解、復發、新診斷及其他)。將血液試樣以10000 rpm旋轉10分鐘且將血清轉移至無菌微型離心機塑膠管中。

使用量測可溶性人類BCMA含量之來自R&D Systems之人類

BCMA/TNFRSF17 ELISA套組(目錄編號為DY193E)依照與該套組一起供給之標準方案檢測BCMA。

簡言之，用100 μ l/孔捕獲抗體塗佈96孔微量板且在4°C下培育過夜。用洗滌緩衝液(存於PBS中之0.05% Tween 20，pH 7.2)將板洗滌3次且在室溫下用存於PBS中之300 μ l 1% BSA阻斷2小時。用洗滌緩衝液將板洗滌3次。將100 μ l血清試樣或標準物添加至每一孔中且在室溫下培育2小時。用洗滌緩衝液將板洗滌3次且隨後將100 μ l檢測抗體添加至每一孔中並在室溫下培育2小時。在將板洗滌3次後，將100 μ l抗生蛋白鏈菌素-HRP添加於每一孔中且在暗室中培育20分鐘。將板洗滌3次並添加50 μ l終止溶液且隨後藉由微量板讀數器以570 nm波長測定。

實施一系列分析以測定適於所存在BCMA含量之血清稀釋因子。發現1:500之稀釋因子適於大多數試樣且係用於圖20中所示數據之稀釋因子。完整數據集合顯示於表17。

測定經稀釋且以一式三份運行之患者及正常對照血清試樣的BCMA含量。在此研究中，與正常對照相比，MM患者之血清中之血清BCMA含量顯著升高。當進一步劃分疾病子集時，與彼等緩解患者相比，進展性MM患者之血清中之血清BCMA含量有升高之趨勢。此係鑑別任何人類疾病之血清BCMA之首次報告且表明，該等含量可係用於以下目的之新穎生物標記物：監測MM患者及患有漿細胞介導之疾病之其他患者的疾病狀態及治療反應。

表17. 數據代表自以1/50、1/500及1/5000稀釋之試樣所計算可溶性BCMA之血清濃度(ng/ml)。使用單尾T測試計算P值且95%顯著性值在該表下方。

1-5000	正常	骨髓瘤： 進展性	骨髓瘤： 穩定	骨髓瘤： 緩解	骨髓瘤： 其他	MGUS	其他漿細胞惡液 質病
平均值	14.130	500.804	154.762	151.201	94.457	84.912	22.838
1-500 一式三份	正常	骨髓瘤： 進展性	骨髓瘤： 穩定	骨髓瘤： 緩解	骨髓瘤： 其他	MGUS	其他漿細胞惡液 質病
平均值	15.901	215.877	81.135	43.294	97.584	53.894	22.838
1-500 單次	正常	骨髓瘤： 進展性	骨髓瘤： 穩定	骨髓瘤： 緩解	骨髓瘤： 其他	MGUS	其他漿細胞惡液 質病
平均值	16.620	207.028	61.576	42.796	71.372	40.623	14.099
1-50 試驗 1	正常	骨髓瘤： 進展性	骨髓瘤： 穩定	骨髓瘤： 緩解	骨髓瘤： 其他	MGUS	其他漿細胞惡液 質病
平均值	25.568	129.544	41.983	40.507	65.120	42.067	51.650
1-50 試驗 2	正常	骨髓瘤： 進展性	骨髓瘤： 穩定	骨髓瘤： 緩解	骨髓瘤： 其他	MGUS	其他漿細胞惡液 質病
Mean	17.160	119.220	34.567	34.264	54.780	26.333	51.650

P-值(單尾T測試，95%顯著性)

~1-500單次

正常對進展性：p=.0010*

進展性對緩解：p=.0146*

~1-500一式三份

正常對進展性：p=.0004*

進展性對緩解：p=.0091*

~1-50試驗1

正常對進展性：p=.0171*

進展性對緩解：p=.0777

~1-50試驗2

正常對進展性：p=.0184*

進展性對緩解：p=.0876

*顯示顯著性

序列匯總(表C)

說明	胺基酸序列	多核苷酸序列
CA8 CDRH1	SEQ.I.D.NO:1	n/a
CA8 CDRH2	SEQ.I.D.NO:2	n/a
CA8 CDRH3	SEQ.I.D.NO:3	n/a
CA8 CDRL1	SEQ.I.D.NO:4	n/a
CA8 CDRL2	SEQ.I.D.NO:5	n/a
CA8 CDRL3	SEQ.I.D.NO:6	n/a
CA8 V _H 結構域(鼠類)	SEQ.I.D.NO:7	SEQ.I.D.NO:8
CA8 V _L 結構域(鼠類)	SEQ.I.D.NO:9	SEQ.I.D.NO:10
CA8人類化V _H J0	SEQ.I.D.NO:11	SEQ.I.D.NO:12
CA8人類化V _H J1	SEQ.I.D.NO:13	SEQ.I.D.NO:14
CA8人類化V _H J2	SEQ.I.D.NO:15	SEQ.I.D.NO:16
CA8人類化V _H J3	SEQ.I.D.NO:17	SEQ.I.D.NO:18
CA8人類化V _H J4	SEQ.I.D.NO:19	SEQ.I.D.NO:20
CA8人類化V _H J5	SEQ.I.D.NO:21	SEQ.I.D.NO:22
CA8人類化V _H J6	SEQ.I.D.NO:23	SEQ.I.D.NO:24
CA8人類化V _H J7	SEQ.I.D.NO:25	SEQ.I.D.NO:26
CA8人類化V _H J8	SEQ.I.D.NO:27	SEQ.I.D.NO:28
CA8人類化V _H J9	SEQ.I.D.NO:29	SEQ.I.D.NO:30
CA8人類化V _L M0	SEQ.I.D. NO:31	SEQ.I.D.NO:32
CA8人類化V _L M1	SEQ.I.D. NO:33	SEQ.I.D.NO:34
CA8人類化V _L M2	SEQ.I.D. NO:35	SEQ.I.D.NO:36
人類BCMA CD33-hBCMAECD (1-53) TEV-Fc	SEQ.I.D.NO:37	SEQ.I.D.NO:38
人類BCMA CD33-hBCMAECD (4-53) TEV-Fc	SEQ.I.D.NO:39	SEQ.I.D.NO:40
食蟹猴BCMA CD33食蟹猴BCMAECD (4-52) TEV-Fc	SEQ.I.D.NO:41	SEQ.I.D.NO:42
CA8 J0人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:43	SEQ.I.D.NO:44
CA8 J1人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:45	SEQ.I.D.NO:46
CA8 J2人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:47	SEQ.I.D.NO:48
CA8 J3人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:49	SEQ.I.D.NO:50
CA8 J4人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:51	SEQ.I.D.NO:52

CA8 J5人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:53	SEQ.I.D.NO:54
CA8 J6人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:55	SEQ.I.D.NO:56
CA8 J7人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:57	SEQ.I.D.NO:58
CA8 J8人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:59	SEQ.I.D.NO:60
CA8 J9人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:61	SEQ.I.D.NO:62
CA8 M0人類化輕鏈	SEQ.I.D.NO:63	SEQ.I.D.NO:64
CA8 M1人類化輕鏈	SEQ.I.D.NO:65	SEQ.I.D.NO:66
CA8 M2人類化輕鏈	SEQ.I.D.NO:67	SEQ.I.D.NO:68
S307118G03 V _H 結構域(鼠類)	SEQ.I.D.NO:69	SEQ.I.D.NO:70
S307118G03 V _L 結構域(鼠類)	SEQ.I.D.NO:71	SEQ.I.D.NO:72
S307118G03重鏈(嵌合)	SEQ.I.D.NO:73	SEQ.I.D.NO:74
S307118G03輕鏈(嵌合)	SEQ.I.D.NO:75	SEQ.I.D.NO:76
S307118G03人類化V _H H0	SEQ.I.D.NO:77	SEQ.I.D.NO:78
S307118G03人類化V _H H1	SEQ.I.D.NO:79	SEQ.I.D.NO:80
S307118G03人類化V _H H2	SEQ.I.D.NO:81	SEQ.I.D.NO:82
S307118G03人類化V _H H3	SEQ.I.D.NO:83	SEQ.I.D.NO:84
S307118G03人類化V _H H4	SEQ.I.D.NO:85	SEQ.I.D.NO:86
S307118G03人類化V _H H5	SEQ.I.D.NO:87	SEQ.I.D.NO:88
S307118G03人類化V _L L0	SEQ.I.D.NO:89	SEQ.I.D.NO:90
S307118G03人類化V _L L1	SEQ.I.D.NO:91	SEQ.I.D.NO:92
S307118G03 CDRH1	SEQ.I.D.NO:93	
S307118G03 CDRH2	SEQ.I.D.NO:94	
S307118G03 CDRH3	SEQ.I.D.NO:95	
S307118G03 CDRL1	SEQ.I.D.NO:96	
S307118G03 CDRL2	SEQ.I.D.NO:97	
S307118G03 CDRL3	SEQ.I.D.NO:98	
S307118G03人類化H5 CDRH3	SEQ.I.D.NO:99	
S307118G03 H0人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:100	SEQ.I.D.NO:101
S307118G03 H1人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:102	SEQ.I.D.NO:103
S307118G03 H2人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:104	SEQ.I.D.NO:105
S307118G03 H3人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:106	SEQ.I.D.NO:107
S307118G03 H4人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:108	SEQ.I.D.NO:109
S307118G03 H5人類化重鏈	SEQ.I.D.NO:110	SEQ.I.D.NO:111
S307118G03 L0人類化輕鏈	SEQ.I.D.NO:112	SEQ.I.D.NO:113

S307118G03 L1人類化輕鏈	SEQ.I.D.NO:114	SEQ.I.D.NO:115
S332121F02鼠類可變重鏈	SEQ.I.D.NO:116	SEQ.I.D.NO:117
S332121F02嵌合可變重鏈	SEQ.I.D.NO:118	SEQ.I.D.NO:119
S332121F02鼠類可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:120	SEQ.I.D.NO:121
S332121F02嵌合可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:122	SEQ.I.D.NO:123
S322110D07鼠類可變重鏈	SEQ.I.D.NO:124	SEQ.I.D.NO:125
S322110D07嵌合重鏈	SEQ.I.D.NO:126	SEQ.I.D.NO:127
S322110D07鼠類可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:128	SEQ.I.D.NO:129
S322110D07嵌合輕鏈	SEQ.I.D.NO:130	SEQ.I.D.NO:131
S332126E04鼠類可變重鏈	SEQ.I.D.NO:132	SEQ.I.D.NO:133
S332126E04嵌合重鏈	SEQ.I.D.NO:134	SEQ.I.D.NO:135
S332126E04鼠類可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:136	SEQ.I.D.NO:137
S332126E04嵌合輕鏈	SEQ.I.D.NO:138	SEQ.I.D.NO:139
S336105A07鼠類可變重鏈	SEQ.I.D.NO:140	SEQ.I.D.NO:141
S336105A07嵌合重鏈	SEQ.I.D.NO:142	SEQ.I.D.NO:143
S336105A07鼠類可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:144	SEQ.I.D.NO:145
S336105A07嵌合輕鏈	SEQ.I.D.NO:146	SEQ.I.D.NO:147
S335115G01鼠類可變重鏈	SEQ.I.D.NO:148	SEQ.I.D.NO:149
S335115G01嵌合重鏈	SEQ.I.D.NO:150	SEQ.I.D.NO:151
S335115G01鼠類可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:152	SEQ.I.D.NO:153
S335115G01嵌合輕鏈	SEQ.I.D.NO:154	SEQ.I.D.NO:155
S335122F05鼠類可變重鏈	SEQ.I.D.NO:156	SEQ.I.D.NO:158
S335122F05嵌合重鏈	SEQ.I.D.NO:158	SEQ.I.D.NO:159
S335122F05鼠類可變輕鏈	SEQ.I.D.NO:160	SEQ.I.D.NO:161
S335122F05嵌合輕鏈	SEQ.I.D.NO:162	SEQ.I.D.NO:163
S332121F02 CDRH1	SEQ.I.D.NO: 164	
S332121F02 CDRH2	SEQ.I.D.NO: 165	
S332121F02 CDRH3	SEQ.I.D.NO: 166	
S332121F02 CDRL1	SEQ.I.D.NO: 167	
S332121F02 CDRL2	SEQ.I.D.NO: 168	
S332121F02 CDRL3	SEQ.I.D.NO: 169	
S322110D07 CDRH1	SEQ.I.D.NO: 170	
S322110D07 CDRH2	SEQ.I.D.NO: 171	
S322110D07 CDRH3	SEQ.I.D.NO: 172	

S322110D07CDRL1	SEQ.I.D.NO: 173	
S322110D07 CDRL2	SEQ.I.D.NO: 174	
S322110D07 CDRL3	SEQ.I.D.NO: 175	
S332126E04CDRH1	SEQ.I.D.NO: 176	
S332126E04 CDRH2	SEQ.I.D.NO: 177	
S332126E04 CDRH3	SEQ.I.D.NO: 178	
S332126E04 CDRL1	SEQ.I.D.NO: 179	
S332126E04 CDRL2	SEQ.I.D.NO: 180	
S332126E04 CDRL3	SEQ.I.D.NO: 181	
S336105A07 CDRH1	SEQ.I.D.NO: 182	
S336105A07 CDRH2	SEQ.I.D.NO: 183	
S336105A07 CDRH3	SEQ.I.D.NO: 184	
S336105A07 CDRL1	SEQ.I.D.NO: 185	
S336105A07 CDRL2	SEQ.I.D.NO: 186	
S336105A07 CDRL3	SEQ.I.D.NO: 187	
S335115G01 CDRH1	SEQ.I.D.NO: 188	
S335115G01 CDRH2	SEQ.I.D.NO: 189	
S335115G01 CDRH3	SEQ.I.D.NO: 190	
S335115G01 CDRL1	SEQ.I.D.NO: 191	
S335115G01 CDRL2	SEQ.I.D.NO: 192	
S335115G01 CDRL3	SEQ.I.D.NO: 193	
S335122F05 CDRH1	SEQ.I.D.NO: 194	
S335122F05 CDRH2	SEQ.I.D.NO: 195	
S335122F05 CDRH3	SEQ.I.D.NO: 196	
S335122F05 CDRL1	SEQ.I.D.NO: 197	
S335122F05 CDRL2	SEQ.I.D.NO: 198	
S335122F05 CDRL3	SEQ.I.D.NO: 199	

序列表

SEQ ID 1-CA8 CDRH1
NYWMH

SEQ ID 2-CA8 CDRH2
ATYRGHSDTYYNQKFKG

SEQ ID 3-CA8 CDRH3
GAIYNGYDVLDN

SEQ ID 4-CA8 CDRL1
SASQDISNYLN

SEQ ID 5-CA8 CDRL2
YTSNLHS

SEQ ID 6-CA8 CDRL3
QQYRKLPWT

SEQ ID 7-CA8 V_H結構域(鼠類)
EVQLQQSGAVLARPGASVKMSCKGSGYTFTNYWMHWVKQRPQGQLEWIGATYRG
HSDTYYNQKFKGKAKLTAVTSTSTAYMELSSLTNEDSAVYYCTRGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 8-CA8 V_H結構域(鼠類)(多核苷酸)
GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGTGCTGGCCAGGCCCGGAGCTAGCGTG
AAGATGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
AACAGAGGCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATCGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAAGCTGACCGCCGTGACCTCAACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGACCAACGAGGACAGCGCCGTCTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAATTGGGGCCAGGGAAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 9-CA8 V_L結構域(鼠類)
DIQLTQTTSSLSASLGDRVTISCSASQDISNYLNWYQQKPDGTVELVIYYTSNL

HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTIGYLEPEDVATYYCQQYRKLPWTFGGGSKLEIKR

SEQ ID 10-CA8 V_L結構域(鼠類)(多核苷酸)

GATATCCAGCTGACCCAGACCACAAGCAGCCTGAGCGCCTCCCTGGGCGACAGG
GTGACCATTAGCTGCAGCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCGACGGCACC GTGGAGCTCGTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACAGCGG
CGTGCCCAGCAGGTTCTCTGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTACAGCCTGACCATCGGC
TATCTGGAGCCCGAGGACGTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTGCCCT
GGACCTTCGGCGGAGGCTCTAAGCTGGAGATTAAGCGT

SEQ ID 11-CA8人類化V_H J0

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 12-CA8人類化V_H J0 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 13-CA8人類化V_H J1

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 14-CA8人類化V_H J1 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT

GCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGGCCAGGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 15-CA8人類化V_H J2

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 16-CA8人類化V_H J2 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGGCCAGGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 17-CA8人類化V_H J3

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSGSYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 18-CA8人類化V_H J3 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGGCCAGGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 19-CA8人類化V_H J4

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSGSYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGATYRG
HSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 20-CA8人類化V_H J4 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 21-CA8人類化V_H J5

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSGSYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGAIIYDGYDVLNDWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 22-CA8人類化V_H J5 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 23-CA8人類化V_H J6

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIIYDGYDVLNDWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 24-CA8人類化V_H J6 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 25-CA8人類化V_H J7

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYDGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 26-CA8人類化V_H J7 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 27-CA8人類化V_H J8

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYDGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 28-CA8人類化V_H J8 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 29-CA8人類化V_H J9

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGATYRG
HSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYDGYDVLDNWG
QGTLVTVSS

SEQ ID 30-CA8人類化V_H J9 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCCTACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID 31-CA8人類化V_L M0

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYRKLPWTFGQGTKLEIKR

SEQ ID 32-CA8人類化V_L M0 (多核苷酸)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACCATACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGG
CGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTTCACCTGACCATCTCC
AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCT
GGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 33-CA8人類化V_L M1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQYRKLPWTFGQGTKLEIKR

SEQ ID 34-CA8人類化V_L M1 (多核苷酸)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACCATACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGG
CGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCTGACCATCTCC
AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCT
GGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 35-CA8人類化V_L M2

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPELVIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQYRKLPWTFGQGTKLEIKR

SEQ ID 36-CA8人類化V_L M2 (多核苷酸)

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCGAGCTGGTGTCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGG
CGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCC
AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCCT
GGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 37 -人類BCMA CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc

MPLLLLLLPLLWAGALAMLQ MAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQ
RYCNASVTNSVKGTNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 38 -人類BCMA CD33-hBCMA ECD (1-53) TEV-Fc (多核苷酸)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGCTATGCTG
CAGATGGCCGGCCAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGCACGCCTGCA
TCCCCCTGCCAGCTGAGATGCAGCAGCAACACACCTCCTCTGACCTGCCAGAGATACTG
CAACGCCAGCGTGACCAACAGCGTGAAGGGCACCAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTC
CAAGGGGATCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTG
AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCAT
GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT
GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG
GAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG
GGTAAA

SEQ ID 39-人類BCMA CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc

MPLLLLLLPLLWAGALAMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYC
NASVTNSVKGTNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 40 -人類BCMA CD33-hBCMA ECD (4-53) TEV-Fc (多核苷酸)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGCTATGGCC
GGCCAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGCACGCCTGCATCCCCCTGCC
AGCTGAGATGCAGCAGCAACACACCTCCTCTGACCTGCCAGAGATACTGCAACGCCAG
CGTGACCAACAGCGTGAAGGGCACCAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGAT
CCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGG
GGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCG
GACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG
TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG
GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGC
TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID 41-食蟹猴BCMA CD33食蟹猴BCMA ECD (4-52) TEV-Fc

MPLLLLLLPLLWAGALAMARQCSQNEYFDSLHDCKPCQLRCSSTPPLTCQRYCNA
SMTNSVKGMNSGENLYFQGDPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK

SEQ ID 42 -食蟹猴BCMA CD33食蟹猴BCMA ECD (4-52) TEV-Fc (多核苷酸)

ATGCCGCTGCTGCTACTGCTGCCCCCTGCTGTGGGCAGGGGCGCTAGCTATGGCC
AGACAGTGCAGCCAGAACGAGTACTTCGACAGCCTGCTGCACGACTGCAAGCCCTGCC
AGCTGAGATGCAGCAGCACACCTCCTCTGACCTGCCAGAGATACTGCAACGCCAGCAT
GACCAACAGCGTGAAGGGCATGAACTCCGGAGAGAACCTGTACTTCCAAGGGGATCCC
AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGG
GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC
AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCA

GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCT
GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID 43- CA8 J0人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYNGYDVLNNG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 44-CA8 J0人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA

CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
 AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
 GCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
 ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGCCCCC
 AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
 TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
 CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
 ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
 CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAG
 CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
 TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
 CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
 GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGT
 CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
 CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
 GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGGTGGAGTGGG
 AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
 TGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
 AACGTGTTTACGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
 GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 45- CA8 J1人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
 HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYNGYDVLDNWG
 QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
 TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
 GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 46-CA8 J1人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
 AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA

GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCGCCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAAGTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 47-CA8 J2人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGAIYNGYDVLNWG
QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 48-CA8 J2人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG

AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCAACCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCTCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 49- CA8 J3人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSCKGSGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGAIYNGYDVLDNWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 50-CA8 J3人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAAGTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 51-CA8 J4人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSYFTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWIGATYRG
HSDTYYNQKFKGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGAIYNGYDVLNWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 52-CA8 J4人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACAACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTTCTGTTCCCCC
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTACAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 53-CA8 J5人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKSGYTFITNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGAIYDGYDVLNNG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 54-CA8 J5人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAAGTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCTTCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCAGAGAACAATAAGACCAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTCACTGTCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 55-CA8 J6人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYDGYDVLNWD
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL

DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 56-CA8 J6人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACCTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCGAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 57-CA8 J7人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGAIYDGYDVLNDWG
QGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 58-CA8 J7人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGAAGTGA
GCGCCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAAGTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 59-CA8 J8人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRG
HSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRGAIYDGYDVLNWD
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 60-CA8 J8人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACAACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCTCCCCCAAG
CCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGTGTCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTTTACGTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 61-CA8 J9人類化重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKGSYTFITNYWMHWVRQAPGQGLEWIGATYRG
HSDTYYNQKFGRATLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRGAIYDGYDVLNNG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH

TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL
DSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 62-CA8 J9人類化重鏈 (多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCAGCTCCGTG
AAAGTGAGCTGCAAGGGCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGACAGGGCCTGGAGTGGATCGGCGCCACCTACAGGGGCCACAGCGA
CACCTACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCCGGGCGACCCTCACCGCCGACACGAGCACC
AGCACC GCCTACATGGA ACTGAGCAGCCTCAGGAGCGAGGACACCGCTGTGTATTACT
GCACCAGGGGGCGCCATCTACGACGGCTACGACGTGCTGGACA ACTGGGGCCAGGGCAC
ACTAGTGACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC
AGCAGCAAGAGCACCAAGCGGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCC
CCCCTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGGCCCCAGCGTGTTCTTCTGTTCCCCCCAA
GCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATG
TGAGCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCA
CAATGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCC
GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGT
CCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCC
CAGAGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAG
GTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
AGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGA
TGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGC
AACGTGTT CAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGA
GCCTGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 63-CA8 M0人類化輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSLN
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRFAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD

STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID 64-CA8 M0人類化輕鏈 (多核苷酸)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACCATTAACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGG
CGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTTCACCCTGACCATCTCC
AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCT
GGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID 65-CA8 M1人類化輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC

SEQ ID 66-CA8 M1人類化輕鏈 (多核苷酸)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACCATTAACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGG
CGTGCCCAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCC
AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCT
GGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID 67-CA8 M2人類化輕鏈

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPELVIYYTSNL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 68-CA8 M2人類化輕鏈 (多核苷酸)

GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCTAGCTCACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACCATTACCTGCTCCGCCAGCCAGGACATCAGCAACTACCTGAAGTGGTACCAGC
AGAAGCCCGGCAAGGCCCGGAGCTGGTGATCTACTACACCTCCAACCTGCACTCCGG
CGTGCCCGAGCAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGATTACACCCTGACCATCTCC
AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGGAAGCTCCCCCT
GGACTTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGCG

SEQ ID 69-S307118G03小鼠可變重鏈

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFDYYMKWVKQSHGKSLEWIGEIYPN
NGGITYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCANGYEFVYWGQGLVTV
VSA

SEQ ID 70-S307118G03小鼠可變重鏈 (DNA序列)

GAGGTCCAGTTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCCTGACTACTACATGAAGTGGGTGA
AGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTATCCTAATAATGGTGG
TATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCC
AGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACT
GTGCAAATGGTTACGAGTTTGTCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGC
A

SEQ ID 71-S307118G03小鼠可變輕鏈

DIQMTQTASSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGGGTKLEIKR

SEQ ID 72-S307118G03小鼠可變輕鏈(DNA序列)

GATATCCAGATGACACAGACTGCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGA
GTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGC
AGAAACCAGATGGAAGTGTAACTCCTGATCTATTACACATCAAGTTTACACTCAGG
AGTCCCATCAAGGTTGAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACCATCAGC
AACCTGGAACCTGAAGATATTGCCACTTACTATTGTCAGCAGTATAGTAAGCTTCCGT
GGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGG

SEQ ID 73-S307118G03嵌合重鏈

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYMKWVKQSHGKSLEWIGEIYPN
NGGITYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCANGYEFVYWGQGLVLT
VSAAKTTAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 74-S307118G03嵌合重鏈(DNA序列)

GAGGTCCAGTTGCAACAATCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGATATCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACATGAAGTGGGTGA
AGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTTATCCTAATAATGGTGG
TATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCC
AGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACT
GTGCAAATGGTTACGAGTTTGTCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGC
AGCCAAAACAACAGCCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATG

ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 75-S307118G03嵌合輕鏈

DIQMTQTASSLSASLGDRVTISCSASQGISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYCQQYSKLPWTFGGGTKLELKRVA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 76-S307118G03嵌合輕鏈 (DNA序列)

GATATCCAGATGACACAGACTGCATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGA
GTCACCATCAGTTGCAGTGCAAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGC
AGAAACCAGATGGAAGTGTAAACTCCTGATCTATTACACATCAAGTTTACACTCAGG
AGTCCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTATTCTCTCACCATCAGC
AACCTGGAACCTGAAGATATTGCCACTTACTATTGTCAGCAGTATAGTAAGCTTCCGT
GGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAGCTGAAACGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID 77-S307118G03人類化H0可變重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSDYYMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYEFVYWGQGLVT
VSS

SEQ ID 78-S307118G03人類化H0可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCTTCAGCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

SEQ ID 79-S307118G03人類化H1可變重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYIMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGYEFVYWGQGLVTVSS

SEQ ID 80-S307118G03人類化H1可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

SEQ ID 81-S307118G03人類化H2可變重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYIMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFVYWGQGLVTVSS

SEQ ID 82-S307118G03人類化H2可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT

GCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

SEQ ID 83-S307118G03人類化H3可變重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQGLEWIGEIYPN
NGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 84-S307118G03人類化H3可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

SEQ ID 85-S307118G03人類化H4可變重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCADGYEFVYWGQGTLVTVSS

SEQ ID 86-S307118G03人類化H4可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCGACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

SEQ ID 87-S307118G03人類化H5可變重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQGLEWIGEIYPN
NGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFDYWGQGTLVTVSS

VSS

SEQ ID 88-S307118G03人類化H5可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAACGGCTACGAGTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
C

SEQ ID 89-S307118G03人類化L0可變輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIKR

SEQ ID 90-S307118G03人類化L0可變輕鏈 (DNA序列)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGG
CGTGCCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATTAGC
AGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCT
GGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 91-S307118G03人類化L1可變輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIKR

SEQ ID 92-S307118G03人類化L1可變輕鏈 (DNA序列)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCCGGCAAGGCCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGG
CGTGCCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTACACCCTGACCATTAGC
AGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCT
GGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 93-S307118G03 CDRH1

DYYMK

SEQ ID 94-S307118G03 CDRH2

EIYPNNGGITYNQKFKG

SEQ ID 95-S307118G03 CDRH3

GYEFVY

SEQ ID 96-S307118G03 CDRL1

SASQGISNYLN

SEQ ID 97-S307118G03 CDRL2

YTSSLHS

SEQ ID 98-S307118G03 CDRL3

QQYSKLPWT

SEQ ID 99-S307118G03人類化H5 CDRH3

GYEFDY

SEQ ID 100-S307118G03人類化H0重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSYYMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
 NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYEFVYWGQGLT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
 PCP
 APELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
 TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
 QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
 FLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 101-S307118G03人類化H0重鏈(多核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
 AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCTTCAGCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
 GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
 CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC

AGCACCGCCTACATGGAAGTGGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAACCGTGGCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGGACACCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGTCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGCTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 102-S307118G03人類化H1重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYEFVYWGGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 103-S307118G03人類化H1重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG

CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAGGGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCCTG
CCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCG
AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACAGCTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 104-S307118G03人類化H2重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSTDYYMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFVYWGQGLVLT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 105-S307118G03人類化H2重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA

GGCAGGCCCCCGGCCAGGGA^{CT}TGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGA^{ACT}GAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCC^{CA}AGCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
AGAACA^{ACT}TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT^{CAG}CTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 106-S307118G03人類化H3重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWIGEIYPN
NGGITYNQKF^KGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCANGYEFVYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA^LGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV^{DK}KVEPKSCDKTHTCP^{PC}P
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD^WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNV^FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 107-S307118G03人類化H3重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG

AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCTCACCGTCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCG
AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 108-S307118G03人類化H4重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYMKWVRQAPGQGLEWMGEIYPN
NGGITYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCADGYEFVYWGQGLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 109-S307118G03人類化H4重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATGGGCGAGATCTACCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCGACGGCTACGAGTTCGTGTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCTTCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCG
AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 110-S307118G03人類化H5重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYMKWVRQAPGQGLEWIGEIYPN
NGGITYNQKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCANGYEFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 111-S307118G03人類化H5重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCTCCAGCGTG
AAGGTGAGCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAAGTGGGTGA
GGCAGGCCCCCGGCCAGGGACTGGAGTGGATAGGCGAGATCTACCCCAACAACGGGGG
CATCACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAGGGCGACCCTCACCGTCGACAAAAGCACC
AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACT
GCGCCAACGGCTACGAGTTCGACTATTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAG
CGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC
GGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCG
TGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCA
GAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA
AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGA
GCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGGACACCCTGATG
ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTG
AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCC
CAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCAC
CAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTG
CCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTA
CACCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTG
GTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCC
AGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTA
CAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACCTGCTCC
GTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTG
GCAAG

SEQ ID 112-S307118G03人類化L0輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPKAPKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 113-S307118G03人類化L0輕鏈 (DNA序列)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC

AGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGG
CGTGCCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTTCACCCTGACCATTAGC
AGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCT
GGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID. 114-S307118G03人類化L1輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQGISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPWTFGQGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 115-S307118G03人類化L1輕鏈 (DNA序列)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCAAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGG
GTGACTATCACCTGCAGCGCCTCCCAGGGCATCAGCAACTACCTGAACTGGTACCAGC
AGAAGCCCGGCAAGGCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACCAGCAGCCTGCACAGCGG
CGTGCCCAGCAGGTTCTCCGGCAGCGGCAGCGGAACCGACTACACCCTGACCATTAGC
AGCCTCCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCT
GGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID 116-S332121F02鼠類可變重鏈

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCEASGYTFTDYMNWVKQSHGKITLEWIGVINPY
NGGTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARSVDYPFDYWGGQT
LVTVSS

SEQ ID 117 S332121F02鼠類可變重鏈 (DNA序列)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGTGCTGGTGAAGCCTGGAGCCAGCGTG
 AAAATGAGCTGCGAAGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAACTGGGTGA
 AGCAGAGCCACGGCAAGACCCTGGAGTGGATCGGCGTGATCAACCCCTACAACGGGGG
 CACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTCTGACCGTGGACAAGAGCTCC
 AGCACCGCCTACATGGAAGTGAACAGCCTCACCTCTGAGGACAGCGCCGTCTATTACT
 GCGCCAGGAGCGTGTACGACTACCCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGAC
 CGTGTCCAGC

SEQ ID 118-S332121F02嵌合重鏈

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCEASGYTFTDYMNWVKQSHGKTLIEWIGVINPY
 NGGTDYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELNSLTSEDSAVYYCARSVDYDFDYWGQGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
 FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
 PCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
 REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
 GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 119-S332121F02嵌合重鏈 (DNA序列)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGTGCTGGTGAAGCCTGGAGCCAGCGTG
 AAAATGAGCTGCGAAGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTACATGAACTGGGTGA
 AGCAGAGCCACGGCAAGACCCTGGAGTGGATCGGCGTGATCAACCCCTACAACGGGGG
 CACCGACTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACTCTGACCGTGGACAAGAGCTCC
 AGCACCGCCTACATGGAAGTGAACAGCCTCACCTCTGAGGACAGCGCCGTCTATTACT
 GCGCCAGGAGCGTGTACGACTACCCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGAC
 CGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG
 AGCACCGAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
 CGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGC
 CGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGC
 AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
 TGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
 TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCACAAGCCTAAGGAC
 ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG

AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAA
GACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGG
CCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCC
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG
GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTC
AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC
TGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 120-S332121F02 鼠類可變輕鏈

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPRTFGGGTKLEIK

SEQ ID 121-S332121F02 鼠類可變輕鏈 (DNA序列)

GACATCGTCCTGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCCAGAGG
GCCACAATCAGCTGCAGGGCCTCTGAGTCCGTGAGCATCCACGGCACCCACCTGATGC
ACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAA
CCTGGAGAGCGGCGTGCCCGCTAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGAGACCGACTTCACC
CTGAACATCCACCCCGTGGAGGAGGAAGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCA
TCGAGGACCCAGGACCTTCGGCGGGGGCACCAAGCTCGAGATTAAGCGT

SEQ ID 122-S332121F02 嵌合輕鏈

MGWSCIIILFLVATATGVHSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTH
LMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQ
QSIEDPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

SEQ ID 123-S332121F02 嵌合輕鏈 (DNA序列)

ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACCGCCACCGGCGTGAC
AGCGACATCGTCCTGACCCAGAGCCCCGCCAGCCTGGCCGTGAGCCTGGGCCAGAGGG
CCACAATCAGCTGCAGGGCCTCTGAGTCCGTGAGCATCCACGGCACCCACCTGATGCA
CTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAAC

CTGGAGAGCGGCGTGCCCGCTAGGTTTCAGCGGAAGCGGCAGCGAGACCGACTTCACCC
TGAACATCCACCCCGTGGAGGAGGAAGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCAT
CGAGGACCCCAAGGACCTTCGGCGGGGGCACCAAGCTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCC
GCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCA
GCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT
GGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAG
GACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC
ACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG
CTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 124-S322110D07鼠類可變重鏈

EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCKTSGYIFTDYSIDWVKQSHGKSLEWIGDIDPN
YGDPIYNHKFKGKATLTVDRSSSTAYMELRSLTSEDVAVYFCARRATGTDWFAFWGQG
TLVTVSS

SEQ ID 125-S322110D07鼠類可變重鏈 (DNA序列)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGAGCTGGTGAAACCCGGCACCAGCGTG
AAGATCCCCCTGCAAGACCTCTGGCTACATCTTCACCGACTACAGCATCGACTGGGTGA
AGCAGAGCCACGGCAAGTCTCTGGAGTGGATTGGGGACATCGACCCCAACTACGGCGA
CCCCATCTACAACCACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAGGAGCAGC
AGCACCGCCTACATGGAAGTCAAGGAGCCTGACCAGCGAGGACACCGCCGTGTATTTTT
GCGCCAGGAGGGCCACCGGCACTGATTGGTTCGCCTTCTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGC

SEQ ID 126-S322110D07嵌合重鏈

EVQLQQSGPELVKPGTSVKIPCKTSGYIFTDYSIDWVKQSHGKSLEWIGDIDPN
YGDPIYNHKFKGKATLTVDRSSSTAYMELRSLTSEDVAVYFCARRATGTDWFAFWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 127-S322110D07嵌合重鏈 (DNA序列)

GAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCCCCGAGCTGGTGAAACCCGGCACCAGCGTG
AAGATCCCCTGCAAGACCTCTGGCTACATCTTCACCGACTACAGCATCGACTGGGTGA
AGCAGAGCCACGGCAAGTCTCTGGAGTGGATTGGGGACATCGACCCCAACTACGGCGA
CCCCATCTACAACCACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAGGAGCAGC
AGCACCGCCTACATGGAACCTCAGGAGCCTGACCAGCGAGGACACCGCCGTGTATTTTT
GCGCCAGGAGGGCCACCGGCACTGATTGGTTTCGCCTTCTGGGGCCAGGGCACACTAGT
GACCGTGTCCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGC
AAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCG
AACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC
AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTG
CCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCACAAGCCTAAG
GACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCC
ACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGC
CAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTG
ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACA
AGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGA
GCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC
CTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA
ACGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAG
CTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTG
TTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGA
GCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 128-S322110D07 鼠類可變輕鏈
DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYNNLAWYQQKQKSPQLLVYAATIL
ADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSGDFGTYYCQHFWGTPPLTFGAGTKLELKR

SEQ ID 129-S322110D07 鼠類可變輕鏈 (DNA序列)
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCTAGCCTCAGCGTGTCCGTGGCGAGACC
GTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCGAGAACATCTACAACAACCTGGCCTGGTATCAGC
AGAAGCAGGGCAAAAGCCCCCAGCTGCTGGTGTACGCCGCCACCATCTGGCCGACGG
CGTGCCCAGCAGGTTCTCTGGAAGCGGCAGCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAAC
AGCCTGCAGAGCGGGGACTTCGGCACCTACTACTGCCAGCACTTCTGGGGCACTCCCC

TGACCTTCGGAGCCGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGCGT

SEQ ID 130-S322110D07嵌合輕鏈

DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRASENIYNNLAWYQQKQGKSPQLLVYAATIL
ADGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLSGDFGTYYCQHFHWGTPLTFGAGTKLELKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 131-S322110D07嵌合輕鏈 (DNA序列)

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCGCTAGCCTCAGCGTGTCCGTCGGCGAGACC
GTGACCATCACCTGCAGGGCCAGCGAGAACATCTACAACAACCTGGCCTGGTATCAGC
AGAAGCAGGGCAAAAGCCCCCAGCTGCTGGTGTACGCCGCCACCATTTCTGGCCGACGG
CGTGCCCGAGCAGGTTCTCTGGAAGCGGCAGCGGCACCCAGTACAGCCTGAAGATCAAC
AGCCTGCAGAGCGGGGACTTCGGCACCTACTACTGCCAGCACTTCTGGGGCACTCCCC
TGACCTTCGGAGCCGGCACCAAGCTGGAGCTGAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID 132-S332126E04鼠類可變重鏈

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPQGQLEWIGIIHPN
SGSTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGIYDYPFAYWGQGT
LVTVSS

SEQ ID 133-S332126E04鼠類可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTCCAGCAGCCCGGAGCCGAACCTGGTGAAGCCCGGAGCCAGCGTC
AAACTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
AGCAGAGGCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCATCATCCACCCCAACAGCGGGAG
CACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGAGCAGC
AGCACTGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCTGTGTACTACT
GCGCCAGGGGCATCTACGACTACCCCTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGAC
CGTGTCCAGC

SEQ ID 134-S332126E04嵌合重鏈

QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPQGQLEWIGIIHPN
SGSTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSLTSSESAVYYCARGIYDYPFAYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 135-S332126E04嵌合重鏈 (DNA序列)

CAGGTGCAGCTCCAGCAGCCCGGAGCCGAAGTGGTGAAGCCCGGAGCCAGCGTC
AAACTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAACTACTGGATGCACTGGGTGA
AGCAGAGGCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATCGGCATCATCCACCCCAACAGCGGGAG
CACCAACTACAACGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCCACCCTGACCGTGGACAAGAGCAGC
AGCACTGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACCAGCGAGGACAGCGCTGTGTACTACT
GCGCCAGGGGCATCTACGACTACCCCTTCGCCTATTGGGGCCAGGGCACACTAGTGAC
CGTGTCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGC
CGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGC
AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGAC
ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAA
GACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGG
CCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCC
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG
GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTC
AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC

TGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 136-S332126E04 鼠類可變輕鏈

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPYTFGGGTKLEIKR

SEQ ID 137-S332126E04 鼠類可變輕鏈 (DNA序列)

GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCCGCTAGCCTGGCCGTGTCTCTGGGCCAGAGG
GCCACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTCAGCATTCACGGCACCCACCTGATGC
ACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACGCCGCCAGCAA
CCTGGAAAGCGGAGTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGAGACCGACTTCACC
CTGAACATCCACCCCGTGGAGGAGGAGGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCA
TCGAGGACCCCTACACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGT

SEQ ID 138-S332126E04 嵌合輕鏈

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNIHPVEEEDAATYFCQQSIEDPYTFGGGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 139-S332126E04 嵌合輕鏈 (DNA序列)

GACATCGTGCTGACCCAGTCTCCCGCTAGCCTGGCCGTGTCTCTGGGCCAGAGG
GCCACAATCAGCTGCAGGGCCAGCGAGAGCGTCAGCATTCACGGCACCCACCTGATGC
ACTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACGCCGCCAGCAA
CCTGGAAAGCGGAGTGCCCGCCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGAGACCGACTTCACC
CTGAACATCCACCCCGTGGAGGAGGAGGACGCCGCCACCTACTTCTGCCAGCAGAGCA
TCGAGGACCCCTACACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAGCGTACGGTGGC
CGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC
AGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG
TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA
GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA
GCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 140-S336105A07 鼠類可變重鏈

EVKLLQSGGGLVQPGGSLKLSCAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWIGEINPD
RSTINYAPSLKDKFIIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCAVFYYDYEGAMDYWGQ
GTSVTVSS

EQ ID 141-S336105A07鼠類可變重鏈 (DNA序列)

GAGGTGAAGCTTCTCCAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATCCCTG
AAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGAATCGATTTTAGTAGATACTGGATGAGTTGGGTTC
GGCGGGCTCCAGGGAAAGGACTAGAAATGGATTGGAGAAATTAATCCAGATAGGAGTAC
AATCAACTATGCACCATCTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAA
AATACGCTGTACCTGCAAATGAGCAAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACT
GTGCAGTTTTTCTACTATGATTACGAGGGTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTC
AGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID 142-S336105A07嵌合重鏈

EVKLLQSGGGLVQPGGSLKLSCAASGIDFSRYWMSWVRRAPGKGLEWIGEINPD
RSTINYAPSLKDKFIIISRDNAKNTLYLQMSKVRSEDTALYYCAVFYYDYEGAMDYWGQ
GTSVTVSSAKTTAPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 143-S336105A07嵌合重鏈 (DNA序列)

GAGGTGAAGCTTCTCCAGTCTGGAGGTGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGATCCCTG
AAACTCTCCTGTGCAGCCTCAGGAATCGATTTTAGTAGATACTGGATGAGTTGGGTTC
GGCGGGCTCCAGGGAAAGGACTAGAAATGGATTGGAGAAATTAATCCAGATAGGAGTAC
AATCAACTATGCACCATCTCTAAAGGATAAATTCATCATCTCCAGAGACAACGCCAAA
AATACGCTGTACCTGCAAATGAGCAAAGTGAGATCTGAGGACACAGCCCTTTATTACT
GTGCAGTTTTTCTACTATGATTACGAGGGTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTC
AGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGC
AGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
AGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACA

CCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCC
CTGCCCTGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAGCCT
AAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGA
GCCACGAGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAA
TGCCAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG
CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCA
ACAAGGCCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAG
AGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTG
TCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA
GCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGG
CAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAAC
GTGTTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCC
TGAGCCTGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 144-S336105A07 鼠類可變輕鏈

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYR
FSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSFPFTFGSGTKLEIKR

SEQ ID 145-S336105A07 鼠類可變輕鏈 (DNA序列)

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGG
GTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAAATGTGGATACTAATGTAGCCTGGTATCAAC
AAAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTTTCAGTGG
AGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGCTTTCCAT
TCACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGT

SEQ ID 146-S336105A07 嵌合輕鏈

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVDTNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYR
FSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEYFCQQYNSFPFTFGSGTKLEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 147-S336105A07 嵌合輕鏈 (DNA序列)

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGG
GTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAAATGTGGATACTAATGTAGCCTGGTATCAAC

AAAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTACCGGTTTCAGTGG
AGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
AATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAATATAACAGCTTTCCAT
TCACGTTCTGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAATAAAACGTACGGTGGCCGCCCCCAGCGT
GTTTCATCTTCCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT
CTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC
TGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTA
CAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC
GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGG
GCGAGTGC

SEQ ID 148-S335115G01 鼠類可變重鏈

PVQLQQPGTELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGVIDPS
DSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARQVFDYPMDYWGQGT
SVTVSS

SEQID 149-S335115G01 鼠類可變重鏈 (DNA序列)

CCGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGACTTCAGTG
AAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAA
AGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGTGATTGATCCTTCTGATAGTTA
TACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCC
AGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACT
GTGCAAGACAGGTGTTTGACTATCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCAC
CGTCTCCTCA

SEQ ID 150-S335115G01 嵌合重鏈

PVQLQQPGTELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSHWMHWVKQRPGQGLEWIGVIDPS
DSYTNYNQKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARQVFDYPMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 151-S335115G01 嵌合重鏈 (DNA序列)

CCGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTGGTGAGGCCTGGGACTTCAGTG
AAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCCACTGGATGCACTGGGTAA
AGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGTGATTGATCCTTCTGATAGTTA
TACTAACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCC
AGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACT
GTGCAAGACAGGTGTTTGACTATCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACACTAGTGAC
CGTGTCAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAG
AGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGC
CGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGC
AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGAC
ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAA
GACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGG
CCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCC
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG
GCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTC
AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC
TGTCCTGTCGCAAG

SEQ ID 152-S335115G01 鼠類可變輕鏈

DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNHPVEEEDAATYFCQQSIEDPWTFGGGTKLEIKR

SEQ ID 153-S335115G01 鼠類可變輕鏈 (DNA序列)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGG
GCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTCATGGTACTCATTTAATGC
ACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAA
CCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTGAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACTTCACC

CTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAGTA
TTGAGGATCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAACGT

SEQ ID 154-S335115G01 嵌合輕鏈

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGSGSETDFTLNHPVEEEDAATYFCQQSIEDPWTFGGGTTKLEINR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 155-S335115G01 嵌合輕鏈 (DNA序列)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGG
GCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTCATGGTACTCATTTAATGC
ACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAA
CCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGAGACAGACTTCACC
CTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAGTA
TTGAGGATCCGTGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAATCGTACGGTGGC
CGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC
AGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAG
TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA
GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA
GCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID 156-S335122F05 鼠類可變重鏈

QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFDYEHWVKQTPVHGLEWIGRIDPE
TGGTAYNQFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRSIYDYYFDYWGQGT
TLTVSS

SEQ ID 157-S335122F05 鼠類可變重鏈 (DNA序列)

CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTG
ACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGA
AGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGATCCTGAAACTGGTGG
TACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTGCAGACAAATCCTCC
AGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACT
GTACAAGATCGATTTATGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC
AGTCTCCTCA

SEQ ID 158-S335122F05嵌合重鏈

QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFSTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIDPE
TGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTRSIYDYFDYWGQGT
TLTVSSAKTTPPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP
PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID 159-S335122F05嵌合重鏈 (DNA序列)

CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTG
ACGCTGTCTCTGCAAGGCTTCGGGCTACACATTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGA
AGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGATCCTGAAACTGGTGG
TACTGCCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTGCAGACAAATCCTCC
AGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACT
GTACAAGATCGATTTATGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC
AGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAG
AGCACAGCGGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAAC
CGGTGACCGTGTCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGC
CGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGC
AGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCC
TGCCCCCGAGCTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGAC
ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACG
AGGACCCTGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAA
GACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGG
CCCTGCCTGCCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCC
CCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG
ACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACG
GCCAGCCCAGACAACACTACAAGACACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTT
CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTC
AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCC

TGTCCCCTGGCAAG

SEQ ID 160-S335122F05 鼠類可變輕鏈

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGGGSETDFTLNIHPVEEEDGATYFCQQSIEYPRTFGGGTKLEINR

SEQ ID 161-S335122F05 鼠類可變輕鏈 (DNA序列)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGG
GCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTCATGGTACTCATTAAATGC
ACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAA
CCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTGAGTGGCGGTGGGTCTGAGACAGACTTCACC
CTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGGTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAGTA
TTGAGTATCCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAATCGT

SEQ ID 162-S335122F05 嵌合輕鏈

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYA
ASNLESGVPARFSGGGSETDFTLNIHPVEEEDGATYFCQQSIEYPRTFGGGTKLEINR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID 163-S335122F05 嵌合輕鏈 (DNA序列)

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGG
GCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGAGTATTCATGGTACTCATTAAATGC
ACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAA
CCTAGAATCTGGAGTCCCTGCCAGGTTGAGTGGCGGTGGGTCTGAGACAGACTTCACC
CTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGGTGCAACCTATTTCTGTCAGCAAAGTA
TTGAGTATCCTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAATCGTACGGTGGC
CGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC
AGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGG
TGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA
GGA CTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAG
CACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA
GCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ.I.D.NO: 164-S332121F02 CDRH1

DYYNM

SEQ.I.D.NO: 165-S332121F02 CDRH2
VINPYNGGTDYNQKFG

SEQ.I.D.NO: 166-S332121F02 CDRH3
SVYDYPFDY

SEQ.I.D.NO: 167-S332121F02 CDRL1
RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 168-S332121F02 CDRL2
AASNLES

SEQ.I.D.NO: 169-S332121F02 CDRL3
QQSIEDPRT

SEQ.I.D.NO: 170-S322110D07 CDRH1
DYSID

SEQ.I.D.NO: 171-S322110D07 CDRH2
DIDPNYGDPIYNHKFKG

SEQ.I.D.NO: 172-S322110D07 CDRH3
RATGTDWFAF

SEQ.I.D.NO: 173-S322110D07CDRL1
RASENIYNNLA

SEQ.I.D.NO: 174-S322110D07 CDRL2
AATILAD

SEQ.I.D.NO: 175-S322110D07 CDRL3
QHFWGTPLT

SEQ.I.D.NO: 176-S332126E04CDRH1
NYWMH

SEQ.I.D.NO: 177-S332126E04 CDRH2
IIHPNSGSTNYNEKFKS

SEQ.I.D.NO: 178-S332126E04 CDRH3
GIYDYPFAY

SEQ.I.D.NO: 179-S332126E04 CDRL1
RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 180-S332126E04 CDRL2
AASNLES

SEQ.I.D.NO: 181-S332126E04 CDRL3
QQSIEDPYT

SEQ.I.D.NO: 182-S336105A07 CDRH1

RYWMS

SEQ.I.D.NO: 183-S336105A07 CDRH2

EINPDRSTINYAPSLKD

SEQ.I.D.NO: 184-S336105A07 CDRH3

FYYDYEAMDY

SEQ.I.D.NO: 185-S336105A07 CDRL1

KASQNVDTNVA

SEQ.I.D.NO: 186-S336105A07 CDRL2

SASYRFS

SEQ.I.D.NO: 187-S336105A07 CDRL3

QQYNSFPFT

SEQ.I.D.NO: 188-S335115G01 CDRH1

SYWMH

SEQ.I.D.NO: 189-S335115G01 CDRH2

VIDPSDSYTNYNQKFKG

SEQ.I.D.NO: 190-S335115G01 CDRH3

QVFDYPMDY

SEQ.I.D.NO: 191-S335115G01 CDRL1

RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 192-S335115G01 CDRL2

AASNLES

SEQ.I.D.NO: 193-S335115G01 CDRL3

QQSIEDPWT

SEQ.I.D.NO: 194-S335122F05 CDRH1

DYEMH

SEQ.I.D.NO: 195-S335122F05 CDRH2

AIDPETGGTAYNQKFKG

SEQ.I.D.NO: 196-S335122F05 CDRH3

SIYDYDFDY

SEQ.I.D.NO: 197-S335122F05 CDRL1

RASESVSIHGTHLMH

SEQ.I.D.NO: 198-S335122F05 CDRL2

AASNLES

SEQ.I.D.NO: 199-S335122F05 CDRL3

QQSIEYPRT

【序列表】

<110> 英商葛蘭素集團有限公司

<120> 抗原結合蛋白

<130> PB64476

<140> 101118855

<141> 2012/05/25

<150> 61/490,732

<151> 61/647,196

<150> 2011/05/27

<151> 2012/05/15

<160> 199

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 1

Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 2

Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 3

Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 4

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 5

Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 6
Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 7
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 363
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 8
gaggtgcagc tgcagcagag cggcgccgtg ctggccaggc ccggagctag cgtgaagatg 60
agctgcaagg gcagcggcta cacccttcacc aactactgga tgcactgggt gaaacagagg 120
ccggccagg gactggagt gatcggcgcc acctacagg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaaggggcaa ggccaagctg accgccgtga cctcaaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgac caacgaggac agcgccgtct attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaat tggggccagg gaacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 9
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Glu Leu Val Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Tyr Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Ser Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 10
<211> 324
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 10
gatatccagc tgaccagac cacaagcagc ctgagcgct ccttgggcca cagggtgacc 60
attagctgca ggcgagcca ggacatcagc aactaccta actggtacca gcagaagccc 120
gacggcaccg tggagctcgt gatctactac acctccaacc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gcagcggcag cggcaccgac tacagcctga ccatcggtta tctggagccc 240
gaggacgtcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tgccctggac cttcggcgga 300
ggctctaagc tggagattaa gcgt 324

<210> 11
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 11
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 12
cagggtgcagc tggctccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagt 60
agctgcaagg ccagcggcgg caccctcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gcctggagtg gatggcgccc acctacagg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggccc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 13
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 13
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly

Gln Gly Thr 100
115 Leu Val Thr Val Ser Ser 105
120

<210> 14
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 14
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gccctggagt gatggcgccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 15
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 15
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr 115 Leu Val Thr Val Ser Ser 120

<210> 16
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 16
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gccctggagt gatggcgccc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 17
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 17

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

<210> 18
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 18
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatggcgccc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
 aaccagaagt tcaaggggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
 atggaaactga gcagccctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggcgccc 300
 atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agc 363

<210> 19
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 19
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 20
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 20
 caggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gcctggagtg gatcgggccc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
 aaccagaagt tcaaggggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagccctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 21
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 21
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 22
caggtgcagc tggctccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagt 60
agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagccctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 23
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 24
cagggtgcagc tgggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcgg caccitcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gccctggagt gatggcgccc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgcccaga agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 25
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 25
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 26
cagggtgcagc tgggccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcga caccitcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gccctggagt gatggcgccc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgcccaga agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

<210> 27
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 27
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

```

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

```

<210> 28
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 28
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccitcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gcctggagt gatggcgcc acctacagg gccacagca cactactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

```

<210> 29
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20      25      30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50      55      60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100      105      110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115      120

```

<210> 30
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 30
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccitcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gcctggagt gatggcgcc acctacagg gccacagca cactactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agc 363

```

<210> 31

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 31
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 32
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 32
gacatccaga tgaccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccccagc 180
agggtcagcg gaagcggcag cggcaccgat ttcacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac ttccggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 33
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 33
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 34
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 34
gacatccaga tgaccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

```

attacctgct cggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

```

<210> 35
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 35

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

<210> 36
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 36

```

gacatccagc tgaccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
attacctgct cggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc cggagctggt gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

```

<210> 37
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 37

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

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
180 185 190
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
195 200 205
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
210 215 220
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
225 230 235 240
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
245 250 255
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
260 265 270
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
275 280 285
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
290 295 300
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
305 310

<210> 38
<211> 930
<212> DNA
<213> 智人

<400> 38
atgccgtctgc tgcctactgct gccctgtctg tgggcagggg cgctagctat gctgcagatg 60
gccggccagt gcagccagaa cgagtacttc gacagccctg tgcagccctg catccctctg 120
cagctgagat gcagcagcaa cacacctctc ctgacctgcc agagatactg caacgccagc 180
gtgaccaaca gcgtgaaggg caccaactcc ggagagaacc tgtacttcca aggggatccc 240
aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cactgaact cctgggggga 300
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatcic ccggacccct 360
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 420
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc ccggggagga gcagtacaac 480
agcacgtacc ggtgtgtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggct gaattggcaag 540
gagtacaagt gcaaggcttc caacaaagcc ctcccagccc ccacagagaa aaccatctcc 600
aaagccaaag ggcagccccc agagccacag ggttacaccc tgcctccatc ccgggatgag 660
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 720
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 780
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gaggcaggtg 840
cagcagggga acgtctctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 900
cagaagagcc tcctccctgc tccgggtaaa 930

<210> 39
<211> 307
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39
Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15
Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His
20 25 30
Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu
35 40 45
Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly
50 55 60
Thr Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser Cys
65 70 75 80
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
85 90 95
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
100 105 110
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
115 120 125
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
130 135 140
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
145 150 155 160
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
165 170 175
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
180 185 190
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
195 200 205

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
210 215 220
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
225 230 235 240
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
245 250 255
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
260 265 270
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
275 280 285
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
290 295 300
Pro Gly Lys
305

<210> 40
<211> 921
<212> DNA
<213> 智人

<400> 40
atgccgctgc tgcactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccggccag 60
tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgcct gcatcccctg ccagctgaga 120
tgcagcagca acacacctcc tctgacctgc cagagatact gcaacgccag cgtgaccaac 180
agcgtgaagg gcaccaactc cggagagaaac ctgtacttcc aaggggatcc caaatcttgt 240
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 300
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 360
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 420
ggcgtggaag tgcataatgc caagacaaag cgcggggagg agcagtacaa cagcacgtac 480
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 540
tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccaatc caaagccaaa 600
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 660
aaccaggatc gcctgacctg cctgttcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag 720
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 780
gacggctcct tcttccctca cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 840
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 900
ctctccctgt ctccgggtaa a 921

<210> 41
<211> 306
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 41
Met Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
1 5 10 15
Met Ala Arg Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu His
20 25 30
Asp Cys Lys Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Thr Pro Pro Leu Thr
35 40 45
Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Met Thr Asn Ser Val Lys Gly Met
50 55 60
Asn Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Asp Pro Lys Ser Cys Asp
65 70 75 80
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
85 90 95
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
100 105 110
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
115 120 125
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
130 135 140
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
145 150 155 160
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
165 170 175
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
180 185 190
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
195 200 205
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
210 215 220
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
225 230 235 240

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
245 250 255
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
260 265 270
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
275 280 285
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
290 295 300
Gly Lys
305

<210> 42
<211> 918
<212> DNA
<213> 食蟹猴

<400> 42
atgccgtctg tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagctat ggccagacag 60
tgcagccaga acgagtactt cgacagcctg ctgcacgact gcaagccctg ccagctgaga 120
tgcagcagca caccctctct gacctgccag agatactgca acgccagcat gaccaacagc 180
gtgaagggca tgaactccgg agagaacctg tacttccaag gggatcccaa atcttgtgac 240
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 300
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccttga ggicacatgc 360
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 420
gtggagggtc ataattgcaa gacaaaagccg cgggaggagc agtacaacag cactaccgt 480
gtggtcagcg tcttcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 540
aagggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg 600
cagccccgag agccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 660
cagggtcagcc tgacctgcct ggicaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 720
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 780
ggctccttct tctctiacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtgca gcaggggaac 840
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 900
tccctgtctc cgggtaaa 918

<210> 43
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

Ile Ser Arg Thr 245 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His 255
Glu Asp Pro 260 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 270
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 280 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 285
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 300
305 Lys Glu Tyr Lys Cys 310 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 315
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 320
330 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser 335
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 340
345 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 350
355 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 360
365 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 370
375 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 380
385 Pro Gly Lys 400 440 445 450

<210> 44
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 44
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcgg caccctcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagt gatggcgcc acctacagg gccacagca caccctactac 180
aaccagaagt tcaaggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcaggagc accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaaggcccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaggaccagc 420
ggcggcacag ccgccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtgggaaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 780
cccagggtga cctgtgtgt ggtggatgt agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgttg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtgtt gtcctgtgt accgtgtgt accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtcctgacc tgcctgtga agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag ctctctcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggcctgtga caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccccgtgc aag 1353

<210> 45
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 46
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 46
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gcctggagt gatggcgcc acctacagg gccacagcga caccactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgcccaga agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagccicag gagcgaggac accgctgtgt attactgcgc caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggcc cagcgtgttc ccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctgg ctgcttggtg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgttggt accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600

```

acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggatga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcggtga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccttgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtga agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcatggcag cttcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtccc gtgatgcac aggcctgca caatcactac 1320
accagaaga gctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 47
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20     25     30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100    105    110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115    120    125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130    135    140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145    150    155    160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165    170    175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180    185    190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195    200    205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210    215    220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225    230    235    240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245    250    255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260    265    270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275    280    285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290    295    300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305    310    315    320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325    330    335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340    345    350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355    360    365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370    375    380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385    390    395    400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405    410    415

```

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 48
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 48
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagag gcctggagtg gatggcgccc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaaactga gcagcctcag gagcagggac accgcigtgt attactgcac cagggcgccc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaagggtccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaggcaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcca gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc ccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttccgtgt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggatga cctgtgtgtt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaa gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtgtt gtccgtgctg accgtgctgc accagattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgtgta agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag ctctctcctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccttgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

<210> 49
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 50
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 50
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagt 60
agctgaagg gcagcggcta caccitcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gccctggagt gatggcgccc acctacagg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaaggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaggcaccag 420
ggcgccacag ccgcccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctgggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc ccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccttgatgat cagcagaacc 780
cccgaggatga cctgtgtgtt ggtggatgtg agccacagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagaca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtgtt gtccgtgtgt accgtgtgtc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtlaca agtgaagggt gtccaacaag gccctgctct cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca cctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtcccagacc tgcctggtga agggcttcta cccagcgcac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgtgtgaca gcgatggcag cttcttctct tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggcctgtga caatcactac 1320
acccagaaga gccctgagcct gtccccctggc aag 1353

<210> 51
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asn Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 52
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 52
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcctggagtg gatcggcgcc acctacagg gccacagcga cacctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggcgaccctc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240

atggaactga gcagccctcag gagcaggagac accgctgtgt attactgcac caggggccc 300
atctacaacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcggccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgcccctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
iccttggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgtgt accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600
acctatcatc gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttccgtgt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtag cctgtgtgtt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaa gccaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtgtt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca ccttgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgtgta agggcttcta cccagcgcac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac caccocccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag ctcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggcctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

<210> 53
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 53
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

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

<210> 54
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 54
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccitcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gcctggagt gatgggcgcc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaagggccg ggtgaccatc accgccgaca cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcggaggac accgctgtgt attactgcac caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac lggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaaggggcc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcgccacag ccgcctctgg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcggcctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg igtctcgtgt ccccccaag cctaaggaca ccttgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtacgtgg acggcggtga ggtgcacaa gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc caggtgtaca cctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtg agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag ctcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtccc gtgatgcagc aggccttga caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

<210> 55
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala 160
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val 175
Pro Ser Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His 185
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys 195
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 205
225 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met 220
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His 235
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val 240
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 255
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 260
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 270
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 285
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser 290
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 300
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 315
385 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 330
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 335
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 345
Pro Gly Lys 450

<210> 56
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 56
caggtgcagc tggctccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg ccagcgccgg cacccttcagc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggacagg gcttggagtg gatggcgccc acctacaggg gccacagcga caccctactac 180
aaccagaagt tcaaggcccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgccc caggggcgcc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
aggcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaggcaccagc 420
ggcgccgagc cgcgcctggg ctgcctgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgccc gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaagggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttctgtt ccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccagggtga cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 840
tggtacgtgg accgctgga ggtgcacaat gccaaagacca agcccaggga ggagcagtac 900
aacagcacct accgggtggt gtcctgtgtg accgtgtgtc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca ccctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgtgta agggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgtctggaca gcgatggcag ctcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggccttgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccctgtgc aag 1353

<210> 57

<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 57
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 58
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

```

<400> 58
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagt 60
agctgcaagg ccagcggcta cactttcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacaggg gcctggagtg gatgggccc acctacaggg gccacagcga cactactac 180
aaccagaagt tcaaggggccg ggtgaccatc accgcccaga agagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagccicag gagcaggagc accgctgtgt attactgctc cagggcgccc 300
atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gaccaccagc 420
ggcgccacag ccgcccctggg ctgcttgggt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctgggaaca gcggagccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgctg gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgtgt accgtgcccc gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaaaccca aggtgggaaa gaagggtggag 660
cccaagagct gtagacaagc ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttccctgtt ccccccaag cctaaggaca cctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggatga cctgtgtgtgt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttcaac 840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaagacca agcccaggga gtagcagtag 900
aacagcacct accgggtgtgt gtcctgtctg accgtgtctg accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgttaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca cctgcccccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgtgtg agggcttcta ccccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag cttcttccgt tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggtcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg agggcctgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtcccctggc aag 1353

```

<210> 59
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 59
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20     25     30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50     55     60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly
100    105    110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115    120    125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130    135    140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145    150    155    160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165    170    175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180    185    190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195    200    205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210    215    220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225    230    235    240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245    250    255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260    265    270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275    280    285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290    295    300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305    310    315    320

```

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450

<210> 60
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 60
 cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
 agctgcaagg ccagcggtta caccitcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
 cccggacagg gccitggagt gatggggccc acctacaggg gccacagcga cacciactac 180
 aaccagaagt tcaaggggccg ggtgaccatc accgccgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgtigtgt attactgcac cagggggcgcc 300
 atctacgacg gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
 agcgccagca ccaaggggccc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
 ggcggcacag ccgcccgtggg ctgcctgttg aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
 tccttgaaca gcgagccctt gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
 agcgccctgt acagcctgag cagcgtgttg accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600
 acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaaaccca aggtggacaa gaaggtggag 660
 cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc ccccccgtgc ctgccccga gctgctggga 720
 ggccccagcg tgttccctgtt ccccccaag cctaaggaca cccgatgat cagcagaacc 780
 cccgaggtga cctgtgtgtt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagttaac 840
 tggtagctgg acggcggtga ggtgcacaat gccaaagcca agcccaggga ggagcagtag 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgtct accgtgtctg accaggattg gctgaacggc 960
 aaggagtaca agtgaagggt gtccaacaag gccctgcctg cccctatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca cccgtcccc tagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctgttga agggcttcta ccccagcgac 1140
 atcgccgtgg agtggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cacccccct 1200
 gtgctggaca gcgatggcag ctcttctctg tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcagc aggcctgtga caatcactac 1320
 acccagaaga gcctgagcct gtccccgtgc aag 1353

<210> 61
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 61
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ala Thr Tyr Arg Gly His Ser Asp Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Gly Ala Ile Tyr Asp Gly Tyr Asp Val Leu Asp Asn Trp Gly

Gln Gly Thr 100 Leu Val Thr Val Ser 105 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
Val Phe Pro 115 Leu Ala Pro Ser 120 Ser Lys Ser Thr Ser 125 Gly Gly Thr Ala
Ala Leu Gly Cys Leu Val 135 Lys Asp Tyr Phe Pro 140 Glu Pro Val Thr Val
145 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
Val Leu Gln Ser 165 Ser Gly Leu Tyr Ser 170 Leu Ser Ser Val Val Thr Val
Pro Ser Ser 180 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
Lys Pro Ser 195 Ser Asn Thr Lys Val 200 Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
Asp Lys Thr His Thr Cys 215 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 Gly Pro Ser Val Phe 230 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
Ile Ser Arg Thr 245 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
Glu Asp Pro 260 Glu Val Lys Phe Asn 265 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro 280 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 Lys Glu Tyr Lys Cys 310 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
Glu Lys Thr Ile 325 Ser Lys Ala Lys Gly 330 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp 345 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly 360 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 Val Leu Asp Ser Asp 390 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
His Glu Ala 420 Leu His Asn His Tyr 425 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
Pro Gly Lys 440 445 450

<210> 62
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 62
cagggtgcagc tgggtccagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggcagctc cgtgaaagtg 60
agctgcaagg gcagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccgacagg gcctggagt gatcgcgcc accacagg ggcacagca cacctactac 180
aaccagaagt tcaaggccg ggcgacctc accgcccaga cgagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctcag gagcgaggac accgctgtgt attactgcac cagggggcgcc 300
atctacagc gctacgacgt gctggacaac tggggccagg gcacactagt gaccgtgtcc 360
agcgccagca ccaaggggcc cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc 420
ggcggcacag ccgccttggg ctgcctgtgt aaggactact tccccgaacc ggtgaccgtg 480
tcctggaaca gcggagccci gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc 540
agcgccctgt acagcctgag cagcgtgggt accgtgccca gcagcagcct gggcaccagc 600
acctacatct gtaacgtgaa ccacaagccc agcaaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctggga 720
ggccccagcg tgttcctgtt cccccccaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cccgaggtag cctgtgtggt ggtggatgtg agccacgagg accctgaggt gaagtccaac 840
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gccaaagcca agcccaggga ggagcagtag 900
aacagcacci accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgctgc cccctatcga gaaaaccatc 1020
agcaaggcca agggccagcc cagagagccc cagggtgtaca cctgcccc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccigtgta agggcttcta cccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
gtgctggaca gcgatggcag ctcttctcgt tacagcaagc tgaccgtgga caagagcaga 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccttgca caatcactac 1320
accagaaga gcctgagcct gtccccctggc aag 1353

<210> 63
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 63
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 64
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 64
gacatccaga tgaccagag ccctagctca ctgagcgcca gcggtggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat ticacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tccccctggac ttccggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgtatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgagggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 65
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 65
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

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

<210> 66
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 66
gacatccaga tgacccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
attacctgct ccgcccagca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccagc 180
aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgat tacaccctga ccactctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tcccctggac tttcggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgaigagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgigaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 67
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 67
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Val Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Asn Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

<210> 68
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 68
gacatccagc igaccagag ccctagctca ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc 60
attacctgct ccgccagcca ggacatcagc aactacctga actgggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccgagctggg gatctactac acctccaacc tgcactccgg cgtgccagc 180
aggticagcg gaagcggcag cggcaccgat tacacctga ccatctccag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaggaagc tccccggac ttccggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat ctccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtgggtg gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag ggtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 69
<211> 115
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 69
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ala
115

<210> 70
<211> 345
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 70
gaggtccagt tgcaacaatc tggacctgag ctgggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgtaagg ctcttggaata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
catggaaaga gccttgagtg gattggagag atttatecta ataattggtg tattacctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatggttac 300
gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgca 345

<210> 71
<211> 108
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 71

```

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

```

<210> 72

<211> 324

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 72

```

gatatccaga tgacacagac tgcacccctc cgtctgcct cctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gtgcaagtca gggcattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatggaactg ttaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc igggacagat tattctctca ccatcagcaa cctgggaacct 240
gaagatatgg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggac gtccggtgga 300
ggcaccacagc tggaaatcaa acgg                                     324

```

<210> 73

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗體序列

<400> 73

```

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

```

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

<210> 74
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 74
gagggtccagt tgcacaatc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60
tcctgtaagg ctctctggata cacattcact gactactaca tgaagtgggt gaagcagagc 120
catggaaaga gcccttgagtg gattggagag attatccta ataattgggtg tattacctac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac aictgaggac tctgcagtct attactgtgc aaatggttac 300
gagtttgttt actggggcca agggactctg gtcactgtct ctgcagccaa aacaacagcc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgcccctg 420
ggctgccctg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagcc 480
gtgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaaac caaggtggac aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag 660
aaccacacct gcccccctg cctgcccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttctgt 720
ttccccccca agcctaagga cacctgatg atcagcagaa cccccaggt gacctgtgtg 780
gtgggtggatg tgagccacga ggacctgag gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gagggtgaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaa 960
gtgtccaaca aggccttgcc tgcacctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc ccaggtgtga cacctgccc ctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgctctgt gaagggttc taccacagc acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgagca cgaggccctg cacaatcact acaaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 75
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

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

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

<210> 76
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 76
gataaccaga tgacacagac tgcatectcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60
atcagttgca gtgcaagtica gggcatttagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120
gatgggaactg ttaaaactcct gatctattac acatcaagtt tacactcagg agtcccatca 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctgggaacct 240
gaagatatgg ccacttacta ttgtcagcag tatagtaagc ttccgtggag gticggtgga 300
ggcaccaaac tggagctgaa acgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat ctccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caactctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagggt gacaatgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
cigtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 77
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 77
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 345
<212> DNA
<213>

<220> 人工序列

<223> 人類化抗體序列

<400> 78

```
cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacggcgag caccctcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaaggcgag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgcccgtg actactgcgc caggggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345
```

<210> 79

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 79

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

<210> 80

<211> 345

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 80

```
cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacggcgta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaaggcgag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgcccgtg actactgcgc caggggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345
```

<210> 81

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 81

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

Val Ser Ser 100 105 110
115

<210> 82
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 82
caggtgcagc tgggtcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggtccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctagcggcta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagg gactggagtg gatggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggigaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca ggccacacta gtgacctgt ccagc 345

<210> 83
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 84
caggtgcagc tgggtcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggtccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctagcggcta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagg gactggagtg gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca ggccacacta gtgacctgt ccagc 345

<210> 85
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 85
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

```

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

```

<210> 86
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 86
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggtccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacgggcta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagg gactggagtg gatggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

```

<210> 87
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 87
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
      20      25      30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
      100      105      110
Val Ser Ser
      115

```

<210> 88
 <211> 345
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 88
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggtccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacgggcta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagg gactggagtg gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagc 345

```

<210> 89
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 89
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 90
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 90
gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgact 60
atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
aggtcttcgg gcagcggcag cggaaccgac ttcacctga ccattagcag cctccagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcctggac ctccggccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 91
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 91
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 92
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 92

gacatccaga tgacccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actgggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatciactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaaccgac tacacctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcctggac cttcgccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgt 324

<210> 93
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 93
 Asp Tyr Tyr Met Lys
 1 5

<210> 94
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 94
 Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 95
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 95
 Gly Tyr Glu Phe Val Tyr
 1 5

<210> 96
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 96
 Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 97
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 97
 Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser
 1 5

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 98
 Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 99

Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 100

<211> 445

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類化抗體序列

<400> 100

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

```

<210> 101

<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 101
cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacggcgag caccctcagc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatgggcgag aictacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
gagttcgtgt attggggcca ggacacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcggcac agccgccctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gctgacacac ctccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caagggtggac aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag 660
acccacacct gccccccctg ccttgcctcc gagctgctgg gagggcccag cgtgttctctg 720
ttcccccca agccctaaga caccctgatg atcagcagaa cccccagggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gagcagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaa 960
gtgtccaaca agccctggc tgcctctatc gaaaaaaca tcagcaaggc caagggcctg 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggt gaagggtctc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 102
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 102
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

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

<210> 103
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 103
caggtgcagc tggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacggccta caccctcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagg gactggagtg gatggcgag atctacceca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaaggcgag ggtgaccatc accgccgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagctgag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caggggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgcctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa ccggtgaccg tgcctggaa cagcgagacc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
aaccacacct gcccccctgt cctggccccc gagctgctgg gaggcccccag cgtgttcctg 720
ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtgtgggatg tgagccacga ggacctgag gtgaagtcca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtcgaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgt gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgaa 960
gtgtccaaca aggccttgcc tggccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcttggt gaagggttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtcccctg gcaag 1335

<210> 104
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 104
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

- <210> 105
- <211> 1335
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人類化抗體序列

<400> 105
cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggt 60
agctgcaagg ctacgggcta cacccttacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagcgaggac accgcccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tcccctggc cccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgccctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgtccctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag 660
aaccacacct gccccccctg cccctgcccc gagctgtctg gagggccccag cgtgttcctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtta actggtacct ggacggcgtg 840
gagggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca aggcctgcc tggccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020

```

cccagagagc cccagggtga caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggg gaagggttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtccctg gcaag 1335

```

<210> 106
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 106

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Met	Lys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Tyr	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50				55				60						
Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Asn	Gly	Tyr	Glu	Phe	Val	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
			100					105					110		
Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro
		115					120					125			
Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val
	130					135					140				
Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala
145					150				155					160	
Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly
			165					170					175		
Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly
		180						185					190		
Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys
	195						200					205			
Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230				235					240	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245					250					255		
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys
		260					265					270			
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
	275					280					285				
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310				315					320	
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
			325					330					335		
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
		340					345					350			
Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
	355					360					365				
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
	370					375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
385					390				395					400	
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405					410					415		
Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
		420					425					430			
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
	435					440					445				

<210> 107

<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 107
caggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc cgggtccag cgtgaaggtg 60
agctgcaagg ctagcggcta cacccttacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagt gataggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtcgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagccigag gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc caacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcgccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gcggcgccac agccgccctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta cttccccgaa ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgcc gtgctgcaga gcagcgccct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtgg agcccaagag ctgtgacaag 660
accacacact gccccccctg ccttcccccc gagctgctgg gagggcccag cgtgttccctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggttgatg tgagccagca gaccctgag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gagggagcagt acaacagcac ciaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtgag 960
gtgtccaaca agcccttgcg tgcctctatc gaaaaacca tcagcaaggc caagggcccag 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgcc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgtatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtccccctg gcaag 1335

<210> 108
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 108
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asp Gly Tyr Glu Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

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

<210> 109
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 109
cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctacgggcta caccitcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccggccagg gactggagtg gatgggcgag atctacccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggtgaccatc accgcccaga aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gaggcaggac accgccgtgt actactgcgc cgacggctac 300
gagttcgtgt attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcggcag caccaagggtc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca gggcgggcac agccgcccctg 420
ggctgcctgg tgaaggacta ctccccgaa ccggtgaccg tgtcctggaa cagcggagacc 480
ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgtgg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacgtg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaagggtg agcccaagag ctgtgacaag 660
accacacact gccccccctg cctgcccccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 720
ttccccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgaccacga ggaccctgag gtgaagtica actggtacct ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaagac caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgtatg 960
gtgtcccaaca aggccttgcc tgccccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcttgtt gaagggttcc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agccccagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gagcctgagc 1320
ctgtccccctg gcaag 1335

<210> 110
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Asn Gly Tyr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 111
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 111
cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ccggctccag cgtgaagggtg 60
agctgcaagg ctagcggcta caccitcacc gactactaca tgaagtgggt gaggcaggcc 120
cccgccagg gactggagtg gataggcgag atctaccca acaacggggg catcacctac 180
aaccagaagt tcaagggcag ggcgaccctc accgtgaca aaagcaccag caccgcctac 240
atggaactga gcagcctgag gagecaggac accgcccgtg actactgccc caacggctac 300
gagttcgact attggggcca gggcacacta gtgaccgtgt ccagcggccag caccaagggc 360
cccagcgtgt tccccctggc ccccagcagc aagagcacca cggcgggcac agcccgcctg 420
ggctgccttg tgaaggacta ctccccgaa ccggtgaccg tgcctggaa cagcggagcc 480
ctgaccagcg gctgacacac ctccccgcc gtgctgcaga gcagcggcct gtacagcctg 540
agcagcgttg tgaccgtgcc cagcagcagc ctgggcaccc agacctacat ctgtaacctg 600
aaccacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaggtag agcccaagag ctgtgacaag 660
acccacacct gccccccctg ccctgcccc gagctgctgg gaggccccag cgtgttcctg 720
ttcccccca agcctaagga caccctgatg atcagcagaa cccccgaggt gacctgtgtg 780
gtggtggatg tgagccacga ggaccctgag gtgaagtica actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcaca atgccaaagc caagcccagg gaggagcagt acaacagcac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgttaag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tggccctatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020

```

cccagagagc cccaggtgta caccctgccc cctagcagag atgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgcctggt gaagggttc taccocagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgatggc 1200
agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1260
ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acaccagaa gaggctgagc 1320
ctgtccctg gcaag

```

<210> 112
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 112
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20     25     30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100    105    110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115    120    125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130    135    140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145    150    155    160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165    170    175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180    185    190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195    200    205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

<210> 113
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

```

<400> 113
gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gctgggcca cagggtgact 60
atcacctga gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgcccagc 180
aggttctcgg gcagcggcag cggaaccgac ttaccctga ccattagcag cctccagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccctggac cttcgccag 300
ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacgggtg gccgccccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaagggtgca gtggaagggt gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgagggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 114
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 114
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 115
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 115
 gacatccaga tgaccagag cccctcaagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgact 60
 atcacctgca gcgcctccca gggcatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ctaagctgct gatctactac accagcagcc tgcacagcgg cgtgccagc 180
 aggttctccg gcagcggcag cggaaaccgac tacacctga ccattagcag cctccagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgccttgac cttcgccag 300
 ggcaccaaac tggagatcaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcai cttccccccc 360
 agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
 ccccgaggagg ccaaggigca gtggaagtg gacaatgccc tgcagagcgg caacagcccag 480
 gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccac gagcttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 116
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 116
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 117
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 117
 gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
 agctgcgaag ccagcggcta caccitcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
 cacggcaaga ccctggagtg gatcggcgtg atcaaccctt acaacggggg caccgactac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccactctg accgtggaca agagctccag caccgcctac 240
 atggaactga acagcctcac ctctgaggac agcgccgtct attactgcgc caggagcgtg 300
 tacgactacc ccctcgacta ctggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

<210> 118
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 嵌合抗體序列

<400> 118
 Glu Val Gln Leu Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 119
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 119
gaggtgcagc tgcagcagag cggccccgtg ctggtgaagc ctggagccag cgtgaaaatg 60
agctgcgaag ccagcggcta caccttcacc gactactaca tgaactgggt gaagcagagc 120
cacggcaaga cccctggagt gatcggcgtg atcaaccctt acaacggggg caccgactac 180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccactctg accgtggaca agagctccag caccgcctac 240
atggaactga acagcctcac ctctgaggac agcgccgtct attactgcgc caggagcgtg 300
tacgactacc ccttcgacta ctggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagcggccagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt ccccttggcc ccagcagca agagcaccag cggcgggcaca 420
ggcggccctgg gctgccttgt gaaggactac ttccccgaac cggtagacct gtcctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgcgc tgcgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga ccagcgttgt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtaggaca agaagggtga gcccagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgccccgc agctgctggg agggccagc 720
gtgttctctg tcccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgagggtg 780
accctgtgtg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtagctg 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgtg gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgttaag tgtccaacaa ggccctgcct gcccctatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1020
aaggggccag ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctacgagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgccttgtg aagggtctct accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgaggaga gcaacggcca gcccagagaac aactacaaga ccacccccct tgtgctggac 1200
agcgaatggc gcttcttctt gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgtc ctgtgatgcac gaggcctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccctgg caag 1344

<210> 120
<211> 111
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 120
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 121
gacatcgtcc tgaccagag ccccgccagc ctggccgtga gcctgggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggcctctga gtccgtgagc atccacggca cccacctgat gcactggtat 120
cagcagaagc cgggccagcc tcccaagctg ctgatctacg ccgccagcaa cctggagagc 180
ggcgtgcccc ctaggttcag cggaagcggc agcgagaccg acitcaccct gaacatccac 240
cccgtggagg aggaagacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggacccagc 300
accttcggcg ggggcaccaa gctcgagatt aagcgt 336

<210> 122

<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 122
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val
20 25 30
Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
35 40 45
Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60
Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly
65 70 75 80
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu
85 90 95
Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln
100 105 110
Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu
115 120 125
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
130 135 140
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
145 150 155 160
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
165 170 175
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
180 185 190
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
195 200 205
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
210 215 220
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 123
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 123
atgggctggt cctgcatcat cctgtttctg gtggccaccg ccaccggcgt gcacagcgac 60
atcgtcctga cccagagccc cgccagcctg gccgtgagcc tgggcccagag ggccacaatc 120
agctgcaggg cctctgagtc cgtgagcatt caccggcacc accctgatga ctggtatcag 180
cagaagcccc gccagcctcc caagctgctg atctacgccg ccagcaacct ggagagcggc 240
gtgcccgtcta ggttcagcgg aagcggcagc gagaccgact tcacctgaa catccacccc 300
gtggaggagg aagacgccgc cacctacttc tgccagcaga gcatcgagga cccagaggac 360
ttcggcgggg gcaccaagct cgagattaag cgtacgggtg ccgccccag cgtgttcac 420
ttccccccca gcgatgagca gctgaagagc ggcaccgcca gcgtggtgtg tctgctgaac 480
aacttctacc cccgggaggg caaggtgcag tggaggtgg acaatgccct gcagagcggc 540
aacagccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggact ccacctacag cctgagcagc 600
accctgaccc tgagcaaggc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg tgaggtgacc 660
caccagggcc tgtccagccc cgtgaccaag agcttcaacc ggggcgagtg c 711

<210> 124
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 124
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe

50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 125
<211> 357
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 125
gagggtgcagc tgcagcagag cggcccccag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
cacggcaagt cctctggagt gattggggac atcgacccca actacggcga ccccatctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
atggaactca ggagccctgac cagcgaggac accgccgtgt atttttgcgc caggaggggc 300
accggcactg attggttcgc cttctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagc 357

<210> 126
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 126
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Ile Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 127
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 127
gagggtgcagc tgcagcagag cggcccccag ctggtgaaac ccggcaccag cgtgaagatc 60
ccctgcaaga cctctggcta catcttcacc gactacagca tcgactgggt gaagcagagc 120
cacggcaagt ctctggagtg gattggggac atcgacccca actacggcga ccccatctac 180
aaccacaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgtggaca ggagcagcag caccgcctac 240
atggaaactca ggagcctgac cagcagaggac accgccgtgt atttttgcgc caggaggggc 300
accggcactg attggttcgc ctctctggggc cagggcacac tagtgaccgt gtccagcgcc 360
agcaccaagg gccccagcgt gttcccccctg gccccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420
acagccgccc tgggctgcct ggtgaaggac tacttccccg aaccggtgac cgtgtcctgg 480
aacagcggag ccctgaccag cggcgtgcac accctccccg ccgtgctgca gaggcagcgc 540
ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg cccagcagca gcctgggcac ccagacctac 600
atctgtaacg tgaaccacaa gccccagcaac accaagggtgg acaagaagggt ggagcccaag 660
agctgtgaca agacccacac ctgccccccc tgccttgcgc ccgagctgct gggaggcccc 720
agcgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gacaccctga tgatcagcag aacccccgag 780
gtgacctgtg tgggtgtgga tgtgagccac gaggaccctg aggtgaagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca caatgccaa accaagccca gggaggagca gtacaacagc 900
acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgtg aggtgtccaa caaggccctg cctgccccta tcgagaaaac catcagcaag 1020
gccaagggcc agcccagaga gccccagggt tacaccctgc cccctagcag agatgagctg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgcctg gtgaagggtct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaacgg ccagcccggag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gacagcgatg gcagcttctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagag cagatggcag 1260
cagggcaacg tgttcagctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaaica ctacaccag 1320
aagagcctga gcctgtcccc tggcaag 1347

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 128
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Gly Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 129
<211> 324

<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 129
gacatccaga tgacccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggtatca gcagaagcag 120
ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gaagcggcag cggcaccagc tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cticggagcc 300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgt 324

<210> 130
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

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

<210> 131
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 131
gacatccaga tgacccagag ccccgctagc ctcagcgtgt ccgtcggcga gaccgtgacc 60
atcacctgca gggccagcga gaacatctac aacaacctgg cctggtatca gcagaagcag 120
ggcaaaagcc cccagctgct ggtgtacgcc gccaccattc tggccgacgg cgtgcccagc 180
aggttctctg gaagcggcag cggcaccagc tacagcctga agatcaacag cctgcagagc 240
ggggacttcg gcacctacta ctgccagcac ttctggggca ctcccctgac cticggagcc 300
ggcaccaagc tggagctgaa gcgtacggtg gccgccccca gcgtgttcat ctccccccc 360
agcgatgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaagtg gacaatgcc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcagat gc 642

<210> 132
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 132
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 133
cagggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctggtgaagc ccggagccag cgtcaaaactg 60
tcctgcaagg ccagcggcta caccctcacc aactactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
cccggccagg gcctggagtg gatcggcatc atccacccca acagcgggag caccaactac 180
aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac 240
atgcagctga gcagcctgac cagcgaggac agcgtgtgt actactgcgc caggggcatc 300
tacgactacc ccttcgccta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagc 354

<210> 134
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗体序列

<400> 134
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

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

<210> 135
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 135
cagggtgcagc tccagcagcc cggagccgaa ctgggtgaagc ccggagccag cgtcaaaactg 60
tcctgcaagg ccagcggcta cacccttcacc aactactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
cccggccagg gccctggagtg gatcggcatic aiccacccca acagcgggag caccaactac 180
aacgagaagt tcaagagcaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcag cactgcctac 240
atgcagctga gcagcctgac cagcggaggac agcgtctgtg actactgagc caggggcatc 300
tacgactacc ccttcgccta ttggggccag ggcacactag tgaccgtgtc cagcggcagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt cccccctggc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gcccgcctgg gctgccttgt gaaggactac ttccccgaac cggtgaccgt gtccctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccc tgcctgcagag cagcggcctg 540
tacagcttga gcagcgttgt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg ccccccttgc cctgcccccg agctgctggg aggccccagc 720
gtgttcctgt tcccccccaa gcctaaaggac accctgatga tcagcagaac ccccaggtg 780
acctgtgttg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagticaa ctggtacgtg 840
gacggcgttg aggtgcacaa tgccaagacc aagccccagg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggttg tgtccgttgt gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgtlaag tgtccaacaa ggccctgcct gcccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccagggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgccttgtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccagaaac aactacaaga ccaccccccc tgtgctggac 1200
agcgtatgga gcttcttctt gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgttc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccttgg caag 1344

<210> 136
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 136
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile

Glu Asp Pro Tyr 85 Thr Phe Gly Gly Gly 90 Thr Lys Leu Glu Ile 95 Lys Arg
100 105 110

<210> 137
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 137
gacatcgtgc tgacccagtc tcccgttagc ctggccgtgt ctctgggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggccagcga gagcgtcagc attcacggca cccacctgat gcactggtac 120
cagcagaagc ccggccagcc tcccagctc ctgactctac cggccagcaa cctggaaagc 180
ggagtgcgcc ccagggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggacccttac 300
accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgt 336

<210> 138
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 138
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 139
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 139
gacatcgtgc tgacccagtc tcccgttagc ctggccgtgt ctctgggcca gagggccaca 60
atcagctgca gggccagcga gagcgtcagc attcacggca cccacctgat gcactggtac 120
cagcagaagc ccggccagcc tcccagctc ctgactctac cggccagcaa cctggaaagc 180
ggagtgcgcc ccagggttcag cggcagcggc tccgagaccg acttcaccct gaacatccac 240
cccgtggagg aggaggacgc cgccacctac ttctgccagc agagcatcga ggacccttac 300
accttcggcg gcggcaccaa gctggagatc aagcgtacgg tggccgcccc cagcgtgttc 360
atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtgtg gtgtctgtctg 420
aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaatgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccacctc cagcctgagc 540

agcacccctga cccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagacc aagagcttca accggggcgca gtgc 654

<210> 140
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 140
 Glu Val Lys Leu Leu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asp Arg Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 141
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 141
 gaggtgaagc ttctccagtc tggagggtggc ctgggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60
 tcctgtgcag cctcaggaat cgatttttagt agatactgga tgagttgggt tcggcgggct 120
 ccagggaagag gactagaatg gattggagaa attaatccag ataggagtiac aatcaactat 180
 gcaccatctc taaaggataa attcatcatc tccagagaca acgccaacaaa tacgctgtac 240
 ctgcaaatga gcaaagttag atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300
 tatgattacg aggggtgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 142
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 嵌合抗体序列

<400> 142
 Glu Val Lys Leu Leu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Asp Arg Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu
 50 55 60
 Lys Asp Lys Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Lys Val Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
320 325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 143
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 143
gaggatgaagc ttctccagtc tggaggtggc ctggtgcagc ctggaggatc cctgaaactc 60
tcctgtgcag cctcaggaat cgatttttagt agatactgga tgagtgtgggt tcggcgggct 120
ccagggaag gactagaaatg gattggagaa attaatccag ataggagtac aatcaactat 180
gcaccatctc taaaggataa attcatcatc tccagagaca acgccaataa tacgctgtac 240
ctgcaaatga gcaaagttag atctgaggac acagcccttt attactgtgc agttttctac 300
tatgattacg aggttgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgctcctca 360
gccaaaacaa cagccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420
ggcacagcgc cctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgaaccggt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgct cacaccttcc ccgcccgtgt gcagagcagc 540
ggcctgtaca gccctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc 600
tacatctgtg acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660
aagagcigtg acaagaccca cactgcccc ccctgccctg ccccccagct gctgggaggc 720
cccagcgtgt tcctgttccc ccccaagcct aaggacaccc tgatgatcag cagaaccccc 780
gaggtgacct gtgtgggtgt ggatgtgagc cagcaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccaggggagga gcagtacaac 900
agcaccatcc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggatgtgct gaacggcaag 960
gagtacaagt gtaagggtgc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc 1020
aaggccaagg gccagcccag agagcccagc gtgtacaccc tgccccttag cagagatgag 1080
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
ctggacagcg atggcagctt ctctctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg 1260
cagcagggca acgtgttcag ctgtccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacacc 1320
cagaagagcc tgagcctgtc ccctggcaag 1350

<210> 144
<211> 108
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 144
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

```

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

```

<210> 145
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 小家鼠

<400> 145
 gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
 gtcacctgca aggccagtica gaattgtgat actaatgtag cctggatca acaaaaacca 120
 gggcaatctc cttaaagcact gatttactcg gcattctacc gggtcagtg agtccctgat 180
 cgtttcacag gcagtggtatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcaa tgtgcagtc 240
 gaagacitgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct ttccattcac gttcggctcg 300
 gggacaaagt tggaaataaa acgt 324

<210> 146
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 嵌合抗體序列

```

<400> 146
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn
20      25      30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35      40      45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65      70      75      80
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe
85      90      95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100      105      110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115      120      125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130      135      140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145      150      155      160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165      170      175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180      185      190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195      200      205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

<210> 147
 <211> 642
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 嵌合抗體序列

<400> 147

Gly	Ala	Cys	Ala	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys
1				5				10					15		
Ala	Gly	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	
			20					25				30			
Gly	Thr	Cys	Cys	Ala	Cys	Ala	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Ala	Gly	Gly	Ala
		35					40					45			
Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Cys	Ala
	50					55					60				
Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Ala
65					70				75					80	
Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Ala	Cys	Thr	Ala	Ala	Thr
			85					90					95		
Gly	Thr	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Ala	Cys
			100					105					110		
Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Cys	Cys	Ala	Gly	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Cys
		115					120					125			
Thr	Cys	Cys	Thr	Ala	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Thr	Gly	Ala	Thr	Thr
	130					135					140				
Thr	Ala	Cys	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Thr	Cys	Cys	Thr	Ala	Cys	Cys
145					150					155				160	
Gly	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Gly	Thr	Cys	Cys	Cys
				165				170					175		
Thr	Gly	Ala	Thr	Cys	Gly	Cys	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys
			180					185					190		
Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Cys	Thr	Gly	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly
		195					200					205			
Ala	Thr	Thr	Thr	Cys	Ala	Cys	Thr	Cys	Thr	Cys	Ala	Cys	Cys	Ala	Thr
	210					215					220				
Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Cys	Thr
225					230					235				240	
Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Cys	Thr	Thr	Gly	Gly	Cys	Ala	Gly	Ala	Gly	Thr
			245					250					255		
Ala	Thr	Thr	Thr	Cys	Thr	Gly	Thr	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Thr	Ala
			260				265					270			
Thr	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Thr	Thr	Cys	Cys	Ala	Thr	Thr	Cys
	275						280					285			
Ala	Cys	Gly	Thr	Thr	Cys	Gly	Gly	Cys	Thr	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala
	290					295					300				
Cys	Ala	Ala	Ala	Gly	Thr	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala
305					310					315				320	
Ala	Cys	Gly	Thr	Ala	Cys	Gly	Gly	Thr	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys
			325					330					335		
Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Ala	Thr	Cys	Thr
			340					345					350		
Thr	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Ala	Thr	Gly	Ala
	355						360					365			
Gly	Cys	Ala	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys
	370					375					380				
Ala	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Gly	Thr	Gly	Thr
385					390					395				400	
Gly	Thr	Cys	Thr	Gly	Cys	Thr	Gly	Ala	Ala	Cys	Ala	Ala	Cys	Thr	Thr
			405					410					415		
Cys	Thr	Ala	Cys	Cys	Cys	Cys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys
			420					425					430		
Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Cys	Ala	Gly	Thr	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly
		435					440					445			
Thr	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Ala	Thr	Gly	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Cys	Ala
	450					455					460				
Gly	Ala	Gly	Cys	Gly	Gly	Cys	Ala	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Ala	Gly
465					470					475				480	
Gly	Ala	Gly	Ala	Gly	Cys	Gly	Thr	Gly	Ala	Cys	Cys	Gly	Ala	Gly	Cys
			485					490					495		
Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Cys	Thr	Cys
			500					505					510		
Cys	Ala	Cys	Cys	Thr	Ala	Cys	Ala	Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Gly	Cys
	515						520					525			
Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys	Thr	Gly	Ala
	530					535					540				
Gly	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Cys	Cys	Gly	Ala	Cys	Thr	Ala	Cys	Gly	Ala
545					550					555				560	
Gly	Ala	Ala	Gly	Cys	Ala	Cys	Ala	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Thr	Ala	Cys
			565					570					575		
Gly	Cys	Cys	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Gly	Gly	Thr	Gly	Ala	Cys	Cys	Cys
			580					585					590		

Ala Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Thr Cys Cys Ala Gly
595 600 605
Cys Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys
610 615 620
Thr Thr Cys Ala Ala Cys Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Ala Gly Thr
625 630 635 640
Gly Cys

<210> 148
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 148
Pro Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 149
<211> 354
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 149
ccgggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctgggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60
tcctgcaagg cttctggcta caccctcacc agctactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg attgatccit ctgatagita tactaactac 180
aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagccctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaggtg 300
tttgactatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaaccctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 150
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗体序列

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

145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 151
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 151
ccggtccaac tgcagcagcc tgggactgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagttg 60
tcctgcaagg cttctggcta caccitcacc agccactgga tgcactgggt aaagcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gatcggagtg attgatecct ctgatagtta tactaactac 180
aatcaaaagt tcaagggaag ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacaggtg 300
tttgactatc ctatggacta cigggggtcaa ggaacactag tgaccgtgtc cagcgccagc 360
accaagggcc ccagcgtgtt ccccttgccc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgcccctgg gctgccttgt gaaggactac ttccccgaac cgggtgaccgt gtccctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga gcagcgttgt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctfgc cctgcccccg agctgctggg agggcccagc 720
gtgttcctgt tcccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgaggtg 780
acctgtgttg tgggtgatgt gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtacgtg 840
gacggcgttg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggttg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgtaaag tgtccaacaa ggccttgccf gcccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
aaggggccag ccagagagcc ccaggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctggtg aagggttct accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccagaaac aactacaaga ccaccccccc tgtgtctggac 1200
agcgatggca gctttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgtct cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtcccttgg caag 1344

<210> 152
<211> 112
<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 152

```

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

```

<210> 153

<211> 336

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 153

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatTTaat gcactggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaaaact ctcatttatg ctgcattcaa cctagaatct 180
ggagtccttg ccaggttcag tggcagtgagg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg 300
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgt 336

```

<210> 154

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗體序列

<400> 154

```

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

```

<210> 155

<211> 654

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗體序列

<400> 155

```

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct tiggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcttgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatttaat gcactgggtac 120
caacagaaac caggacagcc acccaactc ctcatctatg ctgcatccaa cctagaatct 180
ggagtccttg ccaggttcag tggcagtggg tctgagacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga ggatccgtgg 300
acgttcgggt gaggcaccaa gctggaaatc aatcgtacgg tggccgccc cagcgtgtc 360
atcttcccc ccagcgatga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 420
aacaacttct acccccggga ggccaagggt cagtggagg tggacaatgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccacct cagcctgagc 540
agcaccctga ccttgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgagggt 600
accacaccgg gctgtgccag ccccgtagcc aagagcttca accggggcga gtgc 654
    
```

<210> 156

<211> 118

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 156

```

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

<210> 157

<211> 354

<212> DNA

<213> 小家鼠

<400> 157

```

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60
tcttgcaagg ctctgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
cctgtgcatg gccitggaatg gattggagct attgatactg aaactggtgg tactgcctac 180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
tatgattact actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagictc ctca 354
    
```

<210> 158

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗體序列

<400> 158

```

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

Thr Arg Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 159
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 159
caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60
tcctgcaagg cticgggcta cacatttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120
cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactgggtg tactgcctac 180
aatcagaagt tcaagggcaa ggccatactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatcgatt 300
tatgattact acitttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctgagccaaa 360
acgacacccc ccagcgtgtt ccccttgccc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420
gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttcccgaac cggtgaccgt gtcctggaac 480
agcggagccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccgcgg tgcctgcagag cagcggcctg 540
tacagcctga gcagcgtggt gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600
tgtaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccagagc 660
tgtgacaaga cccacacctg cccccctgc cctgccccg agctgctggg aggccccagc 720
gtgttcctgt tccccccaa gcctaaggac accctgatga tcagcagaac ccccgagggt 780
acctgtgtgg tggtgtgatg gagccacgag gaccctgagg tgaagttcaa ctggtactgt 840
gacggcgtgg aggtgcacaa tgccaagacc aagcccaggg aggagcagta caacagcacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggcctgaacgg caaggagtac 960
aagtgttaagg ttccaacaa ggccctgcct gccctatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1020
aagggccagc ccagagagcc ccagggtgtac accctgcccc ctagcagaga tgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgcctgtgt aagggttctt accccagcga catcgccgtg 1140
gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc tgtgtgtggac 1200

agcgatggca gctttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagcag atggcagcag 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggcctgc acaatcacta caccagaag 1320
agcctgagcc tgtccctgg caag 1344

<210> 160
<211> 112
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 160
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95
Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
100 105 110

<210> 161
<211> 336
<212> DNA
<213> 小家鼠

<400> 161
gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagtga aagtgtcagt attcatggta ctcatttaac gcactggtag 120
caacagaaac caggacagcc acccaaacct ctcatttatg ctgcatccaa cctagaatct 180
ggagtccctg ccaggttcag tggcgggtgg tctgagacag acttcaccc ccaacatccat 240
cctgtggagg aggaggatgg tgcaacctat ttctgtcagc aaagtattga gtatcctcgg 300
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aatcgt 336

<210> 162
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 嵌合抗體序列

<400> 162
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30
Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Gly Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Ile
85 90 95
Glu Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 163

<211> 654

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗體序列

<400> 163

gacattgtgc

atcttcctgca

caacagaaac

ggagtccttg

cctgtggagg

acgttcgggtg

atcttcccc

aacaacttct

ggcaacagcc

agcaacctga

acccaccagg

tgacceaatc

gagccagtga

caggacagcc

ccaggttcag

aggaggatgg

gaggcaccaa

ccagcgatga

acccccggga

aggagagcgt

ccctgagcaa

gcctgtccag

tccagcttct

aagtgtcagt

acccaaactc

tggcgggtggg

tgcaacctat

gctggaaatc

gcagctgaag

ggccaagggtg

gaccgagcag

ggccgactac

ccccgtgacc

ttggctgtgt

attcatggta

cfcattctatg

tcctgtcagc

aatcgtacgg

aatcgtacgg

agcggcaccg

cagtgggaagg

gacagcaagg

gagaagcaca

aagagcttca

ctctagggca

ctcattttaat

ctgcatccaa

acttcacct

aaagtatiga

tggccgcccc

ccagcgtggt

tggaacaatgc

actccacct

agggtgtacgc

accggggcg

gagggccacc

gcactgggtac

cctagaatct

caacatccat

gtatcctcgg

cagcgtgttc

gtgtctgctg

cctgcagagc

cagcctgagc

ctgtgaggtg

gtgc

60

120

180

240

300

360

420

480

540

600

654

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 164

Asp Tyr Tyr Asn Met

1 5

<210> 165

<211> 16

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 165

Val Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe Gly

1 5 10 15

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 166

Ser Val Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1 5

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 167

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His

1 5 10 15

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 168

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 169

<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 169
Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 170
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 170
Asp Tyr Ser Ile Asp
1 5

<210> 171
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 171
Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Asp Pro Ile Tyr Asn His Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 172
Arg Ala Thr Gly Thr Asp Trp Phe Ala Phe
1 5 10

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 173
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 174
Ala Ala Thr Ile Leu Ala Asp
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 175
Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 176
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 176
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 177
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 177
Ile Ile His Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Ser

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 178
Gly Ile Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 179
<211> 15
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 179
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 180
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 181
Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 182
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 182
Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 183
Glu Ile Asn Pro Asp Arg Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser Leu Lys

1 5 10 15
Asp

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 184
Phe Tyr Tyr Asp Tyr Glu Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 185
Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 186
Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Ser
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 187
Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 188
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 188
Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 189
Val Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 190
Gln Val Phe Asp Tyr Pro Met Asp Tyr
1 5

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 191
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 192
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 193
Gln Gln Ser Ile Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 194
<211> 5
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 194
Asp Tyr Glu Met His
1 5

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 195
Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 196
Ser Ile Tyr Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 197
<211> 15
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 197
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His Gly Thr His Leu Met His
1 5 10 15

<210> 198

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 198
 Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 199
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 199
 Gln Gln Ser Ile Glu Tyr Pro Arg Thr
 1 5



【發明摘要】

IPC分類: C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 49/50 (2017.01)
A61P 35/02 (2006.01)

【中文發明名稱】

BCMA結合蛋白、其免疫偶聯物及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

BCMA BINDING PROTEIN, IMMUNOCONJUGATE THEREOF
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【中文】

本發明係關於抗原結合蛋白及其片段，其特異性結合B細胞成熟抗原(BCMA)(特定而言人類BCMA(hBCMA))且抑制BAFF及APRIL與BCMA受體之結合。本發明進一步揭示醫藥組合物、篩選及醫學治療方法。

【英文】

The present invention concerns antigen binding proteins and fragments thereof which specifically bind B Cell Maturation Antigen (BCMA), particularly human BCMA (hBCMA) and which inhibit the binding of BAFF and APRIL to the BCMA receptor. Further disclosed are pharmaceutical compositions, screening and medical treatment methods.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無



公告本

申請日: 101.5.25

【發明摘要】

IPC分類: C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/46 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 49/50 (2017.01)
A61P 35/02 (2006.01)

【中文發明名稱】

BCMA結合蛋白、其免疫偶聯物及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

BCMA BINDING PROTEIN, IMMUNOCONJUGATE THEREOF
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME

【中文】

本發明係關於抗原結合蛋白及其片段，其特異性結合B細胞成熟抗原(BCMA)(特定而言人類BCMA(hBCMA))且抑制BAFF及APRIL與BCMA受體之結合。本發明進一步揭示醫藥組合物、篩選及醫學治療方法。

【英文】

The present invention concerns antigen binding proteins and fragments thereof which specifically bind B Cell Maturation Antigen (BCMA), particularly human BCMA (hBCMA) and which inhibit the binding of BAFF and APRIL to the BCMA receptor. Further disclosed are pharmaceutical compositions, screening and medical treatment methods.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

公告本

106年12月21日修(更)正本

106年 12月 21日 修正替換頁

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種抗原結合蛋白之用途，其係用於製備治療罹患B細胞病症或疾病之人類患者之藥劑，其中該抗原結合蛋白特異性結合BCMA且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA之結合，其中該抗原結合蛋白能夠結合至FcγRIIIA或能夠發揮FcγRIIIA介導之效應子功能，其中該抗原結合蛋白能夠內在化，且其中該抗原結合蛋白包含SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:3變體N5D之CDRH3、SEQ ID NO:1之CDRH1、SEQ ID NO:2之CDRH2、SEQ ID NO:4之CDRL1、SEQ ID NO:5之CDRL2及SEQ ID NO:6之CDRL3。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該B細胞病症或疾病係B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)或濾泡淋巴瘤。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白具有增強之與FcγRIIIA之結合或具有增強之FcγRIIIA介導之效應子功能。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白具有增強之ADCC效應子功能。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白係經去岩藻糖基化。

【第6項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白不會結合Taci。

【第7項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白包含具有SEQ ID NO:23或SEQ ID NO:27或SEQ ID NO:29任一者所載序列之重鏈可變區。

【第8項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白包含具有SEQ ID NO:31或SEQ ID NO:33任一者所載序列之輕鏈可變區。

【第9項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白包含具有SEQ ID NO:23所載序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO:31所載序列之輕鏈可變區。

【第10項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白包含具有SEQ ID NO:27所載序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO:31所載序列之輕鏈可變區。

【第11項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白為人類化單株抗體。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該抗體為IgG1同種型。

【第13項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白為片段，該片段係Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、雙鏈抗體、三鏈抗體、四鏈抗體、微型抗體(miniantibody)、微小抗體(minibody)、經分離VH或經分離VL。

【第14項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白另外結合非人類靈長類動物BCMA。

【第15項】

如請求項1或2之用途，其中該抗原結合蛋白以強於150 pM之 K_D 值之親和力結合BCMA。

【第16項】

一種免疫偶聯物之用途，其係用於製備治療罹患B細胞病症或疾病之人類患者之藥劑，其中該免疫偶聯物包含偶聯至細胞毒性劑之抗原結合蛋白，且其中該抗原結合蛋白特異性結合BCMA且抑制BAFF及/或APRIL與BCMA之結合，其中該抗原結合蛋白能夠結合至FcγRIIIA或能夠發揮FcγRIIIA介導之效應子功能，其中該抗原結合蛋白能夠內在化，且其中該抗原結合蛋白包含SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:3變體N5D之CDRH3、SEQ ID NO:1之CDRH1、SEQ ID NO:2之CDRH2、SEQ ID NO:4之CDRL1、SEQ ID NO:5之CDRL2及SEQ ID NO:6之CDRL3。

【第17項】

如請求項16之用途，其中該B細胞病症或疾病係B細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴球白血病(CLL)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)或濾泡淋巴瘤。

【第18項】

如請求項16或17之用途，其中該抗原結合蛋白係經由連接體連接至該細胞毒性劑。

【第19項】

如請求項16或17之用途，其中該細胞毒性劑係奧裡斯他汀(auristatin)或多拉司他汀(dolastatin)。

【第20項】

如請求項16或17之用途，其中該細胞毒性劑係選自MMAE及MMAF。

【第21項】

如請求項16或17之用途，其中該細胞毒性劑係共價結合至該抗原結合蛋白。

【第22項】

如請求項18之用途，其中該連接體係可裂解連接體。

【第23項】

如請求項18之用途，其中該連接體係不可裂解之連接體。

【第24項】

如請求項18之用途，其中該連接體係選自6-馬來醯亞胺基己醯基(MC)、馬來醯亞胺基丙醯基(MP)、纈胺酸-瓜胺酸(val-cit)、丙胺酸-苯丙胺酸(ala-phe)、對胺基苯甲氧基羰基(PAB)、4-(2-吡啶基硫代)戊酸N-琥珀醯亞胺基酯(SPP)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(SMCC)及(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸N-琥珀醯亞胺基酯(SIAB)。

【第25項】

如請求項16或17之用途，其中該抗原結合蛋白包含具有SEQ ID NO:23所載序列之重鏈可變區及具有SEQ ID NO:31所載序列之輕鏈可變區。