201837174

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201837174 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：107104091 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/12 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C07H21/04 (2006.01) *C07K16/18 (2006.01)*
C07K16/46 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/02/07 日本 2017-020220

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：茶圓貴志 CHAEN, TAKASHI (JP) ；大塚敏明 OHTSUKA, TOSHIAKI (JP) ；飯田謙二 IIDA, KENJI (JP) ；中村健介 NAKAMURA, KENSUKE (JP) ；油谷隆秀 ABURATANI, TAKAHIDE (JP) ；市川淳也 ICHIKAWA, JUNYA (JP) ；工藤翔太 KUDO, SHOTA (JP) ；皮斯契特里 奇恩李 PISCITELLI, CHAYNE LEE (US) ；桑奇斯 馬里歐 SANCHES, MARIO (BR)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：87 項 圖式數：293 共 720 頁

(54)名稱

抗ＧＰＲＣ５Ｄ抗體及包含該抗體之分子

ANTI-GPRC5D ANTIBODY AND MOLECULE COMPRISING THE ANTIBODY

(57)摘要

本發明之課題係提供一種與人 GPRC5D 結合的新穎抗體，或包含該抗體之具有抗原結合性的分子。

解決手段係與人 GPRC5D 結合的新穎抗體、包含該抗體之具有抗原結合性的分子、包含該抗體或該分子作為有效成分的抗腫瘤醫藥組成物之提供等。

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

抗 GPRC5D 抗體及包含該抗體之分子

ANTI-GPRC5D ANTIBODY AND MOLECULE COMPRISING THE ANTIBODY

【技術領域】

【0001】本發明係關於新穎的抗 GPRC5D 抗體、及包含該抗體之分子。

【先前技術】

【0002】G 蛋白質偶合受體家族 C 第 5 群成員 D(G-protein coupled receptor family C group 5 member D)(GPRC5D)係藉由使用一系列人 GPCR 之胺基酸序列的 EST 資料庫之同源性檢索所發現的 G 蛋白質偶合受體之一者(非專利文獻 1)。於 GPCR 家族 C 第 5 群受體(GPRC5 受體)存有 GPRC5A、GPRC5B、GPRC5C、GPRC5D 之 4 個亞型，因由視網酸刺激而進行表現誘導，故亦已知爲視網酸誘導性孤兒 G 蛋白質偶合受體(RAIG)(非專利文獻 2)。然而，關於 GPRC5D 之生理機能、生理的配位體、偶合的 G 蛋白質之亞型等並不明瞭。

【0003】關於 GPRC5D 基因與癌症的關連性，已知 GPRC5D 於多發性骨髓瘤中高度表現。具體而言，已知有 GPRC5D 之過度表現的多發性骨髓瘤患者之預後不良相關(非專利文獻 3)、藉由對多發性骨髓瘤患者的藥物治療而表現 GPRC5D 的細胞的比率減少等(非專利文獻

4)。如上述，由 GPRC5D 之過度表現與癌症的關連性，暗示 GPRC5D 成爲對癌症的優異標的治療的可能性。而且，亦有報告抗 GPRC5D 抗體、及包含該抗體與抗 CD3 抗體，且對使 GPRC5D 外因性地表現的 3T3 細胞顯示結合性的雙重特異性抗體(專利文獻 1)。然而，尚未開發將 GPRC5D 作爲標的的醫療用醫藥品。

先前技術文獻

專利文獻

【0004】

專利文獻 1　國際公開第 2016/090329 號

非專利文獻

【0005】

非專利文獻 1　Brauner 等人(H Brauner-Osborne, et al.)、生化及生物物理學報(Biochim Biophys Acta.)、2001 年 4 月刊、1518 卷(3 號)、237 至 248 頁

非專利文獻 2　井上等人(S Inoue, et al.)、研究性皮膚病學雜誌(Journal of Investigative Dermatology.)、2004 年 3 月刊、122 卷(3 號)、565 至 573 頁

非專利文獻 3　Atamaniuk 等人(J Atamaniuk, et al.)、歐洲臨床調查雜誌(European Journal of Clinical Investigation.)、2012 年 5 月刊、42 卷(9 號)、953 至 960 頁

非專利文獻 4　Cohen 等人(Y Cohen, et al.)、血液學(Hematology)、2013 年 11 月刊、18 卷(6 號)、348 至 351 頁

【發明內容】

發明概要

發明所欲解決的課題

【0006】本發明之一個課題係提供具有抗癌作用的抗GPRC5D的抗體、該抗體之抗原結合性片段、及含有該抗體或該抗體之抗原結合性片段的分子。

【0007】本發明之其他一個課題係提供含有該抗體、該抗體之抗原結合性片段、或該分子的醫藥組成物等。

【0008】又，本發明之課題包含該抗體、該抗體之抗原結合性片段、及包含編碼該分子所具有的胺基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸、插入有該多核苷酸的載體、導入有該多核苷酸或載體的細胞、包含培養該細胞的步驟之製造該抗體、該抗體之抗原結合性片段、及該分子的方法。再者，本發明之其他一個課題係提供使用該抗體、該抗體之抗原結合性片段、或該分子的癌症之治療方法。

用以解決課題之手段

【0009】發明者等爲了解決上述課題而進行深入研討，創造出新穎的抗GPRC5D抗體，發現該抗體具有抗癌作用，而完成本發明。

【0010】本發明係提供：

(1)一種與人GPRC5D結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下述(I)至(III)之任一者記載之重鏈可變區以及輕鏈可變區：

(II)

重鏈可變區包含：

由序列識別號 48 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 49 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 50 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3；

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 57 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 58 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 59 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

(I)

重鏈可變區包含：

由序列識別號 45 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 46 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 47 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3；

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 54 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 55 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 56 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

(III)

重鏈可變區包含：

由序列識別號 51 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 52 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 53 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3；

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 60 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 61 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 62 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3。

(2)如前述(1)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲(II)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(3)如前述(1)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲(I)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(4)如前述(1)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲(III)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(5)如前述(1)至(4)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係嵌合化抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(6)如前述(1)至(4)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係人源化抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(7)如前述(1)至(4)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係人抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(8)如前述(1)、(2)、或(6)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列輕鏈可變區以及重鏈可變區，其中

該輕鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基；以及

該重鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基。

(9)如前述(1)、(2)、或(6)或(8)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列之任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

・包含序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

(10)如前述(1)、(2)、或(6)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含輕鏈可變區以及重鏈可變區，其中

輕鏈可變區包含：

序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基、或

序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區；以及

重鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 86 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 88 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 92 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基。

(11)如前述(1)、(4)、(6)、或(10)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

・包含序列識別號 86 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 88 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21

至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

・包含序列識別號 92 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

(12)如前述(1)至(11)中任一項記載之抗體，其包含 Fc。

(13)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其與人 GPRC5D 結合，且包含下述①至④中任一項記載之重鏈可變區以及輕鏈可變區；

①

重鏈可變區包含：

由序列識別號 111 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 112 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 113 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及，

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 114 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 115 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 116 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

②

重鏈可變區包含：

由序列識別號 117 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 118 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 119 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 120 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 121 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 122 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

③

重鏈可變區包含：

由序列識別號 123 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 124 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 125 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及，

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 126 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 127 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 128 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

④

重鏈可變區包含：

由序列識別號 129 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 130 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 131 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及，

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 132 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 133 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 134 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3。

(14)如前述(13)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲①記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(15)如前述(13)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲②記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(16)如前述(13)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲③記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(17)如前述(13)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲④記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

(18)如前述(13)至(17)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含重鏈可變區以及輕鏈可變區，其中

重鏈可變區包含下列任一者：

序列識別號 97 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 101 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 105 所表示的胺基酸序列、及

序列識別號 109 所表示的胺基酸序列；

以及，

輕鏈可變區包含下列任一者：

序列識別號 99 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 103 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 107 所表示的胺基酸序列、及

序列識別號 135 所表示的胺基酸序列。

(19)如前述(13)至(18)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

・包含序列識別號 97 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 99 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 101 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 103 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 105 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 107 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

・包含序列識別號 109 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 135 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

(20)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈及輕鏈之組合：

・包含序列識別號 144 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 145 所表示的胺基酸序列的輕鏈、

・包含序列識別號 146 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 147 所表示的胺基酸序列的輕鏈、

・包含序列識別號 148 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 149 所表示的胺基酸序列的輕鏈、或

・包含序列識別號 150 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 151 所表示的胺基酸序列的輕鏈。

(21)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含經含於多核苷酸之核苷酸序列所編碼的胺基酸序列，且與人 GPRC5D 結合，其中該多核苷酸係於嚴格條件下，與包含編碼如前述(8)至(12)、(18)至(20)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸之互補鏈雜交。

(22)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含與如前述(8)至(12)、(18)至(20)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列爲 90%以上相同的胺基酸序列；且與人 GPRC5D 結合。

(23)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含於如前述(8)至(12)、(18)至(20)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列中，1 至數個胺基酸經取代、缺失或添加而成的胺基酸序列；且與人 GPRC5D 結合。

(24)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其與如前述(1)至(20)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段結合的人 GPRC5D 上之部位結合。

(25)一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其與如前述(1)至(20)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段競爭對人 GPRC5D 上的結合。

(26)如前述(1)至(25)中任一項記載之抗體或抗原結合性片段，其與食蟹獼猴(cynomolgus monkey)GPRC5D結合。

(27)如前述(1)至(26)中任一項記載之抗體或抗原結合性片段，其爲 Fab、F(ab)'、Fv、scFv、或 sdAb。

(28)一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：如前述(2)、(8)、或(9)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區、以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

(29)一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之

第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

(30)一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含如前述(2)、(8)、或(9)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區、以及變異型 Fc。

(31)一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及變異型 Fc。

(32)一種多核苷酸，其編碼如前述(1)至(31)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(33)一種載體，其包含如前述(32)記載之任一種之多核苷酸。

(34)一種細胞，其包含如前述(32)記載之任一種之多核苷酸、或如前述(33)記載之載體、或產生如前述(1)至(31)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段的細胞。

(35)一種人工免疫細胞，其包含如前述(32)記載之任一種之多核苷酸、或如前述(33記載之載體，或於細胞表面上表現如前述(1)至(31)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(36)一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段之製造方法，其包含培養如前述(34)記載之細胞的步驟、及自該培養物回收與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段的步驟。

(37)一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係藉由如前述(36)記載之方法而獲得。

(38)一種治療及/或預防用之醫藥組成物，其含有如前述(1)至(31)、(37)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段、如前述(32)記載之多核苷酸、如前述(33)記載之載體、或如前述(35)記載之人工免疫細胞作爲有效成分。

(39)如前述(38)記載之醫藥組成物，其係用於癌症之治療及/或預防。

(40)如前述(39)記載之醫藥組成物，其中癌症爲表現 GPRC5D 蛋白質之乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、腎癌、肝臟癌、胰臟癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、血癌、淋巴瘤、或惡性黑色素瘤。

(41)如前述(40)記載之醫藥組成物，其中癌症爲表現 GPRC5D 蛋白質的多發性骨髓瘤。

(42)一種具有抗原結合性之分子，其包含如前述(1)至(31)、(37)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(43)如前述(42)記載之分子，其爲多重特異性的。

(44)如前述(42)或(43)記載之分子，其包含：

如前述(1)至(31)、(37)中任一項記載之與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、與下列之重鏈可變區以及輕鏈可變區，且包含與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段；

其中重鏈可變區包含：

包含序列識別號 183 所表示的胺基酸序列的重鏈 CDR1、

包含序列識別號 238 所表示的胺基酸序列的重鏈 CDR2、及

包含序列識別號 185 所表示的胺基酸序列的重鏈 CDR3；以及，

輕鏈可變區包含：

包含序列識別號 186 所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR1、

包含序列識別號 239 所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及

包含序列識別號 188 所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

(45)如前述(44)記載之分子，其中前述重鏈 CDR2 之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(A、E、G、H、I、L、T、V、R、S)所組成的群組且第 2 個 X_{aa} 爲 S，或

第 1 個 X_{aa} 爲 N，且第 2 個 X_{aa} 爲選自由(E、R、F、Y、L、V、I、K、T)所組成的群組，

前述輕鏈 CDR2 之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組，

且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合。

(46)如前述(44)或(45)記載之分子，其中前述重鏈 CDR2 之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(R、S)所組成的群組，第 2 個 X_{aa} 爲 S，且

前述輕鏈 CDR2 之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組，

且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合。

(47)如前述(42)至(45)中任一項記載之分子，其包含：包含序列識別號 240 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 241、242、及 243 之任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，其中

序列識別號 240 所表示的胺基酸序列之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(A、E、G、H、I、L、T、V、R、S)所組成的群組，且第 2 個 X_{aa} 爲 S，或

第 1 個 X_{aa} 爲 N，且第 2 個 X_{aa} 爲選自由(E、R、F、Y、L、V、I、K、T)所組成的群組，

序列識別號 241、242、及 243 之任一者所表示的胺基酸序列之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

(48)如前述(47)記載之分子，其中

序列識別號 240 之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(R、S)所組成的群組，

第 2 個 X_{aa} 爲 S，且

序列識別號 241、242、及 243 之任一者所表示的胺基酸序列之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

(49)如前述(42)至(44)中任一項記載之分子，其包含如前述(1)至(31)、(37)中任一項記載之與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、與下列重鏈可變區以及輕鏈可變區，且包含與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中

重鏈可變區包含：

序列識別號 183 所表示的重鏈 CDR1 之胺基酸序列、

序列識別號 184 所表示的重鏈 CDR2 之胺基酸序列、及

序列識別號 185 所表示的重鏈 CDR3 之胺基酸序列；以及，

輕鏈可變區包含：

序列識別號 186 所表示的輕鏈 CDR1 之胺基酸序列、

序列識別號 187 所表示的輕鏈 CDR2 之胺基酸序列、及

序列識別號 188 所表示的輕鏈 CDR3 之胺基酸序列。

(50)如前述(49)記載之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係包含：包含序列識別號 155 所表示的胺基酸序列的重鏈

可變區、及包含序列識別號 156、158、及 160 之任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(51)如前述(44)至(50)中任一項記載之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段爲 Fab、F(ab)'、Fv、scFv、或 sdAb。

(52)如前述(44)至(51)中任一項記載之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體係包含人免疫球蛋白恆定區或 Fc 或變異型 Fc 的人源化抗體或人抗體。

(53)如前述(44)至(52)中任一項記載之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係包含序列識別號 180、181、及 182 中任一者所表示的胺基酸序列的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(54)如前述(40)至(44)中任一項記載之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、及前述(1)至(31)、(37)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段係藉由連結子(linker)結合而成、或未以連結子結合而成。

(55)如前述(42)至(44)中任一項記載之分子，其包含：

如前述(2)、(8)、或(9)記載之與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、及

・包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 25 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變

區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 132 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 25 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 24 至 130 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 244 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 244 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 245 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 245 之 135 至 241 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 246 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 246 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 247 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 247 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 248 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 248 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 249 之 2 至 119 的胺基酸殘基的重鏈可變區、及包含序列識別號 249 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 250 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 250 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 251 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 251 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 252 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 252 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 253 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 253 之 135 至 242 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 254 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 254

之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

或

・包含序列識別號 255 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 255 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區；

且包含與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

(56)如前述(55)記載之分子，其中與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；且

與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。可適用的形態中包含混雜(Hybrid)型雙重特異的分子。

(57)如前述(55)記載之分子，其中與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及，

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。可適用的形態中包含混雜型雙重特異的分子。

(58)如前述(55)記載之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 219 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 221 所表示的胺基酸序列

之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 225 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 227 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及

與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號229所表示的胺基酸序列之第24至266位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型Fc；

與人GPRC5D結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號237所表示的胺基酸序列之第24至476位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號217所表示的胺基酸序列之第24至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號231所表示的胺基酸序列之第24至264位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型Fc；

與人GPRC5D結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號237所表示的胺基酸序列之第24至476位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號217所表示的胺基酸序列之第24至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號233所表示的胺基酸序列之第24至266位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型Fc；

或

與人GPRC5D結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號237所表示的胺基酸序列

之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 235 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc。

(59)如前述(55)記載之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 225 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 227 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 229 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 231 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 233 所表示的胺基酸序列

之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；或

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 235 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc。可適用的形態中包含混雜型之雙重特異的分子。

(60)如前述(55)記載之分子，其中

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及 。

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，且

與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係進一步包含：

v)包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 133 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、或

vi)包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈

恆定區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 131 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。可適用的形態中包含 FSA 型之雙重特異的分子。

(61)如前述(55)記載之分子，其中

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係進一步包含

v)包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈

恆定區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 133 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、或

vi)包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 131 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。可適用的形態中包含 FSA 型之雙重特異的分子。

(62)如前述(55)記載之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 25 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈，

或

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重

鏈、與包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 25 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 24 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈。可適用的形態中包含 FSA 型之雙特異的分子。

(63)如前述(55)記載之分子，其中與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，進一步包含變異型 Fc；與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。可適用的形態中包含雙重(Dual)型之雙特異的分子。

(64)如前述(55)記載之分子，其係包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 223 所表示的胺基酸序列之第 24 至 271 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 219 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 223 所表示的胺基酸序列之第 24 至 271 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc，及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 221 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc。可適用的形態中包含雙重型之雙特異的分子。

(65)如前述(53)記載之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、與如前述(19)記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段係藉由連結子結合而成、或不藉由連結子結合而成。

(66)一種分子，其係如前述(54)或(65)記載之與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合的分子，其具有如序列識別號 171 至 179 之任一者所表示的胺基酸序列。

(67)一種分子，其係包含於嚴格條件下與下列多核苷酸之互補鏈雜交的多核苷酸中所含的核苷酸序列所編碼的胺基酸序列，多核苷酸係包含含於如前述(50)、(53)、(58)、(59)、(62)、(64)、(65)、及(66)中任一項記載之分子之編碼與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸；且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合。

(68)一種分子，其包含與如前述(50)、(53)、(58)、(59)、(62)、(64)、(65)、及(66)中任一項記載之與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列爲 90%以上相同的胺基酸序列，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合。

(69)一種分子，其包含於如前述(50)、(53)、(58)、(59)、(62)、(64)、(65)、及(66)中任一項記載之分子所含的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列中，1 至數個胺基酸經取代、缺失或添加而成的胺基酸序列；且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3、以及，與人 GPRC5D 結合的分子。

(70)如前述(42)至(69)中任一項記載之分子，其與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

(71)如前述(43)至(70)中任一項記載之分子，其爲雙重特異性的。

(72)如前述(42)至(71)中任一項記載之分子，其爲多肽。

(73)一種多核苷酸，其包含編碼如前述(72)記載之分子之具有的胺基酸序列的核苷酸序列。

(74)一種載體，其包含如前述(73)記載之多核苷酸。

(75)一種細胞，其產生如前述(73)記載之多核苷酸或前述(74)記載之載體、或前述(71)記載之分子。

(76)一種與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合的分子之製造方法，其包含：培養如前述(75)記載之細胞的步驟、及自該培養物回收與人 CD3 及

食蟹獼猴 CD3 結合的分子、以及/或與人 GPRC5D 結合的分子的步驟。

(77)一種與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合的分子，其係藉由如前述(76)記載之方法而獲得。

(78)如前述(77)記載之分子，其與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

(79)一種治療及/或預防用之醫藥組成物，其含有如前述(42)至(72)、(77)及(78)中任一項記載之分子、前述(73)記載之多核苷酸、或前述(74)記載之載體作爲有效成分。

(80)如前述(79)記載之醫藥組成物，其係用於癌症之治療及/或預防。

(81)如前述(80)記載之醫藥組成物，中癌症爲表現 GPRC5D 蛋白質的乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、腎癌、肝臟癌、胰臟癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、血癌、淋巴瘤、或惡性黑色素瘤。

(82)如前述(79)或(80)記載之醫藥組成物，其中癌症爲表現 GPRC5D 蛋白質的多發性骨髓瘤。

(83)一種癌症之治療及/或預防方法，其特徵爲投予如前述(42)至(72)、(77)及(78)中任一項記載之分子、或如前述(79)至(82)中任一項記載之醫藥組成物。

(84)如前述(79)至(82)中任一項記載之醫藥組成物，其藉由 T 細胞重新定向(redirection)至表現 GPRC5D 的細胞，誘導對該細胞的細胞毒性。

(85)如前述(83)記載之方法，其藉由T細胞重新定向至表現GPRC5D的細胞，而誘導對該細胞的細胞毒性。

(86)一種藉由T細胞重新定向至表現GPRC5D的細胞而誘導對該細胞的細胞毒性的方法，其包含投予如前述(42)至(72)、(77)及(78)中任一項記載之分子、或如前述(79)至(82)中任一項記載之醫藥組成物的步驟。以及

(87)一種將T細胞重新定向至表現GPRC5D的細胞之方法，其包含投予如前述(42)至(72)、(77)及(78)中任一項記載之分子、或如前述(79)至(82)中任一項記載之醫藥組成物的步驟。

發明之效果

【0011】依據本發明，可獲得與人GPRC5D結合的新穎GPRC5D抗體或該抗體之抗原結合性片段、及包含該抗體或該抗體之抗原結合性片段之具有抗原結合性的新穎分子。於該分子可包含抗CD3抗體。

【0012】藉由使用本發明之提供的該抗體、該抗體之抗原結合性片段、及該分子，表現GPRC5D蛋白質的各癌症種類的治療或預防成爲可能，較佳爲多發性骨髓瘤之治療或預防。

【圖式簡單說明】

【0013】

圖1係將大鼠抗GPRC5D抗體(2A4、2B1、7B4)之對人GPRC5D的結合性，利用流動式細胞測量術法(flow cytometry)試驗的圖。縱軸表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 2 係呈示人 GPRC5D 之胺基末端胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 1)。

圖 3 係呈示人 GPRC5D 之胺基末端胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 2)。

圖 4 係將大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)之對人 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。於肽分子內雙硫鍵，有雙硫鍵(A)、無雙硫鍵(B)。

圖 5 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)具有 ADCC 活性的圖。

圖 6 係呈示將 2A4 之重鏈基因之可變區的 cDNA 以 PCR 增幅用的引子之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 3)。

圖 7 係呈示將 2A4 之輕鏈基因之可變區的 cDNA 以 PCR 增幅用的引子之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 10)。

圖 8 係呈示編碼 2A4 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 4)。

圖 9 係呈示編碼 2A4 之重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 5)。

圖 10 係呈示編碼 2B1 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 6)。

圖 11 係呈示 2B1 之重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 7)。

圖 12 係呈示編碼 7B4 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 8)。

圖 13 係呈示 7B4 之重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 9)。

圖 14 係呈示編碼 2A4 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 11)。

圖 15 係呈示 2A4 之輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 12)。

圖 16 係呈示編碼 2B1 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 13)。

圖 17 係呈示 2B1 之輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 14)。

圖 18 係呈示編碼 7B4 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 15)。

圖 19 係呈示 7B4 之輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 16)。

圖 20 係呈示包含編碼人 κ 鏈分泌訊息序列及人 κ 鏈恆定區之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 17)。

圖 21 係呈示輕鏈表現載體引子 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 18)。

圖 22 係呈示輕鏈表現載體引子 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 19)。

圖 23 係呈示包含編碼人重鏈訊息序列及人 IgG1 恆定區之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 20)。

圖 24 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)輕鏈之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 21)

圖 25 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)輕鏈之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 22)

圖 26 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)輕鏈用引子組 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 23)。

圖 27 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)輕鏈用引子組 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 24)。

圖 28 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)重鏈之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 25)

圖 29 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)重鏈之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-141)、恆定區(142-471))(序列表之序列識別號 26)

圖 30 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)重鏈用引子組 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 27)。

圖 31 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)重鏈用引子組 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 28)。

圖 32 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)輕鏈之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 29)

圖 33 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)輕鏈之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 30)

圖 34 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)輕鏈用引子組 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 31)。

圖 35 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)輕鏈用引子組 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 32)。

圖 36 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)重鏈之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 33)

圖 37 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)重鏈之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 34)

圖 38 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)重鏈用引子組 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 35)。

圖 39 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)重鏈用引子組 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 36)。

圖 40 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)輕鏈之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 37)

圖 41 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)輕鏈之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-126)、恆定區(127-233))(序列表之序列識別號 38)

圖 42 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)輕鏈用引子組 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 39)。

圖 43 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)輕鏈用引子組 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 40)。

圖 44 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)重鏈之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 41)

圖 45 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)重鏈之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 42)

圖 46 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)重鏈用引子組 F 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 43)。

圖 47 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)重鏈用引子組 R 之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 44)。

圖 48 係將人嵌合化抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之對人 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸呈示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 49 係將人嵌合化抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之對食蟹獼猴 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 50 係呈示人嵌合化抗體(c2A4、c2B1、c7B4)對人 GPRC5D 具有 ADCC 活性的圖。

圖 51 係呈示人嵌合化 2A4(c2A4)之於表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 移植 BALB/C-nu/nu 小鼠的活體內腫瘤增殖抑制活性的圖。

圖 52 係呈示人嵌合化 2B1(c2B1)之於表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 移植 BALB/C-nu/nu 小鼠的活體內腫瘤增殖抑制活性的圖。

圖 53 係呈示人嵌合化 7B4(c7B4)之於表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 移植 BALB/C-nu/nu 小鼠的活體內腫瘤增殖抑制活性的圖。

圖 54 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 45)。

圖 55 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 46)。

圖 56 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 47)。

圖 57 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 48)。

圖 58 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 49)。

圖 59 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 50)。

圖 60 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 51)。

圖 61 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 52)。

圖 62 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 53)。

圖 63 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 54)。

圖 64 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 55)。

圖 65 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 56)。

圖 66 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 57)。

圖 67 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 58)。

圖 68 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 59)。

圖 69 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 60)。

圖 70 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 61)。

圖 71 係呈示大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 62)。

圖 72 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L1)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 63)

圖 73 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L1)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 64)

圖 74 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L2)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 65)

圖 75 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L2)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 66)

圖 76 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L3)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 67)

圖 77 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L3)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 68)

圖 78 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L4)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 69)

圖 79 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L4)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 70)

圖 80 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L5)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 71)

圖 81 係呈示人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L5)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-127)、恆定區(128-234))(序列表之序列識別號 72)

圖 82 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H1)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 73)

圖 83 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H1)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 74)

圖 84 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H2)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 75)

圖 85 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H2)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 76)

圖 86 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H3)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 77)

圖 87 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H3)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 78)

圖 88 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H4)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 79)

圖 89 係呈示人源化 2B1 重鏈(h2B1__H4)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 80)

圖 90 係呈示人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L1)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 81)

圖 91 係呈示人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L1)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-126)、恆定區(127-233))(序列表之序列識別號 82)

圖 92 係呈示人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L2)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 83)

圖 93 係呈示人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L2)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-20)、可變區(21-126)、恆定區(127-233))(序列表之序列識別號 84)

圖 94 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H1)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 85)

圖 95 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H1)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 86)

圖 96 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H2)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 87)

圖 97 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H2)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 88)

圖 98 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H3)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 89)

圖 99 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H3)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 90)

圖 100 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H5)之核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 91)

圖 101 係呈示人源化 7B4 重鏈(h7B4__H5)之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 92)

圖 102 係將人源化 2B1 之對人 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 103 係將人源化 7B4 之對人 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 104 係呈示人源化 2B1、人源化 7B4 具有 ADCC 活性的圖。

圖 105 係呈示食蟹獼猴 GPRC5D 胺基末端肽之胺基酸序列的圖。(序列識別號 93)

圖 106 係呈示 scFv 之序列解析所使用的引子 A 之核苷酸序列的圖(序列識別號 94)。

圖 107 係呈示 scFv 之序列解析所使用的引子 B 之核苷酸序列的圖(序列識別號 95)。

圖 108 係呈示人抗體 C2037 重鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 96)。

圖 109 係呈示人抗體 C2037 重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 97)。

圖 110 係呈示人抗體 C2037 輕鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 98)。

圖 111 係呈示人抗體 C2037 輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 99)。

圖 112 係呈示人抗體 C3048 重鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 100)。

圖 113 係呈示人抗體 C3048 重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 101)。

圖 114 係呈示人抗體 C3048 輕鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 102)。

圖 115 係呈示人抗體 C3048 輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 103)。

圖 116 係呈示人抗體 C3015 重鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 104)。

圖 117 係呈示人抗體 C3015 重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 105)。

圖 118 係呈示人抗體 C3015 輕鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 106)。

圖 119 係呈示人抗體 C3015 輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 107)。

圖 120 係呈示人抗體 C3022 重鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 108)。

圖 121 係呈示人抗體 C3022 重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 109)。

圖 122 係呈示人抗體 C3022 輕鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 110)。

圖 123 係呈示人抗體 C3022 輕鏈之可變區之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 135)。

圖 124 係呈示人抗體 C2037 重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 111)。

圖 125 係呈示人抗體 C2037 重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 112)。

圖 126 係呈示人抗體 C2037 重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 113)。

圖 127 係呈示人抗體 C2037 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 114)。

圖 128 係呈示人抗體 C2037 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 115)。

圖 129 係呈示人抗體 C2037 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 116)。

圖 130 係呈示人抗體 C3048 重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 117)。

圖 131 係呈示人抗體 C3048 重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 118)。

圖 132 係呈示人抗體 C3048 重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 119)。

圖 133 係呈示人抗體 C3048 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 120)。

圖 134 係呈示人抗體 C3048 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 121)。

圖 135 係呈示人抗體 C3048 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 122)。

圖 136 係呈示人抗體 C3015 重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 123)。

圖 137 係呈示人抗體 C3015 重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 124)。

圖 138 係呈示人抗體 C3015 重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 125)。

圖 139 係呈示人抗體 C3015 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 126)。

圖 140 係呈示人抗體 C3015 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 127)。

圖 141 係呈示人抗體 C3015 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 128)。

圖 142 係呈示人抗體 C3022 重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 129)。

圖 143 係呈示人抗體 C3022 重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 130)。

圖 144 係呈示人抗體 C3022 重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 131)。

圖 145 係呈示人抗體 C3022 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 132)。

圖 146 係呈示人抗體 C3022 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 133)。

圖 147 係呈示人抗體 C3022 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列表之序列識別號 134)。

圖 148 係呈示人抗體 C2037 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 136)。

圖 149 係呈示人抗體 C2037 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 137)。

圖 150 係呈示人抗體 C3048 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 138)。

圖 151 係呈示人抗體 C3048 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 139)

圖 152 係呈示人抗體 C3015 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 140)

圖 153 係呈示人抗體 C3015 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列的圖。(序列表之序列識別號 141)。

圖 154 係呈示人抗體 C3022 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 142)。

圖 155 係呈示人抗體 C3022 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列的圖(序列表之序列識別號 143)。

圖 156 係呈示人抗體 C2037 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、可變區(20-134)、恆定區(135-464))(序列表之序列識別號 144)。

圖 157 係呈示人抗體 C2037 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-20)、可變區(21-130)、恆定區(131-236))(序列表之序列識別號 145)。

圖 158 係呈示人抗體 C3048 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472))(序列表之序列識別號 146)。

圖 159 係呈示人抗體 C3048 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-20)、可變區(21-130)、恆定區(131-236))(序列表之序列識別號 147)。

圖 160 係呈示人抗體 C3015 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、可變區(20-140)、恆定區(141-470))(序列表之序列識別號 148)。

圖 161 係呈示人抗體 C3015 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-20)、可變區(210-126)、恆定區(127-232))(序列表之序列識別號 149)。

圖 162 係呈示人抗體 C3022 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、可變區(20-134)、恆定區(135-464))(序列表之序列識別號 150)。

圖 163 係呈示人抗體 C3022 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列的圖(訊息序列(1-20)、可變區(21-130)、恆定區(131-236))(序列表之序列識別號 151)。

圖 164 係將人抗體 scFv 之對人類(A)、食蟹獼猴(B)生物素化 GPRC5D 胺基末端的結合性，利用 ELISA 法試驗的圖。縱軸係表示利用 ELISA 法所測定的發光強度。

圖 165 係將人抗體 IgG 化體之對人類或食蟹獼猴生物素化 GPRC5D 胺基末端的結合性，利用 ELISA 法試驗的圖。縱軸係表示利用 ELISA 法所測定的發光強度。

圖 166 係將人抗體 scFv 之對人 GPRC5D 表現癌細胞株的結合性，使用流式細胞儀(flow cytometer，FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 167 係將人抗體 IgG 化體之對人 GPRC5D 表現癌細胞株的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 168 係呈示編碼大鼠抗 CD3 抗體 C3-147 之重鏈可變區的核苷酸序列的圖(序列識別號 152)。

圖 169 係呈示編碼大鼠抗 CD3 抗體 C3-147 之輕鏈可變區的核苷酸序列的圖(序列識別號 153)。

圖 170 係呈示編碼 C3E-7000(58-867)的核苷酸序列的圖(訊息序列(1-57)、scFv(58-783)、FLAG-His 標籤(793-867))(序列識別號 154)。

圖 171 係呈示 C3E-7034 之重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 155)。

圖 172 係呈示 C3E-7034 之輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 156)。

圖 173 係呈示編碼 C3E-7034(58-864)的核苷酸序列的圖(訊息序列(1-57)、scFv(61-786)、FLAG-His 標籤(790-864))(序列識別號 157)。

圖 174 係呈示 C3E-7035 之輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 158)。

圖 175 係呈示編碼 C3E-7035(58-864)的核苷酸序列的圖(訊息序列(1-57)、scFv(61-786)、FLAG-His 標籤(790-864))(序列識別號 159)。

圖 176 係呈示 C3E-7036 之輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 160)。

圖 177 係呈示編碼 C3E-7036(58-858)的核苷酸序列的圖(訊息序列(1-57)、scFv(61-780)、FLAG-His 標籤(784-858))(序列識別號 161)。

圖 178 係呈示編碼表現載體 pC2037-C3E-7034 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 162)。

圖 179 係呈示編碼表現載體 pC3048-C3E-7034 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 163)。

圖 180 係呈示編碼表現載體 pC3022-C3E-7034 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 164)。

圖 181 係呈示編碼表現載體 pC2037-C3E-7035 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 165)。

圖 182 係呈示編碼表現載體 pC3048-C3E-7035 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 166)。

圖 183 係呈示編碼表現載體 pC3022-C3E-7035 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 167)。

圖 184 係呈示編碼表現載體 pC2037-C3E-7036 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 168)。

圖 185 係呈示編碼表現載體 pC3048-C3E-7036 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 169)。

圖 186 係呈示編碼表現載體 pC3022-C3E-7036 之 ORF 的核苷酸序列的圖(序列識別號 170)。

圖 187 係呈示 C2037-C3E-7034 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C2037(21-260)、C3E-7034(266-507))(序列識別號 171)。

圖 188 係呈示 C3048-C3E-7034 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C3048(21-268)、C3E-7034(274-515))(序列識別號 172)。

圖 189 係呈示 C3022-C3E-7034 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C3022(21-260)、C3E-7034(266-507))(序列識別號 173)。

圖 190 係呈示 C2037-C3E-7035 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C2037(21-260)、C3E-7035(266-507))(序列識別號 174)。

圖 191 係呈示 C3048-C3E-7035 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C3048(21-268)、C3E-7035(274-515))(序列識別號 175)。

圖 192 係呈示 C3022-C3E-7035 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C3022(21-260)、C3E-7035(266-507))(序列識別號 176)。

圖 193 係呈示 C2037-C3E-7036 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-19)、C2037(21-260)、C3E-7036(266-505))(序列識別號 177)。

圖 194 係呈示 C3048-C3E-7036 之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、C3048(21-268)、C3E-7036(274-513))(序列識別號 178)。

圖 195 係呈示 C3022-C3E-7036 之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-19)、C3022(21-260)、C3E-7036(266-505))(序列識別號 179)。

圖 196 係將抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對內因性人 GPRC5D 表現細胞(人淋巴細胞株 A4/FuK 細胞)的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 197 係將抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 198 係將抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對人 CD3(PBMC)的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 199 係將抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 CD3(PBMC)的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 200 係呈示抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子對內因性人 GPRC5D 表現細胞(人淋巴瘤細胞株 A4/FuK 細胞)具有細胞毒性活性的圖。

圖 201 係將人源化 2B1 之對食蟹獼猴 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 202 係將人源化 7B4 對食蟹獼猴 GPRC5D 的結合性，使用流式細胞儀(FACS)試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度之相對值。

圖 203 係呈示 C3E-7034(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 180)。

圖 204 係呈示 C3E-7035(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 181)。

圖 205 係呈示 C3E-7036(1-267)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-241)、FLAG-His 標籤(242-267)。(序列識別號 182)。

圖 206 係呈示 C3E-7000 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列識別號 183)。

圖 207 係呈示 C3E-7000 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列識別號 184)。

圖 208 係呈示 C3E-7000 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列識別號 185)。

圖 209 係呈示 C3E-7000 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列的圖(序列識別號 186)。

圖 210 係呈示 C3E-7000 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列的圖(序列識別號 187)。

圖 211 係呈示 C3E-7000 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列的圖(序列識別號 188)。

圖 212 係呈示人 CD3ε 之胺基酸序列的圖(序列識別號 189)。

圖 213 係呈示 E1018 重鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列識別號 190)。

圖 214 係呈示 E1018 重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 191)。

圖 215 係呈示 E1018 輕鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列識別號 192)。

圖 216 係呈示 E1018 輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 193)。

圖 217 係呈示 D1012 重鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列識別號 194)。

圖 218 係呈示 D1012 重鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 195)。

圖 219 係呈示 D1012 輕鏈可變區之核苷酸序列的圖(序列識別號 196)。

圖 220 係呈示 D1012 輕鏈可變區之胺基酸序列的圖(序列識別號 197)。

圖 221 係以 SPR 法測定抗 GPRC5D 抗體(C3022、E1018、C3048、D1012)之對人 GPRC5D 的結合活性而呈示結合解離常數的圖。

圖 222 係呈示 h2B1_Fab_HC_1 之核苷酸序列的圖(序列識別號 198)。

圖 223 係呈示 h2B1_Fab_HC_1 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-146)、恆定區(147-475))(序列識別號 199)。

圖 224 係呈示 h2B1_Fab_HC_2 之核苷酸序列的圖(序列識別號 200)。

圖 225 係呈示 h2B1_Fab_HC_2 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-146)、恆定區(147-475))(序列識別號 201)。

圖 226 係呈示 h2B1_Fab_LC_1 之核苷酸序列的圖。(序列識別號 202)。

圖 227 係呈示 h2B1_Fab_LC_1 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-130)、恆定區(131-237))(序列識別號 203)。

圖 228 係呈示 h2B1_Fab_LC_2 之核苷酸序列的圖。(序列識別號 204)。

圖 229 係呈示 h2B1_Fab_LC_2 之胺基酸序列的圖。(訊息序列(1-23)、可變區(24-130)、恆定區(131-237))(序列識別號 205)。

圖 230 係呈示 C3E-7034_Fab_HC 之核苷酸序列的圖。(序列識別號 206)。

圖 231 係呈示 C3E-7034__Fab__HC 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(25-142)、恆定區(143-471))(序列識別號 207)。

圖 232 係呈示 C3E-7034__Fab__LC 之核苷酸序列的圖(序列識別號 208)。

圖 233 係呈示 C3E-7034__Fab__LC 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-132)、恆定區(133-238))(序列識別號 209)。

圖 234 係呈示 C3E-7036__Fab__HC 之核苷酸序列的圖(序列識別號 210)。

圖 235 係呈示 C3E-7036__Fab__HC 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(25-142)、恆定區(143-471))(序列識別號 211)。

圖 236 係呈示 C3E-7036__Fab__LC 之核苷酸序列的圖(序列識別號 212)。

圖 237 係呈示 C3E-7036__Fab__LC 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-130)、恆定區(131-236))(序列識別號 213)。

圖 238 係呈示 h2B1__Fab__HC__3 之核苷酸序列的圖(序列識別號 214)。

圖 239 係呈示 h2B1__Fab__HC__3 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-146)、恆定區(147-475))(序列識別號 215)。

圖 240 係呈示 h2B1__Fab__LC__3 之核苷酸序列的圖(序列識別號 216)。

圖 241 係呈示 h2B1__Fab__LC__3 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-130)、恆定區(131-237))(序列識別號 217)。

圖 242 係呈示 C3E-7034__scFv__Fc 之核苷酸序列的圖(序列識別號 218)。

圖 243 係呈示 C3E-7034__scFv__Fc 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-266))(序列識別號 219)。

圖 244 係呈示 C3E-7036__scFv__Fc 之核苷酸序列的圖(序列識別號 220)。

圖 245 係呈示 C3E-7036__scFv__Fc 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-264))(序列識別號 221)。

圖 246 係呈示人源化 2B1__scFv__Fc(h2B1__scFv__Fc)之核苷酸序列的圖(序列識別號 222)。

圖 247 係呈示人源化__2B1__scFv__Fc(h2B1__scFv__Fc)之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-271))(序列識別號 223)。

圖 248 係將附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對內因性人 GPRC5D 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 FSA 型之雙重特異性分子之結合活性的圖，B 係呈示混雜型之雙重特異性分子之結合活性的圖，C 係呈示雙重型之雙重特異性分子之結合活性的圖。

圖 249 係將附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞的結合活性，利用

流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 FSA 型之雙重特異性分子之結合活性的圖，B 係呈示混雜型之雙重特異性分子之結合活性的圖，C 係呈示雙重型之雙重特異性分子之結合活性的圖。

圖 250 係將附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對人 CD3 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 FSA 型之雙重特異性分子之結合活性的圖，B 係呈示混雜型之雙重特異性分子之結合活性的圖，C 係呈示雙重型之雙重特異性分子之結合活性的圖。

圖 251 係將附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 CD3 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 FSA 型之雙重特異性分子之結合活性的，B 係呈示混雜型之雙重特異性分子之結合活性的，C 係呈示雙重型之雙重特異性分子之結合活性的圖。

圖 252-1 係呈示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性的圖。A 係呈示 FSA 型之雙重特異性分子之殺細胞活性的圖，B 係呈示混雜型之雙重特異性分子之殺細胞活性的圖。

圖 252-2 係呈示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性的圖。C 係呈示雙重型之雙重特異性分子之殺細胞活性的圖。

圖 253 係呈示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之於人 PBMC 與癌細胞共移植模型中的抗腫瘤活性的圖。

圖 254 係呈示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之於人 PBMC 移入模型中的抗腫瘤活性的圖。

圖 255 係呈示 C3E-8015 之核苷酸序列的圖(序列識別號 224)。

圖 256 係呈示 C3E-8015 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-264))(序列識別號 225)。

圖 257 係呈示 C3E-8017 之核苷酸序列的圖(序列識別號 226)。

圖 258 係呈示 C3E-8017 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-266))(序列識別號 227)。

圖 259 係呈示 C3E-8018 之核苷酸序列的圖(序列識別號 228)。

圖 260 係呈示 C3E-8018 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-266))(序列識別號 229)。

圖 261 係呈示 C3E-8025 之核苷酸序列的圖(序列識別號 230)。

圖 262 係呈示 C3E-8025 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-264))(序列識別號 231)。

圖 263 係呈示 C3E-8027 之核苷酸序列的圖(序列識別號 232)。

圖 264 係呈示 C3E-8027 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-266))(序列識別號 233)。

圖 265 係呈示 C3E-8028 之核苷酸序列的圖(序列識別號 234)。

圖 266 係呈示 C3E-8028 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、scFv(24-266))(序列識別號 235)。

圖 267 係呈示 h2B1__Fab__HC__4 之核苷酸序列的圖(序列識別號 236)。

圖 268 係呈示 h2B1__Fab__HC__4 之胺基酸序列的圖(訊息序列(1-23)、可變區(24-146)、恆定區(147-476))(序列識別號 237)。

圖 269 係將 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對內因性人 GPRC5D 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 C5D-0004 與 C5D-0014 之結合活性的圖，B 係呈示 C5D-0005 與 C5D-0015 之結合活性的圖，C 係呈示 C5D-0006 與 C5D-0016 之結合活性的圖。

圖 270 係將 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 C5D-0004 與 C5D-0014 之結合活性的圖，B 係呈示 C5D-0005 與 C5D-0015 之結合活性的圖，C 係呈示 C5D-0006 與 C5D-0016 之結合活性的圖。

圖 271 係將 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對人 CD3 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 C5D-0004 與 C5D-0014 之結合活性的圖，B 係呈示 C5D-0005 與 C5D-0015 之結合活性的圖，C 係呈示 C5D-0006 與 C5D-0016 之結合活性的圖。

圖 272 係將 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對人 CD3 表現細胞的結合活性，利用流動式細胞測量術法試驗的圖。縱軸係表示利用流動式細胞測量術法所測定的平均螢光強度。A 係呈示 C5D-0004 與 C5D-0014 之結合活性的圖，B 係呈示 C5D-0005 與 C5D-0015 之結合活性的圖，C 係呈示 C5D-0006 與 C5D-0016 之結合活性的圖。

圖 273-1 係呈示 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性的圖。A 係呈示 C5D-0004 之殺細胞活性的圖，B 係呈示 C5D-0014 之殺細胞活性的圖。

圖 273-2 係呈示 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性的圖。C 係呈示 C5D-0005 之殺細胞活性的圖，D 係呈示 C5D-0015 之殺細胞活性的圖。

圖 273-3 係呈示 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性的圖。E 係呈示 C5D-0006 之殺細胞活性的圖，F 係呈示 C5D-0016 之殺細胞活性的圖。

圖 274 係呈示 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之人 PBMC 與癌細胞之共移植模型的抗腫瘤活性的圖。

圖 275 係呈示 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之於人 PBMC 移入模型中的抗腫瘤活性的圖。A 係呈示 C5D-0004 抗腫瘤活性的圖，B 係呈示 C5D-0014 之抗腫瘤活性的圖。

圖 276 係 CDR 改變體之重鏈 CDR2 之胺基酸序列(序列識別號 238)。

圖 277 係 CDR 改變體之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(序列識別號 239)。

圖 278 係 C3E-7034 之 CDR 改變體之重鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號 240)。

圖 279 係 C3E-7034 之 CDR 改變體之輕鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號 241)。

圖 280 係 C3E-7035 之 CDR 改變體之輕鏈可變區之胺基酸序列 (序列識別號 242)。

圖 281 係 C3E-7036 之 CDR 改變體之輕鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號 243)。

圖 282 係呈示 C3E-7078(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 244)

圖 283 係呈示 C3E-7085(1-267)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-241)、FLAG-His 標籤(242-267)。(序列識別號 245)。

圖 284 係呈示 C3E-7086(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 246)。

圖 285 係呈示 C3E-7087(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 247)。

圖 286 係呈示 C3E-7088(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 248)。

圖 287 係呈示 C3E-7089(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 249)。

圖 288 係呈示 C3E-7090(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 250)。

圖 289 係呈示 C3E-7091(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 251)。

圖 290] 呈示 C3E-7092(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 252)。

圖 291 係呈示 C3E-7093(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 253)。

圖 292 係呈示 C3E-7094(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 254)。

圖 293 係呈示 C3E-7095(1-269)之胺基酸序列的圖。VH(2-119)、VL(135-243)、FLAG-His 標籤(244-269)。(序列識別號 255)。

【實施方式】

用以實施發明之形態

【0014】

1.定義

於本發明，「基因」係意指編碼蛋白質之胺基酸的核苷酸序列所包含的核苷酸或其互補鏈，例如，爲編碼蛋白質之胺基酸的鹼基序列所包含的核苷酸或其互補鏈的多核苷酸、寡核苷酸、DNA、mRNA、cDNA、cRNA等包含於「基因」的意義。該基因爲單鏈、雙股鏈或三股鏈以上之核苷酸，DNA 鏈與 RNA 鏈之會合體、在單股核苷酸鏈上有核糖核苷酸(RNA)及去氧核糖核苷酸(DNA)的混合者及含有此種核苷酸鏈的雙股鏈或三股鏈以上之核苷酸亦包含於「基因」的意義。於本發明，鹼基序列與核苷酸序列係相同意義。

【0015】於本發明，「多核苷酸」、「核酸」及「核酸分子」係同意義，例如，DNA、RNA、探針、寡核苷酸、引子等亦包含於「多核苷酸」的意義。該多核苷酸包含單鏈、雙股鏈或三股以上之鏈的多核苷酸，DNA 鏈與 RNA 鏈的會合體、在單股之多核苷酸鏈上有核糖核苷

酸(RNA)及去氧核糖核苷酸(DNA)混合者及含有此種多核苷酸鏈的雙股鏈或三股以上之鏈的會合體亦包含於「多核苷酸」之意義。

【0016】於本發明，「多肽」、「肽」及「蛋白質」係同意義。

【0017】於本發明，有時將「抗原」用於「免疫原」的意義。

【0018】於本發明，於「細胞」亦包含源自動物個體的各種細胞、繼代培養細胞、初代培養細胞、細胞株、重組細胞及微生物等。

【0019】於本發明，「抗體」係與免疫球蛋白同意義。惟，於本發明之抗 GPRC5D 抗體，或本發明之抗 CD3 抗體的情形之「抗體」，係以具有恆定區與可變區的免疫球蛋白之意義使用。抗體爲天然者，或藉由部分或完全合成所製造的免疫球蛋白，但未特別限定。本發明之抗 GPRC5D 抗體、及/或抗 CD3 抗體係包含於後述之「分子」。

【0020】基本的 4 鏈抗體之結構係由 2 條相同輕(L)鏈、及 2 條相同重(H)鏈構成。輕鏈係藉由 1 個共價雙硫鍵與重鏈結合。2 條重鏈因應重鏈的同型(isotype)藉由 1 個或複數個雙硫鍵而彼此結合。各自之輕鏈、重鏈係具有規則的間隔且具有鏈內雙硫鍵。於重鏈與輕鏈，存有胺基酸序列顯示非常高類似性的恆定區及胺基酸序列之類似性低的可變區。輕鏈係於胺基末端具有可變區(VL)，隨後接著恆定區(CL)。重鏈係於胺基末端具有可

變區(VL)，隨後接著 3 個恆定區(CH1/CH2/CH3)。VL 與 VH 成對，CL 與重鏈之第一恆定區(CH1)對齊。VL 與 VH 成對，形成單一之抗原結合部位。

【0021】Fab 係由重鏈之 CH1 與接續其之 VH、及輕鏈之 CL 與接續其之 VL 構成。VH 與 VL 係包含互補性決定區(CDR)。

【0022】Fc 爲重鏈之恆定區的羧基末端區域，包含 CH2 與 CH3，爲二聚體。本發明之 Fc 可爲天然序列之 Fc(亦記載爲天然型 Fc)，亦可爲於天然序列加入變異的變異型之 Fc(亦記載爲變異型 Fc)。

【0023】就變異型 Fc 而言，已例示：揭示於 WO2013/063702 之具有穩定性提升的異多聚體(heteromultimer)中所含的改變 Fc 區域(包含異二聚體(heterodimer)Fc 區域)；自揭示於 WO96/27011 的異種多聚體中所含的具有「突起」及「空隙」的 IgG 抗體所衍生的免疫球蛋白之包含 CH3 區域的 Fc；揭示於 WO2009/089004 之藉由將 1 個以上之胺基酸殘基取代爲帶電胺基酸而爲靜電有利的異二聚體中所含的包含 CH3 域(domain)的 Fc；揭示於 WO2014/110601 之使用立體構造變異及/或 pI(等電點)變異的異種二聚體中所含的異種二聚體 Fc 區域；揭示於 WO2010/151792 之包含對蛋白質 A 無結合或減少結合的改變的包含 CH3 域的異二聚體之 Fc 等，但未被限定於此等。

【0024】可變區係由具有稱爲超可變區(HVR：hypervariable region)的極度可變性的區域、及自該區域

分離的稱爲框架區(FR：Framework region)的比較不變的區域構成。天然的重鏈與輕鏈可變區係包含經 3 個超可變區接續的 4 個 FR，各鏈的超可變區係利用 FR 與另一鏈的超可變區一起保持極接近，有助於抗體之抗原結合部位之形成。

【0025】已知於抗體分子之重鏈及輕鏈各自有 3 處的互補性決定區(CDR：Complemetarity determining region)。互補性決定區亦稱爲超可變區，於抗體之重鏈及輕鏈的可變區內，爲一級結構的變異性特高的部位，於重鏈及輕鏈之多肽鏈的一級結構上，通常，各自分離於 3 處。於本發明，關於抗體之互補性決定區，將重鏈之互補性決定區自重鏈胺基酸序列之胺基末端側標記爲重鏈 CDR1(CDRH1)、重鏈 CDR2(CDRH2)、重鏈 CDR3(CDRH3)，將輕鏈之互補性決定區自輕鏈胺基酸序列之胺基末端側標記爲輕鏈 CDR1(CDRL1)、輕鏈 CDR2(CDRL2)、輕鏈 CDR3(CDRL3)。此等之部位係於立體結構上彼此鄰近，決定了對結合的抗原的特異性。

【0026】於本發明，CDR 的位置及長度係由 IMGT 之定義(Developmental and Comparative Immunology 27 (2003) 55-77)決定。

【0027】框架區(FR)係 CDR 殘基以外的可變區。可變區一般而言具有 FR1、FR2、FR3、FR4 之 4 個 FR，將重鏈以及輕鏈之 FR 各自標記爲 FRH1、FRH2、FRH3 及 FRH4、以及 FRL1、FRL2、FRL3 及 FRL4。

【0028】重鏈以及輕鏈中所含的 CDR 及 FR 係自胺基末端向羧基末端，以 FRH1-CDRH1-FRH2-CDRH2-FRH3-CDRH3-FRH4、以及 FRL1-CDRL1-FRL2-CDRL2-FRL3-CDRL3-FRL4 的順序各自被配置。

【0029】CDR 與 FR 之位置爲本項技術領域中周知之各種定義，例如，除了 IMGT 以外，亦可由 Kabat、Chothia、AbM、Contact 等之定義來決定。

【0030】於本發明，「抗體之抗原結合性片段」係意指由重鏈可變區及輕鏈可變區構成之具有與抗原的結合活性的抗體之部分片段。就「抗體之抗原結合性片段」而言，可列舉例如，Fab、$F(ab')_2$、scFv、Fab'、Fv、單域抗體(single-domain antibody(sdAb))等之抗原結合片段，但並未限定於彼等。該抗體之抗原結合性片段係除了藉由將抗體蛋白質之全長分子以木瓜酵素、胃蛋白酶等酵素處理而獲得者之外，亦可爲使用重組基因於適當宿主細胞所產生的重組蛋白質。

【0031】於本發明，抗體所結合的「部位」，即抗體所辨識的「部位」，係意指抗體所結合或辨識的抗原上之部分肽或部分高次結構。

【0032】於本發明，該部位亦稱爲抗原決定位、抗體之結合部位。

【0033】於本發明，「抗體變異體」係意指於原本抗體具有的胺基酸序列有胺基酸取代、缺失、添加(於添加包含插入)(以下，總稱爲「變異」)而成的胺基酸序列，且與抗原結合的多肽。該抗體變異體中的變異胺基酸之

數目係 1 至 2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、20、25、30、40 或 50 個。該抗體變異體亦包含於本發明之「抗體」。

【0034】於本發明，「1 至數個」中的「數個」係指 2 至 10 個。

【0035】於本說明書中，「分子」係包含上述之抗體、抗體之抗原結合性片段的分子，又可爲由抗體或源自其之複數種抗原結合性片段所形成的多重特異性的分子。

【0036】於本說明書中，「多重特異性的分子」「多重特異的分子」及「多重特異性分子」係同意義，只要可與 1 個分子上之複數個彼此相異的抗原決定位、及/或可與 2 個以上之分子上之彼此相異的抗原決定位結合的分子即可，並未特別限定。就多重特異性的分子而言，亦包含含有重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的抗體。於此種多重特異性的分子，包含具有相異 2 種類以上之重鏈及輕鏈的完全長抗體分子，即 IgG 型多重特異性分子、及具有 2 種類以上之 VL 及 VH 的抗原結合性片段而成的分子，即組合 Fab、Fab'、Fv、scFv、sdAb 等而衍生的分子，即包含串聯 scFv、雙抗體(diabody)、單鏈雙抗體(diabody)、三抗體(triabody)等，但未限定於此等。藉由基因或化學連結具有抗原結合性而沒有免疫球蛋白骨架的蛋白質與其它抗原結合片段產生的分子亦包括於多重特異性分子。

【0037】就本發明之抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段，或者，本發明之多重特異性的分子所造成的

活性・性質而言，可列舉例如，生物學的活性、物理化學的性質等，具體而言，可列舉各種生物活性、對抗原或抗原決定位的結合活性、製造或保存時中的穩定性、熱穩定性等。

【0038】於本發明，「於嚴格條件下雜交」係於包含5×SSC 的溶液中於 65℃進行雜交，接著於包含2×SSC-0.1%SDS 的水溶液中於 65℃洗滌 20 分鐘，於包含 0.5×SSC-0.1%SDS 的水溶液中於 65℃洗滌 20 分鐘，以及於含 0.2×SSC-0.1%SDS 的水溶液中於 65℃洗滌 20 分鐘，或在與其同等的條件下進行雜交。SSC 係意指 150mMNaCl-15mM 檸檬酸鈉之水溶液，n×SSC 係意指 n 倍濃度之 SSC。

【0039】於本發明，「細胞毒性(cytotoxic)」係指任何方式，對細胞造成病理的變化，不僅包括直接的外傷，亦包括 DNA 的切斷或鹼基的二聚體之形成、染色體之切斷、細胞分裂元件之損傷、各種酵素活性之降低等所有的細胞之構造、機能上的損傷。

【0040】於本發明，「細胞毒性活性(cytotoxic activity)」係意指引起上述細胞毒性者。

【0041】於本發明，「抗體依賴性細胞毒性活性」係指「antibody dependent cellular cytotoxicity(ADCC)活性」，亦指 NK 細胞藉由抗體而傷害腫瘤細胞等之標的細胞的作用活性。

【0042】於本發明，「T 細胞重新定向所致的細胞毒性活性」係意指藉由包含抗腫瘤抗原抗體與抗 CD3 抗體

的多重特異性的分子而引起上述細胞毒性。適當地，意指藉由抗腫瘤抗原抗體與標的腫瘤細胞結合，抗 CD3 抗體與 T 細胞結合，拉近標的腫瘤細胞與 T 細胞的距離，藉由 T 細胞活性化而誘導細胞毒性。該分子係可包含於醫藥組成物中。

【0043】於本發明，「天然存在的胺基酸」及「天然存在的胺基酸殘基」係意指 Ala(A)、ARg(R)、Asn(N)、Asp(D)、Cys(C)、Gln(Q)、Glu(E)、Gly(G)、His(H)、Ile(I)、Leu(L)、Lys(K)、Met(M)、Phe(F)、PRo(P)、SeR(S)、ThR(T)、TRp(W)、TyR(Y)及 Val(V)及彼等之殘基，亦稱爲「天然之胺基酸」或「天然之胺基酸殘基」。

【0044】

2.抗原蛋白質

2-1.GPRC5D 抗原

於本發明，「GPRC5D」係以與 GPRC5D 蛋白質相同的意義使用。

【0045】GPRC5D 係被分類爲代謝型麩胺酸受體樣家族 C(G 蛋白偶聯受體家族，G-protein coupled receptor family C)之第 5 群的一系列之利用使用人 GPCR 之胺基酸序列的 EST 資料庫之同源性檢索而新發現之人 GPCR 蛋白質之一者(非專利文獻 1)。於 GenBank 中以登錄號：AF209923、NM__018654、NP__0611124 被登錄。然而，關於 GPRC5D 之生理機能或生理的配位體、偶合的 G 蛋白質(α 次單元)之亞型等則未明瞭。

【0046】

2-2.CD3 抗原

於本發明，「CD3」以與 CD3 蛋白質相同的意義使用。

【0047】CD3 係呈多分子 T 細胞受體複合體之一部分而於 T 細胞上表現的 γ 鏈、δ 鏈、ε 鏈、ζ 鏈、η 鏈之 5 種類之多肽(分子量係依序爲 25000-28000、21000、20000、16000、22000)之複合體。

【0048】就 CD3 複合體而言，可列舉 γ、δ、ε、ζ、η 鏈。此等亦稱爲次單元。抗 CD3 抗體係藉由與 T 細胞結合，藉由 T 細胞活性化而誘導細胞毒性。多數之抗 CD3 抗體與 CD3ε 結合。

【0049】編碼人 CD3ε 的 cDNA 之核苷酸序列係以登錄號：NM_000733.3 登錄於 GenBank。編碼食蟹獼猴 CD3 的 cDNA 之核苷酸序列係以登錄號：NM_001283615.1 登録於於 GenBank。人 CD3ε 之胺基酸序列係記載於序列表之序列識別號 189。

【0050】

2-3.抗原蛋白質之調製

於本發明使用的上述之抗原蛋白質；GPRC5D、CD3(以下，總結爲 GPRC5D、CD3，亦記載爲該抗原蛋白質)係可自動物組織(包含體液)、源自該組織的細胞或該細胞培養物之純化及單離、基因重組、活體外轉譯、化學合成等進行調製。

【0051】該抗原蛋白質之 cDNA 係可藉由例如，將表現該抗原蛋白質之 mRNA 的臟器之 cDNA 庫作爲模板，

使用特異性增幅該抗原蛋白質之 cDNA 的引子而進行聚合酶連鎖反應(以下稱爲「PCR」)(Saiki，R. K.，et al.，Science(1988)239，487-49)之所謂的 PCR 法而取得。

【0052】與由編碼於人類或大鼠表現的該抗原蛋白質的核苷酸序列互補的核苷酸序列而成的多核苷酸於嚴格條件下雜交，且編碼具有與該抗原蛋白質同等之生物活性的蛋白質的多核苷酸亦包含於該抗原蛋白質之 cDNA。

【0053】再者，與由人類或大鼠表現的該抗原蛋白質基因座轉錄的剪接變異體(splicing variant)或於嚴格條件與其雜交的多核苷酸，且編碼具有與該抗原蛋白質同等之生物活性的蛋白質的多核苷酸亦包含於該抗原蛋白質之 cDNA。

【0054】於人類或大鼠之該抗原蛋白質之胺基酸序列、或自此等之序列去除訊息序列的胺基酸序列中包含 1 至數個之胺基酸經取代、缺失或添加的胺基酸序列而成，編碼具有與該抗原蛋白質同等之生物活性的蛋白質的核苷酸序列亦包含於該抗原蛋白質基因之核苷酸序列。

【0055】於自人類或大鼠之該抗原蛋白質之基因座轉錄的剪接變異體被編碼的胺基酸序列或該胺基酸序列中包含 1 或數個之胺基酸經取代、缺失或添加的胺基酸序列而成，且具有與該抗原蛋白質同等之生物活性的蛋白質亦包含於該抗原蛋白質。

【0056】

2-4 與抗原蛋白質之結合特異性

本發明之抗 GPRC5D 抗體、及其抗原結合性片段等係辨識人 GPRC5D。即，與 GPRC5D 抗原結合，理想地與人 GPRC5D 及猴 GPRC5D 結合，更理想地與人類及食蟹獼猴 GPRC5D 結合。後述的本發明之人源化抗 GPRC5D 抗體之 h2B1 抗體、及人抗體之 C3048 係除了與人 GPRC5D 結合之外，又與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

【0057】本發明之多重特異的分子所包含的抗 CD3 抗體、及其抗原結合性片段等係辨識 CD3 抗原。即，結合。本發明之多重特異的分子中所含的抗 CD3 抗體、及其抗原結合性片段等係理想地爲與人 CD3、猴 CD3 等結合，更理想地，與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合。

【0058】與人類及食蟹獼猴之抗原蛋白質結合的抗體、其抗原結合性片段可較佳供給於醫藥品之非臨床開發(前臨床開發)有用的靈長類，特別是食蟹獼猴的有效性、安全性有關的各種試驗。

【0059】另一方面，本發明之抗 GPRC5D 抗體，因理想地不與小鼠及/或大鼠之 GPRC5D 結合，使用人 GPRC5D 基因被導入的小鼠之細胞、組織、個體(包含轉基因動物、基因剔除動物、基因敲入(knock in)動物)及該抗體或本發明之多重特異的分子等的各種分析、免疫組織化學等，可於爲宿主的小鼠及/或大鼠之無 GPRC5D 所致的影響下實施，包含該抗體或本發明之多重特異的分子等的醫藥、動物藥或診斷藥等之使用小鼠的研究及非臨床開發上爲較佳。

【0060】同樣地，本發明之多重特異的分子中所包含的抗 CD3 抗體，因理想地不與小鼠及/或大鼠之 CD3 結合，使用人 CD3 基因被導入的小鼠之細胞、組織、個體(包含轉基因動物、基因剔除動物、基因敲入動物)及該抗體或本發明之多重特異的分子等的各種分析、免疫組織化學等，可於爲宿主的小鼠及/或大鼠之無 CD3 所致的影響下實施，包含該抗體或本發明之多重特異的分子等的醫藥、動物藥或診斷藥等之使用小鼠的研究及非臨床開發上爲較佳。

【0061】於本發明，「辨識」，即「結合」，係意指不是非特異性地吸附結合。就是否辨識，即是否結合的判定基準而言，可列舉例如，解離常數(Dissociation Constant：以下，稱爲「KD」)。本發明之適合的抗體等之對 CD3 的 KD 值係 1×10^{-5}M 以下、5×10^{-6}M 以下、2×10^{-6}M 以下或 1×10^{-6}M 以下。

【0062】本發明中的抗原與抗體之結合係可利用 SPR 法、BLI 法等之活體分子間相互作用解析系統、或 ELISA 法、RIA 法等進行測定或判定。細胞表面上的表現的抗原與抗體之結合係可利用流動式細胞測量術等進行測定。

【0063】SPR 法(表面電漿子共振(Surface Plasmon Resonance)解析法)係被使用作爲藉由測量利用化學動力學(動力學)解析的結合速度常數(Ka 值)與解離速度常數(Kd 值)，而求得成爲親和力的指標的解離常數(KD 值)等的分析手法。就用於 SPR 解析的機器而言，可例示

Biacore(商標)(GE HEALTHCARE 公司製)、ProteOn(商標)(BioRad 公司製)、SPR-Navi(商標)(BioNavis 公司製)、Spreeta(商標)(Texas Instruments 公司製)、SPRi-PlexII(商標)(HORIBA 公司製)、Autolab SPR(商標)(Metrohm 公司製)等。

【0064】BLI 法(BioLayer Interferometry)係測量使用生物層干涉(biolayer interference)的活體分子間相互作用的方法。就用於使用 BLI 法的相互作用解析的機器而言，可例示 Octet 系統(Pall ForteBio 公司製)等。

【0065】ELISA 法係將試料溶液中所含的目的之抗原或抗體，以特異抗體或抗原進行捕捉的同時，利用酵素反應進行檢測・定量的方法。將酵素標識的抗原或抗體併入反應系統中，檢測酵素活性。於酵素活性的檢測，使用依反應而有吸光光譜變化的基質，以吸光度測定進行數值化。

【0066】細胞-ELISA 係以每個細胞捕捉於細胞表面的測定對象，同時利用酵素反應進行檢測・定量的方法。

【0067】RIA 法(放射免疫分析法(Radio Immunoassay))係使用放射性物質將抗體標識，藉由測量來自抗體的放射能，可將抗體定量。

【0068】流動式細胞測量術係使細胞於流體中分散，將該流體細流，而將各個細胞進行光學分析的手法。經螢光色素標識的抗體，藉由抗原抗體反應而與細胞表面抗原結合，藉由測定與細胞結合的經標識抗體所致的螢光強度，定量抗體之抗原結合性。

【0069】

3.抗 GPRC5D 抗體

3-1.抗 GPRC5D 抗體之種類

本發明之抗 GPRC5D 抗體可爲多株抗體及單株抗體之任一者。就多株抗體而言，可列舉 CDR 組之一部分或全部爲不同複數種類之抗體之混合物。就單株抗體而言，可列舉源自非人類動物之抗體(非人類動物抗體)、人抗體、嵌合化抗體、人源化抗體等。

【0070】就非人類動物抗體而言，可列舉源自哺乳類、鳥類等之脊椎動物的抗體等。就源自哺乳類之抗體而言，可列舉小鼠抗體、大鼠抗體等之源自嚙齒類的抗體等。就源自鳥類的抗體而言，可列舉雞抗體等。就抗人 GPRC5D 大鼠單株抗體而言，可列舉本發明之 2A4、2B1、7B4(實施例 1)等。

【0071】各自將 2A4 之重鏈可變區之胺基酸序列呈示於序列表之序列識別號 5，2B1 之重鏈可變區之胺基酸序列呈示於序列表之序列識別號 7、7B4 之重鏈可變區之胺基酸序列呈示於序列表之序列識別號 9。

【0072】各自將 2A4 之輕鏈可變區之胺基酸序列呈示於序列表之序列識別號 12，2B1 之輕鏈可變區之胺基酸序列呈示於序列表之序列識別號 14，7B4 之輕鏈可變區之胺基酸序列呈示於序列表之序列識別號 16。

【0073】2A4、2B1、7B4 具有 ADCC 活性(實施例 2)。

【0074】就嵌合化抗體而言，可列舉源自非人類動物抗體之可變區與人抗體(人免疫球蛋白)恆定區結合而成的抗體等。

【0075】源自大鼠抗人 GPRC5D 抗體 2A4 之嵌合化抗體可列舉包含含有由序列識別號 22 之第 21 至 127 位的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區的輕鏈、及含有由序列識別號 26 之第 20 至 141 位的胺基酸殘基所組成的重鏈可變區的重鏈的抗體。就此種源自 2A4 的嵌合化抗體之一例而言，可列舉包含由序列識別號 22 之第 21 至 234 位的胺基酸殘基所組成的輕鏈、及由序列識別號 26 之第 20 至 471 位的胺基酸殘基所組成的重鏈的抗體。於本說明書，將該抗體稱爲 c2A4。

【0076】源自大鼠抗人 GPRC5D 抗體 2B1 之嵌合化抗體可列舉包含含有由序列識別號 30 之第 21 至 234 位的胺基酸殘基所組成的輕鏈可變區的輕鏈、及含有由序列識別號 34 之第 20 至 472 位的胺基酸殘基所組成的重鏈可變區的重鏈的抗體。就此種源自 2B1 之嵌合化抗體之一例而言，可列舉包含由序列識別號 30 之第 21 至 234 位的胺基酸殘基所組成的輕鏈、及由序列識別號 34 之第 20 至 472 位的胺基酸殘基所組成的重鏈的抗體。於本說明書，將該抗體稱爲 c2B1。

【0077】源自大鼠抗人 GPRC5D 抗體 7B4 之嵌合化抗體可列舉包含含有由序列識別號 38 之第 21 至 127 位的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區的輕鏈、及含有由序列識別號 42 之第 20 至 142 位的胺基酸序列所組成的重鏈可變區的重鏈的抗體。就此種源自 7B4 之嵌合化抗體之一例而言，可列舉包含由序列識別號 38 之第 21 至 233 位的胺基酸殘基所組成的輕鏈、及由序列識別號 42 之第

20至472位的胺基酸殘基所組成的重鏈的抗體。於本說明書，將該抗體稱爲c7B4。

【0078】就人源化抗體而言，可列舉僅將互補性決定區(CDR)併入源自人類的抗體的抗體(Nature(1986)321，522-525)；藉由CDR移植法，除了CDR的序列之外，亦將一部分框架的胺基酸殘基移植至人抗體的抗體(國際專利公開WO1990/007861號))；將源自彼等任一者之非人類動物抗體的1或2個以上之胺基酸以人類型之胺基酸取代者等。

【0079】源自上述之嵌合化抗體的人源化抗體係不但保持源自上述之嵌合化抗體，而且保持源自大鼠抗體的6種全部之CDR序列，具有ADCC活性。因此，就保持以下所示的6種全部之CDR序列的抗體而言，可例示大鼠抗體、嵌合化抗體、或人源化抗體。

【0080】上述之源自2A4之人源化抗體之重鏈可變區係保持：

由序列識別號 45 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1(GYTFTSYY)

由序列識別號 46 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2(VYPGYGGT)

由序列識別號 47 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3(ARRKGIIRGPGYFDY)，

輕鏈可變區係保持：

由序列識別號 54 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1(EGISNS)

由序列識別號 55 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2(GAS)

由序列識別號 56 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3(QQGYKYPPT)。

【0081】上述之源自 2B1 的人源化抗體之重鏈可變區係保持：

由序列識別號 48 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1(GFSLNTYDMG)

由序列識別號 49 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2(IWWDDDK)

由序列識別號 50 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3(ARIETVRVSRKGFAH)，

輕鏈可變區係保持：

由序列識別號 57 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1(QSVGIN)

由序列識別號 58 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2(GAS)

由序列識別號 59 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3(LQHGSIPPT)。

【0082】上述之源自 7B4 之人源化抗體之重鏈可變區係保持：

由序列識別號 51 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1(GYTITSGYD)

由序列識別號 52 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2(MSYRGST)

由序列識別號 53 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3(ALTRTYWYNYYYVLDA)，

輕鏈可變區係保持：

由序列識別號 60 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1(QNINKY)

由序列識別號 61 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2(NTN)

由序列識別號 62 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3(LQRNSWYT)。

【0083】上述之 CDR 之胺基酸序列亦記載於圖 54 至 71。

【0084】於本發明，CDR 之位置及長度係藉由 IMGT 之定義(Developmental and Comparative Immunology 27 (2003) 55-77)決定。

【0085】就人源化抗體之適合例而言，可列舉包含下列輕鏈可變區以及重鏈可變區的抗體：

輕鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基，以及

重鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基。

【0086】又，就其他之人源化抗體之適合例而言，可列舉包含下列輕鏈可變區以及重鏈可變區的抗體：

包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基、或

序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

包含序列識別號 86 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 88 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 92 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基任一者所表示的胺基酸序列的重鏈可變區。

【0087】就人源化抗體之具體的適合例而言，可列舉包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合的抗體：

・包含序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變

區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變

區、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0088】又，就其他之人源化抗體之具體適合的例而言，可列舉包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合的抗體：

・包含序列識別號 86 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 88 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

・包含序列識別號 92 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0089】就人源化抗體之進一步適合的具體例而言，可列舉包含下列任一個重鏈及輕鏈之組合之任一者的抗體：

・包含序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 74 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、或包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈、及

・包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 234 位的胺基酸殘基的輕鏈。

【0090】又，就其他之人源化抗體之進一步適合的具體例而言，可列舉包含下列任一個重鏈及輕鏈之組合的抗體：

・包含序列識別號 86 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 233 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 88 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 233 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 233 位的胺基酸殘基的輕鏈、

・包含序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 233 位的胺基酸殘基的輕鏈、或

・包含序列識別號 92 所表示的胺基酸序列之第 20 至 472 位的胺基酸殘基的重鏈、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 233 位的胺基酸殘基的輕鏈。

【0091】上述之大鼠抗體、嵌合化抗體、人源化抗體可包含 Fc。

【0092】又，上述之大鼠抗體、嵌合化抗體、人源化抗體可包含人免疫球蛋白重鏈恆定區。

【0093】就人源化抗體之更進一步適合的例而言，可列舉一種抗體，其包含：上述之重鏈可變區及輕鏈可變區，較佳爲源自 2B1 之人源化抗體之重鏈可變區、及輕鏈可變區，以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之

第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0094】就人源化抗體之特別適合的例而言，可列舉一種抗體，其包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列第之 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區；以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0095】此等中，更佳爲一種抗體，其包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0096】就此種抗體之具體例而言，可列舉一種與人 GPRC5D 結合的抗體，其包含：

包含序列識別號215所表示的胺基酸序列之第24至475位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號217所表示的胺基酸序列之第24至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；或

包含序列識別號237所表示的胺基酸序列之第24至476位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號217所表示的胺基酸序列之第24至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈。

【0097】就人源化抗體之其他更進一步適合的例而言，可列舉一種與人GPRC5D結合的抗體，其包含上述之重鏈可變區及輕鏈可變區，較佳包含源自2B1之人源化抗體之重鏈可變區、及輕鏈可變區，以及天然型或變異型Fc。

【0098】就此種抗體之特別適合的例而言，可列舉一種抗體，其包含：包含序列識別號76所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號72所表示的胺基酸序列之第21至127位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及包含天然型或變異型Fc。更具體而言，可列舉包含序列識別號223所表示的胺基酸序列之第24至271位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列及天然型或變異型Fc的抗體。

【0099】就人抗體而言，只要爲與人GPRC5D結合的抗體即可，並未特別限定。亦可例示與本發明之人源化抗體結合於相同部位的人抗體等。例如，可例示結合於與h2B1H2L5相同的部位的人抗體。

【0100】就本發明之人抗體而言，可例示包含下述(1)至(4)中任一項記載之重鏈可變區、以及輕鏈可變區的抗體：

(1)

包含由序列識別號 111 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 112 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 113 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3 的重鏈可變區，

以及

包含由序列識別號 114 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 115 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 116 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3 的輕鏈可變區；

(2)包含由序列識別號 117 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 118 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 119 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3 的重鏈可變區，

以及

包含由序列識別號 120 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 121 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 122 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3 的輕鏈可變區；

(3)

包含由序列識別號 123 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 124 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 125 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3 的重鏈可變區，

以及

包含由序列識別號 126 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 127 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 128 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3 的輕鏈可變區；

(4)

包含由序列識別號 129 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 130 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 131 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3 的重鏈可變區，

以及

包含由序列識別號 132 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 133 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 134 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3 的輕鏈可變區。

【0101】又，上述之 CDR 之胺基酸序列亦記載於圖 124 至 147。

【0102】就人抗體之適合例而言，可列舉一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

包含序列識別號 97 所表示的胺基酸序列、序列識別號 101 所表示的胺基酸序列、序列識別號 105 所表示的胺基酸序列、及序列識別號 109 所表示的胺基酸序列之任一者的重鏈可變區，

以及

包含序列識別號 99 所表示的胺基酸序列、序列識別號 103 所表示的胺基酸序列、序列識別號 107 所表示的胺基酸序列、及序列識別號 135 所表示的胺基酸序列之任一者的輕鏈可變區。

【0103】就人抗體之具體適合的例而言，可列舉一種抗體，其包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

・包含序列識別號 97 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 99 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 101 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 103 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 105 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 107 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

・包含序列識別號 109 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 135 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。就此種抗體而言，包含 1 股鏈抗體(亦記載爲 scFv)(實施例 10)-4)。

【0104】又，就人抗體而言，可列舉於上述之輕鏈可變區及重鏈可變區，連結有人免疫球蛋白重鏈恆定區(CH1 及 Fc 區域)或人免疫球蛋白輕鏈恆定區(CL)之 IgG 型的抗體。就此種 IgG 型的人抗體而言，可列舉一種抗體，其包含下列任一個重鏈及輕鏈之組合：

・包含序列識別號 144 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 145 所表示的胺基酸序列的輕鏈、

・包含序列識別號 146 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 147 所表示的胺基酸序列的輕鏈、

・包含序列識別號 148 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 149 所表示的胺基酸序列的輕鏈、或

·包含序列識別號 150 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 151 所表示的胺基酸序列的輕鏈。

【0105】若本發明之抗 GPRC5D 抗體與人 GPRC5D 結合，可爲由來自複數種不同抗體的部分所構成的抗體，可列舉例如，於複數之相異的抗體間將重鏈及/或輕鏈交換者、將重鏈及/或輕鏈之全長交換者、僅將可變區或僅將恆定區交換者、僅將 CDR 之全部或一部分交換者等。嵌合化抗體之重鏈可變區與輕鏈可變區可源自相異之本發明之抗 GPRC5D 抗體。人源化抗體之重鏈及輕鏈可變區中的重鏈 CDR1 至重鏈 CDR3 以及輕鏈 CDR1 至輕鏈 CDR3，可源自 2 種或以上之本發明之抗 GPRC5D 抗體。人抗體之重鏈及輕鏈可變區中的重鏈 CDR1 至重鏈 CDR3 以及輕鏈 CDR1 至輕鏈 CDR3，可爲 2 種或以上之本發明之抗 GPRC5D 抗體所具有的 CDR 之組合。

【0106】於本發明之抗 GPRC5D 抗體，包含將抗體之重鏈及輕鏈之全長序列使用適當的連結子而連結的單鏈免疫球蛋白 (single chain immunoglobulin)(Lee,H-S, et.al., Molecular Immunology(1999)36, 61-71；Shirrmann, T.et.al., mAbs(2010), 2(1), 1-4)。此種單鏈免疫球蛋白藉由二聚體化，可保持與原本爲四聚體的抗體類似的結構及活性。

【0107】於本發明之抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段，包含一胺基酸序列，該胺基酸序列係由一核苷酸序列編碼，該核苷酸序列係包含於在嚴格條件下與包含編碼於本發明之抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原

結合性片段中所含的胺基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸之互補鏈雜交的多核苷酸，且亦包含與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

【0108】就本發明之抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段而言，可爲重鏈可變區之胺基酸序列、及/或輕鏈可變區之胺基酸序列，與前述(8)至(12)、(18)至(20)中任一項記載之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列，爲 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%以上相同，且與人類 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

【0109】輕鏈可變區之位置及長度，與利用 IMGT 之定義來決定的情形相比，使用與 IMGT 不同的定義來決定的情形，於利用 IMGT 之定義而決定的該輕鏈可變區胺基酸序列之羧基末端，又有含有 1 個或 2 個以上之胺基酸的情形，例如，有時包含精胺酸(R)、甘胺酸(G)。具有此種輕鏈可變區的抗體或其抗原結合性片段亦包含於本發明之抗體或其抗原結合性片段。

【0110】就本發明之抗體等而言，於本發明之抗 GPRC5D 抗體之抗原結合性片段導入變異，可使對 GPRC5D，特別是人類及/或食蟹獼猴之 GPRC5D 的結合能力最適化。就導入變異的具體的方法而言，可列舉使用易錯 PCR 法(Error-prone PCR)的隨機突變誘發法、使用 NNK 庫的部位特異的胺基酸變異導入、利用結構情報的部位特異性變異導入、及彼等之組合。

【0111】

3-2.抗 GPRC5D 抗體之抗體變異體

於本發明之抗 GPRC5D 抗體之抗體變異體，適合地，可作成對蛋白質之分解或氧化的感受性降低、生物活性及機能的維持、改善或降低及變化的抑制、抗原結合能力的改善或調節、或物理化學的性質或功能的性質的賦與等。已知蛋白質係於其表面的特定胺基酸側鏈有變化而該蛋白質之功能或活性會變化，此種例包含天冬醯胺酸側鏈之去醯胺化、天冬胺酸側鏈的異構物化等。爲了防止此種胺基酸側鏈的變化，取代爲其他胺基酸者亦包含於本發明之抗體變異體的範圍。

【0112】就本發明之抗體變異體之例而言，可列舉於抗體之具有的胺基酸序列具有經保存的胺基酸取代而成的胺基酸序列的抗體。保存的胺基酸取代係與胺基酸側鏈有關連的胺基酸群內發生的取代。

【0113】適合的胺基酸群係如以下：酸性群=天冬胺酸、麩胺酸；鹼性群=離胺酸、精胺酸、組胺酸；非極性群=丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸；及非帶電極性家族=甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸。其他適合的胺基酸群如下：脂肪族羥基群=絲胺酸及蘇胺酸；含有醯胺基群=天冬醯胺酸及麩醯胺酸；脂肪族群=丙胺酸、纈胺酸、白胺酸及異白胺酸；以及芳香族群=苯丙胺酸、色胺酸及酪胺酸。該抗體變異體中的胺基酸取代較佳係於不使原本抗體具有的抗原結合活性降低的範圍內進行。

【0114】於本發明之抗 GPRC5D 抗體、其抗原結合片段、其變異體、或本發明之分子亦包含：於 2A4、2B1、或 7B4 等之本發明之抗體所具有的胺基酸序列具有保存的胺基酸取代及/或其他之變異而成的胺基酸序列，且與人 GPRC5D 結合的抗體變異體、彼等之抗原結合片段、包含彼等的分子等；於源自包含 2A4、2B1、或 7B4 等的本發明之抗體的 CDRH1 至 CDRH3 及 CDRL1 至 CDRL3 之任一者的胺基酸序列具有保存的胺基酸取代及/或其他變異而成的胺基酸序列，且與人 GPRC5D 結合的包含該 CDR 的小鼠抗體、大鼠抗體、嵌合化抗體、人源化抗體、人抗體、彼等之抗原結合片段、包含彼等的分子等；以及，於 C2037、C3048、C3015、或 C3022 等之本發明之抗體具有的胺基酸序列具有保存的胺基酸取代而成的胺基酸序列，且與人 GPRC5D 結合的抗體變異體、彼等之結合片段、包含彼等的分子等；於 C2037、C3048、C3015、或 3022 等之源自本發明之抗體的 CDRH1 至 CDRH3 及 CDRL1 至 CDRL3 之任一者的胺基酸序列具有保存的胺基酸變異而成的胺基酸序列，且與人 GPRC5D 結合的包含該 CDR 的嵌合抗體、人抗體、彼等之抗原結合片段、包含彼等的分子等。

【0115】

3-3.抗 GPRC5D 抗體之抗原結合性片段

提供本發明之抗 GPRC5D 抗體之抗原結合性片段作爲本發明之一個態樣。於本發明之抗 GPRC5D 抗體之抗原結合性片段，包含嵌合化抗體、人源化抗體、或人抗

體之抗原結合性片段。抗體之抗原結合性片段係意指該抗體之具有的功能中至少保持抗原結合性的片段或其修飾物。就該抗體之功能而言，一般可列舉：抗原結合活性、調節抗原的活性的活性(例如促效劑活性)、使抗原內在化於細胞內的活性、抑制或促進與和抗原相互作用的物質之相互作用的活性等。

【0116】就抗體之抗原結合性片段而言，只要該抗體之具有的活性中至少保持抗原結合性的該抗體之片段即可，並未特別限定。就此種抗體之抗原結合性片段而言，可列舉例如，Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fab 輕鏈之羧基末端與 Fab 重鏈之胺基末端以適當連結子連結的單鏈 Fab(scFab)、Fv、重鏈及輕鏈之 Fv 以適當連結子連結的單鏈 Fv(scFv)、具有單一重鏈可變區而不具有輕鏈序列的單域抗體[(sdAb)、或亦稱爲奈米抗體(nanobody)。(Muyldemans S.et.al., Protein Eng., (1994)7(9), 1129-35, Hamers-Casterman C.et.al., Nature(1993)363(6428), 446-448)]等，但未限定於彼等。如保有連結子部分的 scFab、scFv，包含本發明之抗體之抗原結合性片段以外的部分的分子亦包含於本發明之抗體之抗原結合性片段的意義。

【0117】

3-4 抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段之修飾體、複合體

本發明提供抗體或其抗原結合性片段之修飾體。本發明之抗體或其抗原結合性片段之修飾體係意指對本發

明之抗體或其抗原結合性片段施予化學或生物學修飾者。化學修飾體包含對胺基酸骨架的化學部分的鍵結、N-鍵或O-鍵碳水化物鏈的化學修飾體等。生物學修飾體包含經轉譯後修飾(例如，對N-鍵或O-鍵的糖鏈加成、胺基末端區域或羧基末端區域的加工(processing)、去醯胺化、天冬胺酸之異性化、甲硫胺酸之氧化)者、藉由使用原核生物宿主細胞而使表現而於胺基末端附加甲硫胺酸殘基者等。又，爲了可檢測或單離本發明之抗體或抗原而經標識者，例如，酵素標識體、螢光標識體、親和性標識體亦包含該修飾物的意義。此種本發明之抗體或其抗原結合性片段之修飾物係有用於原本之本發明之抗體或其抗原結合性片段之穩定性及血中滯留性的改善、抗原性的減少、該抗體或抗原之檢出或單離等。

【0118】就化學的修飾體所包含的化學部分而言，可例示聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧基甲基纖維素、聚葡糖、聚乙烯醇等之水溶性聚合物。

【0119】就生物學的修飾物而言，可列舉藉由酵素處理、細胞處理等施予修飾者、藉由基因重組附加標籤等其他肽的融合體、以及將表現內因性或外來性的糖鏈修飾酵素的細胞作爲宿主而調製者等。

【0120】該修飾係可施予於抗體或其抗原結合性片段中的任意位置上、或於冀望的位置上，可於1個或2個以上的位置施予相同或2種以上不同的修飾。

【0121】然而，此等之重鏈序列之缺失、或者重鏈或輕鏈序列之修飾，對於抗體之抗原結合能力及效應功能

(effector function)(補體之活性化、抗體依賴性細胞毒性作用等)幾乎無影響。

【0122】因此，於本發明亦包含受該缺失或修飾的抗體。可列舉例如，於重鏈羧基末端有1或2個之胺基酸缺失的缺失體(Journal of Chromatography A, 705：129-134(1995))、重鏈羧基末端之甘胺酸、離胺酸之2胺基酸殘基有缺失，位於新的羧基末端的脯胺酸殘基經醯胺化的該缺失體(Analytical Biochemistry, 360：75-83(2007))、抗體之重鏈或輕鏈之胺基末端的麩醯胺酸或麩胺酸殘基經焦麩胺醯基化修飾的抗體(國際專利公開WO2013/147153號)等(將彼等統稱爲「缺失體」)。惟，只要抗原結合能力及效應功能被保持，與本發明有關的抗體之重鏈及輕鏈之羧基末端的缺失體並未限定於上述之種類。與本發明有關的抗體包含2股以上的鏈(例如重鏈)的情形，該2股以上的鏈(例如重鏈)可爲選自包含完全長度及上述之缺失體的群組的重鏈之任一種，亦可組合任二種。各缺失體的量比或分子數比雖可受到產生與本發明有關的抗體的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但就與本發明有關的抗體之主成分而言，可例舉於2股的重鏈雙方，羧基末端的1個胺基酸殘基有缺失的情形。

【0123】再者，本發明之抗體或其抗原結合片段(本發明之分子、多重特異的分子、雙重特異的分子等所包含者等)，即使源自表現載體及/或訊息序列等的1至數個之胺基酸被附加於胺基末端及/或羧基末端(且其一部

或全部係如前述修飾)，若維持所冀望的抗原結合活性，則包含於本發明之抗體之修飾體或其抗原結合片段之修飾體的範圍，包含此種抗體或抗原結合片段之修飾體的分子亦包含於本發明之分子之範圍。

【0124】於本發明，「抗體或其抗原結合性片段」係於其意義中亦包含「抗體或其抗原結合片段之修飾體」。又，本發明之分子、多重特異的分子、雙重特異的分子等所包含的「抗體或其抗原結合片段」係於其意義中亦包含該「抗體或其抗原結合片段之修飾體」。

【0125】又，藉由調節與本發明之抗體結合的糖鏈修飾(醣苷化(glycosylation)、脫岩藻醣化(deglucosylation)等)，可增強抗體依賴性細胞毒性活性。就抗體之糖鏈修飾之調節技術而言，雖已知國際專利公開 WO99/54342 號、WO00/61739 號、WO02/31140 號等，但並未限定於此等。

【0126】於本發明，亦包含上述之抗體與其他分子以連結子連結的複合體(Immunoconjugate)。就該抗體與具有放射性物質或藥理作用的化合物(藥物)結合的抗體-藥物複合體之例而言，可列舉 ADC(Antibody-Drug Conjugate，抗體藥物複合體)([Methods Mol Biol. (2013)1045：1-27；Nature Biotechnology(2005) 23, p.1137-1146))。

【0127】再者，於本發明，亦包含將此等之抗體與其他之功能性多肽連繫的複合體。就此種抗體-肽複合體之例而言，可列舉該抗體與白蛋白結合的多肽複合體(Protein Eng Des Sel. (2012)(2)：81-8)。

【0128】上述之抗體之修飾體、調節糖鏈修飾的抗體、複合體包含於本發明之抗體，且上述之抗體之修飾體、調節糖鏈修飾的抗體、複合體之抗原結合性片段，包含於本發明之抗體之抗原結合性片段。

【0129】

3-5.與同一部位結合的抗體

本發明之提供的抗體或該抗體之抗原結合性片段所結合的人 GPRC5D 上之部位結合的抗體亦包含於本發明之抗體或該抗體之抗原結合性片段。某抗體、及與相同人 GPRC5D 抗原之部位結合的抗體係意指與該抗體辨識的抗原分子上之同一部位結合的其他抗體。若第二抗體結合於第一抗體所結合的抗原分子上之部分肽或部分立體構造，可判定第一抗體與第二抗體與同一部位結合。

【0130】又，相對於第一抗體之對抗原的結合，第二抗體爲競爭，即，藉由確認第二抗體妨礙第一抗體與抗原的結合，即使未決定具體的結合部位之肽序列或立體結構，亦可判定第一抗體與第二抗體結合於同一部位。

【0131】第一抗體與第二抗體結合於同一部位的情形，第二抗體具有與第一抗體同樣的活性的或然性係極高的。

【0132】抗體之結合部位係可藉由免疫試驗等本項技術領域中具通常知識者周知的方法來決定。例如，將抗原之胺基酸序列，製作自羧基末端或胺基末端適當削減而成的一連串肽，研討抗彼等肽的抗體之反應性，決定粗略的辨識部位後，進一步藉由合成短的肽而研討抗體

對彼等肽的反應性，可決定結合部位。抗原片段肽係可使用基因重組、肽合成等之技術而調製。

【0133】

3-6.本發明之多核苷酸、載體、細胞

本發明亦提供包含編碼本發明之抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段之具有的胺基酸序列的核苷酸序列(例如，序列識別號 63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91 等)的多核苷酸、含有該多核苷酸的載體、含有該多核苷酸或該載體的細胞、產生本發明之抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段的細胞等。該多核苷酸、載體(質體等之環狀形態、以及包含整合於染色體的情形之非環狀形態)及細胞係於後述的抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段之製造爲有用的。

【0134】本發明之多核苷酸係除了編碼抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段之具有的胺基酸序列的核苷酸序列以外，可含有任意之核苷酸序列。例如，除了編碼本發明之抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段之具有的胺基酸序列的核苷酸序列(序列表之序列識別號 63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91 等)以外，包含編碼爲活性訊息傳導分子的肽之具有的胺基酸序列的核苷酸序列、及/或編碼輔助刺激分子之具有的胺基酸序列的核苷酸序列者係爲本發明之多核苷酸之態樣之一部分。藉由將該多核苷酸導入免疫細胞(例如，T 細胞、NK 細胞、單核球等)而表現的嵌合抗原受體(CAR)，亦提供具有對腫瘤細胞的結合活性的人工免疫細胞(以下，亦記載爲本發明之人工免疫細胞)。

【0135】CAR係將與源自辨識腫瘤細胞之表面抗原的單株抗體之輕鏈與重鏈串聯結合的scFv、及T細胞受體之CD3ζ或對免疫球蛋白分子的受體之FcRγ等活性訊息傳達分子，藉由各自與胺基末端及羧基末端連結的嵌合蛋白質，於其間連結細胞外鉸鏈域(extracellular hinge domain)、跨膜域、使免疫細胞活性化的輔助刺激分子等。於本發明之細胞，辨識腫瘤細胞之表面抗原的單株抗體爲本發明之抗GPRC5D抗體。表現CAR的本發明之免疫細胞係藉由以scFv的形式的本發明之抗GPRC5D抗體而辨識腫瘤之表面之GPRC5D蛋白質的同時，利用細胞內的活性訊息傳達分子誘導免疫細胞自體的活性化，並攻擊腫瘤細胞。

【0136】使用T細胞作爲導入本發明之多核苷酸的免疫細胞的情形，利用將該多核苷酸導入T細胞而使於細胞表面表現的嵌合抗原受體(CAR)，拉近表現GPRC5D的細胞與T細胞的距離，對表現GPRC5D的細胞，藉由T細胞活性化而誘導細胞毒性，即可利用T細胞重新定向而誘導細胞毒性。亦提供此種表現CAR的T細胞(以下，亦記載爲本發明之T細胞)。

【0137】換言之，藉由將本發明之T細胞，重新定向於表現GPRC5D的腫瘤細胞，可對該腫瘤細胞誘導細胞毒性。

【0138】活性訊息傳達分子係被導入免疫細胞內以自免疫細胞受體的訊息傳達至細胞內。就免疫細胞而言，例如，使用T細胞的情形，作爲活性訊息傳達分子，可列舉CD3ζ、DAP12、FcRγ等。

【0139】輔助刺激分子係被導入免疫細胞內用以使免疫細胞更強地活性化。就免疫細胞而言，例如，使用 T 細胞的情形，作爲輔助刺激分子，可列舉 CD2、CD27、CD28、CD49D、CD134、CD152、CD154、ICOS、4-1BB、RANKL 等。

【0140】

4.具有抗原結合性的分子

本發明之分子係包含本發明之抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段。

【0141】再者，本發明之分子係可包含後述的訊息序列、純化等用的標籤、胺基末端之 Gly、ADC 之藥物連結子部分、白蛋白結合多肽、PEG等之聚合物、抗 GPRC5D 抗體以外之抗體、其抗原結合性片段、不具有免疫球蛋白骨架而具有抗原結合性的蛋白質等。就抗 GPRC5D 抗體以外之抗體而言，可列舉抗 CD3 抗體。本發明之分子包含後述的多重特異的分子。

【0142】

4-1.多重特異的分子

本發明之多重特異的分子係具有 2 個以上之抗原結合部位的分子。即，可與 1 個分子上的 2 個以上之彼此不同的抗原決定位或可與 2 個以上之分子上之彼此不同的抗原決定位結合的分子，包含複數的彼此不同的抗原結合性片段。此種多重特異的分子包含 IgG 型多重特異性分子、具有 2 種類以上之可變區的多重特異性分子，例如串聯 scFv、單鏈雙抗體、雙抗體、及三抗體之類的

抗體片段、共價鍵或非共價鍵結而連結的抗體片段，但未限定於此等。多重特異的分子可含有 Fc。

【0143】本發明之多重特異的分子包含本發明之抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段。本發明之多重特異的分子包含本發明之抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合性片段、及 1 個或 2 個以上之不具有 GPRC5D 的位於其他抗原的抗原決定位結合之與抗 GPRC5D 抗體不同的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

【0144】就抗 GPRC5D 抗體之抗原結合性片段而言，可列舉例如，Fab、F(ab)'、Fv、scFv、sdAb。

【0145】本發明之多重特異的分子係與 GPRC5D 特異性結合，或者進一步可與效應細胞(effector cell)上的 Fc 受體之類的標的結合。

【0146】就本發明之多重特異的分子能含有之與抗 GPRC5D 抗體不同的抗體而言，可列舉例如抗 CD3 抗體。

【0147】就本發明之多重特異的分子能含有的抗 CD3 抗體、或其抗原結合性片段之較佳例而言，係保有：

包含序列識別號 183(圖 206)所表示的胺基酸序列的重鏈 CDR1(GVTFNYYG)、

包含序列識別號 238(圖 276)所表示的胺基酸序列的重鏈 CDR2(ITX$_{aa}$X$_{aa}$GGRI)(其中，第 1 個 X$_{aa}$與第 2 個 X$_{aa}$係各自爲任意之天然之胺基酸殘基。以下，各自將重鏈 CDR2 之第 1 個 X$_{aa}$記載爲 X1，將第 2 個 X$_{aa}$分別記載爲 X$_1$、X$_2$)、

及

包含序列識別號 185(圖 208)所表示的胺基酸序列的 CDRH3(TLDGRDGWVAY)。

【0148】又，本發明之適合的人源化抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段所含的輕鏈可變區，係保有：

包含序列識別號 186(圖 209)所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR1(TGNIGSNY)、

包含序列識別號 239(圖 277)所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR2($RX_{aa}D$)(其中，X_{aa} 爲任意之天然之胺基酸殘基。以下，輕鏈 CDR2 之 X_{aa} 亦記載爲 X_3。)、

及

包含序列識別號 188(圖 211)所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR3(QSYSSGFI)。

【0149】於上述之重鏈 CDR2(ITX_1X_2GGRI)，較佳係 X_1 爲選自由(A、E、G、H、I、L、T、V、R、S)所組成的群組，且 X_2 爲 S；或 X_1 爲 N，且 X_2 爲選自由(E、R、F、Y、L、V、I、K、T)所組成的群組，

於上述之輕鏈 CDR2(RX_3D)，較佳係 X_3 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

【0150】於上述之重鏈 CDR2(ITX_1X_2GGRI)，更佳係 X_1 爲選自由(R、S)所組成的群組，且 X_2 爲 S，

於上述之輕鏈 CDR2(RX_3D)，更佳係 X_3 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

【0151】就本發明之多重特異的分子之較佳例而言，可列舉下列分子：含有包含序列識別號 240(圖 278)所表示的胺基酸序列的重鏈可變區；及包含序列識別號

241(圖 279)、242(圖 280、及 243(圖 281)任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，

序列識別號 240 所表示的胺基酸序列之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(A、E、G、H、I、L、T、V、R、S)所組成的群組，且第 2 個 X_{aa} 爲 S，或

第 1 個 X_{aa} 爲 N，且第 2 個 X_{aa} 爲選自由(E、R、F、Y、L、V、I、K、T)所組成的群組，

序列識別號 241、242、及 243 任一者所表示的胺基酸序列之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

【0152】就本發明之多重特異的分子中能含有的抗 CD3 抗體、或其抗原結合性片段之更佳例而言，可列舉下列分子：序列識別號 240 之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(R、S)所組成的群組，

第 2 個 X_{aa} 爲 S，且序列識別號 241、242、及 243 任一者所表示的胺基酸序列之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

【0153】就本發明之適合的人源化抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段之具體例而言，可列舉：包含下列重鏈可變區以及輕鏈可變區，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段；

重鏈可變區包含：

序列識別號 183 所表示的重鏈 CDR1 之胺基酸序列(GVTFNYYG)、

序列識別號 184 所表示的重鏈 CDR2 之胺基酸序列(ITNSGGRI)、及

序列識別號 185 所表示的重鏈 CDR3 之胺基酸序列(TLDGRDGWVAY)；以及

輕鏈可變區包含：

序列識別號 186 所表示的輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(TGNIGSNY)、

序列識別號 187 所表示的輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(RDD)、及

序列識別號 188 所表示的輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(QSYSSGFI)。上述抗 CD3 抗體之 CDR 之位置及長度，係由 IMGT 之定義決定。

【0154】上述之具有 CDR 的本發明之多重特異的分子中所含的抗 CD3 抗體、其抗原結合性片段及其可變區(以下，亦記載爲本發明之抗 CD3 抗體等)係與存在於人 CD3 複合體之 ε 鏈的細胞外區域的類 Ig 域結合。再者亦與存在於食蟹獼猴 CD3 複合體之 ε 鏈之細胞外區域的類 Ig 域結合。

【0155】存在於本發明之多重特異的分子所含的抗 CD3 抗體等結合的人 CD3 複合體之 ε 鏈之細胞外區域的抗原決定位，係包含下列胺基酸；

SeR55、Glu56、Leu58、TRp59、Asn65、Ile66、SeR77、Asp78、ARg101、Gly102、SeR103、Lys104、及 PRo105。

【0156】本發明之多重特異的分子所含的抗 CD3 抗體等較佳係可藉由與包含選自此等 13 個胺基酸的至少 7

個之胺基酸的抗原決定位區域結合，而維持與人 CD3 的結合。

【0157】抗體與上述之胺基酸以 4Å 以內距離鄰接的情形，此種抗體可判斷爲具有與本發明之多重特異的分子所含的抗 CD3 抗體等相同的抗原決定位特異性。另一方面，上述之抗原決定位之胺基酸中，ARg101、Gly102、SeR103、Lys104、及 PRo105 亦有與周知之抗 CD3 抗體 OKT3 或 UCHT1 相互作用的抗原決定位殘基(Lars Kjer-Nielsen et al.，PNAS(2004)(Kelly L Arnett et al.，PNAS(2004))。然而，OKT3 與 UCHT1 雖與人 CD3 結合，但不與食蟹獼猴 CD3 結合。

【0158】此種本發明之多重特異的分子所含的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體及該抗體之抗原結合性片段係較佳可提供於醫藥品之非臨床開發(前臨床開發)上有用的靈長類，特別是使用食蟹獼猴的有效性、安全性有關的各種試驗。又，與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體等具有細胞毒性活性，單獨或作爲本發明之分子，有用於食蟹獼猴中的癌等疾病的治療或預防。關於醫藥組成物，於下文敘述。

【0159】上述抗 CD3 抗體可爲非人類動物抗體、嵌合化抗體、人源化抗體、或人抗體。較佳爲人源化抗體或人抗體。

【0160】就上述抗 CD3 抗體之抗原結合性片段而言，可例示 Fab、F(ab)'、Fv、scFv、或 sdAb。

【0161】就包含上述 CDR 的抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段之例而言，可列舉含有包含序列識別號 240(圖 278)所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 241(圖 279)、序列識別號 242(圖 280)、序列識別號 243(圖 281)任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區的人源化抗體或該抗體之抗原結合性片段，具體而言，可列舉例如，含有包含序列識別號 155 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 156、158、及 160 之任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區的人源化抗體或該抗體之抗原結合性片段。

【0162】就上述抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段之具體例而言，可列舉含有序列識別號 180、181、及 182 所表示的胺基酸序列的抗體或該抗體之抗原結合性片段。更詳言之，可列舉一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其含有下列表示的胺基酸序列：

包含序列識別號 180 之第 2 至 243 位的胺基酸殘基的抗體或該抗體之抗原結合性片段、

包含序列識別號 181 之第 2 至 243 位的胺基酸殘基的抗體或該抗體之抗原結合性片段、

包含序列識別號 182 之第 2 至 241 位的胺基酸殘基的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

【0163】上述抗 CD3 抗體可爲含有人免疫球蛋白恆定區或 Fc 的人源化抗體或人抗體。Fc 可爲變異型 Fc。

【0164】於本發明之多重特異的分子，就含有抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段及抗 CD3 抗體

或該抗體之抗原結合性片段的分子之適合例而言，可列舉一種分子，其包含：源自前述之 2B1 的人源化抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段、及又含有作爲抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段之下列重鏈可變區與輕鏈可變區且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段：

・包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 25 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 132 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 25 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 24 至 130 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 244 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 244 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 245 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 245 之 135 至 241 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 246 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 246 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 247 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 247 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 248 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 248 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 249 之 2 至 119 的胺基酸殘基的重鏈可變區、及包含序列識別號 249 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 250 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 250 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 251 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 251 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 252 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 252

之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 253 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 253 之 135 至 242 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 254 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 254 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

或

・包含序列識別號 255 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 255 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0165】此等之分子中，就更佳的分子而言，可列舉一種分子，其含有：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其含有：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及，

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定

區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，

且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係進一步含有變異型 Fc。

【0166】此等分子中，與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係爲含有上述 iii)或 iv)所示的恆定區的與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段的分子爲進一步更佳。

【0167】就該本發明之多重特異的分子之具體的適合例而言，可列舉一種分子，其含有：

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 219 所表示的胺基酸序列之第 24 至 499 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 221 所表示的胺基酸序列之第 24 至 497 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 225 所表示的胺基酸序列之第 24 至 497 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 227 所表示的胺基酸序列之第 24 至 499 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 229 所表示的胺基酸序列之第 24 至 499 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 231 所表示的胺基酸序列之第 24 至 498 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 233 所表示的胺基酸序列之第 24 至 500 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；或

含有包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 235 所表示的胺基酸序列之第 24 至 500 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段。

【0168】此等中，就更適合的具體例而言，可列舉一種分子，其含有：

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及包含序列識別號 225 所表示的胺基酸序列之第 24 至 497 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 227 所表示的胺基酸序列之第 24 至 499 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 229 所表示的胺基酸序列之第 24 至 499 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 231 所表示的胺基酸序列之第 24 至 498 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

含有包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 233 所表示的胺基酸序列之第 24 至 500 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；或

含有包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有序列識別號 235 所表示的胺基酸序列之第 24 至 500 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段。

【0169】此等之分子之可適用的形態中包含後述的混雜型之雙重特異的分子。

【0170】就本發明之多重特異的分子之另外的更佳的分子之例而言，可列舉一種分子，其包含：與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係源自前述之 2B1 的人源化抗體或該抗體之抗原結合性片段，較佳係含有包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21

至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，進一步包含前述之 i)、ii)、iii)或 iv)記載之恆定區，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係又進一步包含

v)包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 132 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、或

vi)包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 131 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0171】此等分子之中，與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係含有上述 iii)或 iv)所示的恆定區的與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段的分子爲更佳。

【0172】就該本發明之多重特異的分子之具體的適合例而言，可列舉一種分子，其包含：

含有包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段；及含有包含序

列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 25 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段；

或

含有包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 GPRC5D 結合的抗體之抗原結合性片段、及含有包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 25 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之 24 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段。

【0173】於此等之分子之可適用的形態，包含後述的 FSA 型之雙重特異的分子。

【0174】就本發明之多重特異的分子之又另一的適合例而言，可列舉如請求項 55 記載之分子，其中與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段含有包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，進一

步包含變異型 Fc，與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。

【0175】就該本發明之多重特異的分子之具體的適合例而言，可列舉一種分子，其含有

包含序列識別號 223 所表示的胺基酸序列之第 24 至 271 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列及變異型 Fc 的與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、及包含序列識別號 219 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列及變異型 Fc 的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段；

或

包含序列識別號 223 所表示的胺基酸序列之第 24 至 271 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列及變異型 Fc 的與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、及包含序列識別號 221 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列及變異型 Fc 的與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

【0176】於此等之分子之可適用的形態，含有後述的雙重型之雙重特異的分子。

【0177】於本發明之分子，亦包含一種分子，其包含經下列核苷酸序列所編碼的胺基酸序列，該核苷酸序列係於嚴格條件下，與包含編碼上述抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列的核苷酸序列的

多核苷酸之互補鏈雜交，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗 CD3 抗體或其抗原結合片段之部分，以及與人 GPRC5D 結合，較佳又與食蟹獼猴 GPRC5D 結合的抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合片段之部分。

【0178】又，於本發明之分子亦包含下述分子，其包含：

包含與上述抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段所含的重鏈可變區之胺基酸序列、及/或輕鏈可變區之胺基酸序列有 70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%以上相同的重鏈可變區之胺基酸序列、及/或輕鏈可變區之胺基酸序列，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗 CD3 抗體或其抗原結合片段之部分；以及

與人 GPRC5D 結合，較佳爲又與食蟹獼猴 GPRC5D 結合的抗 GPRC5D 抗體或其抗原結合片段之部分。

【0179】於本發明之分子，亦包含一種分子，其係於上述抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列有 1 至數個之胺基酸受到取代、缺失或修飾的胺基酸序列的抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段，且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合，較佳係又與食蟹獼猴 GPRC5D 結合的分子。就該抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段之例而言，可列舉於重鏈羧基末端有 1 或 2 個之胺基酸缺失的缺失體(Journal of

Chromatography A，705：129-134(1995))、重鏈羧基末端之甘胺酸、離胺酸之 2 胺基酸殘基有缺失，位於新的羧基末端的脯胺酸殘基經醯胺化的該缺失體(Analytical Biochemistry, 360：75-83(2007))、抗體之重鏈或輕鏈之胺基末端的麩醯胺酸或麩胺酸殘基經焦麩胺醯基化修飾的抗體(國際專利公開 WO2013/147153 號)等(將彼等總稱爲「缺失體」)。惟，只要保有抗原結合能力及效應功能，就本發明之分子所含的抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段之重鏈及輕鏈之羧基末端的缺失體而言，並未限定於上述之種類。本發明之分子所含的抗體爲 2 股以上之鏈(例如包含重鏈的情形，該 2 股以上之鏈(例如重鏈)可爲選自包含完全長度及上述之缺失體的群組的重鏈之任一種，亦可爲組合任 2 種以上者。雖各缺失體之量比或分子數比可受到產生本發明之分子的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但就本發明之分子之主成分而言，可列舉於 2 股之重鏈的雙方，羧基末端之 1 個之胺基酸殘基有缺失的情形。

【0180】

4-2.本發明之雙重特異的分子

就本發明之多重特異的分子之適合的例而言，可列舉雙重特異的分子。

【0181】「雙重特異的」係意指可與同一分子之 2 個彼此不同的抗原決定位或 2 個以上之分子上之彼此不同的抗原決定位結合，包含具有此種雙重特異性的抗體或抗原結合性片段。

【0182】本發明之雙重特異的分子係與 GPRC5D 結合，且與位於不具有 GPRC5D 的其他抗原的抗原決定位結合。更具體而言，該雙重特異的分子係(i)與位於 GPRC5D 上之抗原決定位(抗原決定位 1)結合，且(ii)與不同於位於 GPRC5D 的抗原決定位 1 的抗原決定位(抗原決定位 2)結合，或與位於 GPRC5D 以外之抗原的抗原決定位(抗原決定位 3)結合。

【0183】例如於 BiTE 代表的串聯 scFv 型之雙重特異性分子，第一抗體之重鏈可變區之抗原結合部位、與第一抗體之輕鏈可變區之抗原結合部位係以連結子連結或未以連結子而直接結合而形成第一多肽，又，第二抗體之重鏈可變區之抗原結合部位與第二抗體之輕鏈可變區之抗原結合部位以連結子連結或未以連結子而直接結合而形成第二多肽，第一多肽與第二多肽係以連結子連結或未以連結子而直接結合。又，第一多肽與第二多肽可介隔另外的分子而結合。

【0184】於雙抗體型之雙重特異性分子，第一抗體之重鏈可變區之抗原結合部位與第二抗體之輕鏈可變區之抗原結合部位以連結子連結或未以連結子而直接結合，又，第一抗體之輕鏈可變區之抗原結合部位與第二抗體之重鏈可變區之抗原結合部位以連結子連結或未以連結子而直接結合。又亦可製作使雙抗體型雙重特異性分子進一步二聚體化的雙重特異性分子。亦可將其他雙抗體型雙重特異性分子僅與 Fc 之一者之單鏈或兩鏈以連結子連結(雙抗體-Fc 型雙重特異性分子)。

【0185】雙重 scFv 型之雙重特異性分子，與不同抗原決定位結合的 2 種之 scFv 係與二聚體之 Fc 之一者各自以連結子連結或未以連結子而直接結合。或者與不同抗原決定位結合的 2 種類之 scFv 係各自以連結子連結 CH、CL，進而二聚體之 Fc 之一者各自與連結子連結。將雙重 scFv 型之雙重特異性分子，於以下亦記載爲雙重型雙重特異性分子，或簡單記載爲雙重型。

【0186】於 IgG 型的雙重特異性分子，與不同抗原決定位結合的 2 種之 Fab 係與二聚體之 Fc 的一者各自以連結子連結或未以連結子而直接結合。以下，亦將 IgG 型的雙重特異性分子亦記載爲原尺寸抗體(Full-Size Antibody，FSA)型雙重特異性分子，或簡單記載爲 FSA 型。

【0187】或者可爲於二聚體之 Fc 之一者，第一抗體之 Fab，已一者以連結子連結第二抗體之 scFv 或未以連結子而直接結合的雙重特異性分子。以下亦將此種雙重特異性分子記載爲混雜型雙重特異性分子、或混雜型。

【0188】本發明之雙重特異性分子中所含的 scFv 及 Fab 係較佳爲人源化抗體或人抗體之 scFv 及 Fab，Fc 係較佳爲人抗體之 Fc。

【0189】連結子亦包含單鏈多肽或單鏈寡肽、或者 PEG、核苷酸、糖鏈、化合物等之合成品。其他，只要結合二個多肽者即可，並未特別限定，可使用周知的連結子。

【0190】就連結子的長度而言，例如肽連結子的情形爲 5~30 個胺基酸。於雙重特異性分子包含複數個連結子的情形，可使用全部爲相同長度的肽連結子，亦可使用不同長度的肽連結子。

【0191】就肽連結子而言，例如可例示(Gly・Gly・Gly・Gly・SeR)的重複，亦可於此等添加 1 至數個之與 Gly、Ser 不同的胺基酸殘基。

【0192】就本發明之雙重特異的分子所含之與位於 GPRC5D 以外之抗原的抗原決定位(抗原決定位 3)結合的抗體、或其抗原結合性片段之例而言，可列舉上述抗 CD3 抗體、或其抗原結合性片段。

【0193】就本發明之雙重特異的分子之例而言，可呈示一種分子，其係上述抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段、與本發明之抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段，藉由連結子結合而成，或者，未以連結子結合而成。就此種分子之較佳例而言，可呈示一種分子，其係上述抗 CD3 抗體或該抗體之抗原結合性片段、與本發明之抗 GPRC5D 抗體或該抗體之抗原結合性片段係各自爲 scFv，藉由連結子結合而成，或者未以連結子結合而成。

【0194】就該分子之適合的具體例而言，可呈示一種分子，具有序列識別號 171 至 179 所表示的胺基酸序列之與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3，以及與人 GPRC5D，較佳係又與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

【0195】

5.抗體及分子之製造

5-1.使用融合瘤的方法

本發明之抗 GPRC5D 抗體係可使用通常方法，將選自 GPRC5D 或 GPRC5D 之胺基酸序列的任意之多肽對動物進行免疫，藉由採取、純化活體內產生的抗體而獲得。又，可按照周知之方法(例如，Kohler and Milstein，Nature (1975)256, p.495-497 、 Kennet, R.ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，亦可藉由使產生抗 GPRC5D 的抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合而建立融合瘤，獲得單株抗體。此種方法之具體例，記載於國際公開第 WO09/48072 號小冊(2009 年 4 月 16 日公開)等。

【0196】成爲抗原的 GPRC5D 之生物種並未限定於人類，亦可將源自小鼠、大鼠等之人類以外的動物的 GPRC5D 對動物進行免疫。於此情形，藉由試驗與取得的異種 GPRC5D 結合的抗體和人 GPRC5D 的交叉性，可篩選可適用於人類疾病的抗體。

【0197】本發明之分子能含有的抗 CD3 抗體亦同樣地，使用通常方法，將 CD3 或選自 CD3 之胺基酸序列的任意之多肽對動物進行免疫，藉由採取、純化活體內產生的抗體而可獲得。又，可按照周知之方法，藉由使產生抗 CD3 的抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，建立融合瘤，亦可獲得單株抗體。

【0198】成爲抗原的 CD3 之生物種亦未限定於人類，亦可將源自小鼠、大鼠等之人類以外的動物的 CD3 對動

物進行免疫，藉由試驗取得的與異種 CD3 結合的抗體和人 CD3 之交叉性，可篩選可適用於人類疾病的抗體。

【0199】

5-2.細胞免疫法

藉由使用表現天然型之抗原的細胞、表現重組型抗原或其片段的細胞等作爲免疫原，可藉由前述之融合瘤法而調製抗體。

【0200】就表現天然型之 GPRC5D 的細胞而言，可列舉人形質細胞、源自人類多發性骨髓瘤患者的初代培養細胞、源自人類多發性骨髓瘤患者的培養細胞株等。就表現天然型之 D3 的細胞而言，可列舉人胸腺細胞、T 淋巴球等。

【0201】此種細胞係一次免疫使用 1×10^5 至 1×10^9 個，適當地爲 1×10^6 至 1×10^8 個，更適當地爲 0.5 至 2×10^7 個，進一步更適當地爲 1×10^7 個，但可因應抗原之表現量而變化供給於免疫的細胞數。此種免疫源一般雖於腹腔內投予，但亦可於皮內等投予。

【0202】

5-3.DNA 免疫法

本發明之抗 GPRC5D 抗體、及本發明之分子中可含有的抗 CD3 抗體(以下，亦全部記載爲本發明之抗體)亦可使用 DNA 免疫法。將抗原表現質體基因導入至小鼠、大鼠等之動物個體，藉由使抗原於個體內表現，誘導對抗原的免疫。於基因導入之手法，存有直接將質體注射至肌肉的方法、將脂質體或聚乙亞胺等之導入試藥進行

靜脈注射的方法、使用病毒載體的手法、利用基因槍(Gene Gun)將使附著質體的金粒子射入的手法、急速地將大量質體溶液進行靜脈注射的流體動力學(hydrodynamic)法等。

【0203】就如此樹立的大鼠抗人GPRC5D抗體之實例而言，可列舉2A4、2B1、及7B4。2A4之重鏈可變區之胺基酸序列係示於序列表之序列識別號5。又2A4之輕鏈可變區之胺基酸序列係示於序列表之序列識別號12。2B1之重鏈可變區之胺基酸序列係示於序列表之序列識別號7。又2B1之輕鏈可變區之胺基酸序列係示於序列表之序列識別號14。7B4之重鏈可變區之胺基酸序列係示於序列表之序列識別號9。又7B4之輕鏈可變區之胺基酸序列係示於序列表之序列識別號16。

【0204】

5-4.人源化抗體之設計

就人源化抗體而言，可列舉僅非人類動物抗體之CDR併入源自人類的抗體的抗體(參照Nature(1986)321，p.522-525)、利用CDR移植法添加於CDR之序列的一部分框架的胺基酸殘基亦移植至人抗體的抗體(參照WO90/07861號、US6972323號公報)、彼等任一者中的非人類動物抗體之1個或2個以上之胺基酸經人類型之胺基酸取代而成的抗體等，但並未限定於彼等。

【0205】

5-5.人抗體之設計

人抗體係意指由源自人類之抗體之胺基酸序列而成的抗體。人抗體係可藉由下列方法取得：使用具有含人抗體之重鏈及輕鏈的基因的人類基因體 DNA 片段的人抗體產生小鼠的方法(參照 Tomizuka, K.et al., Nature Genetics(1997)16, 133-143, ; Kuroiwa, Y.et.al., Nuc.Acids Res.(1998)26, 3447-3448 ; Yoshida, H.et.al., Animal Cell Technology : Basic and Applied Aspects vol.10, 69-73(Kitagawa, Y., Matuda, T.and Iijima, S.eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999. ; Tomizuka, K.et.al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA(2000)97，722-727 等)。

【0206】具體而言，此種人抗體產生動物係可藉由破壞非人類哺乳動物之內在性免疫球蛋白重鏈及輕鏈的基因座，而藉由酵母人工染色體(Yeast artificial chromosome，YAC)載體等導入人免疫球蛋白重鏈及輕鏈之基因座而製作。又，藉由基因重組技術，藉由編碼此種人抗體之重鏈及輕鏈各自的 cDNA，較佳爲含有該 cDNA 的載體，將真核細胞轉形，藉由培養產生基因重組人類單株抗體的轉形細胞，亦可自培養上清液中獲得此抗體。

【0207】其中，就宿主而言，例如可使用真核細胞，較佳可使用 HEK293F 細胞、CHO 細胞等之哺乳動物細胞。

【0208】又，取得源自由人抗體庫篩選的噬菌體展示的人抗體的方法亦爲已知。例如，可使用使人抗體之可變區作爲 scFv 於噬菌體表面表現，選擇與抗原結合的噬

菌體的噬菌體展示法。藉由解析經與抗原結合而選擇的噬菌體的基因，可決定編碼與抗原結合的人抗體之可變區的DNA序列。若清楚與抗原結合的scFv之DNA序列，可製作具有該序列的表現載體，使導入適當宿主而表現，而取得人抗體(WO92/01047，WO92/20791，WO93/06213，WO93/11236，WO93/19172，WO95/01438，WO95/15388、Annu.Rev.Immunol(1994)12，433-455)。

【0209】人抗體噬菌體庫之構築方法爲周知，人抗體可變區之基因係將採取自人類血液、脾臟、淋巴結的cDNA作爲模板，使用參考J Biol Chem, 274(26), 18218-30, (1999)或Methods Mol Biol, 178, 59-71，(2002)等的引子而增幅。增幅的可變區可參考J Immunol Methods, 201(1), 35-55(1997)而作成scFv。

【0210】

5-6.抗體之抗原結合性片段之製造

抗體之抗原結合性片段係可藉由基因工學的手法將抗體改變並於適當的培養細胞使表現而製造。

【0211】就抗體之抗原結合性片段而言，例如，作成scFv的方法係於本技術領域周知(例如，參照美國專利第4,946,778號、美國專利第5,260,203號、美國專利第5,091,513號、美國專利第5,455,030號等)。於scFv，重鏈可變區與輕鏈可變區係以未作成結合物的方式而藉由連結子，較佳藉由多肽連結子而連結(Huston，J.S.et al.，PNAS(1988)，85，5879-5883)。scFv中的重鏈可變區及輕鏈可變區係可源自同一抗體，亦可源自各別的抗體。

【0212】就連結可變區的多肽連結子而言，例如可使用由5至30個殘基所組成的任意單鏈肽。

【0213】編碼scFv的DNA係以編碼前述抗體之重鏈或重鏈可變區的DNA、及編碼輕鏈或輕鏈可變區的DNA中、彼等序列中之編碼全部或所冀望的胺基酸序列的DNA部分作爲模板，使用指定引子對於其兩端，藉由PCR法來增幅，接著，再藉由組合編碼多肽連結子部分的DNA、及針對其兩端各自與重鏈、輕鏈連結的引子而獲得。或者，亦可以全合成編碼scFv全區域的DNA而獲得。

【0214】使用編碼scFv的DNA，按照通常方法可調製含有該DNA的表現載體、及利用該表現載體轉形的宿主細胞，又，藉由培養該宿主細胞，按照通常方法，可自此種培養物回收該scFv。

【0215】其他抗體之抗原結合性片段亦可藉由將依據前述方法取得編碼該抗原結合性片段的基因導入細胞，自該細胞的培養物回收該抗原結合性片段而獲得。

【0216】本發明之抗體等可爲多量化而提高對抗原的親和性者。就多量化的抗體而言，可爲1種類的抗體，亦可爲辨識同一抗原之複數個抗原決定位的複數之抗體。就將抗體多量化的方法而言，可列舉IgG CH3域與2個scFv之結合、與鏈親和素(streptavidin)的結合、螺旋-轉角-螺旋基序(helix-turn-helix motif)之導入等。

【0217】

5-7.基因重組

本發明之抗體係可藉由下列方法調製：將編碼其重鏈胺基酸序列的核苷酸序列所含的核苷酸(重鏈核苷酸)及編碼其輕鏈胺基酸序列的核苷酸序列所含的核苷酸(輕鏈核苷酸)、或有此種重鏈核苷酸插入的載體及輕鏈核苷酸插入的載體導入宿主細胞，培養該細胞後，藉由自其培養物回收該抗體而調製。於一個載體可插入重鏈核苷酸及輕鏈核苷酸。

【0218】就宿主細胞而言，可使用原核細胞或真核細胞。使用真核細胞作爲宿主的情形，可使用動物細胞、植物細胞、真核微生物。

【0219】就動物細胞而言，可列舉例如，源自哺乳類的細胞，即，源自人類胎兒的腎臟細胞 HEK293F 細胞(Subedi GP et al.、J Vis Exp.(2015)106)源自猴腎的 COS 細胞 (Gluzman, Y. Cell(1981)23, 175-182、ATCC CRL-1650)、小鼠纖維母細胞 NIH3T3(ATCC No.CRL-1658)、中國倉鼠卵巢細胞(CHO 細胞、ATCC CCL-61)、其二氫葉酸還原酵素缺損株(CHOdhfr-：Urlaub, G.and Chasin, L.A. PNAS(1980)77, 4126-4220)、源自雞等鳥類的細胞、源自昆蟲的細胞等。

【0220】又，藉由糖鏈結構的改變，可使用改變以提高抗體之生物活性的細胞作爲宿主。例如，與抗體之 Fc 區域結合的 N-醣苷結合複合型糖鏈之中，藉由使用於糖鏈還原末端之 N-乙醯基葡萄糖胺未結合岩藻醣的糖鏈的比率改變成爲 20%以上的 CHO 細胞，可調製 ADCC 活

性、CDC 活性提高的抗體(國際專利公開 WO02/31140 號)。

【0221】就真核微生物而言，可列舉例如酵母等。就原核細胞而言，可列舉例如大腸桿菌、枯草桿菌等。

【0222】就用以使本發明之抗體(源自各種動物的單株抗體、大鼠抗體、小鼠抗體、嵌合化抗體、人源化抗體、人抗體等)分泌的訊息肽而言，未限定於與該抗體同種、同型及同亞型的抗體之分泌訊息、以及該抗體自體的分泌訊息，若爲其他型或亞型的抗體之分泌訊息、或源自其他真核生物種或原核生物的蛋白質之分泌訊息，可選擇任意者而利用。訊息肽雖通常未各自含於大部分之成熟輕鏈或成熟重鏈之核苷酸序列及胺基酸序列，但包含訊息肽而被分泌的抗體等亦包含於本發明之抗體等或本發明之分子。

【0223】獲得的抗體、抗體之抗原結合性片段、分子係可不含有其他蛋白質的方式而均一地純化。抗體、抗體之抗原結合性片段、分子之分離、純化係使用通常之蛋白質所使用的分離、純化方法即可。

【0224】例如，若適當選擇、組合層析管柱、過濾、超過濾、鹽析、透析、調製用聚丙烯醯胺膠體電泳、等電點電泳等，即可將抗體分離、純化，但並未限定於此等。

【0225】就適合的分離・純化法而言，例如，藉由將編碼 His 標籤或 FLAG 標籤的 DNA 序列附加於抗體可變區的羧基末端而製作表現載體，藉由此載體使細胞轉形，

進一步培養細胞而使該抗體及抗體之抗原結合性片段表現，培養結束後，提取培養上清液，以 Ni、Co 等的金屬親和力層析、抗 FLAG 標籤抗體管柱、膠體過濾、離子交換層析等，可加以純化。

【0226】含有 His 標籤、FLAG 標籤等之標籤的胺基酸序列而使表現的抗體及抗體之抗原結合性片段亦包含於本發明之抗體、該抗體之抗原結合性片段、或本發明之分子。

【0227】

5-8.多株抗體之製造

本發明之抗體可爲多株抗體。多株抗體係可將不同的抗體之產生細胞混合培養，自該培養物而回收(WO2004/061104 號)。又，亦可混合個別調製的抗體。再者，多株抗體之一個態樣的抗血清係可以所冀望的抗原將動物進行免疫，按照通常方法，可自該動物回收血清而調製。

【0228】

5-9.賦予對腫瘤細胞的結合特異性的人工免疫細胞之製造

賦予對腫瘤細胞的結合特異性的人工免疫細胞係可藉由對免疫細胞導入本發明之抗 GPRC5D 抗體之基因等而賦予抗原特異性，而加以製造。就免疫細胞而言，可例示 T 細胞、NK 細胞、單核球等。

【0229】例示使用 T 細胞作爲免疫細胞的情形。T 細胞係可利用比重離心法等之方法自人類之末梢血液回收

的單核球，於抗 CD3 抗體、IL-2、IL-12、或進一步於抗 IL-4 抗體、IFN-γ之存在下，以培養基培養而誘導。

【0230】接著，對此 T 細胞導入將本發明之抗 GPRC5D 抗體之基因作爲構成要素的嵌合抗原受體(CAR)基因。代表的 CAR 基因係由辨識腫瘤細胞之表面抗原的抗體(於本發明爲抗 GPRC5D 抗體)之基因、及編碼 T 細胞活性化上必要的輔助刺激分子(例如，T 細胞受體 ζ 鏈與 CD28 等之共刺激分子)的基因所構成。包含抗 GPRC5D 抗體之基因的 CAR 基因係可使用各種病毒載體而導入至 T 細胞。就此種載體而言，可列舉慢病毒(lentivirus)載體、反轉錄病毒載體、腺病毒載體、腺相關病毒載體、仙台病毒(Sendai virus)載體、脂質體等。自併入抗 GPRC5D 抗體之基因的病毒載體調製重組病毒，可導入至上述之抗原非特異性活性化的 T 細胞。培養基因導入後之 T 細胞，可獲得賦予對腫瘤細胞的特異性的 T 細胞。

【0231】利用本發明之方法所獲得的藉由重新定向可誘導細胞毒性的本發明之 T 細胞被賦予抗原特異性係可藉由將 T 細胞，與已知表現 GPRC5D 的抗原陽性腫瘤細胞以絲裂黴素 C(mitomycin C)處理而不活性化者共培養後，藉由測定培養上清液中之 IFN-γ或 IL-2 之量，可加以判定。

【0232】

5-10.多重特異的分子、雙重特異的分子之製造

本發明之多重特異的分子、雙重特異的分子係可列舉於宿主細胞導入表現質體，使暫時性表現的方法；於

宿主細胞導入質體後，藉由藥劑選擇而選擇穩定表現細胞株，並使恆常性表現的方法；各自之抗體或抗原結合性片段以上述之方法製作後，使用合成肽連結子而化學性結合的方法。

【0233】於單股鏈抗體(scFv)，有將2個scFv以肽連結子而結合(串聯scFv)、於特異性的相異2個抗體中的彼此的域交換而非共價鍵結地形成二聚體(雙抗體)、特異性不同的2個抗體中的彼此的域交換而單鏈化(單鏈雙抗體)、將雙抗體單鏈化而使非共價鍵結地形成二聚體(TandAb、美國專利US7129330)等之方法。

【0234】本發明亦提供本發明之抗體或該抗體之抗原結合性片段、或編碼抗原等之修飾物的基因、插入有該基因的重組載體、導入有該基因或載體的細胞、其他產生本發明之抗體的細胞。

【0235】

6.醫藥組成物

本發明提供抗GPRC5D抗體、其抗原結合性片段、本發明之多核苷酸、載體、細胞、人工免疫細胞、及/或含有此等之至少1者的分子作爲有效成分的醫藥組成物(以下，亦記載爲本發明之醫藥組成物)。

【0236】本發明之醫藥組成物係有用於GPRC5D或其配位體之過度表現、或GPRC5D之變異或基因增幅所致的與GPRC5D訊息異常或亢進有關的各種疾病(以下，稱爲「與GPRC5D有關的疾病」)，特別是各種癌症之治療或預防。

【0237】就成爲此種治療或預防之對象的癌症之惹起或增惡化之原因而言，可例示 GPRC5D 之高表現、GPRC5D 基因之內含子(intron)內之一鹼基取代(SNP)、將 GPRC5D 恆常性地活性化的錯義突變(missense mutation)、GPRC5D 基因之增幅或過度表現等。

【0238】又，本發明之分子、或本發明之醫藥組成物係藉由 T 細胞等之免疫細胞對表現 GPRC5D 的細胞的重新定向，可誘導對該細胞的細胞毒性，因此，本發明提供一種含有投予本發明之分子、或本發明之醫藥組成物的步驟之藉由 T 細胞等對表現 GPRC5D 的細胞之免疫細胞重新定向而誘導對該細胞之細胞毒性的方法。

【0239】就成爲本發明之醫藥組成物之治療或預防對象的癌症種類而言，可列舉表現 GPRC5D 蛋白質的癌，例如，乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、非小細胞肺癌等之肺癌、胃癌、前列腺癌、腎癌、肝臟癌、胰臟癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、血癌、淋巴瘤、惡性黑色素瘤等，適合地，可列舉表現 GPRC5D 蛋白質的多發性骨髓瘤。

【0240】於與 GPRC5D 有關的疾病之治療或預防，包含表現 GPRC5D 蛋白質的個體中的此種疾病的發病的預防、惡化或進展的抑制、或阻礙；罹患此種疾病的個體所呈現的 1 個或 2 個以上之症狀之減輕、惡化或進展之抑制、或緩解；罹患此種疾病的個體中的二次性疾病的治療或預防等，但未限定於彼等。

【0241】於本發明之醫藥組成物，可含有治療或預防上有效量之抗 GPRC5D 抗體、其抗原結合性片段、及/或含有此等之至少 1 者的分子作爲有效成分，再者，可含有藥學上可容許的稀釋劑、載劑、助溶劑、乳化劑、保存劑及/或輔助劑。

【0242】「治療或預防上有效量」係意指對特定疾病、投予形態及投予路徑發揮治療或預防效果的量，與「藥理學上有效量」同意義。

【0243】於本發明之醫藥組成物，可含有用以使 pH、滲透壓、黏度、透明度、顏色、等張性、無菌性、該組成物或其所包含的抗體之穩定性、溶解性、徐放性、吸收性、浸透性、劑型、強度、性狀、形狀等變化、維持、保持的物質(以下，稱爲「製劑用之物質」)。就製劑用之物質而言，只要爲藥理學上可容許的物質即可，並未特別限定。例如，非毒性或低毒性係製劑用之物質適合具備的性質。

【0244】就製劑用之物質而言，例如，可列舉以下者，但未限定於此等：甘胺酸、丙胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸等之胺基酸類；抗菌劑；抗壞血酸、硫酸鈉或亞硫酸氫鈉等之抗氧化劑；磷酸、檸檬酸、硼酸緩衝劑、碳酸氫鈉、Tris-鹽酸(Tris-Hcl)溶液等之緩衝劑；甘露醇或甘胺酸等之填充劑；乙二胺四乙酸(EDTA)等之螯合劑；咖啡因、聚乙烯吡咯啶、β-環糊精或羥基丙基-β-環糊精等之錯化劑；葡萄糖、甘露糖或糊精等之增量劑；單糖類、二糖類或葡萄糖、甘露糖

或糊精等之其他碳水化合物；著色劑；香味劑；稀釋劑；乳化劑；或聚乙烯吡咯啶等之親水聚合物；低分子量多肽；鹽形成對離子；氯化苄烷銨、苯甲酸、水楊酸、硫柳汞、苯乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、洛赫西定(chlorhexidine)、山梨酸或過氧化氫等之防腐劑；甘油、丙二醇或聚乙二醇等之溶媒；甘露醇或山梨糖醇等之糖醇；懸浮劑；PEG、山梨糖醇酐酯、聚山梨醇酯 20 或聚山梨醇酯 80 等聚山梨醇酯、曲拉通(triton)、三羥基氨基甲烷(tromethamine)、卵磷脂或膽固醇等之界面活性劑；蔗糖或山梨糖醇等之穩定化增強劑、氯化鈉、氯化鉀、甘露醇或山梨糖醇等之彈性增強劑；輸送劑；稀釋劑；賦形劑；及/或藥學上的輔助劑。

【0245】此等之製劑用物質的添加量，相對於抗 GPRC5D 抗體、其抗原結合性片段、及/或含有此等之至少 1 者的分子之重量，爲 0.001 至 1000 倍，適合地爲 0.01 至 100 倍，更適合地爲 0.1 至 10 倍。

【0246】含有使抗 GPRC5D 抗體、其抗原結合性片段、及/或含有此等之至少 1 者的分子含於脂質體中的免疫脂質體、抗體與脂質體結合而成的抗體修飾體(美國專利第 6214388 號等)的醫藥組成物亦包含於本發明之醫藥組成物。

【0247】賦形劑或載劑通常爲液體或固體，只要注射用的水、生理食鹽水、人工腦脊髓液、其他之經口投予或非經口投予用之製劑使用的物質即可，並未特別限定。就生理食鹽水而言，可列舉中性者、包含血清白蛋白者等。

【0248】就緩衝劑而言，可例示調製醫藥組成物之最終 pH 成爲 7.0 至 8.5 的 Tris 緩衝液、調製 pH 成爲 4.0 至 5.5 的乙酸緩衝液、調製 pH 成爲 5.0 至 8.0 的檸檬酸緩衝液、調製 pH 成爲 5.0 至 8.0 的組胺酸緩衝液等。

【0249】本發明之醫藥組成物爲固體、液體、懸浮液等。可列舉冷凍乾燥製劑。可使用蔗糖等之賦形劑來將冷凍乾燥製劑加以成型。

【0250】就本發明之醫藥組成物之投予路徑而言，可爲經腸投予、局部投予及非經口投予之任一者，可列舉例如，靜脈內投予、動脈內投予、肌肉內投予、皮內投予、皮下投予、腹腔內投予、經皮投予、骨內投予、關節內投予等。

【0251】此種醫藥組成物之組成可因應投予方法、抗體之 GPRC5D 蛋白質結合親和性等來決定。

【0252】本發明之醫藥組成物之投予量只要爲藥理學上有效量即可，並未限定，可因應個體物種、疾病的種類、症狀、性別、年齡、慢性病、該抗體之 GPRC5D 蛋白質結合親和性或其生物活性、其他要素而適當決定，但通常爲 0.01 至 1000mg/kg，適合地爲 0.1 至 100mg/kg，於 1 至 180 日 1 次、或 1 日 2 次或 3 次以上投予。

【0253】就醫藥組成物之形態而言，可例示注射劑(包含冷凍乾燥製劑、點滴劑)、栓劑、經鼻型吸收製劑、經皮型吸收製劑、舌下劑、膠囊、錠劑、軟膏劑、顆粒劑、氣溶膠劑、丸劑、散劑、懸浮劑、乳劑、點眼劑、活體埋入型製劑等。

【0254】本發明之醫藥組成物可與其他醫藥同時或各別投予。例如，可於投予其他醫藥後，投予本發明之醫藥組成物；或投予此種醫藥組成物後，投予其他醫藥；或將該醫藥組成物與其他醫藥同時投予。就其他醫藥而言，可列舉化學療法劑、放射線療法劑等各種抗癌劑等。將彼等統稱爲本發明之抗體與「其他藥劑之併用」，除了本發明之醫藥組成物之有效成分外又含有其他藥劑的醫藥組成物亦包含於本發明。

【0255】本發明亦提供癌症等與 GPRC5D 有關的疾病之治療方法或預防方法、用以調製該疾病之治療用或預防用醫藥組成物之本發明之抗體之用途、用以治療或預防該疾病之本發明之抗體之用途。包含本發明之抗體的治療用或預防用套組亦包含於本發明。

[實施例]

【0256】以下，於實施例更詳細地說明本發明，但本發明並未限定於此等例。

【0257】又，於下述實施例，關於基因操作的各操作只要未特別明示，藉由「分子選殖(Molecular Cloning)」(Sambrook, J., Fritsch, E.F.及 Maniatis, T.著，Cold Spring Harbor Laboratory Press 於 1989 年發刊)記載之方法及其他本項技術領域中具通常知識者使用的實驗書所記載之方法進行，或於使用市售的試藥或套組的情形，按照市售品之說明書進行。

【0258】

(實施例 1)大鼠抗人 GPRC5D 抗體之製作

1)-1 使用人 GPRC5D 表現載體的免疫

1)-1-1 人 GPRC5D 表現載體(pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D)之構築

利用 Gateway Vector Conversion System(Thermo Fisher Scientific 公司)，將 pcDNA3.1(＋)修飾爲目的載體(Destination Vector)而製作 pcDNA3.1-DEST。使用 Gataway LR Clonase Enzyme mix(Life Technologies 公司)，將編碼人 GPRC5D 蛋白質(NP__061124.1)的 cDNA 選殖於 pcDNA3.1-DEST 載體，構築人 GPRC5D 表現載體 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D。於人 GPRC5D 表現載體之大量調製，使用 Endofree Plasmid Giga Kit(QIAGEN 公司)。

【0259】

1)-1-2 大鼠免疫

於免疫使用 WKY/Izm 雌性大鼠(日本 SLC 公司)。首先將大鼠兩腳小腿部以玻尿酸酶(Hyaluronidase)(SIGMA-ALDRICH 公司)進行前處理後，於相同部位肌肉注射 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D。接著，使用 ECM830(BTX 公司)，使用針電極，於相同部位實施活體內電穿孔。約每兩週一次重複相同活體內電穿孔後，採取大鼠之淋巴結或脾臟並使用於融合瘤製作。

【0260】

1)-2 融合瘤製作

將淋巴結細胞或脾臟細胞與小鼠骨髓瘤 SP2/0-ag14 細胞(ATCC, No.CRL-1 581)，使用 LF301 細胞融合單元

(LF301 Cell Fusion Unit)(BEX 公司)進行電細胞融合，以 ClonaCell-HY 選擇性培養基 D(StemCell Technologies 公司)稀釋並培養。藉由回收出現的融合瘤株，製作單株融合瘤。將經回收的各融合瘤株，使用 ClonaCell-HY 選擇性培養基 E(StemCell Technologies 公司)來培養，使用獲得的融合瘤培養上清液，進行抗人 GPRC5D 抗體產生融合瘤之篩選。

【0261】

1)-3 利用細胞-ELISA 法的抗體篩選

1)-3-1 利用細胞-ELISA 法的一次篩選

將整合素(integrin)αv 及整合素 β3 表現載體穩定轉染至 HEK293 細胞內的細胞株 HEK293α 細胞，於含有 10%FBS 的 DMEM 培養基中調整成 5×10^5 個細胞/mL。對此，按照使用 Lipofectamine 2000(Thermo Fisher Scientific 公司)的轉染步驟，將 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 或作爲對照之 pcDNA3.1-DEST 導入，各分注 100μL 於 96 孔盤(Corning 公司)，於含有 10%FBS 之 DMEM 培養基中，於 37℃、5%CO_2 的條件下培養一晚。將獲得的導入細胞直接以接著狀態，使用於細胞-ELISA 中。

【0262】

1)-3-2 細胞-ELISA

將於實施例 1)-1-1 調製的表現載體導入 HEK293α 細胞之培養上清液去除後，各自對 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 或 pcDNA3.1-DEST 導入

HEK293α 細胞，添加融合瘤培養上清液，於 4℃靜置 1 小時。將孔中之細胞以含有 5% FBS 的 PBS 洗淨 1 次後，添加以含有 5% FBS 的 PBS 稀釋 500 倍的抗大鼠 IgG、HRP-連結的全 Ab 山羊(HRP-Linked Whole Ab Goat)(GE Healthcare Bioscience 公司)，於 4℃靜置 1 小時。將孔中之細胞以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以 100μL/孔添加 OPD 顯色液(於 OPD 溶解液(0.05M 檸檬酸 3 鈉、0.1M 磷酸氫 2 鈉・12 水 pH4.5)各自溶解鄰苯二胺二鹽酸鹽(和光純藥公司)、H_2O_2 成爲 0.4mg/mL、0.6%(v/v))。一邊偶爾攪拌一邊進行顯色反應，以 100μL/孔添加 1M HCl 而使顯色反應停止後，以平盤讀數機(ENVISION：PerkinElmer 公司)測定 490nm 之吸光度。爲了選擇產生與於細胞膜表面上表現的人 GPRC5D 特異性結合的抗體的融合瘤，與對照之 pcDNA3.1-DEST 導入 HEK293α 細胞進行比較，選擇於 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 表現載體導入 HEK293α 細胞產生顯示更高吸光度的培養上清液的融合瘤，作爲抗人 GPRC5D 抗體產生陽性。

【0263】

1)-4 利用流動式細胞測量術的抗體篩選

1)-4-1 流動式細胞測量術解析用抗原基因表現細胞之調製

將 HEK293T 細胞(Thermo Fisher Scienftific 公司)以 4×10^5 個細胞/mL 的濃度接種於 225cm^2 燒瓶，於含有 10%FBC 的 DMEM 培養基中，於 37℃、5%CO_2 的條件下培養一晚。次日，將 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 及作爲

對照之 pcDNA3.1-DEST 各自使用 Lipofectamine LTX(Thermo Fisher Scienftific 公司)導入 HEK293T 細胞，於 37℃、5%CO_2之條件下又培養一晚。次日，表現載體導入 HEK293T 細胞以 TrypLE Express(Thermo Fisher Scienftific 公司)處理，以含有 10%FBC 的 DMEM 將細胞洗淨後，以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲 5×10^6個細胞/mL 之濃度。將獲得的細胞懸浮液使用於流動式細胞測量術解析。

【0264】

1)-4-2 流動式細胞測量術解析

利用流動式細胞測量術法進一步確認以實施例 1)-3 之細胞-ELISA 判定爲陽性的融合瘤所產生的抗體之對人 GPRC5D 的結合特異性。將於實施例 1)-4-1 調製的 HEK293T 細胞懸浮液，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微量盤，離心後去除上清液。各自對 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 導入 HEK293T 細胞及 pcDNA3.1-DEST 導入 HEK293T 細胞添加融合瘤培養上清液而懸浮，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 1 次後，添加以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 PE 山羊抗大鼠 Ab(BD 公司)而懸浮，於 4℃靜置 30 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，再懸浮於含有 5%FBS 的 PBS，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。資料解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作成細胞級份之 PE 螢光強度的直方圖。取得產生相對於爲對照組的 pcDNA3.1-DEST 導入 HEK293T 細胞之螢光強

度直方圖，pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 導入 HEK293T 細胞之直方圖位移至強螢光強度側的樣品的融合瘤，作爲抗人 GPRC5D 抗體產生融合瘤。

【0265】

1)-5 利用 ADCC 分析的抗體篩選

1)-5-1 β-半乳糖苷酶穩定表現細胞之製作

按照說明書，藉由將 pLenti6/V5-GW/LacZ、及 ViraPower(商標)Packaging Mix(Thermo Fisher Scienftific 公司)轉染於 HEK293FT 細胞(Thermo Fisher Scienftific 公司)，製作表現 β-半乳糖苷酶基因的重組慢病毒。將獲得的重組慢病毒，按照 ViraPower Lentiviral Expression Systems(Thermo Fisher Scienftific 公司)之議定書，使感染 HEK293T 細胞，藉由以 10μg/mL 之殺稻瘟菌素(blasticidin)(Thermo Fisher Scienftific 公司)選擇病毒感染細胞，取得 β-半乳糖苷酶之穩定表現株。將此穩定表現 β-半乳糖苷酶的 HEK293T 細胞(以下標記爲「293T-lacZ 細胞」)作爲標的細胞而測定 ADCC 活性。

【0266】

1)-5-2 標的細胞之調製

將於實施例 1)-5-1 取得的 293T-lacZ 細胞以 5×10^5 個細胞/mL 之濃度接種於 $75cm^2$ 燒瓶，於含有 10%FBC 的 DMEM 培養基中於 37℃、5%CO_2 之條件下培養一晚。次日，使用 Lipofectamine LTX(Thermo Fisher Scienftific 公司)將 pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D 及作爲對照之 pcDNA3.1-DEST 各自導入 293T-lacZ 細胞，於 37℃、

5%CO_2之條件下又培養一晚。次日，將表現載體導入293T-lacZ細胞以TrypLE Express(Thermo Fisher Scienftific公司)處理，以含有5%FBS的不含酚紅的RPMI1640培養基(Thermo Fisher Scienftific公司)(以下略稱爲「ADCC用培養基」)，將細胞洗淨2次，活細胞數以台酚藍(trypan blue)色素排除試驗計測，將以ADCC用培養基再懸浮成1×10^5個細胞/mL者使用作爲標的細胞。

【0267】

1)-5-3 效應細胞之調製

從自願者的血液，使用Ficoll-Paque PLUS(GE Healthcare Bioscience公司)，將按照通常方法採取的人類末梢血液單核細胞(PBMC)懸浮於含有10%FBS而不含酚紅的RPMI1640培養基(Thermo Fisher Scienftific公司)，離心後再懸浮，將活細胞數以台酚藍色素排除試驗計測。離心後去除培養基，懸浮於ADCC用培養基，調製成2×10^6個細胞/mL，作爲效應細胞。

【0268】

1)-5-4 融合瘤培養上清液之調製

將實施例1)-4取得的大鼠抗GPRC5D抗體產生融合瘤培養上清液的濃度，使用FastELISA IgG ELISA Quantification Kit(RD-Biotech公司)而測定，以ClonaCell-HY選擇性培養基E(StemCell Technologies公司)調製終濃度成爲10μg/mL。

【0269】

1)-5-5 ADCC 分析

將實施例 1)-5-2 取得的 293T-lacZ 細胞，以 50μL/孔添加於 96 孔 U 底微孔盤。於其中以 50μL/孔添加實施例 1)-5-4 所調製的融合瘤培養上清液、或終濃度調製爲 10μg/mL 的陽性對照用之小鼠抗 GPRC5D IgG2b 抗體(R & D Systems 公司)或陰性對照用小鼠對照抗體(mIgG2b)(R&D Systems 公司)，於 4℃靜置 1 小時。再者，以 50μL/孔添加實施例 1)-5-3 所調製的效應細胞，於室溫離心 1200rpm×5 分鐘後，於 37℃、5%CO_2之條件下培養 18 小時。將上清液 50μL 回收於白色盤(Corning 公司)，添加 Beta-Glo® Assay System(Promega 公司)溶液 50μL，發光量以平盤讀數機(TopCount：PerkinElmer 公司)測定。ADCC 活性所致的細胞溶解率係以下式算出。

細胞溶解率(%)=(A-B)/(C-B)×100

A：樣品孔的計數。

B：自然放出(未添加抗體・效應細胞的孔)計數之平均值(n=3)。於融合瘤培養上清液添加時與效應細胞添加時添加 50μL 之 ADCC 用培養基。除此以外，與樣品孔進行相同的操作。

C：最大放出(以界面活性劑使標的細胞溶解的孔)計數的平均值(n=3)。於融合瘤培養上清液添加時與效應細胞添加時添加 50μLADCC 用培養基。於測定時，於含細胞的孔中添加 150μL 之 Beta-Glo® Assay System 溶液而混和，將其中 100μL 分添加於白色盤而實施測定。

【0270】按照上述之方法，各自算出對於pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D導入293T-lacZ細胞及pcDNA3.1-DEST導入293T-lacZ細胞的ADCC活性，選擇產生對pcDNA3.1-DEST-hGPRC5D導入293T-lacZ細胞顯示特異性的ADCC活性，且顯示陽性對照抗體以上之ADCC活性的抗體的融合瘤株。

【0271】

1)-6抗體之同型決定

自實施例1)-4所取得的大鼠抗GPRC5D抗體產生融合瘤之中，挑選與人GPRC5D強力結合且暗示具有較實施例1)-5更高的ADCC活性的2A4、2B1及7B4，鑑定抗體同型。同型係利用Rat monoclonal Isotyping test kit(AbD Serotec公司)決定。其結果，大鼠抗GPRC5D單株抗體2A4、2B1及7B4之同型皆爲IgG2b、κ鏈。

【0272】

1)-7單株抗體之調製

大鼠抗GPRC5D單株抗體係自融合瘤培養上清液純化。首先，ClonaCell-HY選擇性培養基E(StemCell Technologies公司)使產生2A4、2B1及7B4的融合瘤增殖至充分量後，與添加20%之UltRa Low IgG FBS(Thermo Fisher Scienftific公司)之置入5μg/mL正大黴素(Thermo Fisher Scienftific公司)的Hybridoma SFM(Thermo Fisher Scienftific公司)交換培養基，培養5日。回收本培養上清液，通過0.45μm之過濾器進行滅菌。

【0273】抗體係自上述之融合瘤上清液以蛋白質 G 親和性層析(4~6℃下)1 階段步驟純化。蛋白質 G 親和性層析純化後之緩衝液取代步驟係於 4~6℃下實施。首先，於經 PBS 平衡化的蛋白質 G(GE Healthcare Bioscience 公司)所填充的管柱施加融合瘤之培養上清液。培養上清液全部置入管柱後，以管柱容量 2 倍以上之 PBS 將管柱洗淨。接著，以 0.1M 甘胺酸/鹽酸水溶液(pH2.7)溶出，收集含有抗體的級份。於收集的級份中添加 1M Tris-HCl(ph9.0)，調製成 pH7.0~7.5 後，以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級分子量 UF30K、Sartorius 公司，4~6℃下)進行對 HBSor(25mM 組胺酸/5%山梨糖醇、pH6.0)的緩衝液取代，同時進行濃縮，將抗體濃度調製爲 1mg/ml 以上。最後，以 Minisart-Plus Filter(Sartorius 公司)過濾，作爲純化樣品。

【0274】

(實施例 2)大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)之活體外評價

2)-1 取得大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)之利用流動式細胞測量術對人 GPRC5D 的結合性研討

將表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 細胞(JCRB 細胞庫)以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲 5×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。以 100μL/孔添加實施例 1)-7 所調製的大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)0.32ng/mL~10μg/mL，於 4℃靜置 1 小時。以含有

5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以 100μL/孔添加以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 PE 山羊抗大鼠 Ab(BD 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。數據解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作成細胞級份的 PE 螢光強度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)。如圖 1 所示，顯示 2A4、2B1 及 7B4 與人 GPRC5D 結合(2A4MFI(max)：1153、2A4Kd：0.5nM、2B1MFI(max)：2386、2B1Kd：14.8nM、7B4MFI(max)：2492、7B4Kd：1.3nM)。表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KMS-34 細胞(JCRB 細胞庫)亦實施流動式細胞測量術，獲得相同的結果(2A4MFI(max)：2064、2A4Kd：1.4nM、2B1MFI(max)：3157、2B1Kd：12.7nM、7B4MFI(max)：4471、7B4Kd：2.1nM)。

【0275】

2)-2 取得大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)之抗原決定位之鑑定

2)-2-1 利用 ELISA 的抗原決定位之鑑定

使用將羧基末端側之肽進行生物素化，未形成分子內雙硫鍵的人 GPRC5D 胺基末端肽 MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILE(生物素(Biotin))-NH_2(SIGMA-ALDRICH 公司)(序列表之序列識別號 1：圖 2)、及於羧基末端置入離胺酸而生物素化，並使於分子內形成雙硫鍵的人 GPRC5D 胺基末端肽

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILE-K(生物素)-NH_2(肽研究所)(序列表之序列識別號 2：圖 3)，將取得大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)結合的抗原決定位進行鑑定。將以 PBS 稀釋的肽添加於 Nunc Immobilizer(Thermo Fisher Scienftific 公司)，於室溫靜置 1 小時。以 PBST 洗淨 3 次後，添加含有 1%BSA 的 FBS，於室溫靜置 1 小時。以 PBST 洗淨 3 次後，添加以 PBS 稀釋爲 0.1ng/mL-1μg/mL 的實施例 1)-7 所調製的大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)，於室溫靜置 1 小時。以 PBST 洗淨 3 次後，添加以 PBS 稀釋 500 倍的 Anti-Rat IgG，HRP-連結的全 Ab 山羊 (GE Healthcare Bioscience 公司)，於室溫靜置 1 小時。以 PBST 洗淨 3 次後，添加 SuperSignal(商標)ELISA Pico 化學發光受質(Chemiluminescent Substrate)(Thermo Fisher Scienftific 公司)，以平盤讀數機(ENVISION：PerkinElmer 公司)測定發光。其結果，無論有無雙硫鍵，2B1 抗體係與人 GPRC5D 之胺基末端肽序列結合，但 2A4 及 7B4 抗體則未結合。因此，暗示 2B1 抗體之抗原決定位係存在於人 GPRC5D 之胺基末端區域，另一方面，2A4 及 7B4 抗體之抗原決定位存在於胺基末端以外的區域。

【0276】

2)-2-2 利用流動式細胞測量術的抗原決定位之鑑定

將表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KMS-34 細胞以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲 2×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離

心後去除上清液。以 100μL/孔添加實施例 1)-7 所調製的大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)或大鼠 IgG2b 同型對照抗體(MBL 公司)爲 7.5μg/mL，將實施例 2)-2-1 所使用的 2 種類之肽以 PBS 調製爲 17ng/mL~34μg/mL，於置入抗體稀釋液的孔中添加 100μL/孔，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，100μL/孔添加以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 PE 山羊抗大鼠 Ab(BD 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。數據解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作成細胞級份的 PE 螢光強度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)，自 GPRC5D 抗體之 MFI 值減去對照抗體之 MFI 值，算出 MFI 之相對值(RMFI)。如圖 4(有分子內雙硫鍵(A)、無分子內雙硫鍵(B))所示，無論有無雙硫鍵，顯示 2B1 與添加人 GPRC5D 胺基末端肽的結合被抑制。另一方面，2A4 及 7B4 抗體於人 GPRC5D 之胺基末端肽的添加，結合未被抑制。由以上之結果，暗示 2B1 抗體之抗原決定位存在於人 GPRC5D 之胺基末端區域，2A4 及 7B4 抗體之抗原決定位存在於胺基末端以外之區域。

【0277】

2)-3 取得大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)之 ADCC 活性評價

2)-3-1 標的細胞之調製

將人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 細胞以含有 10%FBS 的 RPMI1640 培養基(Thermo Fisher Scienftific 公司)調製爲 2×10^6 個細胞/mL 之濃度，每 1mL 細胞懸浮液添加 100μL 之鉻-51 放射性核素(PerkinElmer 公司)，於 37℃、5%CO_2 之條件下培養 2 小時。以含有 10%FBS 的 RPMI1640 培養基洗淨 3 次後，使用以含有 10%FBS 的 RPMI1640 培養基再懸浮成爲 2×10^5 個細胞/mL 者作爲標的細胞。

【0278】

2)-3-2 效應細胞之調製

將實施例 1)-5-3 調製的 PBMC，使用 BINKIT(Biotherapy Institute of Japan)分化爲 NK 細胞。以含有 10%FBS 的 RPMI1640 培養基調製成 1×10^6 個細胞/mL，作爲效應細胞。

【0279】

2)-3-3 ADCC 分析

將實施例 2)-3-1 調製的 KHM-1B 細胞以 50μL/孔添加於 96 孔 U 底微孔盤。於其中以 50μL/孔添加終濃度調製成 0.5081ng/mL-10μg/mL 的取得大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)及大鼠對照抗體(rIgG2b)，於 4℃靜置 30 分鐘。再者，以 100μL/孔添加實施例 2)-3-2 所調製的效應細胞，於室溫離心 1200rpm×3 分鐘後，於 37℃、5%CO_2 之條件下培養 4 小時。將上清液 50μL 回收於 LumaPlate(PerkinElmer 公司)，於 50℃使乾燥一晚，以平盤讀數機(TopCount：PerkinElmer 公司)測定。利用

ADCC 活性的細胞溶解率係仿照實施例 1)-5-5 而算出。如圖 5 所示，顯示 2A4、2B1 及 7B4 具有 ADCC 活性。

【0280】

(實施例 3)編碼大鼠抗 GPRC5D 抗體(2A4、2B1、7B4)之可變區的 cDNA 之核苷酸序列之決定

3)-1 編碼 2A4 之可變區的 cDNA 之核苷酸序列之決定

3)-1-1 自 2A4 產生融合瘤的總 RNA 之調製

爲了增幅含有 2A4 之可變區的 cDNA，使用 TRIzol Reagent(Ambion 公司)自 2A4 產生融合瘤調製總 RNA。

【0281】

3)-1-2 cDNA(5'-RACE-Ready cDNA)之合成

cDNA(5'-RACE-Ready cDNA)之合成係使用於實施例 3)-1-1 所調製的總 RNA 之約 1μg，使用 SMARTer RACE cDNA 放大套組(Clontech 公司)來實施。

【0282】

3)-1-3 利用 5'-RACE PCR 的含有 2A4 之重鏈可變區的 cDNA 之增幅及序列之決定

使用 UPM (通用引子(Universal Primer) A Mix：附屬於 SMARTer RACE cDNA 放大套組)、及具有 5'-CTCCAGAGTTCCAGGTCACGGTGACTGGC-3'(RG2AR3；序列識別號 3(圖 6))之序列的寡核苷酸作爲將 2A4 之重鏈基因之可變區的 cDNA 以 PCR 增幅用的引子。UPM 係使用附屬於 SMARTer RACE cDNA 放大套組(Clontech 公司)者，RG2AR3 係由資料庫之大鼠重鏈的恆定區的序列而設計。

【0283】將此引子之組合，及實施例 3)-1-2 所合成的 cDNA(5'-RACE-Ready cDNA)作爲模板，利用 5'-RACE PCR，將含有 2A4 之重鏈可變區的 cDNA 增幅。PCR 係按照 SMARTer RACE cDNA 放大套組(Clontech 公司)之手冊，以遞減式 PCR 程式(touchdown PCR program)實施。

【0284】將以 5'-RACE PCR 增幅的含有重鏈可變區的 cDNA 使用 MinElute PCR 純化套組 (QIAGEN 公司)進行純化後，使用 Zero Blunt TOPO PCR Cloning Kit(Invitrogen 公司)，進行選殖，實施經選殖的含有重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列之定序解析。

【0285】將編碼經決定的 2A4 之重鏈可變區的 cDNA 的核苷酸序列示於序列識別號 4(圖 8)，將胺基酸序列示於序列識別號 5(圖 9)。

【0286】

3)-1-4 利用 5'-RACE PCR 的含有 2A4 之輕鏈可變區的 cDNA 之增幅及序列之決定

使用 UPM(Universal Primer A Mix:附屬於 SMARTer RACE cDNA 放大套組)、及具有 5'-TCAGTAACACTGTCCAGGACACCATCTC-3'(RKR5；序列識別號 10(圖 7))之序列的寡核苷酸作爲將 2A4 之輕鏈基因之可變區之 cDNA 以 PCR 增幅用的引子。UPM 係使用附屬於 SMARTer RACE cDNA 放大套組(Clontech 公司)者，RKR5 係由資料庫之大鼠輕鏈之恆定區的序列而設計。

【0287】將此引子之組合、及實施例 3)-1-2 合成的 cDNA(5'-RACE-Ready cDNA)作爲模板，利用 5'-RACE PCR，將含有 2A4 之輕鏈可變區的 cDNA 增幅。PCR 係按照 SMARTer RACE cDNA 放大套組(Clontech 公司)之手冊，以遞減式 PCR 程式實施。

【0288】將以 5'-RACE PCR 增幅的含有輕鏈可變區的 cDNA 使用 MinElute PCR 純化套組(QIAGEN 公司)進行純化後，使用 ZeRo Blunt TOPO PCR Cloning Kit(Invitrogen 公司)進行選殖，實施經選殖的含有輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列之定序解析。

【0289】將經決定的編碼 2A4 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 11(圖 14)，將胺基酸序列示於序列識別號 12(圖 15)。

【0290】

3)-2 編碼 2B1 之可變區的 cDNA 之核苷酸序列之決定

以與實施例 3)-1 同樣之方法來決定序列。

【0291】將編碼經決定的 2B1 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 6(圖 10)，將胺基酸序列示於序列識別號 7(圖 11)。將編碼輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 13(圖 16)，將胺基酸序列示於序列識別號 14(圖 17)。

【0292】

3)-3 編碼 7B4 之可變區的 cDNA 的核苷酸序列之決定

以與實施例 3)-1 同樣之方法而決定序列。

【0293】將經決定的編碼 7B4 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 8(圖 12)，將胺基酸序列示於序列識別號 9(圖 13)。將編碼輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 15(圖 18)，將胺基酸序列示於序列識別號 16(圖 19)。

【0294】

(實施例 4)人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之製作

4)-1 嵌合化及人源化輕鏈表現載體 pCMA-LK 之構築

將質體 pcDNA3.3-TOPO/LacZ(Invitrogen 公司)以限制酶 XbaI 及 PmeI 消化而獲得的約 5.4kb 之片段、及包含編碼序列表之序列識別號 17(圖 20)所示的人輕鏈分泌訊息及人 κ 鏈恆定區的 DNA 序列的 DNA 片段，使用 In-Fusion Advantage PCR 選殖套組(CLONTECH 公司)而結合，製作 pcDNA3.3/LK。

【0295】將 pcDNA3.3/LK 作爲模板，以下述引子組進行 PCR，將獲得的約 3.8kb 之片段磷酸化後，藉由自我接合，構築於 CMV 啓動子之下游具有訊息序列、選殖位、及人 κ 鏈恆定區的嵌合化及人源化輕鏈表現載體 pCMA-LK。

引子組

5'-TATACCGTCGACCTCTAGCTAGAGCTTGGC-3'(3.3-F1：序列表之序列識別號 18：圖 21)

5'-GCTATGGCAGGGCCTGCCGCCCCGACGTTG-3'(3.3-R1：序列表之序列識別號 19：圖 22)

【0296】

4)-2 嵌合化及人源化 IgG1 型重鏈表現載體 pCMA-G1 之構築

將 pCMA-LK 以 XbaI 及 PmeI 消化而移除輕鏈分泌訊息及人 κ 鏈恆定區的 DNA 片段、及含有編碼序列表之序列識別號 20(圖 23)所表示的人重鏈訊息序列及人 IgG1 恆定區之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段，使用 In-Fusion Advantage PCR 選殖套組(CLONTECH 公司)而結合，構築於 CMV 啓動子之下游具有訊息序列、選殖位、人 IgG1 重鏈恆定區的嵌合化及人源化 IgG1 型重鏈表現載體 pCMA-G1。

【0297】

4)-3 c2A4 輕鏈表現載體之構築

將實施例 3)所獲得的編碼 2A4 輕鏈可變區的 cDNA 作爲模板，藉由以下述引子組進行 PCR，而將含有編碼輕鏈可變區的 cDNA 的 DNA 片段增幅，藉由使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)插入將嵌合化及人源化抗體輕鏈表現載體 pCMA-LK 以限制酶 BsiWI 切斷的處所，而構築 c2A4 輕鏈表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA-LK/c2A4」。將 c2A4 輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列表之序列識別號 21 及 22(圖 24 及 25)。

c2A4 輕鏈用引子組

5'-ATCTCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGACACAGTCTCCAGC-3'(c2A4-LF：序列表之序列識別號 23：圖 26)

5'-GGAGGGGGCGGCCACAGCCCGTTTCAATTCCAGCTTGGTGCCTC-3'(c2A4-LR：序列表之序列識別號24：圖 27)

【0298】

4)-4 c2A4 重鏈表現載體之構築

將編碼實施例 3)所獲得的 2A4 重鏈可變區的 cDNA 作爲模板，藉由以下述引子組進行 PCR 而將含有編碼重鏈可變區的 cDNA 的 DNA 片段增幅，藉由使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，插入將嵌合化及人源化抗體重鏈表現載體 pCMA-G1 以限制酶 BIpI 切斷的處所，而構築 c2A4 重鏈表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA-G1/c2A4」。將 c2A4 重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列表之序列識別號 25 及 26(圖 28 及 29)。

c2A4 重鏈用引子組

5'-CCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTCCAGTTGCAGCAATCTGGAGCTG-3'(c2A4-HF：序列表之序列識別號27：圖 30)

5'-CTTGGTGGAGGCTGAGCTGACTGTGACCATGACTCCTTGGCCCCAG-3'(c2A4-HR：序列表之序列識別號28：圖 31

【0299】

4)-5 c2B1 輕鏈表現載體之構築

將編碼實施例 3)所獲得的 2B1 輕鏈可變區的 cDNA 作爲模板，藉由以下述引子組進行 PCR 而增幅包含編碼

輕鏈可變區的 cDNA 的 DNA 片段。以與實施例 4)-3 同樣的方法構築 c2B1 輕鏈表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA-LK/c2B1」。將 c2B1 輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列表之序列識別號 29 及 30(圖 32 及 33)。

c2B1 輕鏈用引子組

5'-ATCTCCGGCGCGTACGGCGAAACTGTGATGACCCAGTCTCCCAC-3'(c2B1-LF：序列表之序列識別號 31：圖 34)

5'-GGAGGGGGCGGCCACAGCCCGTTTCAATTCCAGCTTGGTGCCTC-3'(c2B1-LR：序列表之序列識別號 32：圖 35)

【0300】

4)-6 c2B1 重鏈表現載體之構築

將實施例 3)所獲得的編碼 2B1 重鏈可變區的 cDNA 作爲模板，藉由以下述之引子組進行 PCR 而將包含編碼重鏈可變區的 cDNA 的 DNA 片段增幅。以與實施例 4)-4 同樣之方法構築 c2B1 重鏈表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA-G1/c2B1」。將編碼 c2B1 重鏈的核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列表之序列識別號 33 及 34(圖 36 及 37)。

c2B1 重鏈用引子組

5'-CCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTG-3'(c2B1-HF：序列表之序列識別號 35：圖 38)

5'-CTTGGTGGAGGCTGAGCTGACAGTGACCAGAG TGCCTTGGCCCCAG-3'(c2B1-HR：序列表之序列識別號 36：圖 39)

【0301】

4)-7 c7B4 輕鏈表現載體之構築

將實施例 3)獲得的編碼 7B4 輕鏈可變區的 cDNA 作爲模板，藉由下述引子組進行 PCR 而將包含編碼輕鏈可變區的 cDNA 的 DNA 片段增幅。以與實施例 4)-3 同樣的方法，構築 c7B4 輕鏈表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA-LK/c7B4」。將 c7B4 輕鏈之核苷酸序列及該輕鏈之胺基酸序列各自示於序列表之序列識別號 37 及 38(圖 40 及 41)。

c7B4 輕鏈用引子組

5'-ATCTCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCTTC-3'(c7B4-LF：序列表之序列識別號 39：圖 42)

5'-GGAGGGGGCGGCCACAGCCCGTTTCAGTTCCA GCTTGGTCCCAG-3'(c7B4-LR：序列表之序列識別號 40：圖 43)

【0302】

4)-8 c7B4 重鏈表現載體之構築

將實施例 3)獲得的編碼 7B4 重鏈可變區的 cDNA 作爲模板，藉由以下述引子組進行 PCR 而將包含編碼重鏈可變區的 cDNA 的 DNA 片段增幅。以與實施例 4)-4 同樣的方法構築 c7B4 重鏈表現載體。將獲得的表現載體命

名爲「pCMA-G1/c7B4」。將 c7B4 重鏈之核苷酸序列及該重鏈之胺基酸序列各自示於序列表之序列識別號 41 及 42(圖 44 及 45)。

c7B4 重鏈用引子組

5'-CCAGATGGGTGCTGAGCGAGATACACCTGCAGGAGTCAGGACCTG-3'(c7B4-HF：序列表之序列識別號 43：圖 46)

5'-CTTGGTGGAGGCTGAGCTGACAGTGACTGAAGCTCCTTGACCCCAG-3'(c7B4-HR：序列表之序列識別號 44：圖 47)

【0303】

4)-9 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體之調製

4)-9-1 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體之產生

FreeStyle 293F 細胞(Invitrogen 公司)係按照手冊，實行繼代、培養。將對數增殖期之 1.2×10^9 個 FreeStyle 293F 細胞(Invitrogen 公司)接種於 3L Fefnbach Erlenmeyer Flask(CORNING 公司)，以 FreeStyle293 表現培養基(Invitrogen 公司)稀釋而調製爲 2.0×10^6 細胞/ml 後，於 37℃、8%CO_2 培養箱內，以 90rpm 震盪 1 小時培養。將聚乙亞胺(polyethyleneimine)(Polyscience #24765)1.8mg 溶解於 Opti-Pro SFM 培養基(Invitrogen 公司)20ml，接著將使用 Nucleobond Xtra(TaKaRa 公司)而調製的重鏈表現載體(0.24mg)及輕鏈表現載體(0.36mg)添加於 20ml 之 Opti-Pro SFM 培養基(Invitrogen 公司)。於聚乙亞胺/Opti-Pro SFM 混合液 20ml 中，添加表現載

體/Opti-Pro SFM 混合液 20ml 並溫和地攪拌，再放置 5 分鐘後，添加於 FreeStyle 293F 細胞。於 37℃、8%CO_2 培育箱中於 90rpm 振盪培養 4 小時後，添加 600ml 之 EX-CELL VPRO 培養基(SAFC Biosciences 公司)、18ml 之 GlutaMAX I(GIBCO 公司)、及 30ml 之 Yeastolate Ultrafiltrate(GIBCO 公司)，於 37℃、8%CO_2 培養箱中於 90rpm 振盪培養 7 日而獲得的培養上清液，以拋棄式囊式過濾器 (Disposable Capsule Filter)(Advantec #CCS-045-E1H)過濾。

【0304】將藉由 pCMA-G1/c2A4 與 pCMA-LK/c2A4 之組合而取得的人嵌合化 2A4 命名爲「c2A4」，將藉由 pCMA-G1/c2B1 與 pCMA-LK/c2B1 之組合而取得的人嵌合化 2B1 命名爲「c2B1」，將藉由 pCMA-G1/c7B4 與 pCMA-LK/c7B4 之組合而取得的人嵌合化 7B4 命名爲「c7B4」。

【0305】

4)-9-2 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體之純化

自實施例 4)-9-1 所獲得的培養上清液將抗體以 rProtein A 親和性層析(4-6℃下)1 階段步驟純化。rProtein A 親和性層析純化後之緩衝液取代步驟係於 4-6℃下實施。將培養上清液施加於以 PBS 平衡化的有 MabSelectSuRe(GE Healthcare Bioscience 公司製)填充的管柱。培養液全部置入管柱後，以管柱容量 2 倍以上的 PBS 將管柱洗淨。接著以 2M 精胺酸鹽酸鹽溶液(pH4.0)溶出，收集含有抗體的級份。將該級份藉由透析(Thermo

Scientific 公司、Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette)進行對 HBSor(25mM 組胺酸/5%山梨糖醇、pH6.0)的緩衝液取代。以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級份子量 UF10K，Sartorius 公司，4℃下)濃縮，將 IgG 濃度調製爲 10mg/ml 以上作爲純化樣品。最後，以 Minisart-Plus Filter(Sartorius 公司)過濾，作爲純化樣品。

【0306】

(實施例 5)人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之活體外活性

5)-1 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之利用流動式細胞測量術對人 GPRC5D 的結合性研討

將表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 細胞以含有 5%FBS 的 PBS 調製成 5×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。以 100μL/孔添加調製爲 1.2ng/mL~40μg/mL 的人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)或人 IgG 同型對照抗體(CALBIOCHEM 公司)，並於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以 100μL/孔添加含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 R-Phycoerythrin AffiniPure F(ab')2 片段山羊抗人 IgG、Fcγ 片段特異性(Jackson Immunoresearch 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。數據解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作成細胞級份的 PE 螢光強

度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)，自 GPRC5D 抗體之 MFI 值減去對照抗體之 MFI 值，算出 MFI 值的相對值(rFMI)。如圖 48 所示，顯示 c2A4、c2B1 及 c7B4 與人 GPRC5D 結合。

【0307】

5)-2 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之對食蟹獼猴 GPRC5D 的交叉性研討

5)-2-1 食蟹獼猴 GPRC5D 表現載體(pcDNA3.1-DEST-cGPRC5D)之構築

於實施例 1)-1-1 所調製的 pcDNA3.1-DEST，使用 Gataway LR Clonase Enzyme mix(Life Technologies 公司)，將編碼食蟹獼猴 GPRC5D 蛋白質(XP__005570249.1)的 cDNA 選殖於 pcDNA3.1-DEST 載體，構築食蟹獼猴 GPRC5D 表現載體 pcDNA3.1-DEST-cGPRC5D。於食蟹獼猴 GPRC5D 表現載體之大量調製，使用 Endofree Plasmid Giga Kit(QIAGEN 公司)。

【0308】

5)-2-2 食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞株之製作

將未表現人 GPRC5D 的多發性骨髓瘤細胞株 KMS-11(JCRB 細胞庫)，使用含有 10%FBS 的 RPMI1640 培養基，以 3.7×10^5 個細胞/mL 之濃度接種於 $75cm^2$ 燒瓶，使用 Lipofectamine 2000(Thermo Fisher Scienftific 公司)將 pcDNA3.1-DEST-cGPRC5D 導入 KMS-11 細胞，於 37℃、5%CO_2 之條件下培養 2 日。將培養的表現載體導入 KMS-11 細胞，以置入 1mg/mL 之遺傳黴素

(Geneticin)(Thermo Fisher Scienftific 公司)的含有10%FBS的RPMI1640培養基，以1×10^6個細胞/mL之濃度培養，進行藥劑篩選。將大量細胞，使用置入1mg/mL之遺傳黴素(Thermo Fisher Scienftific 公司)的ClonaCell-HY 選擇性培養基 E 培養基(StemCell Technologies公司)，使用極限稀釋法，而單一選殖化，建立食蟹獼猴 GPRC5D 表現多發性骨髓瘤細胞株KMS-11__cGPRC5D。

【0309】

5)-2-3 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之利用流動式細胞測量術對食蟹獼猴 GPRC5D 的結合性研討

將實施例 5)-2-2 製作的 KMS-11__cGPRC5D 細胞，以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲5×10^6個細胞/mL之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。以 100μL/孔添加調製成 1.2ng/mL~40μg/mL 的人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)或人 IgG 同型對照抗體(CALBIOCHEM 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以 100μL/孔添加以含有 5%FBS 的 PBS 作 100 倍稀釋的 R-Phycoerythrin AffiniPure F(ab')2 片段山羊抗人 IgG，Fcγ 片段特異性(Jackson Immunoresearch 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。數據解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作

成細胞級份的 PE 螢光強度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)，自 GPRC5D 抗體之 MFI 值減去對照抗體之 MFI 值，算出 MFI 值之相對值(rFMI)。如圖 49 所示，顯示 c2A4、c2B1 及 c7B4 與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。與人 GPRC5D 及食蟹獼猴 GPRC5D 結合的抗體等可較佳供給於與醫藥品之非臨床開發(前臨床開發)爲有用的使用靈長類，特別是食蟹獼猴的有效性、安全性相關的各種試驗。又，與人 GPRC5D 及食蟹獼猴 GPRC5D 結合的抗體等係具有細胞毒性活性，單獨或作爲本發明之分子有用於食蟹獼猴中的癌症等之疾病之治療或預防。

【0310】又，以與 5)-2 同樣的方法，研討 c2A4、c2B1 及 c7B4 之對大鼠 GPRC5D、及小鼠 GPRC5D 的交叉性的結果，c2A4、c2B1 及 c7B4 係任一者皆未與大鼠 GPRC5D、及小鼠 GPRC5D 結合。相關的 c2A4、c2B1 及 c7B4 係可實施於導入有人 GPRC5D 基因的小鼠或大鼠的細胞、組織、個體(包含轉基因動物、基因剔除動物、基因敲入(knock in)動物)及使用該抗體等的各種分析、免疫組織化學等，可無由於爲宿主的小鼠之 GPRC5D 所致的影響下實施，包含該抗體等的醫藥、動物藥或診斷藥等之使用小鼠、大鼠的研究及非臨床開發上爲較佳。

【0311】

5)-3 人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之 ADCC 活性

將實施例 2)-3-1 取得的 KHM-1B 細胞，以 50μL/孔添加於 96 孔 U 底微孔盤。於其中以 50μL/孔添加調製終

濃度成爲 0.64ng/mL-2μg/mL 的實施例 4 所調製的純化人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)及人對照抗體(hIgG1)(CALBIOCHEM 公司)，於 4℃靜置 30 分鐘。再者，以 100μL/孔添加實施例 1)-5-3 所調製(調製成 3×10^6 個細胞/mL)的效應細胞，於室溫 1200rpm×3 分鐘離心後，於 37℃、5%CO_2 之條件下培養 4 小時。將上清液 50μL 回收於 LumaPlate(PerkinElmer 公司)，於 50℃使乾燥一晚，以平盤讀數機(TopCount：PerkinElmer 公司)測定。ADCC 活性所致的細胞溶解率係仿照實施例 1)-5-5 算出。如圖 50 所示，顯示 c2A4、c2B1 及 c7B4 具有 ADCC 活性。

【0312】

(實施例 6)人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)之活體內活性

將 1×10^7 細胞之人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 細胞以 100%基質膠(matrigel)(BD 公司)懸浮，移植至 BALB/C-nu/nu 小鼠(CanN.Cg-Foxn1nu/CRlCRlj、購自日本 Charles River 公司)之腋窩部皮下。移植之 3、10 日後，將人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2A4、c2B1、c7B4)以 10mg/kg 投予至負載癌小鼠的尾靜脈(n=12 或 11)。將移植腫瘤之長徑及短徑，每週 2 次，使用電子數位卡尺(Mitutoyo 股份有限公司製)作測定，利用以下所示的計算式算出腫瘤體積。

腫瘤體積(mm^3)=1/2×短徑(mm)×短徑(mm)×長徑(mm)

【0313】將 c2A4 抗體之結果示於圖 51。移植 21 日後的腫瘤增殖抑制率爲 96%。

【0314】將 c2B1 抗體之結果示於圖 52。移植 21 日後的腫瘤增殖抑制率爲 95%。

【0315】將 c7B4 抗體之結果示於圖 53。移植 21 日後的腫瘤增殖抑制率爲 94%。

【0316】

(實施例 7)人嵌合化抗 GPRC5D 抗體(c2B1、c7B4)之人源化版本(h2B1、h7B4)之設計

7)-1 抗 GPRC5D 抗體 2B1 之人源化體設計

7)-1-1 2B1 之可變區之分子模擬(molecular modeling)

2B1 之可變區之分子模擬係藉由作爲同源性模擬之周知方法(Methods in Enzymology，203，121-153，(1991))實行。將登錄於蛋白質資料庫(Nuc.Acid Res.35，D301-D303(2007))的人免疫球蛋白之可變區之一級序列(可得到自 X 射線結晶構造衍生的三維結構)與上述決定的 2B1 之可變區進行比較。結果，3MBX 被選擇爲與 2B1 之重鏈及輕鏈可變區具有最高序列同一性。框架區區域之三維結構係藉由將對應 2B1 之重鏈及輕鏈的 3MBX 之座標組合，獲得「框架區模型」而製作。接著，將每個 CDR 的代表性構形併入框架區模型中。最後，爲了獲得 2B1 可變區在能量方面的可能的分子模型，進行能量計算，以消除不利的原子間接觸。上述順序使用市售之蛋白質立體構造解析程式 BioLuminate(Schrodinger 公司製)進行。

【0317】

7)-1-2 對人源化 h2B1 的胺基酸序列之設計

人源化 h2B1 之構築，藉由 CDR 接枝(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86，10029-10033(1989))之一般周知方法進行。受體抗體係基於框架區區域內之胺基酸同一性而選擇。

【0318】將 2B1 之框架區區域的序列，與於 KABAT et al. (Sequences of Proteins of Immunological Interest，5th Ed. Public Health Service National Institutes of Health， Bethesda，MD.(1991))中已確定的人類之亞群，一致(consensus)序列或 Germline 序列的框架區區域比較。結果，於重鏈，選擇人類 Germline 序列 IGHV2__5x08 及 IGHJ1x01 及人類 gamma 鏈亞群 2 的一致序列，於輕鏈，選擇人類 Germline 序列 IGKV1__8x01 及 IGKJ4x01 及人類 kappa 鏈亞群 4 的一致序列，由於其框架區區域具有高序列同一性，而選擇作爲受體。使於受體之框架區區域之胺基酸殘基，與於 2B1 之胺基酸殘基整列，而鑑定不同胺基酸被使用的位置。此等殘基之位置係使用上列構築的 2B1 之三維模型而分析，而應接枝至受體上的供體殘基係藉由 Queen et al.(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86，10029-10033(1989))提供的基準而選擇。藉由將選擇的幾個供體殘基移至受體抗體，如以下實施例記載的方式構築人源化 h2B1 之序列。又，關於重鏈，根據位置不僅轉移了供體殘基，而且轉移了 γ 鏈亞群 1 的一致序列殘基。

【0319】

7)-1-3 2B1 重鏈之人源化

7)-1-3-1 人源化 h2B1__H1 型重鏈

將伴隨序列識別號 34 所示的嵌合 c2B1 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 3 之蘇胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 5 之離胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 9 之脯胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 11 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 13 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 50 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 51 之丙胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 66 之精胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 67 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 69 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 73 之離胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 77 之天冬醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 81 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 84 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 85 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 86 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之天冬胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 89 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 94 之蘇胺酸取代爲纈胺酸的設計的人源化 h2B1 重鏈命名爲「人源化 h2B1__H1 型重鏈」(亦有稱爲「h2B1__H1」的情形)。

【0320】人源化 h2B1__H1 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 74(圖 83)。編碼序列識別號 74 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 73(圖 82)。

【0321】

7)-1-3-2 人源化 h2B1__H2 型重鏈

將伴隨序列識別號 34 所示的嵌合 c2B1 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 3 之蘇胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 5 之離胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 9 之脯胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 11 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 13 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 50 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 51 之丙胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 66 之精胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 67 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 69 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 81 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 84 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 85 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 86 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之天冬胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 89 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 94 之蘇胺酸取代爲纈胺酸的設計的人源化 h2B1 重鏈命名爲「人源化 h2B1__H2 型重鏈」(亦有稱爲「h2B1__H2」的情形)。

【0322】人源化 h2B1__H2 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 76(圖 85)。編碼序列識別號 76 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 75(圖 84)。

【0323】

7)-1-3-3 人源化 h2B1__H3 型重鏈

將伴隨序列識別號 34 所示的嵌合 c2B1 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 3 之蘇胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 5 之離胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 9 之脯胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 11 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 13 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 50 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 66 之精胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 67 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 69 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 81 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 84 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 85 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 86 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之天冬胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 89 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 94 之蘇胺酸取代爲纈胺酸而設計的人源化 h2B1 重鏈命名爲「人源化 h2B1__H3 型重鏈」(亦有稱爲「h2B1__H3」的情形)。

【0324】人源化 h2B1__H3 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 78(圖 87)。編碼序列識別號 78 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 77(圖 86)。

【0325】

7)-1-3-4 人源化 h2B1__H4 型重鏈

將伴隨序列識別號 34 所示的嵌合 c2B1 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 10 之甘胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 11 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 13 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 15 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 19 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 62 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 66 之精胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 67 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 72 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 81 之苯丙胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 83 之離胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 84 之異白胺酸取代爲甲硫胺酸、胺基酸編號 87 之纈胺酸取代爲甲硫胺酸、胺基酸編號 89 之蘇胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 90 之丙胺酸取代爲纈胺酸所設計的人源化 h2B1 重鏈命名爲「人源化 h2B1__H4 型重鏈」(有時亦稱爲「h2B1__H4」)。

【0326】人源化 h2B1__H4 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 80(圖 89)。編碼序列識別號 80 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 79(圖 88)。

【0327】

7)-1-4 2B1 輕鏈之人源化

7)-1-4-1 人源化 h2B1__L1 型輕鏈

將伴隨序列識別號 30 所示的嵌合 c2B1 之輕鏈中可變區部分之胺基酸編號 1 之麩胺酸取代爲天冬胺酸、胺

基酸編號 9 之蘇胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 11 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之絲胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 13 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 15 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 19 之纈胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 21 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 39 之蘇胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 63 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 67 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 77 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 78 之纈胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 79 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 83 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 100 之甘胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 104 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 106 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h2B1 輕鏈命名爲「人源化 h2B1__L1 型輕鏈」(有時亦稱爲「h2B1__L1」)。

【0328】人源化 h2B1__L1 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 64(圖 73)。編碼序列識別號 64 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 63(圖 72)。

【0329】

7)-1-4-2 人源化 h2B1__L2 型輕鏈

將伴隨序列識別號 30 所示的嵌合 c2B1 之輕鏈之中可變區部分之胺基酸編號 1 之麩胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 9 之蘇胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 11 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之絲胺酸取代

爲丙胺酸、胺基酸編號 13 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 15 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 19 之纈胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 21 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 39 之蘇胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 63 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 69 之精胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 77 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 78 之纈胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 79 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 83 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 100 之甘胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 104 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 106 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h2B1 輕鏈命名爲「人源化 h2B1__L2 型輕鏈」(有時亦稱爲「h2B1__L2」)。

【0330】人源化 h2B1__L2 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 66(圖 75)。編碼序列識別號 66 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 65(圖 74)。

【0331】

7)-1-4-3 人源化 h2B1__L3 型輕鏈

將伴隨序列識別號 30 所示的嵌合 c2B1 之輕鏈中可變區部分之胺基酸編號 1 之麩胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 9 之蘇胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 11 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之絲胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 13 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 15 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 19 之纈

胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 21 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 39 之蘇胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 43 之絲胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 63 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 77 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 78 之纈胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 79 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 83 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 100 之甘胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 104 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 106 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h2B1 輕鏈命名爲「人源化 h2B1__L3 型輕鏈」(有時亦稱爲「h2B1__L3」)。

【0332】人源化 h2B1__L3 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 68(圖 77)。編碼序列識別號 68 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 67(圖 76)。

【0333】

7)-1-4-4 人源化 h2B1__L4 型輕鏈

將伴隨序列識別號 30 所示的嵌合 c2B1 之輕鏈中可變區部分之胺基酸編號 1 之麩胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 9 之蘇胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 11 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 12 之絲胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 13 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 15 之異白胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 19 之纈胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 21 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 39 之蘇胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編

號 63 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 77 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 78 之纈胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 79 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 83 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 100 之甘胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 104 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 106 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h2B1 輕鏈命名爲「人源化 h2B1__L4 型輕鏈」(亦有稱爲「h2B1__L4」的情形)。

【0334】人源化 h2B1__L4 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 70(圖 79)。編碼序列識別號 70 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 69(圖 78)。

【0335】

7)-1-4-5 人源化 h2B1__L5 型輕鏈

將伴隨序列識別號 30 所示的嵌合 c2B1 之輕鏈中可變區部分之胺基酸編號 1 之麩胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 3 之纈胺酸取代爲精胺酸、胺基酸編號 9 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 11 之甲硫胺酸取代爲苯丙胺酸、胺基酸編號 13 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 15 之異白胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 17 之麩胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 21 之白胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 22 之天冬醯胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 39 之蘇胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 42 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 60 之天冬胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 63 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸

編號 77 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 78 之纈胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 79 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 80 之丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 83 之白胺酸取代爲苯丙胺酸、胺基酸編號 85 之纈胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 104 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 106 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h2B1 輕鏈，命名爲「人源化 h2B1__L5 型輕鏈」(亦有稱爲「h2B1__L5」的情形)。

【0336】人源化 h2B1__L5 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 72(圖 81)。編碼序列識別號 72 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 71(圖 80)。

【0337】

7)-2 抗 GPRC5D 抗體 7B4 之人源化體設計

7)-2-1 7B4 之可變區之分子模擬

係藉由作爲同源性模擬之周知方法(Methods in Enzymology，203，121-153，(1991))實行。將登錄於蛋白質資料庫(Nuc.Acid Res.35，D301-D303(2007))的人免疫球蛋白之可變區之一級序列(可得到自 X 射線結晶構造衍生的三維結構)與上述決定的 7B4 之可變區進行比較。結果，1BGX 被選擇爲與 7B4 之重鏈及輕鏈可變區具有最高序列同一性。框架區區域之三維結構係藉由將對應 7B4 之重鏈及輕鏈的 1BGX 之座標組合，獲得「框架區模型」而製作。接著，將每個 CDR 的代表性構形併入框架區模型中。最後，爲了獲得 7B4 可變區在能量方

面的可能的分子模型，進行能量計算，以消除不利的原子間接觸。上述順序使用市售之蛋白質立體構造解析程式 BioLuminate(Schrodinger 公司製)進行。

【0338】

7)-2-2 對人源化 h7B4 的胺基酸序列之設計

人源化 h7B4 之構築，藉由 CDR 接枝(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86，10029-10033(1989))之一般周知方法進行。受體抗體係基於框架區區域內之胺基酸同一性而選擇。

【0339】將 7B4 之框架區區域之序列，與於 KABAT et al. (Sequences of Proteins of Immunological Interest，5th Ed. Public Health Service National Institutes of Health， Bethesda，MD.(1991))中已確定的人類之亞群・一致(consensus)序列或 Germline 序列的框架區區域比較。結果，於重鏈，選擇人類 gamma 鏈亞群 2 之一致序列，於輕鏈，選擇人類 kappa 鏈亞群 3 之一致序列，由於其框架區區域具有高序列同一性，而選擇作爲受體。使於受體之框架區區域之胺基酸殘基，與於 7B4 之胺基酸殘基整列，而鑑定不同胺基酸被使用的位置。此等殘基之位置係使用上列構築的 7B4 之三維模型而分析，而應接枝至受體上的供體殘基係藉由 Queen et al.(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86，10029-10033(1989))提供的基準而選擇。藉由將選擇的幾個供體殘基移至受體抗體，如以下實施例記載的方式構築人源化 h7B4 之序列。又，關於輕鏈，根據位置不僅轉移了供體殘基，而且轉移了 kappa 鏈亞群 1 之一致序列之殘基。

【0340】

7)-2-3 7B4 重鏈之人源化

7)-2-3-1 人源化 h7B4__H1 型重鏈

將伴隨序列識別號 42 所示的嵌合 c7B4 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 1 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 2 之異白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 3 之組胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 17 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 23 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 25 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 40 之離胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 41 之苯丙胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 44 之天冬醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 45 之離胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 46 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 49 之甲硫胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 68 之異白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 69 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 71 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 80 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 82 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 84 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 89 之麩胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 93 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 117 之丙胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 118 之絲胺酸取代爲白胺酸所設計的人源化 h7B4 重鏈命名爲「人源化 h7B4__H1 型重鏈」(亦有稱爲「h7B4__H1」的情形)。

【0341】人源化 h7B4__H1 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 86(圖 95)。編碼序列識別號 86

之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號85(圖 94)。

【0342】

7)-2-3-2 人源化 h7B4__H2 型重鏈

將伴隨序列識別號 42 所示的嵌合 c7B4 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 3 之組胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 17 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 23 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 25 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 40 之離胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 41 之苯丙胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 44 之天冬醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 45 之離胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 46 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 49 之甲硫胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 50 之丙胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 68 之異白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 69 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 71 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 80 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 82 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 84 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 89 之麩胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 93 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 117 之丙胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 118 之絲胺酸取代爲白胺酸所設計的人源化 h7B4 重鏈命名爲「人源化 h7B4__H2 型重鏈」(亦有稱爲「h7B4__H2」的情形)。

【0343】人源化 h7B4__H2 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 88(圖 97)。編碼序列識別號 88 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 87(圖 96)。

【0344】

7)-2-3-3 人源化 h7B4__H3 型重鏈

將伴隨序列識別號 42 所示的嵌合 c7B4 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 3 之組胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 17 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 23 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 25 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 40 之離胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 41 之苯丙胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 44 之天冬醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 45 之離胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 46 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 49 之甲硫胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 68 之異白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 69 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 71 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 80 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 82 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 84 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 89 之麩胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 93 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 117 之丙胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 118 之絲胺酸取代爲白胺酸所設計的人源化 h7B4 重鏈命名爲「人源化 h7B4__H3 型重鏈」(亦有稱爲「h7B4__H3」的情形)。

【0345】人源化 h7B4__H3 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 90(圖 99)。編碼序列識別號 90 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 89(圖 98)。

【0346】

7)-2-3-4 人源化 h7B4__H5 型重鏈

將伴隨序列識別號 42 所示的嵌合 c7B4 之重鏈中可變區部分之胺基酸編號 3 之組胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 17 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 23 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 25 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 41 之苯丙胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 49 之甲硫胺酸取代爲異白胺酸、胺基酸編號 68 之異白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 69 之絲胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 71 之蘇胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 80 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 82 之麩醯胺酸取代爲離胺酸、胺基酸編號 84 之天冬醯胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 88 之蘇胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 89 之麩胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 93 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 117 之丙胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 118 之絲胺酸取代爲白胺酸所設計的人源化 h7B4 重鏈，命名爲「人源化 h7B4__H5 型重鏈」(亦有稱爲「h7B4__H5」的情形)。

【0347】人源化 h7B4__H5 型重鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 92(圖 101)。編碼序列識別號 92 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 91(圖 100)。

【0348】

7)-2-4 7B4 輕鏈之人源化

7)-2-4-1 人源化 h7B4__L1 型輕鏈

將伴隨序列識別號 38 所示的嵌合 c7B4 之輕鏈中可變區部分之胺基酸編號 1 之天冬胺酸取代爲麩胺酸、胺基酸編號 3 之麩醯胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 4 之甲硫胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 9 之絲胺酸取代爲甘胺酸、胺基酸編號 10 之苯丙胺酸取代爲蘇胺酸、胺基酸編號 13 之丙胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 15 之纈胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 19 之纈胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 40 之白胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 42 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 45 之離胺酸取代爲精胺酸、胺基酸編號 60 之絲胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 77 之甘胺酸取代爲精胺酸、胺基酸編號 79 之麩醯胺酸取代爲麩胺酸、胺基酸編號 83 之纈胺酸取代爲苯丙胺酸、胺基酸編號 85 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 87 之苯丙胺酸取代爲酪胺酸、胺基酸編號 99 之丙胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 103 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 105 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h7B4 輕鏈命名爲「人源化 h7B4__L1 型輕鏈」(亦有稱爲「h7B4__L1」的情形)。

【0349】人源化 h7B4__L1 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 82(圖 91)。編碼序列識別號 82 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 81(圖 90)。

【0350】

7)-2-4-2 人源化 h7B4__L2 型輕鏈

將伴隨序列識別號 38 所示的嵌合 c7B4 之輕鏈中可變區部分之胺基酸編號 10 之苯丙胺酸取代爲絲胺酸、胺基酸編號 13 之丙胺酸取代爲白胺酸、胺基酸編號 15 之纈胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 19 之纈胺酸取代爲丙胺酸、胺基酸編號 40 之白胺酸取代爲脯胺酸、胺基酸編號 42 之麩胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 45 之離胺酸取代爲精胺酸、胺基酸編號 60 之絲胺酸取代爲天冬胺酸、胺基酸編號 77 之甘胺酸取代爲精胺酸、胺基酸編號 79 之麩醯胺酸取代爲麩胺酸、胺基酸編號 83 之纈胺酸取代爲苯丙胺酸、胺基酸編號 85 之蘇胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 87 之苯丙胺酸取代爲酪胺酸、胺基酸編號 99 之丙胺酸取代爲麩醯胺酸、胺基酸編號 103 之白胺酸取代爲纈胺酸、胺基酸編號 105 之白胺酸取代爲異白胺酸所設計的人源化 h7B4 輕鏈命名爲「人源化 h7B4__L2 型輕鏈」(有時亦稱爲「h7B4__L2」)。

【0351】人源化 h7B4__L2 型輕鏈之胺基酸序列記載於序列表之序列識別號 84(圖 93)。編碼序列識別號 84 之胺基酸序列的核苷酸序列記載於序列表之序列識別號 83(圖 92)。

【0352】

(實施例 8)大鼠抗人 GPRC5D 抗體(2B1、7B4)之人源化抗體(h2B1、h7B4)之表現載體的構築及抗體的調製

8)-1 h2B1 之重鏈表現載體的構築

8)-1-1 h2B1__H1 型重鏈的構築

合成包含序列識別號 73 所示的 h2B1__H1 之核苷酸序列之核苷酸編號 58 至 426 所示的編碼 h2B1__H1 的可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司人工基因合成服務)。以與實施例 8)-1-1 同樣之方法，構築 h2B1__H1 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__H1」。

【0353】

8)-1-2 h2B1__H2 型重鏈之構築

合成包含序列識別號 75 所示的 h2B1__H2 之核苷酸序列之核苷酸編號 58 至 426 所示的編碼 h2B1__H2 的可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 人工基因合成服務)。將合成的 DNA 片段利用 PCR 增幅，於將嵌合及人源化抗體重鏈表現載體 pCMA-G1 以限制酶 BlpI 切斷處，藉由使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)進行插入，而構築 h2B1__H2 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__H2」。

【0354】

8)-1-3 h2B1__H3 型重鏈之構築

合成包含序列識別號 77 所示的 h2B1__H3 之核苷酸序列之核苷酸編號 58 至 426 所示的編碼 h2B1__H3 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 人工基因合成服務)。以與實施例 8)-1-1 同樣之方法，構築 h2B1__H3 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__H3」。

【0355】

8)-1-4 h2B1__H4 型重鏈之構築

合成包含序列識別號 79 所示的 h2B1__H4 之核苷酸序列之核苷酸編號 58 至 426 所示的編碼 h2B1__H4 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 人工基因合成服務)。以與實施例 8)-1-1 同樣之方法，構築 h2B1__H4 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__H4」。

【0356】

8)-2 h2B1 之輕鏈表現載體之構築

8)-2-1 h2B1__L1 型輕鏈之構築

合成含有序列識別號 63 所示的 h2B1__L1 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 381 所示的編碼 h2B1__L1 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。將合成的 DNA 片段利用 PCR 增幅，於嵌合及人源化抗體輕鏈表現載體 pCMA-LK 以限制酶 BsiWI 切斷處，藉由使用 In-Fusion HD PCR 選殖套組(Clontech 公司)，構築 h2B1__L1 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__L1」。

【0357】

8)-2-2 h2B1__L2 型輕鏈之構築

合成包含序列識別號 65 所示的 h2B1__L2 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 381 所示的編碼 h2B1__L2 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。以與實施例 8)-2-1 同樣之方法，構築 h2B1__L2

表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__L2」。

【0358】

8)-2-3 h2B1__L3 型輕鏈之構築

合成包含序列識別號 67 所示的 h2B1__L3 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 381 所示的編碼 h2B1__L3 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。以與實施例 8)-2-1 同樣之方法，構築 h2B1__L3 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__L3」。

【0359】

8)-2-4 h2B1__L4 型輕鏈之構築

合成包含序列識別號 69 所示的 h2B1__L4 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 381 所示的編碼 h2B1__L4 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。以與實施例 8)-2-1 同樣之方法，構築 h2B1__L4 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__L4」。

【0360】

8)-2-5 h2B1__L5 型輕鏈之構築

合成包含序列識別號 71 所示的 h2B1__L5 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 381 所示的編碼 h2B1__L5 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。以與實施例 8)-2-1 同樣之方法，構築 h2B1__L5 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h2B1__L5」。

【0361】

8)-3 h7B4之重鏈表現載體之構築

8)-3-1 h7B4__H1型重鏈之構築

合成包含序列識別號85所示的h7B4__H1之核苷酸序列之核苷酸編號58至426所示的編碼h7B4__H1之可變區的DNA序列的DNA片段(GENEART公司 人工基因合成服務)。以與實施例8)-1-1同樣之方法，構築h7B4__H1表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h7B4__H1」。

【0362】

8)-3-2 h7B4__H2型重鏈之構築

合成包含序列識別號87所示的h7B4__H2之核苷酸序列之核苷酸編號58至426所示的h7B4__H2之可變區的DNA序列的DNA片段(GENEART公司 人工基因合成服務)。以與實施例8)-1-1同樣之方法，構築h7B4__H2表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h7B4__H2」。

【0363】

8)-3-3 h7B4__H3型重鏈之構築

合成包含序列識別號89所示的h7B4__H3之核苷酸序列之核苷酸編號58至426所示的編碼h7B4__H3之可變區的DNA序列的DNA片段(GENEART公司 人工基因合成服務)。以與實施例8)-1-1同樣之方法，構築h7B4__H3表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h7B4__H3」。

【0364】

8)-3-4 h7B4__H5 型重鏈之構築

合成包含序列識別號 91 所示的 h7B4__H5 之核苷酸序列之核苷酸編號 58 至 426 所示的編碼 h7B4__H5 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 人工基因合成服務)。以與實施例 8)-1-1 同樣之方法，構築 h7B4__H5 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h7B4__H5」。

【0365】

8)-4 h7B4 之輕鏈表現載體之構築

8)-4-1 h7B4__L1 型輕鏈之構築

合成包含序列識別號 90 所示的 h7B4__L1 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 378 所示的編碼 h7B4__L1 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。以與實施例 8)-2-1 同樣之方法，構築 h7B4__L1 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h7B4__L1」。

【0366】

8)-4-2 h7B4__L2 型輕鏈之構築

合成包含序列識別號 92 所示的 h7B4__L2 之核苷酸序列之核苷酸編號 61 至 378 所示的編碼 h7B4__L2 之可變區的 DNA 序列的 DNA 片段(GENEART 公司 基因合成服務)。以與實施例 8)-2-1 同樣之方法，構築 h7B4__L2 表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pCMA/h7B4__L2」。

【0367】

8)-5 人源化抗體(h2B1、h7B4)之調製(FreeStyle 293F 細胞)

8)-5-1 人源化抗體(h2B1、h7B4)之小規模生產

FreeStyle 293F 細胞(Invitrogen 公司)係按照手冊，實施繼代、培養。

【0368】將對數增殖期之 1×10^7 個 FreeStyle 293F 細胞(Invitrogen 公司)以 FreeStyle293 表現培養基(Invitrogen 公司)稀釋爲 9.6mL 後，接種於 30mL Square Storage Bottle(Nalgene 公司)，於 37℃、8%CO_2 培養箱內，以 90rpm 震盪培養一小時。將聚乙亞胺(Polyscience #24765)30μg 溶解於 Opti-Pro SFM(Invitrogen 公司)200μL，接著使用 PureLink HiPure Plasmid 套組(Invitrogen 公司)，將經調製的重鏈表現載體(4μg)及輕鏈表現載體(6μg)添加於 Opti-Pro SFM(Invitrogen 公司)200μL。於聚乙亞胺/Opti-Pro SFM 混合液 200μL 中，添加表現載體/Opti-Pro SFM 混合液 200μL 並溫和攪拌，再放置 5 分鐘後，添加於 FreeStyle 293F 細胞。於 37℃、8%CO_2 培養箱中 7 日、90rpm 振盪、培養，將獲得的培養上清液以 Minisart-Plus Filter(Sartorius 公司)過濾並作爲評價用之樣品。

【0369】以 pCMA/h2B1__H1 與 pCMA/h2B1__L1 之組合，取得 h2B1__H1/L1。以 pCMA/h2B1__H1 與 pCMA/h2B1__L2 之組合，取得 h2B1__H1/L2。以 pCMA/h2B1__H2 與 pCMA/h2B1__L2 之組合，取得 h2B1

＿H2/L2。以 pCMA/h2B1＿H2 與 pCMA/h2B1＿L3 之組合，取得 h2B1＿H2/L3。以 pCMA/h2B1＿H2 與 pCMA/h2B1＿L4 之組合，取得 h2B1＿H2/L4。以 pCMA/h2B1＿H2 與 pCMA/h2B1＿L5 之組合，取得 h2B1＿H2/L5。以 pCMA/h2B1＿H3 與 pCMA/h2B1＿L3 之組合，取得 h2B1＿H3/L3。以 pCMA/h2B1＿H3 與 pCMA/h2B1＿L4 之組合，取得 h2B1＿H3/L4。以 pCMA/h2B1＿H3 與 pCMA/h2B1＿L5 之組合，取得 h2B1＿H3/L5。以 pCMA/h2B1＿H4 與 pCMA/h2B1＿L1 之組合，取得 h2B1＿H4/L1。以 pCMA/h2B1＿H4 與 pCMA/h2B1＿L3 之組合，取得 h2B1＿H4/L3。以 pCMA/h2B1＿H4 與 pCMA/h2B1＿L4 之組合，取得 h2B1＿H4/L4。以 pCMA/h2B1＿H4 與 pCMA/h2B1＿L5 之組合，取得 h2B1＿H4/L5。以 pCMA/h7B4＿H1 與 pCMA/h7B4＿L2 之組合，取得 h7B4＿H1/L2。以 pCMA/h7B4＿H2 與 pCMA/h7B4＿L2 之組合，取得 h7B4＿H2/L2。以 pCMA/h7B4＿H3 與 pCMA/h7B4＿L1 之組合，取得 h7B4＿H3/L1。以 pCMA/h7B4＿H3 與 pCMA/h7B4＿L2 之組合，取得 h7B4＿H3/L2。以 pCMA/h7B4＿H5 與 pCMA/h7B4＿L1 之組合，取得 h7B4＿H5/L1。

【0370】

8)-5-2 人源化抗體(h2B1、h7B4)之生產

以與實施例 4)-9-1 同樣之方法生產。即，以 pCMA/h2B1＿H1 與 pCMA/h2B1＿L1 之組合，取得 h2B1

__H1/L1。以 pCMA/h2B1__H2 與 pCMA/h2B1__L5 之組合，取得 h2B1__H2/L5。以 pCMA/h2B1__H4 與 pCMA/h2B1__L5 之組合，取得 h2B1__H4/L5。以 pCMA/h7B4__H1 與 pCMA/h7B4__L2 之組合，取得 h7B4__H1/L2。以 pCMA/h7B4__H3 與 pCMA/h7B4__L1 之組合，取得 h7B4__H3/L1。

【0371】

8)-5-3 人源化抗體(h2B1、h7B4)之純化

自實施例 8)-5-2 所獲得的培養上清液將抗體以 rProtein A 親和性層析(4-6℃下)與陶瓷羥基磷灰石(ceramic hydroxy apatite)(室溫下)之 2 階段步驟純化。rProtein A 親和性層析純化後與陶瓷羥基磷灰石純化後之緩衝液取代步驟係於 4-6℃下實施。於經 PBS 平衡化的 MabSelectSuRe(GE Healthcare Bioscience 公司製、HiTrap 管柱)施加培養上清液。培養上清液全部置入管柱後，以管柱容量 2 倍以上之 PBS 將管柱洗淨。接著，以 2M 精胺酸鹽酸鹽溶液(pH4.0)溶出，收集含有抗體的級份。將此級份藉由透析(Thermo Scientific 公司、Slide-A-Lyzer Dialysis Cassette)取代爲 PBS 後，將以 5mM 磷酸鈉/50mM MES/pH7.0 之緩衝液稀釋 5 倍的抗體溶液，施加於經 5mM NaPi/50mM MES/30mM NaCl/pH7.0 之緩衝液平衡化的陶瓷羥基磷灰石管柱(日本 Bio-Rad、Bio-Scale CHT Type—1 Hydroxyapatite Column)。實施利用氯化鈉的直線濃度梯度出，收集含有抗體的級份。將該級份利用透析(Thermo Scientificsha，Slide-A-Lyzer

Dialysis Cassette)，進行對 HBSor(25mM 組胺酸/5%山梨糖醇、pH6.0)之緩衝液取代。以 Centrifugal UF Filter Device VIVASPIN20(分級份子量 UF10K，Sartorius 公司、4℃下)濃縮，將 IgG 濃度調製成 10mg/ml 以上。最後，以 Minisart-Plus Filter(Sartorius 公司)過濾，作爲純化樣品。

【0372】

(實施例 9)人源化抗 GPRC5D 抗體之活體外活性評價

9)-1 人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1__H1/L1、至 h2B1__H4/L5 或 h7B4__H1/L2 至 h7B4__H5/L1)之利用流動式細胞測量術對人 GPRC5D 的結合性評價

將表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 細胞，以含有 5%FBS 的 PBS 調製成 2×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。將實施例 8)-3-1 所獲得的人源化抗 GPRC5D 抗體之培養上清液或人 IgG 同型對照抗體(CALBIOCHEM 公司)調製成 14ng/mL~30μg/mL 者以 100μL/孔添加，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 R-Phycoerythrin AffiniPure F(ab')2 片段山羊抗人 IgG，Fcγ 片段特異性(Jackson Immunoresearch 公司)以 100μL/孔添加，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。數據解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作成細胞級份的 PE 螢光強

度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)，自 GPRC5D 抗體之 MFI 值減去對照抗體之 MFI 值，算出 MFI 值之相對值(rFMI)。圖 102 爲人源化抗 GPRC5D 抗體 h2B1__H1/L1 至 h2B1__H4/L5，圖 103 爲人源化抗 GPRC5D 抗體 h7B4__H1/L2 至 h7B4__H5/L1 之結果。如圖 102 及圖 103 所示，人源化抗 GPRC5D 抗體顯示與人 GPRC5D 結合。

【0373】

9)-2 人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1__H1/L1、至 h2B1__H4/L5 或 h7B4__H1/L2 至 h7B4__H5/L1)之利用流動式細胞測量術對食蟹獼猴 GPRC5D 之結合性評價

使用實施例 5)-2-2 所製作的 KMS-11__cGPRC5D 細胞，以與實施例 9)-1 同樣之方法實施染色・解析。如圖 201 及圖 202 所示，顯示人源化抗 GPRC5D 抗體與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

【0374】

9)-3 人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1__H1/L1、h2B1__H2/L5、h2B1__H4/L5、h7B4__H1/L2 及 h7B4__H3/L1)之 ADCC 活性評價

將實施例 2)-3-1 所取得的 KHM-1B 細胞以 50μL/孔添加於 96 孔 U 底微孔盤。於其中以 50μL/孔添加終濃度調製爲 0.15ng/mL-15μg/mL 的人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1__H1/L1、h2B1__H2/L5、h2B1__H4/L5、h7B4__H1/L2 及 h7B4__H3/L1)及人對照抗體(hIgG1)(CALBIOCHEM 公司)，於 4℃靜置 30 分鐘。又以 100μL/孔添加實施例 1)-5-3 調製的效應細胞，於室溫離

心 1200rpm×3 分鐘後，於 37℃、5%CO_2之條件下培養 4 小時。將上清液 50μL 回收於 LumaPlate(PerkinElmer 公司)，於 50℃使乾燥一晚，以平盤讀數機(TopCount：PerkinElmer 公司)測定。ADCC 活性所致的細胞溶解率係仿照實施例 1)-5-5 算出。如圖 104 所示，h2B1__H1/L1、h2B1__H2/L5、h2B1__H4/L5、h7B4__H1/L2 及 h7B4__H3/L1 顯示具有 ADCC 活性。

【0375】

(實施例 10)源自人抗體噬菌體庫的抗 GPRC5D 抗體之取得、結合活性評價

10)-1 具有 GPRC5D 結合活性的 scFv 之單離

自人抗體噬菌體庫，將與人類及食蟹獼猴 GPRC5D 結合的 scFv 單離。將羧基末端進行生物素化的人類(序列表之序列識別號 2：圖 3)或食蟹獼猴 GPRC5D 之胺基末端肽(於肽研究所合成)固相化的 Dynabeads Streptavdin M-280(Thermo Scientific 公司)中添加噬菌體，將未結合的噬菌體利用使用磁性支架(magnetic stand)(DynaMag-2、Thermo Scientific 公司)的洗淨操作去除。使用的食蟹獼猴 GPRC5D 之胺基末端肽之序列係如下。

食蟹獼猴 GPRC5D 之胺基末端肽：MYKDCIESTGDYFLPCDSEGPWGIVLEK(生物素)-NH_2(序列表之序列識別號 93：圖 105)

【0376】之後，使與 GPRC5D 之胺基末端肽結合的噬菌體感染大腸菌(XL-1 Blue、Agilent Technologies 公

司)，將與 GPRC5D 之胺基末端肽結合的噬菌體回收・增幅。或，使用於 1)-1-1 及 5)-2-1 調製的 GPRC5D 表現載體，於使暫時表現人類或食蟹獼猴 GPRC5D 的 Expi293F 細胞(Thermo Scientific 公司)中添加噬菌體，藉由洗淨操作去除未結合的噬菌體。之後，使與 GPRC5D 之胺基末端肽結合的噬菌體感染大腸菌，將與 GPRC5D 之胺基末端肽結合的噬菌體回收・增幅。對使肽或人類或食蟹獼猴 GPRC5D 暫時性表現的 Expi293F 細胞實施共計 3 次的淘選(panning)，自多株噬菌體質體(phagemid)，重組於 scFv 之羧基末端附加 FLAG 標籤、His 標籤的大腸菌用之表現載體後，將大腸菌轉染，IPTG(異丙基-β-D-硫代半乳糖苷)(Sigma-Aldrich 公司)存在下使 scFv 表現，供給於利用 ELISA 的篩選。

【0377】

10)-2 利用 ELISA 之 GPRC5D 結合 scFv 之篩選

於 384 孔 Maxi-sorp 盤(黑、Nunc 公司)中，各添加 50μL 之以 PBS(含有 0.138M 氯化鈉、0.0027M 氯化鉀的 0.01M 磷酸緩衝生理食鹽水(pH7.4)、Sigma-Aldrich 公司)稀釋爲 1μg/mL 的 NeutrAvidin(Life Technologies 公司)，於 4℃靜置一晚而固相化。以含 0.05%Tween-20(Bio-Rad 公司)的 PBS(ELISA 緩衝液)洗淨 3 次後，以 PBS 稀釋成 1μg/mL、添加亦於實施例 10)-1 使用的人類或食蟹獼猴生物素化 GPRC5D 之胺基末端肽而於室溫震盪 1 小時。以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次後，以 Blocker Casein(Thermo Scientific 公司)阻斷，以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次。之後，

添加使 scFv 表現的大腸菌之培養液，於室溫使反應 2 小時。以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次後，添加 50μL 之以 ELISA 緩衝液稀釋爲 5000 倍的辣根過氧化酶(Horseradish peroxidase，HRP)標識抗 FLAG 抗體(Sigma-Aldrich 公司)，於室溫使反應 1 小時。以 ELISA 緩衝液洗淨 5 次後，添加 SuperSignal Pico ELISA 化學發光受質 (Thermo Scientific 公司)，10 分鐘後之化學發光以平盤讀數機(Envision 2104 Multilabel Reader、Perkin Elmer)測定，將 GPRC5D 結合 scFv 分離。

【0378】

10)-3 ELISA 陽性株之核苷酸序列之決定

ELISA 陽性株(C2037、C3048、C3015、C3022)之重鏈及輕鏈可變區之核苷酸序列之解析係以染料終止(Dye Terminator)法 (BigDye(註冊商標)Terminator v3.1、Thermo Scientific 公司)實施。用於序列解析的引子序列係如下。

引子 A：5'-CTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGA-3'(序列表之序列識別號 94：圖 106)

引子 B：5'-ATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGA-3'(序列表之序列識別號 95：圖 107)

【0379】由上述解析，決定 C2037 抗體、C3048 抗體、C3015 抗體、及 C3022 抗體之基因之可變區之核苷酸序列。

【0380】將編碼經決定的 C2037 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 96(圖 108)，將胺基酸序列示於序列識別號 97(圖 109)。

【0381】將編碼經決定的 C2037 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 98(圖 110)，將胺基酸序列示於序列識別號 99(圖 111)。

【0382】將編碼經決定的 C3048 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 100(圖 112)，將胺基酸序列示於序列識別號 101(圖 113)。

【0383】將編碼經決定的 C3048 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 102(圖 114)，將胺基酸序列示於序列識別號 103(圖 115)。

【0384】將編碼經決定的 C3015 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 104(圖 116)，將胺基酸序列示於序列識別號 105(圖 117)。

【0385】將編碼經決定的 C3015 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 106(圖 118)，將胺基酸序列示於序列識別號 107(圖 119)。

【0386】將編碼經決定的 C3022 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 108(圖 120)，將胺基酸序列示於序列識別號 109(圖 121)。

【0387】將編碼經決定的 C3022 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 110(圖 122)，將胺基酸序列示於序列識別號 135(圖 123)。

【0388】

10)-4 scFv 之表現純化

將 C2037 抗體、C3048 抗體、C3015 抗體或 C3022 抗體之 scFv 插入 pcDNA3.1(Thermo Scientific 公司)等之

動物細胞用表現載體，構築動物細胞用 scFv 表現載體。於 Expi293F 細胞(Thermo Scientific 公司)中導入上述之動物細胞用 scFv 表現載體，使暫時性表現，因應必要自培養上清液將 scFv 以 His Trap 管柱(GE Healthcare 公司)及凝膠過濾管柱(Superdex 200 Increase、GE Healthcare 公司)純化，將有 scFv 溶解的緩衝液取代爲 PBS，供給於以下步驟「10)-6」。

【0389】

10)-5 完全長 IgG 化及 IgG 之表現純化

包含 C2037、C3048、C3015 及 C3022 的完全長 IgG 化體之製作係以下列方法實施。

【0390】將相當於上述 10)-3 所特定的各抗體之重鏈及輕鏈可變區的核苷酸序列，利用通常方法，與編碼人 IgG_1 之重鏈恆定區(CH1＋Fc 區域：序列表之序列識別號 144(圖 156)所表示的胺基酸序列之第 135 至 464 位的胺基酸序列)的核苷酸序列、或編碼人 IgG_1 之輕鏈之恆定區(CL：序列表之序列識別號 145(圖 157)所表示的胺基酸序列之第 131 至 236 位的胺基酸序列)的核苷酸序列連結，插入 pcDNA3.1(Thermo Scientific 公司)等之動物細胞用表現載體，構築動物細胞用 IgG 表現載體。

【0391】將構築的 IgG 表現載體之核苷酸序列再解析，C2037 抗體之重鏈全長核苷酸序列爲序列表之序列識別號 136(圖 148)所示的核苷酸序列，輕鏈全長之核苷酸序列爲序列表之序列識別號 137(圖 149)所示的核苷酸序列。

【0392】確認 C3048 抗體之重鏈全長的核苷酸序列爲序列表之序列識別號 138(圖 150)所示的核苷酸序列，輕鏈全長之核苷酸序列爲序列表之序列識別號 139 圖 151 所示的核苷酸序列。

【0393】確認 C3015 抗體之重鏈全長的核苷酸序列爲序列表之序列識別號 140(圖 152)所示的核苷酸序列，輕鏈全長之核苷酸序列爲序列表之序列識別號 141 圖 153 所示的核苷酸序列。

【0394】確認 C3022 抗體之重鏈全長的核苷酸序列爲序列表之序列識別號 142(圖 154)所示的核苷酸序列，輕鏈全長之核苷酸序列爲序列表之序列識別號 143 圖 155 所示的核苷酸序列。

【0395】又，自上述核苷酸序列，決定編碼該序列的 C2037、C3048、C3015 及 C3022 抗體之重鏈及輕鏈全長之胺基酸序列。

【0396】C2037 抗體之重鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 144(圖 156)所表示的胺基酸序列，輕鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 145(圖 157)所表示的胺基酸序列。

【0397】C3048 抗體之重鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 146(圖 158)所表示的胺基酸序列，輕鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 147(圖 159)所表示的胺基酸序列。

【0398】C3015 抗體之重鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 148(圖 160)所表示的胺基酸序列，輕鏈之胺

基酸序列爲序列表之序列識別號 149(圖 161)所表示的胺基酸序列。

【0399】C3022 抗體之重鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 150(圖 162)所表示的胺基酸序列，輕鏈之胺基酸序列爲序列表之序列識別號 151(圖 163)所表示的胺基酸序列。

【0400】C2037、C3048、C3015 及 C3022 抗體之 IgG 化體係藉由於 FreeStyle 293F 細胞(Thermo Scientific 公司)中插入上述之動物細胞用 IgG 表現載體而使暫時表現，因應必要，以 Protein A 親和性管柱(HiTrap Mab Select SuRe、GE Healthcare 公司)純化後，藉由 Vivaspin 20(7k MWCO、GE Healthcare 公司)，將有 IgG 溶解的緩衝液取代爲 PBS，供給於以下之步驟 10)-7-7 及 10)-9。

【0401】

10)-6 使用 scFv 的利用 ELISA 對 GPRC5D 的結合確認

於 96 孔 Maxi-sorp 盤 (黑、Nunc 公司)，各添加 50μL 以 PBS 稀釋爲 1μg/mL 的 NeutrAvidin，於 4℃靜置一晚而固相化。以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次後，以 PBS 稀釋爲 1μg/mL 的實施例 10)-1 所使用的人類或食蟹獼猴生物素化 GPRC5D 之胺基末端肽而於室溫震盪 1 小時。以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次後，Blocker Casein 阻斷，以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次。之後，添加 C2037、C3048、C3015 或 C3022 scFv，於室溫使反應 2 小時。以 ELISA 緩衝液洗淨 3 次後，以添加 50μL 之 ELISA 緩衝液稀釋爲 5000 倍的辣根過氧化酶(HRP)標識抗 FLAG 抗體，於室溫使反應

1小時。以ELISA緩衝液洗淨5次後，添加SuperSignal Pico ELISA化學發光受質，10分鐘後之化學發光以平盤讀數機測定。

【0402】其結果，顯示C2037、C3048、C3015及C3022 scFv與人GPRC5D(圖164A)、食蟹獼猴GPRC5D(圖164B)之胺基末端肽結合。

【0403】

10)-7使用IgG的利用ELISA對GPRC5D的結合確認

於96孔Maxi-sorp盤，各添加50μL之以PBS稀釋爲1μg/mL的NeutrAvidin，於4℃靜置一晚而固相化。以ELISA緩衝液洗淨3次後，添加以PBS稀釋爲1μg/mL的實施例10)-1所使用的人類或食蟹獼猴生物素化GPRC5D之胺基末端肽，於室溫震盪1小時。以ELISA緩衝液洗淨3次後，以Blocker Casein阻斷，以ELISA緩衝液洗淨3次。之後，添加使IgG表現的FreeStyle 293F細胞之培養液，於室溫使反應2小時。添加50μL之以ELISA緩衝液洗淨3次後，以ELISA緩衝液稀釋2500倍的辣根過氧化酶(HRP)標識抗人Fab抗體(Jackson Immunoresearch公司)，於室溫使反應1小時。以ELISA緩衝液洗淨5次後，添加SuperSignal Pico ELISA化學發光受質，10分鐘後之化學發光以平盤讀數機測定。

【0404】其結果，顯示C2037、C3048、C3015及C3022 IgG係與人類及食蟹獼猴GPRC5D之胺基末端肽結合(圖165)。

【0405】

10)-8 scFv之對內因性人GPRC5D表現細胞(KMS-34)的結合

利用離心分離KMS-34細胞而回收，以FACS緩衝液(含0.5%BSA、2mM EDTA的PBS、pH7.4)洗淨2次後，懸浮於相同溶液。對獲得的細胞懸浮液，添加C2037、C3048、C3015或C3022 scFv，於4℃靜置2小時。以FACS緩衝液洗淨2次後，添加抗FLAG抗體(Sigma-Aldrich公司)而懸浮，再於4℃靜置1小時。以FACS緩衝液洗淨2次後，添加Alexa488標識抗小鼠IgG抗體(Jackson Immunoresearch公司)而懸浮，再於4℃靜置1小時。以FACS緩衝液洗淨2次後，以1%PFA(由多聚甲醛32%溶液(ELECTRON MICROSCOPY SCIENCES公司)調製)將細胞固定，使用流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD公司)進行檢測。資料解析係以Flowjo(TReeStaR公司)進行。

【0406】其結果，顯示C2037、C3048、C3015及C3022 scFv係與人GPRC5D表現細胞結合(圖166)。

【0407】

10)-9 IgG之對內因性人GPRC5D表現細胞(KHM-1B)的結合

表現GPRC5D的人類多發性骨髓瘤細胞株KHM-1B細胞以含有5%FBS的PBS調製成2×10^6個細胞/mL之濃度，以100μL/孔接種於96孔U底微孔盤，離心後去除上清液。100μL/孔添加將含有實施例10)-5所獲得的人

抗 GPRC5D 抗體(C2037、C3048、C3015 及 C3022 的完全長 IgG 化體)之培養上清液、或人 IgG 同型對照抗體(CALBIOCHEM公司)調製爲 14ng/mL~30μg/mL 者，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以 100μL/孔添加以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 R-Phycoerythrin AffiniPure F(ab')2 片段山羊抗人 IgG，Fcγ 片段特異性(Jackson Immunoresearch 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。數據解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行。作成細胞級份的 PE 螢光強度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)，自 GPRC5D 抗體之 MFI 值減去對照抗體之 MFI 值，算出 MFI 值之相對值(rFMI)。其結果，顯示 C2037、C3048、C3015 及 C3022 IgG 與人 GPRC5D 表現細胞結合(圖 167)。

【0408】

10)-10 C3022 及 C3048 改變體之製作及評價

10)-10-1 改變體之取得

將 C3022 及 C3048 基因作爲模板，利用 PCR 導入變異的方法(Zaccolo，et al.，J.Mol.Biol.(1996)255，589-603)，或於 CDR 之全部殘基，於各個殘基，藉由合成變異成野生型之胺基酸以外的 19 種類之胺基酸的寡聚物，並構築庫的方法(oligo-based 庫)，進行高結合能株的篩選，決定核苷酸序列。組合經鑑定的高結合性變異，取得 C3022 之高結合性變異體 E1018、C3048 的高結合性變異體 D1012。

【0409】編碼取得的 E1018 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 190(圖 213)，胺基酸序列示於序列識別號 191(圖 214)。

【0410】編碼取得的 E1018 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 192(圖 215)，胺基酸序列示於序列識別號 193(圖 216)。

【0411】編碼取得的 D1012 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 194(圖 217)，胺基酸序列示於序列識別號 195(圖 218)。

【0412】編碼取得的 D1012 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列示於序列識別號 196(圖 219)，胺基酸序列示於序列識別號 197(圖 220)。

【0413】

10)-10-2 利用 Biacore 對 GPRC5D 之結合確認

使用 Biacore T200，以 SPR 法試驗抗 GPRC5D 抗體之對人 GPRC5D 的胺基末端肽的結合活性。於 Sensor Chip CAP(GE Healthcare 公司製)，與經 HBS-EP+(GE Healthcare 公司製)稀釋爲 2nM 的人類生物素化 GPRC5D 之胺基末端肽以 10μL/min 接觸 180 秒鐘而固定化。之後，將以 HBS-EP+稀釋的複數濃度之 scFv 作爲分析物，利用動力學解析，算出 Kd。其結果，E1018、D1012 scFv 係各自較 C3022、C3048 顯示對人 GPRC5D 之胺基末端肽的結合變強。(圖 221)

【0414】

(實施例 11)抗 CD3 抗體表現載體之構築

11)-1 大鼠抗 CD3scFv 抗體表現載體之構築

使用利用 DNA 免疫法免疫的大鼠之淋巴結或脾臟而製作大鼠抗 CD3 單株抗體產生融合瘤。自該融合瘤決定編碼單株抗體之 VH、VL 的 cDNA 之核苷酸序列，並製作單鏈抗體表現載體。即，將序列識別號 152(圖 168)之 VH 以 PCR 增幅的 DNA 片段、插入於 VH 及 VL 之間的連結子片段、於包含序列識別號 153(圖 169)之 VL 的區域於羧基末端附加編碼 FLAG-His 標籤的 DNA 序列而以 PCR 增幅的 DNA 片段，使用 In-Fusion HD 選殖套組(CLONTECH 公司)而結合，製作序列識別號 154(圖 170)之核苷酸序列含於 ORF 的單鏈抗體表現載體 pC3E-7000。

【0415】

11)-2 人源化抗 CD3scFv 抗體表現載體 pC3E-7034 之構築

合成包含於序列識別號 155(圖 171)之羧基末端透過 15 個胺基酸可撓性連結子與包含序列識別號 156(圖 172)的區域連接的 scFvDNA 序列、及前後 15 個鹼基的附加序列的 DNA 片段(GENEART 公司 人工基因合成服務)。將此作爲模板，將包含 C3E-7034 及前後附加序列的區域使用 PCR 法而增幅，獲得插入 DNA 片段。又將實施例 11)-1 所製作的表現載體 pC3E-7000 作爲模板，將除去 scFv 區域的載體區域使用 PCR 法增幅，獲得載體片段。將各自的 DNA 片段使用 In-Fusion HD 選殖套組

(CLONTECH公司)而使結合，構築序列識別號157(圖173)之核苷酸序列含於ORF的表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3E-7034」。

【0416】

11)-3 人源化抗CD3scFv抗體表現載體pC3E-7035之構築

合成包含於序列識別號155(圖171)之羧基末端透過由17個胺基酸組成的可撓性連結子而連接序列識別號158(圖174)的scFvDNA序列及前後15個鹼基的附加序列的DNA片段(GENEART公司 人工基因合成服務)。以與實施例11)-2同樣之方法構築序列識別號159(圖175)之核苷酸序列含於ORF的表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3E-7035」。

【0417】

11)-4 人源化抗CD3scFv抗體表現載體pC3E-7036之構築

合成包含於序列識別號155(圖171)之羧基末端透過15個胺基酸組成的可撓性連結子連結序列識別號160(圖176)的scFvDNA序列及前後15個鹼基的附加序列的DNA片段(GENEART公司 人工基因合成服務)。以與實施例11)-2同樣的方法構築序列識別號161(圖177)之核苷酸序列含於ORF的C3E-7036表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3E-7036」。

【0418】

(實施例12)抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之製作

12)-1 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體之製作

將實施例 10)-4 製作的 C2037 抗體之 scFv 作爲模板，使用 PCR 法將 C2037 抗體之 scFv 與人抗體重鏈訊息序列之一部分、附加連繫 scFv 間的連結子的區域增幅，獲得插入 DNA。又將實施例 11)-2 所製作的表現載體 pC3E-7034 作爲模板，使用訊息序列、及編碼 CD3scFv 抗體之胺基末端序列的引子，含 CD3scFv 的載體全區域使用 PCR 法而增幅，獲得載體片段。各自之 DNA 片段使用 In-Fusion HD 選殖套組(CLONTECH 公司)而使結合，構築序列識別號 162(圖 178)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC2037-C3E-7034」。

【0419】與上述同樣之方法將 C3048 抗體之 scFv 及 pC3E-7034 作爲模板，構築序列識別號 163(圖 179)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3048-C3E-7034」。

【0420】以與上述同樣之方法，將 C3022 抗體之 scFv 及 pC3E-7034 作爲模板，構築序列識別號 164(圖 180)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3022-C3E-7034」。

【0421】以與上述同樣之方法，將 C2037 抗體之 scFv 與 pC3E-7035 作爲模板，構築序列識別號 165(圖 181)之

核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC2037-C3E-7035」。

【0422】以與上述同樣之方法，將 C3048 抗體之 scFv 與 pC3E-7035 作爲模板，構築序列識別號 166(圖 182)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3048-C3E-7035」。

【0423】以與上述同樣之方法，將 C3022 抗體之 scFv 與 pC3E-7035 作爲模板，構築序列識別號 167(圖 183)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3022-C3E-7035」。

【0424】以與上述同樣之方法，將 C2037 抗體之 scFv 與 pC3E-7036 作爲模板，構築序列識別號 168(圖 184)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC2037-C3E-7036」。

【0425】以與上述同樣之方法，將 C3048 抗體之 scFv 與 pC3E-7036 作爲模板，構築序列識別號 169(圖 185)之核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3048-C3E-7036」。

【0426】以與上述同樣之方法，將 C3022 抗體之 scFv 與 pC3E-7036 作爲模板，構築序列識別號 170(圖 186)之

核苷酸序列含於 ORF 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體。將獲得的表現載體命名爲「pC3022-C3E-7036」。

【0427】

12)-2 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之表現・純化

C2037-C3E-7034 至 C3022-C3E-7036 之表現・純化係以與實施例 10)-4 同樣之方法進行。C2037-C3E-7034 之胺基酸序列記載於序列識別號 171(圖 187)。C3048-C3E-7034 之胺基酸序列記載於序列識別號 172(圖 188)。C3022-C3E-7034 之胺基酸序列記載於序列識別號 173(圖 189)。C2037-C3E-7035 之胺基酸序列記載於序列識別號 174(圖 190)。C3048-C3E-7035 之胺基酸序列記載於序列識別號 175(圖 191)。C3022-C3E-7035 之胺基酸序列記載於序列識別號 176(圖 192)。C2037-C3E-7036 之胺基酸序列記載於序列識別號 177(圖 193)。C3048-C3E-7036 之胺基酸序列記載於序列識別號 178(圖 194)。C3022-C3E-7036 之胺基酸序列記載於序列識別號 179(圖 195)。

【0428】

(實施例 13)抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之活體外活性評價

13)-1 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之利用流動式細胞測量術的結合活性評價

13)-1-1 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對內因性人 GPRC5D 表現細胞(A4/Fuk)的結合

淋巴瘤細胞株 A4/Fuk 細胞(JCRB 細胞庫)以含有 5%FBS的 PBS調製爲適當濃度，添加 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit，於 4℃靜置 30 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲 1×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。添加 100μL/孔之以含有 5%FBS的 PBS 稀釋的實施例 12 所調製的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子 C2037-C3E-7034 至 C3022-C3E-7036，於 4℃靜置 60 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS洗淨 2次後，添加 30μL/孔之以含有 5%FBS的 PBS 稀釋的 Penta-His Alexa Fluor 488，於 4℃靜置 30 分鐘。含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II)進行試驗。資料解析係以 Flowjo 進行，算出去除死細胞的級份之 Alexa Fluo 488 之平均螢光強度(MFI)，自抗體添加樣品之 MFI 值減去抗體未添加樣品之 MFI 值，計算 FI 值之相對值(rFMI)。如圖 196 所示，顯示抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與內因性人 GPRC5D 表現細胞結合。

【0429】

13)-1-2 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞的結合

使用實施例 5)-2-2 製作的 KMS-11__cGPRC5D 細胞，以與實施例 13)-1-1 同樣之方法實施染色・解析。如圖 197 所示，顯示抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞結合。

【0430】

13)-1-3 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對人 CD3(PBMC)的結合

市售人 PBMC(Cellular Technology Limited 公司)以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲適當濃度，添加 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit(Thermo Fisher Scienftific 公司)及抗 CD19 抗體(Beckman Coulter 公司)，於 4℃靜置 30 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 調製爲 1×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。添加 100μL/孔之以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋的實施例 12 所調製的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子 C2037-C3E-7034 至 C3022-C3E-7036，於 4℃靜置 60 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，添加 30μL/孔之以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋的 Penta-His Alexa Fluor 488(QIAGEN 公司)，於 4℃靜置 30 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II：BD 公司)進行檢測。資料解析係以 Flowjo(Treestar 公司)進行，算出去除死細胞及 CD19 陽性細胞的級份之 Alexa Fluor 488 的平均螢光強度(MFI)，自抗體添加樣品的 MFI 值減去抗體未添加樣品之 MFI 值，而計算 MFI 值的相對值(rFMI)。如圖 198 所示，顯示抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與人 CD3 表現細胞結合。

【0431】

13)-1-4 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 CD3(PBMC)的結合

使用 SepMate(STEMCELL 公司)及 Lymphocyte Separation Solution(Nacalai 公司)，自食蟹獼猴之血液按照通常方法採取 PBMC。使用採取的食蟹獼猴 PBMC，以與實施例 13)-1-3 同樣之方法實施染色・解析。如圖 199 所示，顯示抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與食蟹獼猴 CD3 表現細胞結合。

【0432】

13)-2 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性評價

13)-2-1 標的細胞之調製

將 A4/Fuk 細胞以含有 10%的 RPMI1640 培養基(Thermo Fisher Scienftific 公司)調製成 1×10^6 個細胞/mL 之濃度，細胞懸浮液每 1mL 添加 100μL 之鉻-51 放射性核素(PerkinElmer 公司)，於 37℃、5%CO_2 之條件下培養 2 小時。以含有 10%的 RPMI1640 培養基洗淨 2 次後，以含有 10%的 RPMI1640 培養基再懸浮成 1×10^5 個細胞/mL 者使用作爲標的細胞。

【0433】

13)-2-2 效應細胞之調製

將市售的冷凍 PBMC(Cellular Technology Limited 公司)於 37℃解凍，移至於含有 10% FBS 的 RPMI1640 培養基中添加 Anti-aggregate Wash 試藥(Cellular Technology Limited 公司)的溶液，洗淨 2 次後，以含有 10% FBS 的

RPMI1640 培養基調製成 1×10^6 個細胞/mL，作爲效應細胞。

【0434】

13)-2-3 細胞毒性分析

將實施例 13)-2-1 取得的 A4/Fuk 細胞以 50μL/孔添加於 96 孔 U 底微孔盤。於其中以 50μL/孔添加調製爲各濃度的實施例 12 所調製的各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子，添加 100μL/孔之實施例 13)-2-2 所調製的效應細胞，於室溫，1000rpm×1 分鐘離心後，於 37℃、5%CO_2之條件下培養 20-24 小時。將上清液 50μL 回收於 LumaPlate(PerkinElmer 公司)，於 50℃使乾燥約 2 小時後，以平盤讀數機(TopCount：PerkinElmer 公司)測定。細胞溶解率係亦下式算出。細胞溶解率(%)=(A-B)/(C-B)×100

A：樣品孔的計數。

B：背景(未添加抗體的孔)計數的平均值(n=3)。於抗體添加時，添加 50μL 分析用培養基。除此以外，與樣品孔進行同樣的操作。

C：最大放出(以界面活性劑使標的細胞溶解的孔)計數的平均值(n=3)。於抗體添加時添加試驗培養基 50μL。界面活性劑係添加 100μL，與樣品孔同樣地，將 50μL 分移至 LumaPlate 而實施測定。

【0435】如圖 200 所示，顯示對 A4/Fuk 細胞的各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性。

【0436】

(實施例 14)附 Fc 的 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之製作

14)-1 附 Fc 的 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體之製作

14)-1-1 原尺寸抗體(Full-Size Antibody，FSA)型雙重特異性分子表現載體之製作

全合成編碼於實施例 8)-1-2 所構築的人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1)H2 型重鏈可變區的 DNA(Genescript 公司、客製基因合成服務)。「pCL__#13540」、「pCL__#13543」係將獲得的重鏈可變區、及 2 種類之源自人 IgG 的 CH1、導入使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域(WO2014/190441)導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5(National Research Council，WO2009/137911)者。又全合成於實施例 8)-2-5 構築的人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1)L5 型輕鏈可變區。「pCL__#12290」、「pCL__#12313」係將獲得的輕鏈可變區、及 2 種類之源自人 IgG 的編碼 CL 的 DNA 導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5 者。

【0437】接著，全合成於實施例 11)-2 構築的編碼人源化抗 CD3scFv(C3E-7034)之重鏈的 DNA 片段。「pCL__#13552」係獲得的 scFv 重鏈可變區、及源自人 IgG 之 CH1、及導入使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5 者。又，全合成於實施例 11)-2 構築的編碼人源化抗 CD3scFv(C3E-7034)之輕鏈的 DNA 片段。「pCL__#12287」

係將獲得的 scFv 輕鏈可變區、及源自人 IgG 的 CL 導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5 者。同樣地全合成於實施例 11)-4 構築的編碼人源化抗 CD3scFv(C3E-7036)之重鏈的 DNA 序列。「pCL__#13541」係將獲得的 scFv 重鏈可變區、及源自人 IgG 的 CH1、及導入編碼使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域的 DNA 序列導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5 者。又，全合成於實施例 11)-4 構築的編碼人源化抗 CD3scFv(C3E-7036)之輕鏈的 DNA 片段。「pCL__#12321」係將獲得的 scFv 輕鏈、及編碼源自人 IgG 的 CL 的 DNA 片段導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5 者。

【0438】將 pCL__#13540、pCL__#13543、pCL__#12290、pCL__#12313、pCL__#13552、pCL__#12287、pCL__#13541、pCL__#12321 之 ORF 序列各自示於序列表之序列識別號 198(圖 222)、序列識別號 200(圖 224)、序列識別號 202(圖 226)序列識別號 204(圖 228)、序列識別號 206(圖 230)、序列識別號 208(圖 232)、序列識別號 210(圖 234)、序列識別號 212(圖 236)。

【0439】

14)-1-2 混雜型雙重特異性分子表現載體之製作

製作編碼人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1)H2 型之重鏈可變區、及源自人 IgG 的 CH1 區域、及導入使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域的 DNA 片段併入的哺乳類細胞用表現載體，命名爲「pCL__#13555」。又製作編碼人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1)L5 型輕鏈可變

區、源自人 IgG 的 CL 區域的 DNA 片段併入的哺乳類細胞用表現載體，命名爲「pCL__#12123」。

【0440】接著，製作編碼人源化抗 CD3scFv(C3E-7034)、及導入使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域的 DNA 片段併入的哺乳類細胞用表現載體，命名爲「pCL__#13557」。又，製作編碼人源化抗 CD3scFv(C3E-7036)、及導入使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域的 DNA 片段併入的哺乳類細胞用表現載體「pCL__#13561」。

【0441】pCL__#13555、pCL__#12123、pCL__#13557、pCL__#13561 之 ORF 序列係各自示於序列表之序列識別號 214(圖 238)、序列識別號 216(圖 240)、序列識別號 218(圖 242)、序列識別號 220(圖 244)。

【0442】

14)-1-3 雙重型雙重特異性分子表現載體之製作

將於實施例 8)-1-2 構築的人源化抗 GPRC5D 抗體(h2B1)H2 型之重鏈可變區及 L5 型之輕鏈可變區以由 GGGGS 的 3 次重複序列所組成的可撓性連結子連結而作成單鏈抗體(scFv)。「pCL__#13563」係將編碼此抗 GPRC5DscFv、導入使效應功能降低且形成異多聚體的變異的 Fc 區域的 DNA 片段導入哺乳類細胞用表現載體 pTT5 者。將 pCL__#13563 之 ORF 序列示於序列表之序列識別號 222(圖 246)。

【0443】

14)-2 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之生產

CHO-3E7 細胞係按照手冊，進行繼代、培養(National Research Council Canada，Raymond C. et al., Methods(2011) 55(1), 44-51)。將對數增殖期的 CHO-3E7 細胞培養液以含有 4 mM 麩醯胺酸、0.1% Kolliphor (SigmaAldrich 公司)的 FreeStyle F17 培養基(Invitrogen 公司)稀釋成 2×10^6 個細胞/mL，用於各種雙重特異性分子之生產。

【0444】

14)-2-1 原尺寸抗體(Full-Size Antibody，FSA)型雙重特異性分子之生產

於分注的 FreeStyle F17 培養基中溶解 8000 μg 之聚乙亞胺(Polyethyleneimine)max(PEImax、Polyscience 公司)，作爲 PEImax 溶液。又於分注的其他 F17 培養基添加 1000 μg 之以 15：15：53：17 之比率混合載體 pCL__#13552、pCL__#12287、pCL__#13540、pCL__#12290 的載體混合物、或以 22：8：17：53 之比率混合載體 pCL__#13541、pCL__#12321、pCL__#13543、pCL__#12313 的載體混合物作爲載體混合物。又於分注的其他 F17 培養基中添加 1000 μg 之混合 pAKT、pGFP(皆爲 National Research Council)、已經片段處理的鮭魚精子 DNA(SigmaAldrich 公司)的 DNA 混合物，作爲 DNA 溶液。將 PEImax 溶液與載體混合物、DNA 溶液合併而溫和攪拌，放置 5 分鐘後，添加於 2L 之 CHO-3E7 細胞培養液。於 37℃、5%CO2 培養箱內震盪培養 1 日後，添加

0.5 mM 丙戊酸(valproic acid)(SigmaAldrich 公司)、0.1%(w/v)胰化蛋白 N1(organotechnie 公司)，並於 32℃進一步震盪培養 6 日。培養開始後第 7 日回收培養上清液，以 0.2μm 過濾器(Sartorius 公司)過濾而作爲評價用之樣品。

【0445】於 C3E-7034 與 h2B1 之 FSA 型雙重特異性分子(v19159)之表現調製係使用 pCL__#13552、pCL__#12287、pCL__#13540、pCL__#12290。於 C3E-7036 與 h2B1 之 FSA 型雙重特異性分子(v19140)之表現調製係使用 pCL__#13541、pCL__#12321、pCL__#13543、pCL__#12313。

【0446】將使構成 v19159 的各載體表現而獲得的胺基酸之序列示於序列表之序列識別號 207(圖 231)、209(圖 233)、199(圖 223)、203(圖 227)。又，將構成 v19140 的胺基酸之序列各自示於序列表之序列識別號 211(圖 235)、213(圖 237)、201(圖 225)、205(圖 229)。

【0447】

14)-2-2 混雜型雙重特異性分子之生產

於分注的 FreeStyle F17 培養基中溶解 8000 μg 之聚乙亞胺 max(PEImax、Polyscience 公司)，作爲 PEImax 溶液。又於分注的其他 F17 培養基中添加 1000 μg 之以 1：1：1.5 之比率混合 pCL__#13557、pCL__#13555、及 pCL__#12123 的載體混合物、或以 1：1：1.5 之比率將 pCL__#13561、pCL__#13555、pCL__#12123 混合的載體混合物，作爲載體混合物。又於分注的其他 F17 培養基

中添加 1000μg 之混合 pAKT、pGFP(皆爲 National Research Council)、已經片段處理的鮭魚精子 DNA(SigmaAldrich 公司)的 DNA 混合物，作爲 DNA 溶液。將 PEImax 溶液與載體混合物、DNA 溶液合併而溫和攪拌，放置 5 分鐘後，添加於 2L 之 CHO-3E7 細胞培養液。於 37℃、5%CO2 培養箱內震盪培養 1 日後，添加 0.5 mM 丙戊酸(SigmaAldrich 公司)、0.1%(w/v)胰化蛋白 N1(organotechnie 公司)，並於 32℃進一步震盪培養 6 日。培養開始後第 7 日回收培養上清液，以 0.2μm 過濾器(Sartorius 公司)過濾而作爲評價用之樣品。

【0448】於 C3E-7034 與 h2B1 與混雜型雙重特異性分子(v19126)之表現調製係使用 pCL__#13557、pCL__#13555、pCL__#12123。C3E-7036 與 h2B1 之混雜型雙重特異性分子(v19125)之表現調製係使用 pCL__#13561、pCL__#13555、pCL__#12123。

【0449】使構成 v19126 的各載體表現而獲得的胺基酸之序列示於序列表之序列識別號 219(圖 243)、215(圖 239)、217(圖 241)。又，構成 v19125 的胺基酸之序列各自示於序列表之序列識別號 221(圖 245)、215(圖 239)、217(圖 241)。

【0450】

14)-2-3 雙重型雙重特異性分子之生產

於分注的 FreeStyle F17 培養基中溶解 8000 μg 之聚乙亞胺 max(PEImax、Polyscience 公司)，作爲 PEImax 溶液。又於分注的其他 F17 培養基中添加 1000 μg 之以

4：3之比率混合CL__#13557、pCL__#13563的載體混合物、或以1：1之比率混合pCL__#13561與pCL__#13563的載體混合物，作爲載體混合物。又於分注的其他F17培養基中添加1000μg之混合pAKT、pGFP(皆爲National Research Council)、已經片段處理的鮭魚精子DNA(SigmaAldrich公司)的DNA混合物，作爲DNA溶液。將PEImax溶液與載體混合物、DNA溶液合併而溫和攪拌，放置5分鐘後，添加於2L之CHO-3E7細胞培養液。於37℃、5%CO2培養箱內震盪培養1日後，添加0.5 mM丙戊酸(SigmaAldrich公司)、0.1% (w/v)胰化蛋白N1(organotechnie公司)，並於32℃進一步震盪培養6日。培養開始後第7日回收培養上清液，以0.2μm過濾器(Sartorius公司)過濾而作爲評價用之樣品。

【0451】於C3E-7034與h2B1之雙重—scFv(雙重)型雙重特異性分子(v19122)之表現調製係使用pCL__#13557與pCL__#13563。於C3E-7036與h2B1之雙重型雙重特異性分子(v19121)之表現調製係使用pCL__#13561及pCL__#13563。

【0452】使構成v19122的各載體表現而獲得的胺基酸之序列示於序列表之序列識別號219(圖243)、223(圖247)。又，將構成v19121的胺基酸之序列各自示於序列表之序列識別號221(圖245)、223(圖247)。

【0453】

14)-3附Fc的抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之純化

自 14)-2 獲得的培養上清液將各種雙重特異性分子以 ProteinA 親和性層析及凝膠過濾層析之 2 階段步驟進行純化。

【0454】於經 PBS pH7.4 平衡化的 MabSelectSuRe 管柱(GE Healthcare Bioscience 公司)中施予培養上清液，使目的之雙重特異性分子吸附。非吸附成分以 PBS 去除後，以乙酸緩衝液 pH3.6 將吸附成分溶出。溶出級份以 Tris 緩衝液 pH11 調製 pH 成中性後，濃縮，預先以 PBS(pH7.4)平衡化的凝膠過濾管柱 Superdex 200 10/300(GE Healthcare Bioscience 公司)。凝膠過濾層析所獲得的高峰級份以 SDS 毛細管電泳(LabChip-Caliper)解析，回收相當於目的之異二聚體(heterodimer)的級份。雙重型雙重特異性分子係將回收的級份進一步供給於預先以 HBsor(25 mM 組胺酸，5% 山梨糖醇)pH6.0 平衡化的去鹽管柱 HiPrep 26/10 Desalting(GE Healthcare Bioscience 公司)，將緩衝液與 HBsor 交換。最後回收的級份以 0.2 μm 過濾器過濾，作爲純化樣品。純化樣品藉由質量分析及 SDS-聚丙烯醯胺電泳(SDS-PAGE)，確認目的之抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子必定被形成。

【0455】

(實施例 15) 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之活體外活性評價

15)-1 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之利用流動式細胞測量術的結合活性評價

15)-1-1 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對內因性人 GPRC5D 表現細胞(KHM-1B)的結合

表現 GPRC5D 的人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B 以含有 5%FBS 的 PBS 調製成適當濃度，添加 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit，於 4℃靜置 30 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 調製成 1×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。添加 100μL/孔之以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋的於實施例 14 所調製的附 Fc 抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子，於 4℃靜置 60 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，添加 100μL/孔之以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 R-Phycoerythrin AffiniPure F(ab')2 片段山羊抗人 IgG，Fcγ 片段特異性(Jackson Immunoresearch 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II)進行檢測。資料解析係以 Flowjo 進行，作成去除死細胞的級份之 PE 螢光強度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)。其結果，顯示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與人 GPRC5D 表現細胞結合(圖 248)。

【0456】

15)-1-2 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞的結合

使用於實施例 5)-2-2 所製作的 KMS-11_cGPRC5D 細胞，以與實施例 15)-1-1 同樣之方法實施染色・解析。

如圖 249 所示，顯示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與食蟹獼猴 GPRC5D 表現細胞結合。

【0457】

15)-1-3 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對人 CD3(PBMC)的結合

市售人 PBMC(Cellular Technology Limited 公司)以含有 5%FBS 的 PBS 調製成適當濃度，添加 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit(Thermo Fisher Scienftific 公司)及抗 CD19 抗體(Beckman Coulter 公司)，於 4℃靜置 30 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 調製成 1×10^6 個細胞/mL 之濃度，以 100μL/孔接種於 96 孔 U 底微孔盤，離心後去除上清液。添加 100μL/孔之以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋的於實施例 14 所調製的附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子，於 4℃靜置 60 分鐘。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，添加 100μL/孔之以含有 5%FBS 的 PBS 稀釋 100 倍的 R-Phycoerythrin AffiniPure F(ab')2 片段山羊抗人 IgG，Fcγ 片段特異性(Jackson Immunoresearch 公司)，於 4℃靜置 1 小時。以含有 5%FBS 的 PBS 洗淨 2 次後，以含有 5%FBS 的 PBS 再懸浮，以流式細胞儀(FACSCanto(商標)II)進行檢測。資料解析係以 Flowjo 進行，作成去除死細胞的級份之 PE 螢光強度之直方圖，算出平均螢光強度(MFI)。其結果，顯示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與人 CD3 表現細胞結合(圖 250)。

【0458】

15)-1-4 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之對食蟹獼猴 CD3(PBMC)的結合

使用以與實施例 13)-1-4 同樣之方法採取的食蟹獼猴 PBMC，以與實施例 15)-1-3 同樣之方法實施染色・解析。如圖 251 所示，顯示附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與食蟹獼猴 CD3 表現細胞結合。

【0459】

15)-2 附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性評價

15)-2-1 標的細胞之調製

將 KHM-1B 細胞以與實施例 13)-2-1 同樣之方法調製者使用作爲標的細胞。

【0460】

15)-2-2 效應細胞之調製

將市售的凍結 PBMC(Cellular Technology Limited 公司)於 37℃解凍，移至於含有 10%的 RPMI1640 培養基中添加 Anti-aggregate Wash 試藥(Cellular Technology Limited 公司)的溶液，洗淨 2 次後以含有 10%的 RPMI1640 培養基調製成 1.5×105 個細胞/mL，作爲效應細胞。

【0461】

15)-2-3 細胞毒性分析

將實施例 15)-2-1 取得的 KHM-1B 細胞添加 50μL/孔於 96 孔 U 底微孔盤。於其中添加 50μL/孔之調製成各

種濃度的實施例 14 所調製的附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子，添加 100μL/孔之實施例 15)-2-2 所調製的效應細胞，於室溫 1000rpm×1 分鐘離心後，於 37℃、5%CO_2之條件下培養 24-48 小時。將上清液 50μL 回收於 LumaPlate(PerkinElmer 公司)，於 50℃使乾燥約 2 小時後，以平盤讀數機(TopCount：PerkinElmer 公司)測定。細胞溶解率以下式算出。細胞溶解率(%)=(A-B)/(C-B)×100

A：樣品孔的計數。

B：背景(未添加抗體的孔)計數的平均值(n=3)。於抗體添加時，添加 50μL 分析用培養基。除此以外，與樣品孔進行同樣的操作。

C：最大放出(以界面活性劑使標的細胞溶解的孔)計數的平均值(n=3)。於抗體添加時添加試驗培養基 50μL。界面活性劑係添加 100μL，與樣品孔同樣地，將 50μL 分移至 LumaPlate 而實施測定。

【0462】如圖 252 所示，顯示對 KHM-1B 細胞的附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性。

【0463】

(實施例 16)附 Fc 的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之活體內活性評價

16)-1 人 PBMC 與癌細胞之共移植模型中的活體內活性評價

將人類多發性骨髓瘤細胞株 KHM-1B(JCRB)、及人 PBMC(Cellular Technology Limited 公司)以含有 50%基質膠(Matrigel)(CORNING 公司)的 PBS 各自調製成 5×10^7 個細胞/mL，共移植 0.1mL 於 NOD-Scid 小鼠(雌性、5 週齡)之皮下。移植後實施分組，將各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子進行尾靜脈內投予(0.1mg/kg)。投予係自移植日(Day0)至第 2 日每日實施 3 次。自 1 週後(第 7 日)以電子數位卡尺經時地計測腫瘤長徑(mm)及短徑(mm)，利用以下所示的計算式算出推定腫瘤體積。

推定的腫瘤體積(mm^3)=各個體之推定腫瘤體積之平均值

各個體之推定腫瘤體積=長徑×短徑 $^2/2$

【0464】於各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子投予組確認抗腫瘤效果。(圖 253)。

【0465】

16)-2 人 PBMC 移入模型中的活體內活性評價

將人 PBMC 以 PBS 調製成 5×10^7 細胞/mL，0.2mL 尾靜脈內移植至 NOG 小鼠(雌性、6 週齡)(第-4 日)。於第 0 日將 KHM-1B 以含有 50%基質膠的 PBS 各自調製成 3×10^7 細胞/mL，移植 0.1mL 至 NOG 小鼠之皮下。小鼠之推定腫瘤體積達約 $200mm^3$ 的時點(第 12 日)依腫瘤體積實施分組，將各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子尾靜脈內投予(1mg/kg)。投予係於第 12、第 15、第 18 日實施，以電子數位卡尺經時地計測腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出推定腫瘤體積。如圖所示，於各種抗

GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子投予組確認腫瘤的消退。尤其於 v19125 處置組確認強的腫瘤消退效果(圖 254)。

【0466】

(實施例 17)CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之製作

17)-1 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子表現載體之製作

17)-1-1 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子(C5D-0004、C5D-0005、C5D-0006)表現載體之製作

於實施例 14)-1-2 構築的混雜型雙重特異性分子(v19125)表現載體中，將編碼人源化抗 CD3scFv-Fc 的 pCL__#13561 作爲模板，利用部位特異的變異導入法製作將 H 鏈 CDR2 之 Asn53 改變爲 Arg 的 CDR 改變載體 pC3E-8015。同樣地混雜型雙重特異性分子(v19126)表現載體中，將編碼人源化抗 CD3scFv-Fc 的 pCL__#13557 作爲模板，利用部位特異的變異導入法製作將 H 鏈 CDR2 之 Asn53 改變爲 Arg，L 鏈 Asp52 改變爲 Asn 的 CDR 改變載體 pC3E-8017。同樣地，將 pCL__#13557 作爲模板，利用部位特異的變異導入法製作將 H 鏈 CDR2 之 Asn53 改變爲 Ser，L 鏈 Asp52 改變爲 Asn 的 CDR 改變載體 pC3E-8018。

【0467】將 pC3E-8015、pC3E-8017、pC3E-8018 之 ORF 序列各自示於序列表之序列識別號 224(圖 255)、序列識別號 226(圖 257)、序列識別號 228(圖 259)。

【0468】

17)-1-2 C末端附加Lys的CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子(C5D-0014、C5D-0015、C5D-0016)表現載體之製作

以實施例 17)-1-1 構築的混雜型雙重特異性分子(C5D-0004)表現載體中，將編碼 CDR 改變型人源化抗CD3scFv—Fc 的 pC3E-8015 作爲模板，利用部位特異的變異導入法製作於Fc之C末端插入Lys的K附加型CDR改變載體 pC3E-8025。同樣地將 pC3E-8017、pC3E-8018作爲模板，利用部位特異的變異導入法製作於 Fc 之 C末端插入 Lys 的 K 附加型 CDR 改變載體 pC3E-8027、pC3E-8028。

【0469】以實施例 14)-1-2 構築的混雜型雙重特異性分子(v19125、v19126)表現載體中，將編碼抗GPRC5DFab-Fc 的 pCL-#13555 作爲模板，利用部位特異的變異導入法製作於 Fc 之 C 末端插入 Lys 的 K 付加型載體 pTAA-#2。

【0470】將 pC3E-8025、pC3E-8027、pC3E-8028、pTAA-#2 之 ORF 序列各自示於序列表之序列識別號230(圖 261)、序列識別號 232(圖 263)、序列識別號 234(圖265)、序列識別號 236(圖 267)。

【0471】

17)-2 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之生產

CHO-3E7 細胞係按照手冊，進行繼代、培養(National Research Council Canada, Raymond C. et al., Methods(2011) 55(1), 44-51)。將對數增殖期的 CHO-3E7 細胞培養液以含有 4mM 麩醯胺酸的 BalanCD Transfectory CHO(Irvine Scientific 公司)稀釋成 2×10^6 個細胞/mL，用於各種雙重特異性分子之生產。

【0472】ExpiCHO-S 細胞係按照手冊進行繼代、培養(Thermo Fisher Scienftific 公司)。將對數增殖期的 ExpiCHO-S 細胞培養液以 ExpiCHO 表現培養基(Thermo Fisher Scienftific 公司)稀釋成 6×10^6 個細胞/mL，用於各種雙重特異性分子之生產。

【0473】

17)-2-1 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子(C5D-0004、C5D-0005、C5D-0006)之生產

混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子 C5D-0004、C5D-0005、C5D-0006 之表現培養係將 ExpiCHO-S 細胞作爲宿主進行。對細胞轉染表現載體的方法、培養條件係全部按照製品附隨的手冊實施(Thermo Fisher Scienftific 公司)。培養係以 750 mL 規模進行，飼入添加及培養溫度係採用手冊記載之最大力價程序(Max titer protocol)的條件。培養開始後第 13 日回收培養上清液，以 0.2μm 過濾器(Sartorius 公司)過濾而作爲評價用樣品。

【0474】由 pC3E-8015、pCL__#13555、pCL__#12123 之組合取得混雜型雙重特異性分子 C5D-0004，由

pC3E-8017、pCL__#13555、pCL__#12123之組合取得混雜型雙重特異性分子C5D-0005，由pC3E-8018、pCL__#13555、pCL__#12123之組合，取得混雜型雙重特異性分子C5D-0006。

【0475】各自將使構成C5D-0004的各載體表現而獲得的胺基酸之序列示於序列表之序列識別號225(圖256)、215(圖239)、217(圖241)，構成C5D-0005的胺基酸之序列示於序列表之序列識別號227(圖258)、215(圖239)、217(圖241)，構成C5D-0006的胺基酸之序列示於序列表之序列識別號229(圖260)、215(圖239)、217(圖241)。

【0476】

17)-2-2 C末端附加Lys的CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子(C5D-0014、C5D-0015、C5D-0016)之生產

於Opti-PRO SFM培養基(Thermo Fisher Scienftific公司)3 mL中溶解PEImax(Polyscience公司)800μg，作爲PEImax溶液。又於Opti-PRO SFM培養基3 mL中各自添加100 μg之以1：1：1.5之比率混合pC3E-8025、pTAA__#2、及pCL__#12123的載體混合物、100 μg之混合pAKT、pGFP、已經片段處理的鮭魚精子DNA的DNA混合物。合併PEImax溶液及載體混合物、DNA溶液而溫和地攪拌，放置5分鐘後，添加於200 mL之CHO-3E7細胞培養液。於37℃、5%CO2培養箱內震盪培養1日後，添加22 mL之Transfectory Supplement(Irvine Scientific

公司)、480 μL之 Anti clumping suppliment(Thermo Fisher Scienftific公司)、500 μL之丙戊酸(SigmaAldrich公司)，於32℃又震盪培養9日。培養開始後第10日回收培養上清液，以0.2μm過濾器(Sartorius公司)過濾作爲評價用樣品。

【0477】由pC3E-8025、pTAA__#2、pCL__12123之組合取得混雜型雙重特異性分子C5D-0014，由pC3E-8027、pTAA__#2、pCL__#12123之組合取得混雜型雙重特異性分子C5D-0015，由pC3E-8028、pTAA__#2、pCL__#12123之組合取得混雜型雙重特異性分子C5D-0016。

【0478】各自將使構成C5D-0014的各載體表現而獲得的胺基酸序列示於序列表之序列識別號231(圖262)、237(圖268)、217(圖241)，構成C5D-0015的胺基酸序列示於序列表之序列識別號233(圖264)、237(圖268)、217(圖241)，構成C5D-0016的胺基酸序列示於序列表之序列識別號235(圖266)、237(圖268)、217(圖241)。

【0479】

17)-3 CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之純化

17)-3-1 CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子(C5D-0004、C5D-0005、C5D-0006)之純化

將自17)-2-1所獲得的培養上清液的各種雙重特異性分子以ProteinA親和性層析、羥基磷灰石層析、陽離子交換層析之3階段步驟純化。詳言之，於以PBS pH7.4

平衡化的 MabSelectSuRe 管柱(GE Healthcare Bioscience 公司)施加培養上清液，使目的之雙重特異性分子吸附。非吸附成分以 PBS 去除後，以 100 mM 乙酸緩衝液 pH3.5 將吸附成分溶出。溶出級份立即以 Tris 緩衝液 pH9.0 將 pH 調製爲中性後，透析於 50 mM HEPES，10 mM 磷酸鉀，100mM 氯化鈉溶液，施加於羥基磷灰石管柱 Bio-Scale CHT Type-I(BioRad Laboratories 公司)。利用直線濃度梯度法將溶媒中之氯化鈉濃度自 0.1M 變化至 1M，將吸附的目的雙重特異性分子溶出。將獲得的高峰級份以 SDS-PAGE 解析，回收相當於目的雙重特異性分子的級份。其次將經回收的級份之緩衝液交換爲 50 mM HEPES pH8.0，20 mM 氯化鈉溶液後，施加於陽離子交換管柱 Mono S(GE Healthcare Bioscience 公司)。利用直線濃度梯度法使溶媒中之氯化鈉濃度自 20 mM 變化至 1 M，將吸附的目的雙重特異性分子溶出。將獲得的高峰級份以 SDS-PAGE 解析，回收相當於目的雙重特異性分子的級份。最後回收的級份以 HBsor(25 mM 組胺酸，5% 山梨糖醇)pH6.0 透析，過濾器過濾後，作爲純化樣品。純化樣品藉由質量分析與 SDS-PAGE、SEC 分析，確認毫無疑問爲目的之抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子。

【0480】

17)-3-2 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子(C5D-0014、C5D-0015、C5D-0016)之純化

自 17)-2-2 所獲得的培養上清液的各種雙重特異性分子以 ProteinA 親和性層析、羥基磷灰石層析之 2 階段步驟純化。詳言之，於經 PBS pH7.4 平衡化的 MabSelectSuRe 管柱(GE Healthcare Bioscience 公司)施予培養上清液，使目的雙重特異性分子吸附。將非吸附成分以 PBS 去除後，以 100 mM 乙酸緩衝液 pH3.0 將吸附成分溶出。溶出級份立即以 Tris 緩衝液 pH9.5 將 pH 調製爲中性後，透析於 50 mM HEPES，10 mM 磷酸鉀，100 mM 氯化鈉溶液，施加於羥基磷灰石管柱 Bio-Scale CHT Type-I(BioRad Laboratories 公司)。利用直線濃度梯度法使溶媒中之氯化鈉濃度自 0.1 M 變化至 1 M，將吸附的目的雙重特異性分子溶出。將獲得的高峰級份以 SDS-PAGE 解析，回收相當於目的雙重特異性分子的級份。最後回收的級份以 HBsor(25 mM 組胺酸，5% 山梨糖醇)pH6.0 透析，過濾器過濾後，作爲純化樣品。純化樣品藉由質量分析及 SDS-PAGE、SEC 分析，確認毫無疑問爲目的之抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子。

【0481】

(實施例 18)C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之活體外活性評價

18)-1 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之利用流動式細胞測量術的結合活性評價

18)-1-1 C末端附加Lys的CDR改變混雜型、CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之對內因性人GPRC5D表現細胞(KHM-1B)的結合

以與實施例15)-1-1同樣之方法，實施細胞調製・染色・解析。其結果，顯示抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子與人GPRC5D表現細胞結合(圖269)。

【0482】

18)-1-2-2 C末端附加Lys的CDR改變混雜型、CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之對食蟹獼猴GPRC5D表現細胞的結合

以與實施例15)-1-2同樣之方法實施細胞調製・染色・解析。如圖270所示，顯示抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子與食蟹獼猴GPRC5D表現細胞結合。

【0483】

18)-1-3 C末端附加Lys的CDR改變混雜型、CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之對人CD3(PBMC)的結合

以與實施例15)-1-3同樣之方法實施細胞調製・染色・解析。其結果，顯示抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子與人CD3表現細胞結合(圖271)。

【0484】

18)-1-4 C末端附加Lys的CDR改變混雜型、CDR改變混雜型抗GPRC5D-抗CD3雙重特異性分子之對食蟹獼猴CD3(PBMC)的結合

以與實施例 15)-1-4 同樣之方法，實施細胞調製・染色・解析。如圖 272 所示，顯示抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子與食蟹獼猴 CD3 表現細胞結合。

【0485】

18)-2 C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型、CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性評價

以與實施例 15)-2-3 同樣之方法，實施細胞毒性活性之測定。惟，培養時間爲 24-72 小時。如圖 273 所示，顯示對 KHM-1B 細胞的抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之細胞毒性活性。

【0486】

(實施例 19)CDR 改變混雜型、C 末端附加 Lys 的 CDR 改變混雜型抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子之活體內活性評價

19)-1 人 PBMC 與癌細胞之共移植模型中的活體內活性評價

將 KHM-1B、及人 PBMC 以含有 50%基質膠的 PBS 各自調製成 5×10^7 細胞/mL，共移植 0.1mL 於 NOD-Scid 小鼠(雌性、5 週齡)之皮下。移植後實施分組，將各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子作尾靜脈內投予(1μg/kg)。投予係自移植日(第 0 日)至第 2 日每日實施 3 次。自 1 週後(第 7 日)經時地以電子數位卡尺計測腫瘤的長徑(mm)及短徑(mm)，利用以下所示的計算式算出推定腫瘤體積。

推定腫瘤體積(mm^3)=各個體之推定腫瘤體積之平均值

各個體之推定腫瘤體積=長徑×短徑 $^2/2$

【0487】於各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子投予組確認抗腫瘤效果。(圖 274)。

【0488】

19)-2 人 PBMC 移入模型中的活體內活性評價

將人 PBMC 以 PBS 調製成 5×10^7 細胞/mL，尾靜脈內移植 0.2mL 至 NOG 小鼠(雌性、6 週齡)(第-4 日)。於第 0 日將 KHM-1B 以含有 50%基質膠的 PBS 各自調製成 3×10^7 細胞/mL，移植 0.1mL 至 NOG 小鼠之皮下。小鼠之推定腫瘤體積達到約 $200mm^3$ 的時點(第 11 日)，實施依腫瘤體積的分組，將各種抗 GPRC5D-抗 CD3 雙重特異性分子作尾靜脈內投予(1mg/kg)。投予係於第 11、14、17 日實施，經時地以電子數位卡尺計測腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)，算出推定腫瘤體積。如圖所示，確認於 C5D-0004 投予組(圖 275A)、及 C5D-0014 投予組(圖 275B)，腫瘤消退。

【符號說明】

無。

[序列表非關鍵詞文字]

序列識別號 1：人 GPRC5D 之胺基末端序列(圖 2)

序列識別號 2：人 GPRC5D 之胺基末端序列(圖 3)

序列識別號 3：2A4 之重鏈基因之可變區的 cDNA 以 PCR 增幅用的引子

序列識別號 4：編碼 2A4 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列(圖 8)

序列識別號 5：2A4 之重鏈可變區之胺基酸序列(圖 9)。

序列識別號 6：編碼 2B1 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列(圖 10)

序列識別號 7：2B1 之重鏈可變區之胺基酸序列(圖 11)

序列識別號 8：編碼 7B4 之重鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列(圖 12)

序列識別號 9：7B4 之重鏈可變區之胺基酸序列(圖 13)

序列識別號 10：2A4 之輕鏈基因之可變區之 cDNA 以 PCR 增幅用的引子

序列識別號 11：編碼 2A4 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列(圖 14)

序列識別號 12：2A4 之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 15)

序列識別號 13：編碼 2B1 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列(圖 16)

序列識別號 14：2B1 之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 17)

序列識別號 15：編碼 7B4 之輕鏈可變區的 cDNA 之核苷酸序列(圖 18)

序列識別號 16：7B4 之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 19)

序列識別號 17：包含編碼人 κ 鏈分泌訊息序列及人 κ 鏈恆定區之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段(圖 20)

序列識別號 18：輕鏈表現載體引子 F(圖 21)

序列識別號 19：輕鏈表現載體引子 R(圖 22)

序列識別號 20：包含編碼人重鏈訊息序列及人 IgG1 恆定區之胺基酸的 DNA 序列的 DNA 片段(圖 23)

序列識別號 21：人嵌合化 2A4(c2A4)輕鏈之核苷酸序列(圖 24)

序列識別號 22：人嵌合化 2A4(c2A4)輕鏈之胺基酸序列(圖 25。

序列識別號 23：人嵌合化 2A4 輕鏈用引子組 F(圖 26)

序列識別號 24：人嵌合化 2A4 輕鏈用引子組 R(圖 27)

序列識別號 25：人嵌合化 2A4(c2A4)重鏈之核苷酸序列(圖 28)

序列識別號 26：人嵌合化 2A4(c2A4)重鏈之胺基酸序列(圖 29)

序列識別號 27：人嵌合化 2A4 重鏈用引子組 F(圖 30)

序列識別號 28：人嵌合化 2A4 重鏈用引子組 R(圖 31)

序列識別號 29：人嵌合化 2B1(c2B1)輕鏈之核苷酸序列(圖 32)

序列識別號 30：人嵌合化 2B1(c2B1)輕鏈之胺基酸序列(圖 33)

序列識別號 31：人嵌合化 2B1 輕鏈用引子組 F(圖 34)

序列識別號 32：人嵌合化 2B1 輕鏈用引子組 R(圖 35)

序列識別號 33：人嵌合化 2B1(c2B1)重鏈之核苷酸序列(圖 36)

序列識別號 34：人嵌合化 2B1(c2B1)重鏈之胺基酸序列(圖 37)

序列識別號 35：人嵌合化 2B1 重鏈用引子組 F(圖 38)

序列識別號 36：人嵌合化 2B1 重鏈用引子組 R(圖 39)

序列識別號 37：人嵌合化 7B4(c7B4)輕鏈之核苷酸序列(圖 40)

序列識別號 38：人嵌合化 7B4(c7B4)輕鏈之胺基酸序列(圖 41)

序列識別號 39：人嵌合化 7B4 輕鏈用引子組 F(圖 42)

序列識別號 40：人嵌合化 7B4 輕鏈用引子組 R(圖 43)

序列識別號 41：人嵌合化 7B4(c7B4)重鏈之核苷酸序列(圖 44)

序列識別號 42：人嵌合化 7B4(c7B4)重鏈之胺基酸序列(圖 45)

序列識別號 43：人嵌合化 7B4 重鏈用引子組 F(圖 46)

序列識別號 44：人嵌合化 7B4 重鏈用引子組 R(圖 47)

序列識別號 45：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 54)

序列識別號 46：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 55)

序列識別號 47：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 56)

序列識別號 48：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 57)

序列識別號 49：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 58)

序列識別號 50：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 59)

序列識別號 51：大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 60)

序列識別號 52：大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 61)

序列識別號 53：大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 62)

序列識別號 54：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 63)

序列識別號 55：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 64)

序列識別號 56：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2A4 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 65)

序列識別號 57：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 66)

序列識別號 58：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 67)

序列識別號 59：大鼠抗 GPRC5D 抗體 2B1 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 68)

序列識別號 60：大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 69)

序列識別號 61：大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 70)

序列識別號 62：大鼠抗 GPRC5D 抗體 7B4 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 71)

序列識別號 63：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L1)之核苷酸序列(圖 72)中核苷酸編號 1 至 60 爲訊息序列，通常不含於大部分之成熟 h2B1__L1 之核苷酸序列。

序列識別號 64：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L1)之胺基酸序列(圖 73)

序列識別號 65：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L2)之核苷酸序列(圖 74)

序列識別號 66：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L2)之胺基酸序列(圖 75)

序列識別號 67：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L3)之核苷酸序列(圖 76)

序列識別號 68：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L3)之胺基酸序列(圖 77)

序列識別號 69：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L4)之核苷酸序列(圖 78)

序列識別號 70：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L4)之胺基酸序列(圖 79)

序列識別號 71：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L5)之核苷酸序列(圖 80)

序列識別號 72：人源化 2B1 輕鏈(h2B1__L5)之胺基酸序列(圖 81)

序列識別號 73：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H1)之核苷酸序列(圖 82)

序列識別號 74：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H1)之胺基酸序列(圖 83)

序列識別號 75：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H2)之核苷酸序列(圖 84)

序列識別號 76：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H2)之胺基酸序列(圖 85)

序列識別號 77：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H3)之核苷酸序列(圖 86)

序列識別號 78：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H3)之胺基酸序列(圖 87)

序列識別號 79：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H4)之核苷酸序列(圖 88)

序列識別號 80：人源化 2B1 重鏈(h2B1__H4)之胺基酸序列(圖 89)

序列識別號 81：人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L1)之核苷酸序列(圖 90

序列識別號 82：人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L1)之胺基酸序列(圖 91)

序列識別號 83：人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L2)之核苷酸序列(圖 92)

序列識別號 84：人源化 7B4 輕鏈(h7B4__L2)之胺基酸序列(圖 93)

序列識別號 85：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H1)之核苷酸序列(圖 94)

序列識別號 86：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H1)之胺基酸序列(圖 95)

序列識別號 87：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H2)之核苷酸序列(圖 96)

序列識別號 88：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H2)之胺基酸序列(圖 97)

序列識別號 89：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H3)之核苷酸序列(圖 98)

序列識別號 90：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H3)之胺基酸序列(圖 99)

序列識別號 91：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H5)之核苷酸序列(圖 100)

序列識別號 92：人源化 7B4 重鏈(h7B4__H5)之胺基酸序列(圖 101)

序列識別號 93：食蟹獼猴 GPRC5D 胺基末端肽(圖 105)之胺基酸序列

序列識別號 94:scFv 之序列解析所使用的引子 A(圖 106)之核苷酸序列

序列識別號 95:scFv 之序列解析所使用的引子 B(圖 107)之核苷酸序列

序列識別號 96：C2037 重鏈可變區之核苷酸序列(圖 108)

序列識別號 97：C2037 重鏈可變區之胺基酸序列(圖 109)

序列識別號 98：C2037 輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 110)

序列識別號 99：C2037 輕鏈之可變區之胺基酸序列(圖 111)

序列識別號 100：C3048 重鏈可變區之核苷酸序列(圖 112)

序列識別號 101：C3048 重鏈可變區之胺基酸序列(圖 113)

序列識別號 102：C3048 輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 114)

序列識別號 103:C3048 輕鏈之可變區之胺基酸序列(圖 115)

序列識別號 104：C3015 重鏈可變區之核苷酸序列(圖 116)

序列識別號 105：C3015 重鏈可變區之胺基酸序列(圖 117)

序列識別號 106：C3015 輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 118)

序列識別號 107：C3015 輕鏈之可變區之胺基酸序列(圖 119)

序列識別號 108：C3022 重鏈可變區之核苷酸序列(圖 120)

序列識別號 109：C3022 重鏈可變區之胺基酸序列(圖 121)

序列識別號 110：C3022 輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 122)

序列識別號 111：C2037 重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 124)

序列識別號 112：C2037 重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 125)

序列識別號 113：C2037 重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 126)

序列識別號 114：C2037 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 127)

序列識別號 115：C2037 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 128)

序列識別號 116：C2037 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 129)

序列識別號 117：C3048 重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 130)

序列識別號 118：C3048 重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 131)

序列識別號 119：C3048 重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 132)

序列識別號 120：C3048 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 133)

序列識別號 121：C3048 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 134)

序列識別號 122：C3048 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 135)

序列識別號 123：C3015 重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 136)

序列識別號 124：C3015 重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 137)

序列識別號 125：C3015 重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 138)

序列識別號 126：C3015 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 139)

序列識別號 127：C3015 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 140)

序列識別號 128：C3015 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 141)

序列識別號 129：C3022 重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 142)

序列識別號 130：C3022 重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 143)

序列識別號 131：C3022 重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 144)

序列識別號 132：C3022 輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 145)

序列識別號 133：C3022 輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 146)

序列識別號 134：C3022 輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 147)

序列識別號 135：C3022 輕鏈之可變區之胺基酸序列(圖 123)

序列識別號 136：C2037 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列(圖 148)

序列識別號 137：C2037 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列(圖 149)

序列識別號 138：C3048 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列(圖 150)

序列識別號 139：C3048 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列(圖 151)

序列識別號 140：C3015 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列(圖 152)

序列識別號 141：C3015 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列(圖 153)

序列識別號 142：C3022 之 IgG 化體重鏈核苷酸序列(圖 154)

序列識別號 143：C3022 之 IgG 化體輕鏈核苷酸序列(圖 155)

序列識別號 144：C2037 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列(圖 156)

序列識別號 145：C2037 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列(圖 157)

序列識別號 146：C3048 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列(圖 158)

序列識別號 147：C3048 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列(圖 159)

序列識別號 148：C3015 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列(圖 160)

序列識別號 149：C3015 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列(圖 161)

序列識別號 150：C3022 之 IgG 化體重鏈胺基酸序列(圖 162)

序列識別號 151：C3022 之 IgG 化體輕鏈胺基酸序列(圖 163)

序列識別號 152：大鼠抗 CD3 抗體重鏈可變區之核苷酸序列(圖 168)

序列識別號 153：大鼠抗 CD3 抗體輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 169)

序列識別號 154：C3E-7000 之核苷酸序列(圖 170)

序列識別號 155：C3E-7034 之重鏈可變區之胺基酸序列(圖 171)

序列識別號 156：C3E-7034 之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 172)

序列識別號 157：C3E-7034 之核苷酸序列(圖 173)

序列識別號 158：C3E-7035 之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 174)

序列識別號 159：C3E-7035 之核苷酸序列(圖 175)

序列識別號 160：C3E-7036 之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 176)

序列識別號 161：C3E-7036 之核苷酸序列 (圖 177)

序列識別號 162：C2037-C3E-7034 之核苷酸序列(圖 178)

序列識別號 163：C3048-C3E-7034 之核苷酸序列(圖 179)

序列識別號 164：C3022-C3E-7034 之核苷酸序列(圖 180)

序列識別號 165：C2037-C3E-7035 之核苷酸序列(圖 181)

序列識別號 166：C3048-C3E-7035 之核苷酸序列(圖 182)

序列識別號 167：C3022-C3E-7035 之核苷酸序列(圖 183)

序列識別號 168：C2037-C3E-7036 之核苷酸序列(圖 184)

序列識別號 169：C3048-C3E-7036 之核苷酸序列(圖 185)

序列識別號 170：C3022-C3E-7036 之核苷酸序列(圖 186)

序列識別號 171：C2037-C3E-7034 之胺基酸序列(圖 187)

序列識別號 172：C3048-C3E-7034 之胺基酸序列(圖 188)

序列識別號 173：C3022-C3E-7034 之胺基酸序列(圖 189)

序列識別號 174：C2037-C3E-7035 之胺基酸序列(圖 190)

序列識別號 175：C3048-C3E-7035 之胺基酸序列(圖 191)

序列識別號 176：C3022-C3E-7035 之胺基酸序列(圖 192)

序列識別號 177：C2037-C3E-7036 之胺基酸序列(圖 193)

序列識別號 178：C3048-C3E-7036 之胺基酸序列(圖 194)

序列識別號 179：C3022-C3E-7036 之胺基酸序列(圖 195)

序列識別號 180：C3E-7034 之胺基酸序列(圖 203)

序列識別號 181：C3E-7035 之胺基酸序列(圖 204)

序列識別號 182：C3E-7036 之胺基酸序列(圖 205)

序列識別號 183：C3E-7000 之重鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 206)

序列識別號 184：C3E-7000 之重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 207)

序列識別號 185：C3E-7000 之重鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 208)

序列識別號 186：C3E-7000 之輕鏈 CDR1 之胺基酸序列(圖 209)

序列識別號 187：C3E-7000 之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 210)

序列識別號 188：C3E-7000 之輕鏈 CDR3 之胺基酸序列(圖 211)

序列識別號 189：人 CD3ε 之胺基酸序列(圖 212)

序列識別號 190：E1018 重鏈可變區之核苷酸序列(圖 213)

序列識別號 191：E1018 重鏈可變區之胺基酸序列(圖 214)

序列識別號 192：E1018 輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 215)

序列識別號 193：E1018 輕鏈之可變區之胺基酸序列(圖 216)

序列識別號 194：D1012 重鏈可變區之核苷酸序列(圖 217)

序列識別號 195：D1012 重鏈可變區之胺基酸序列(圖 218)

序列識別號 196：D1012 輕鏈可變區之核苷酸序列(圖 219)

序列識別號 197:D1012 輕鏈之可變區之胺基酸序列(圖 220)

序列識別號 198：h2B1 Fab HC__1 之核苷酸序列(圖 222)

序列識別號 199：h2B1 Fab HC__1 之胺基酸序列(圖 223)

序列識別號 200：h2B1 Fab HC_2 之核苷酸序列(圖 224)

序列識別號 201：h2B1 Fab HC__2 之胺基酸序列(圖 225)

序列識別號 202：h2B1 Fab LC__1 之核苷酸序列(圖 226)

序列識別號 203：h2B1 Fab LC__1 之胺基酸序列(圖 227)

序列識別號 204：h2B1 Fab LC__2 之核苷酸序列(圖 228)

序列識別號 205：h2B1 Fab LC__2 之胺基酸序列(圖 229)

序列識別號 206：C3E-7034 Fab HC 之核苷酸序列(圖 230)

序列識別號 207：C3E-7034 Fab HC 之胺基酸序列(圖 231)

序列識別號 208：C3E-7034 Fab LC 之核苷酸序列(圖 232)

序列識別號 209：C3E-7034 Fab LC 之胺基酸序列(圖 233)

序列識別號 210：C3E-7036 Fab HC 之核苷酸序列(圖 234)

序列識別號 211：C3E-7036 Fab HC 之胺基酸序列(圖 235)

序列識別號 212：C3E-7036 Fab LC 之核苷酸序列(圖 236)

序列識別號 213：C3E-7036 Fab LC 之胺基酸序列(圖 237)

序列識別號 214：h2B1 Fab HC__3 之核苷酸序列(圖 238)

序列識別號 215：h2B1 Fab HC__3 之胺基酸序列(圖 239)

序列識別號 216：h2B1 Fab LC__3 之核苷酸序列(圖 240)

序列識別號 217：h2B1 Fab LC__3 之胺基酸序列(圖 241)

序列識別號 218：C3E-7034 scFv Fc之核苷酸序列(圖242)

序列識別號 219：C3E-7034 scFv Fc之胺基酸序列(圖243)

序列識別號 220：C3E-7036 scFv Fc之核苷酸序列(圖244)

序列識別號 221：C3E-7036 scFv Fc之胺基酸序列(圖245)

序列識別號 222：h2B1 scFv Fc之核苷酸序列(圖246)

序列識別號 223：h2B1 scFv Fc之胺基酸序列(圖247)

序列識別號 224：C3E-8015之核苷酸序列(圖 255)

序列識別號 225：C3E-8015之胺基酸序列(圖 256)

序列識別號 226：C3E-8017之核苷酸序列(圖 257)

序列識別號 227：C3E-8017之胺基酸序列(圖 258)

序列識別號 228：C3E-8018之核苷酸序列(圖 259)

序列識別號 229：C3E-8018之胺基酸序列(圖 260)

序列識別號 230：C3E-8025之核苷酸序列(圖 261)

序列識別號 231：C3E-8025之胺基酸序列(圖 262)

序列識別號 232：C3E-8027之核苷酸序列(圖 263)

序列識別號 233：C3E-8027之胺基酸序列(圖 264)

序列識別號 234：C3E-8028之核苷酸序列(圖 265)

序列識別號 235：C3E-8028之胺基酸序列(圖 266)

序列識別號 236：h2B1 Fab HC__4 之核苷酸序列(圖 267)

序列識別號 237：h2B1 Fab HC__4 之胺基酸序列(圖 268)

序列識別號 238：CDR 改變體之重鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 276)，X 爲任意之天然之胺基酸。

序列識別號 239：CDR 改變體之輕鏈 CDR2 之胺基酸序列(圖 277)，X 爲任意之天然之胺基酸。

序列識別號 240：C3E-7034 之 CDR 改變體之重鏈可變區之胺基酸序列(圖 278)，X 爲任意之天然之胺基酸。

序列識別號 241：C3E-7034 之 CDR 改變體之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 279)，X 爲任意之天然之胺基酸。

序列識別號 242：C3E-7035 之 CDR 改變體之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 280)，X 爲任意之天然之胺基酸。

序列識別號 243：C3E-7036 之 CDR 改變體之輕鏈可變區之胺基酸序列(圖 281)，X 爲任意之天然之胺基酸。

序列識別號 244：C3E-7078 之胺基酸序列(圖 282)。

序列識別號 245：C3E-7085 之胺基酸序列(圖 283)。

序列識別號 246：C3E-7086 之胺基酸序列(圖 284)。

序列識別號 247：C3E-7087 之胺基酸序列(圖 285)。

序列識別號 248：C3E-7088 之胺基酸序列(圖 286)。

序列識別號 249：C3E-7089 之胺基酸序列(圖 287)。

序列識別號 250：C3E-7090 之胺基酸序列(圖 288)。

序列識別號 251：C3E-7091 之胺基酸序列(圖 289)。

序列識別號 252：C3E-7092 之胺基酸序列(圖 290)。

序列識別號 253：C3E-7093 之胺基酸序列(圖 291)。

序列識別號 254：C3E-7094 之胺基酸序列(圖 292)。

序列識別號 255：C3E-7095 之胺基酸序列(圖 293)。

序列表

<110> 第一三共股份有限公司

<120> 抗GPRC5D抗體

<130> FP-1804

<150> JP2017/020220
<151> 2017-02-07

<160> 255

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 27
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (27)..(27)
<223> (27) Xaa為經生物素化的麩胺酸

<400> 1

Met Tyr Lys Asp Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15

Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile Leu Xaa
20 25

<210> 2
<211> 28
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (28)..(28)
<223> (28) Xaa為經生物素化的離胺酸

<400> 2

Met Tyr Lys Asp Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15

Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile Leu Glu Xaa
20 25

<210> 3
<211> 29

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經PCR增幅編碼2A4 VH的cDNA的引子

<400> 3
ctccagagtt ccaggtcacg gtgactggc 29

<210> 4
<211> 366
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 4
caggtccagt tgcagcaatc tggagctgag ctggctaaac ctgggacttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta taccttcacc agctactata tttactgggt aaagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gatcggatat gtttatcctg gatatggtgg tacttactac 180

agtgataagt tcaagggcaa agccacattt actgcagaca catcctccag cacagcctac 240

atgctactgg gcagcctgac acctgaggac tctgcgtact atttctgtgc aagacggaag 300

ggtataattc ggggtccggg gtactttgat tactggggcc aaggagtcat ggtcacagtc 360

tcctca 366

<210> 5
<211> 122
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 5

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys 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

Tyr Ile Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Leu Leu Gly Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Tyr Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Gly Ile Ile Arg Gly Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 369
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 6
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgcactt tctctgggtt ttcactgaac acttatgata tgggtgtggg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcaaacattt ggtgggatga tgataagtac 180

tacaatccat ctctgagaaa ccggctcaca atctccaagg acacctccaa caaccaagca 240

ttcctcaaga tcaccaatgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcggatc 300

gaaactgtcc gggtttcccg taaggggttt gctcactggg gccaaggcac tctggtcact 360

gtctcttca 369

<210> 7
<211> 123
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 7

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

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

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

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

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

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

Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly Phe Ala His
100 105 110

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

<210> 8
<211> 369
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 8
gagatacacc tgcaggagtc aggacctggc cttgtgaaac cttcacagtc actctccctc 60

acctgttctg tcactggtta caccattacc agtggttatg attggagctg gatccggaag 120

ttcccaggaa ataaaatgga gtggatggca tacatgagct atagaggtag cactaactac 180

aacccctcgc tcaaaagtcg aatctccatt acaagagaca catccaagaa tcagttcttc 240

ctgcagttga attctgtcac tactgaggat acagccacat attactgtgc cctaacaagg 300

acctattggt ataactatta ctatgttttg gatgcctggg gtcaaggagc ttcagtcact 360

gtctcctca 369

<210> 9
<211> 123
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 9

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Thr Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Met Glu Trp
35 40 45

Met Ala Tyr Met Ser Tyr Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val Leu Asp Ala
100 105 110

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

<210> 10
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 經PCR增幅2A4_VH之cDNA的引子

<400> 10
tcagtaacac tgtccaggac accatctc 28

<210> 11
<211> 321
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 11
gacatccaga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc 60

atcgaatgtc ttgcaagtga gggcatttcc aatagtttag cgtggtatca gcagaagcca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatctatggt gcaagtagct tgcaagacgg ggtcccatca 180

cggttcagtg gcagtggttc tggcacgcag tattctctca agatcagcgg catgcaacct 240

gaagatgaag ggctttatta ctgtcaacag ggttacaagt atcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaattgaa a 321

<210> 12
<211> 107
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Gly Ile Ser Asn Ser
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Gly Met Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr Lys Tyr Pro Pro
85 90 95

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

<210> 13
<211> 321
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 13
gaaactgtga tgacccagtc tcccacatcc atgtccacat caataggaga gagggtcacc 60

ctgaactgca aggccagtca gagtgtgggt attaatgtag actggtacca acagacacca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatatggg gcatccaacc ggcacactgg ggtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatt tgggagagat ttcactctca ccatcagcaa cgtggaggct 240

gaagacctgg ctgtttatta ctgtctgcag catggctcca ttcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaattgaa a 321

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 14

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

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly Ser Ile Pro Pro
85 90 95

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

<210> 15
<211> 318
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 15
gacatccaga tgacccagtc tccttcattc ctgtctgcat ctgtgggaga aagagtcact 60

ctcagctgca aagcaagtca gaatattaac aagtacttag actggtatca gcaaaagctt 120

ggagaacctc ccaaactcct gatatataat acaaacaatt tgcatacggg catcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tggtacagat tacacactca ccatcagcgg cctgcagcct 240

gaagatgttg ccacatattt ctgcttgcag cgtaatagtt ggtacacgtt tggagctggg 300

accaagctgg aactgaaa 318

<210> 16
<211> 106
<212> PRT
<213> 褐鼠

<400> 16

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Leu Gly Glu Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Arg Asn Ser Trp Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 17
<211> 449
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含編碼分泌訊息序列之人類k鏈及恆定區之人類k鏈的胺基酸序列的DNA序列的DNA片段

<400> 17
gcctccggac tctagagcca ccatggtgct gcagacccag gtgttcatct ccctgctgct 60

gtggatctcc ggcgcgtacg gcgatatcgt gatgattaaa cgtacggtgg ccgcccctc 120

cgtgttcatc ttcccccct ccgacgagca gctgaagtcc ggcaccgcct ccgtggtgtg 180

cctgctgaat aacttctacc ccagagaggc caaggtgcag tggaaggtgg acaacgccct 240

gcagtccggg aactcccagg agagcgtgac cgagcaggac agcaaggaca gcacctacag 300

cctgagcagc accctgaccc tgagcaaagc cgactacgag aagcacaagg tgtacgcctg 360

cgaggtgacc caccagggcc tgagctcccc cgtcaccaag agcttcaaca gggggggagtg 420

ttaggggccc gtttaaacgg gggaggcta 449

<210> 18
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL之表現載體用的引子F

<400> 18
tataccgtcg acctctagct agagcttggc 30

<210> 19
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> VL之表現載體用的引子R

<400> 19

gctatggcag ggcctgccgc cccgacgttg 30

<210> 20
<211> 1132
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含編碼訊息序列之人類重鏈
及人類IgG1恆定區之胺基酸序列的
DNA序列的DNA片段

<400> 20
gcctccggac tctagagcca ccatgaaaca cctgtggttc ttcctcctgc tggtggcagc 60

tcccagatgg gtgctgagcc aggtgcaatt gtgcaggcgg ttagctcagc ctccaccaag 120

ggcccaagcg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggcgg cacagccgcc 180

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaacccgtga ccgtgagctg gaactcaggc 240

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctgc agtcctcagg actctactcc 300

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 360

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagcccaa atcttgtgac 420

aaaactcaca catgcccacc ctgcccagca cctgaactcc tgggggggacc ctcagtcttc 480

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 540

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 600

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccc cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgg 660

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 720

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggc 780

cagccccggg aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 840

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 900

gagagcaatg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ctcccgtgct ggactccgac 960

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggcaac 1020

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacaccca gaagagcctc 1080

tccctgtctc ccggcaaatg agatatcggg cccgtttaaa cgggggaggc ta 1132

<210> 21
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> c2A4 L之核苷酸序列

<400> 21
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gacatccaga tgacacagtc tccagcttcc ctgtctgcat ctctgggaga aactgtctcc 120

atcgaatgtc ttgcaagtga gggcatttcc aatagtttag cgtggtatca gcagaagcca 180

gggaaatctc ctcagctcct gatctatggt gcaagtagct tgcaagacgg ggtcccatca 240

cggttcagtg gcagtggttc tggcacgcag tattctctca agatcagcgg catgcaacct 300

gaagatgaag ggctttatta ctgtcaacag ggttacaagt atcctccgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaattgaa acgggctgtg gccgcccccc ccgtgttcat cttccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 22
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 L之胺基酸序列

<400> 22

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Gly
35 40 45

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser

85 90 95

Gly Met Gln Pro Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Tyr
100 105 110

Lys Tyr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
115 120 125

Ala Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 23
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 L之引子組F

<400> 23
atctccggcg cgtacggcga catccagatg acacagtctc cagc 44

<210> 24
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 L之引子組R

<400> 24
ggaggggcg gccacagccc gtttcaattc cagcttggtg cctc 44

<210> 25
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 H之核苷酸序列

<400> 25
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtccagttgc agcaatctgg agctgagctg gctaaacctg ggacttcagt gaagctgtcc 120

tgcaaggctt ctggctatac cttcaccagc tactatattt actgggtaaa gcagaggcct 180

ggacagggcc ttgagtggat cggatatgtt tatcctggat atggtggtac ttactacagt 240

gataagttca agggcaaagc cacatttact gcagacacat cctccagcac agcctacatg 300

ctactgggca gcctgacacc tgaggactct gcgtactatt tctgtgcaag acggaagggt 360

ataattcggg gtccggggta ctttgattac tggggccaag gagtcatggt cacagtcagc 420

tcagcctcca ccaagggccc aagcgtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 480

ggcggcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc cgtgaccgtg 540

agctggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tccccgctgt cctgcagtcc 600

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 720

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccctgcc cagcacctga actcctgggg 780

ggaccctcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 840

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccccggga ggagcagtac 960

aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1020

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1080

tccaaagcca aaggccagcc ccgggaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1140

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1200

atcgccgtgg agtgggagag caatggccag cccgagaaca actacaagac cacccctccc 1260

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1320

tggcagcagg gcaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1380

acccagaaga gcctctccct gtctcccggc aaa 1413

<210> 26
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 H之胺基酸序列

<400> 26

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Ser Tyr Tyr Ile Tyr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser
65 70 75 80

Asp Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Leu Leu Gly Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Tyr
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Arg Lys Gly Ile Ile Arg Gly Pro Gly Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

```
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
    210                 215                 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225                 230                 235                 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
                245                 250                 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            260                 265                 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        275                 280                 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    290                 295                 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305                 310                 315                 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                325                 330                 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            340                 345                 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        355                 360                 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    370                 375                 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385                 390                 395                 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                405                 410                 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
```

420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 27
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 H之引子組F

<400> 27
ccagatgggt gctgagccag gtccagttgc agcaatctgg agctg 45

<210> 28
<211> 46
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2A4 H之引子組R

<400> 28
cttggtggag gctgagctga ctgtgaccat gactccttgg ccccag 46

<210> 29
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 L之核苷酸序列

<400> 29
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gaaactgtga tgacccagtc tcccacatcc atgtccacat caataggaga gagggtcacc 120

ctgaactgca aggccagtca gagtgtgggt attaatgtag actggtacca acagacacca 180

gggcagtctc ctaaactgct gatatatggg gcatccaacc ggcacactgg ggtccctgat 240

cgcttcacag gcagtggatt tgggagagat ttcactctca ccatcagcaa cgtggaggct 300

gaagacctgg ctgtttatta ctgtctgcag catggctcca ttcctccgac gttcggtgga 360

ggcaccaagc tggaattgaa acgggctgtg gccgcccccc ccgtgttcat cttccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 30
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 L之胺基酸序列

<400> 30

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Met Ser
20 25 30

Thr Ser Ile Gly Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro
50 55 60

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

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

Asn Val Glu Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly
100 105 110

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

Ala Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 31
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 L之引子組F

<400> 31
atctccggcg cgtacggcga aactgtgatg acccagtctc ccac 44

<210> 32
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 L之引子組R

<400> 32
ggaggggcg gccacagccc gtttcaattc cagcttggtg cctc 44

<210> 33
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 H之核苷酸序列

<400> 33
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gttactctga aagagtctgg ccctgggata ttgcagccct cccagaccct cagtctgact 120

tgcactttct ctgggttttc actgaacact tatgatatgg gtgtgggctg gattcgtcag 180

ccttcaggga agggtctgga gtggctggca aacatttggt gggatgatga taagtactac 240

aatccatctc tgagaaaccg gctcacaatc tccaaggaca cctccaacaa ccaagcattc 300

ctcaagatca ccaatgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcggatcgaa 360

actgtccggg tttcccgtaa ggggtttgct cactggggcc aaggcactct ggtcactgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 34
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 H之胺基酸序列

<400> 34

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Arg Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
85 90 95

Asn Gln Ala Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly
115 120 125

Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 35
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 H之引子組F

<400> 35
ccagatgggt gctgagccag gttactctga aagagtctgg ccctg 45

<210> 36
<211> 46
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c2B1 H之引子組R

<400> 36
cttggtggag gctgagctga cagtgaccag agtgccttgg ccccag 46

<210> 37
<211> 699
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 L之核苷酸序列

<400> 37
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccttcattc ctgtctgcat ctgtgggaga aagagtcact 120

ctcagctgca aagcaagtca gaatattaac aagtacttag actggtatca gcaaaagctt 180

ggagaacctc ccaaactcct gatatataat acaaacaatt tgcatacggg catcccatca 240

aggttcagtg gcagtggatc tggtacagat tacacactca ccatcagcgg cctgcagcct 300

gaagatgttg ccacatattt ctgcttgcag cgtaatagtt ggtacacgtt tggagctggg 360

accaagctgg aactgaaacg ggctgtggcc gccccctccg tgttcatctt ccccccctcc 420

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtggtgtgcc tgctgaataa cttctacccc 480

agagaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccgggaa ctcccaggag 540

agcgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 600

agcaaagccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 660

agctcccccg tcaccaagag cttcaacagg ggggagtgt 699

<210> 38
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 L之胺基酸序列

<400> 38

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn
35 40 45

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

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

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

Gly Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Leu Gln Arg Asn
100 105 110

Ser Trp Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 39
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 L之引子組F

<400> 39
atctccggcg cgtacggcga catccagatg acccagtctc cttc 44

<210> 40
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 L之引子組R

<400> 40
ggagggggcg gccacagccc gtttcagttc cagcttggtc ccag 44

<210> 41
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 H之核苷酸序列

<400> 41
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60

atacacctgc aggagtcagg acctggcctt gtgaaacctt cacagtcact ctccctcacc 120

tgttctgtca ctggttacac cattaccagt ggttatgatt ggagctggat ccggaagttc 180

ccaggaaata aaatggagtg gatggcatac atgagctata gaggtagcac taactacaac 240

ccctcgctca aaagtcgaat ctccattaca agagacacat ccaagaatca gttcttcctg 300

cagttgaatt ctgtcactac tgaggataca gccacatatt actgtgccct aacaaggacc 360

tattggtata actattacta tgttttggat gcctggggtc aaggagcttc agtcactgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 42
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 H之胺基酸序列

<400> 42

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Ile His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Thr Ile
35 40 45

Thr Ser Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys
50 55 60

```
Met Glu Trp Met Ala Tyr Met Ser Tyr Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn
                85                  90                  95

Gln Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val
        115                 120                 125

Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Ala Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300
```

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 43
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 H之引子組F

<400> 43
ccagatgggt gctgagcgag atacacctgc aggagtcagg acctg 45

<210> 44

<211> 46
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> c7B4 H之引子組R

<400> 44
cttggtggag gctgagctga cagtgactga agctccttga ccccag 46

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A4 H CDR1之胺基酸序列

<400> 45

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A4 H CDR2之胺基酸序列

<400> 46

Val Tyr Pro Gly Tyr Gly Gly Thr
1 5

<210> 47
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A4 H CDR3之胺基酸序列

<400> 47

Ala Arg Arg Lys Gly Ile Ile Arg Gly Pro Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 2B1 H CDR1之胺基酸序列

<400> 48

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Asp Met Gly
1 5 10

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2B1 H CDR2之胺基酸序列

<400> 49

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 50
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2B1 H CDR3之胺基酸序列

<400> 50

Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly Phe Ala His
1 5 10 15

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7B4 H CDR1之胺基酸序列

<400> 51

Gly Tyr Thr Ile Thr Ser Gly Tyr Asp
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7B4 H CDR2之胺基酸序列

<400> 52

Met Ser Tyr Arg Gly Ser Thr
1 5

<210> 53
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7B4 H CDR3之胺基酸序列

<400> 53

Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val Leu Asp Ala
1 5 10 15

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A4 L CDR1之胺基酸序列

<400> 54

Glu Gly Ile Ser Asn Ser
1 5

<210> 55
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A4 L CDR2之胺基酸序列

<400> 55

Gly Ala Ser
1

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2A4 L CDR3之胺基酸序列

<400> 56

Gln Gln Gly Tyr Lys Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 57
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2B1 L CDR1之胺基酸序列

<400> 57

Gln Ser Val Gly Ile Asn
1 5

<210> 58
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2B1 L CDR2之胺基酸序列

<400> 58

Gly Ala Ser
1

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 2B1 L CDR3之胺基酸序列

<400> 59

Leu Gln His Gly Ser Ile Pro Pro Thr
1 5

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7B4 L CDR1之胺基酸序列

<400> 60

Gln Asn Ile Asn Lys Tyr
1 5

<210> 61

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7B4 L CDR2之胺基酸序列

<400> 61

Asn Thr Asn
1

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 7B4 L CDR3之胺基酸序列

<400> 62

Leu Gln Arg Asn Ser Trp Tyr Thr
1 5

<210> 63
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L1之核苷酸序列

<400> 63
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gataccgtga tgacccagag ccctgacagc ctggccgtgt ctctgggaga gagccaccc 120

atcaactgca aggccagcca gagcgtgggc atcaacgtgg actggtatca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctacggc gccagcaata gacacaccgg cgtgcccgat 240

agattcagcg gctctggcag cggcagagac ttcaccctga ccatcagctc cctgcaggcc 300

gaggatgtgg ccgtgtacta ctgtctgcag cacggcagca tccccccccac atttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccccct ccgtgttcat cttcccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggagt gt 702

<210> 64
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L1之胺基酸序列

<400> 64

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly
100 105 110

Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 65
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L2之核苷酸序列

<400> 65
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gataccgtga tgacccagag ccctgacagc ctggccgtgt ctctgggaga gagccaccc 120

atcaactgca aggccagcca gagcgtgggc atcaacgtgg actggtatca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctacggc gccagcaata gacacaccgg cgtgcccgat 240

agattcagcg gcagcggctt cggcaccgac ttcaccctga caatcagctc cctgcaggcc 300

gaggacgtgg ccgtgtacta ctgtctgcag cacggcagca tccccccccac atttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccccct ccgtgttcat cttcccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 66
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L2之胺基酸序列

<400> 66

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly
100 105 110

Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 67

<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L3之核苷酸序列

<400> 67
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gataccgtga tgacccagag ccctgacagc ctggccgtgt ctctgggaga gagccaccc 120

atcaactgca aggccagcca gagcgtgggc atcaacgtgg actggtatca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccaagctgct gatctacggc gccagcaata gacacaccgg cgtgcccgat 240

agattcagcg gcagcggctt cggcagagac ttcaccctga ccatcagctc cctgcaggcc 300

gaggatgtgg ccgtgtacta ctgtctgcag cacggcagca tccccccccac atttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccccct ccgtgttcat cttcccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 68
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L3之胺基酸序列

<400> 68

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
50 55 60

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly
100 105 110

Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 69
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L4之核苷酸序列

<400> 69
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gataccgtga tgacccagag ccctgacagc ctggccgtgt ctctgggaga gagagccacc 120

atcaactgca aggccagcca gagcgtgggc atcaacgtgg actggtatca gcagaagccc 180

ggccagagcc ccaagctgct gatctacggc gccagcaaca gacacaccgg cgtgcccgat 240

agattcagcg gcagcggctt cggcagagac ttcaccctga ccatcagctc cctgcaggcc 300

gaggatgtgg ccgtgtacta ctgtctgcag cacggcagca tccccccccac atttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccccct ccgtgttcat cttccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac agggggggagt gt 702

<210> 70
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L4之胺基酸序列

<400> 70

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
50 55 60

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly
100 105 110

Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 71
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L5之核苷酸序列

<400> 71
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gccaccagaa tgacacagag ccccagcagc ttcagcgcca gcaccggcga cagagtgacc 120

atcacatgca aggccagcca gagcgtgggc atcaacgtgg actggtatca gcagaagccc 180

ggcaagagcc ccaagctgct gatctacggc gcctccaaca gacacaccgg cgtgcccagc 240

agattttccg gcagcggctt cggcagagac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagagc 300

gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag cacggcagca tccccctac atttggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgcccct ccgtgttcat cttccccccc 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gcctgctgaa taacttctac 480

cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg gaactcccag 540

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 600

ctgagcaaag ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 660

ctgagctccc ccgtcaccaa gagcttcaac aggggggagt gt 702

<210> 72
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_L5之胺基酸序列

<400> 72

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Ala Thr Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser
20 25 30

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

Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro
50 55 60

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

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

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Gly
100 105 110

Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 73
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H1之核苷酸序列

<400> 73
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tggaatctgg cggcggactc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgcaccttca gcggcttcag cctgaacacc tacgacatgg gcgtgggctg gatcagacag 180

cctcctggca agggcctgga atggatcggc aacatttggt gggacgacga caagtactac 240

aaccccagcc tgaagtccag agtgaccatc agcgtggaca ccagcaagaa ccaggcctcc 300

ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat accgccgtgt actactgcgc cagaatcgag 360

acagtgcggg tgtccagaaa gggcttcgcc cactggggac agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 74
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H1之胺基酸序列

<400> 74

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95

Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly
115 120 125

Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 75
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H2之核苷酸序列

<400> 75
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tggaatctgg cggcggactc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgcaccttca gcggcttcag cctgaacacc tacgacatgg gcgtgggctg gatcagacag 180

cctcctggca agggcctgga atggatcggc aacatttggt gggacgacga caagtactac 240

aaccccagcc tgaagtccag agtgaccatc agcaaggaca ccagcaacaa ccaggcctcc 300

ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat accgccgtgt actactgcgc cagaatcgag 360

acagtgcggg tgtccagaaa gggcttcgcc cactggggac agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 76
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H2之胺基酸序列

<400> 76

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
85 90 95

```
Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly
        115                 120                 125

Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335
```

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 77
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H3之核苷酸序列

<400> 77
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tggaatctgg cggcggactc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgcaccttca gcggcttcag cctgaacacc tacgacatgg gcgtgggctg gatcagacag 180

cctcctggca agggcctgga atggatcgcc aacatttggt gggacgacga caagtactac 240

aaccccagcc tgaagtccag agtgaccatc agcaaggaca ccagcaacaa ccaggcctcc 300

ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat accgccgtgt actactgcgc cagaatcgag 360

acagtgcggg tgtccagaaa gggcttcgcc cactggggac agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 78
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H3之胺基酸序列

<400> 78

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45

Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Asn
85 90 95

Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly
115 120 125

Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 79
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H4之核苷酸序列

<400> 79
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccaa 60

gtgaccctga aagagtccgg ccctgccctc gtgaagccta cccagaccct gacactgacc 120

tgcaccttca gcggcttcag cctgaacacc tacgacatgg gcgtgggctg gatcagacag 180

cctcctggca agggcctgga atggctggcc aacatttggt gggacgacga caagtactac 240

agccccagcc tgaagtcccg gctgaccatc accaaggaca ccagcaacaa ccaggccgtg 300

ctgaccatga caaacatgga ccccgtggac accgccacct actactgcgc cagaatcgag 360

acagtgcggg tgtccagaaa gggcttcgcc cactggggac agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 80
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_H4之胺基酸序列

<400> 80

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

```
1               5                   10                  15

Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu
        35                  40                  45

Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
    50                  55                  60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr
65                  70                  75                  80

Ser Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Asn
                85                  90                  95

Asn Gln Ala Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys Gly
        115                 120                 125

Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240
```

```
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            420                 425                 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
```

<210> 81
<211> 699
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_L1之核苷酸序列

<400> 81
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gagatcgtgc tgacacagag ccctggcacc ctgagcctgt ctccaggcga aagagccacc 120

ctgtcctgca aggccagcca gaacatcaac aagtacctgg actggtatca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccagactgct gatctacaac accaacaacc tgcacaccgg catccccgac 240

agattcagcg gctctggcag cggcaccgac tacaccctga ccatcagcag actggaaccc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcctgcag cggaacagct ggtacacctt cggccagggc 360

accaaggtgg aaatcaagcg tacggtggcc gcccccctccg tgttcatctt ccccccctcc 420

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtggtgtgcc tgctgaataa cttctacccc 480

agagaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccgggaa ctcccaggag 540

agcgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 600

agcaaagccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 660

agctcccccg tcaccaagag cttcaacagg ggggagtgt 699

<210> 82
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_L1之胺基酸序列

<400> 82

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn
35 40 45

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Asn Leu His Thr Gly Ile Pro Asp
65 70 75 80

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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn
100 105 110

Ser Trp Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 83
<211> 699
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_L2之核苷酸序列

<400> 83
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcctgt cccctggcga aagagccacc 120

ctgagctgca aggccagcca gaacatcaac aagtacctgg actggtatca gcagaagccc 180

ggccagcccc ccagactgct gatctacaac accaacaacc tgcacaccgg catccccgac 240

agattcagcg gctctggcag cggcaccgac tacaccctga ccatcagcag actggaaccc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgcctgcag cggaacagct ggtacacctt cggccagggc 360

accaaggtgg aaatcaagcg tacggtggcc gccccctccg tgttcatctt cccccccctcc 420

gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtggtgtgcc tgctgaataa cttctacccc 480

agagaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccgggaa ctcccaggag 540

agcgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac cctgaccctg 600

agcaaagccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca ccagggcctg 660

agctcccccg tcaccaagag cttcaacagg ggggagtgt 699

<210> 84
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_L2之胺基酸序列

<400> 84

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn
35 40 45

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Asn Thr Asn Asn Leu His Thr Gly Ile Pro Asp
65 70 75 80

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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn
100 105 110

Ser Trp Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 85
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H1之核苷酸序列

<400> 85
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgtaccgtgt ccggctacac catcaccagc ggctacgact ggtcctggat cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggaatg gatcgcctac atgagctacc ggggcagcac caactacaac 240

cccagcctga agtccagagt gaccatcagc cgggacacca gcaagaacca gttctccctg 300

aagctgagca gcgtgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccct gacccggacc 360

tactggtaca actactacta cgtgctggac gcctggggcc agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 86
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H1之胺基酸序列

<400> 86

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Thr Ile
35 40 45

Thr Ser Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
50 55 60

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

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val
115 120 125

Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 87
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H2之核苷酸序列

<400> 87
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60

atccagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgtaccgtgt ccggctacac catcaccagc ggctacgact ggtcctggat cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggaatg gatcggctac atgagctacc ggggcagcac caactacaac 240

cccagcctga agtccagagt gaccatcagc cgggacacca gcaagaacca gttctccctg 300

aagctgagca gcgtgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccct gacccggacc 360

tactggtaca actactacta cgtgctggac gcctggggcc agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 88
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H2之胺基酸序列

<400> 88

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

```
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Thr Ile
        35                  40                  45

Thr Ser Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60

Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Ser Tyr Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
65                  70                  75                  80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
                85                  90                  95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val
        115                 120                 125

Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270
```

```
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            420                 425                 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
```

<210> 89
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H3之核苷酸序列

<400> 89
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60

atccagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgtaccgtgt ccggctacac catcaccagc ggctacgact ggtcctggat cagacagcct 180

cctggcaagg gcctggaatg gatcgcctac atgagctacc ggggcagcac caactacaac 240

cccagcctga agtccagagt gaccatcagc cgggacacca gcaagaacca gttctccctg 300

aagctgagca gcgtgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccct gacccggacc 360

tactggtaca actactacta cgtgctggac gcctggggcc agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 90
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> h7B4_H3之胺基酸序列

<400> 90

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Glu Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
            20                  25                  30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Thr Ile
        35                  40                  45

Thr Ser Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
    50                  55                  60

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

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
                85                  90                  95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val
        115                 120                 125

Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220
```

```
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            420                 425                 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450                 455                 460
```

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 91
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H5之核苷酸序列

<400> 91
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60

atccagctgc aggaatctgg ccctggcctc gtgaagccta gccagaccct gagcctgacc 120

tgtaccgtgt ccggctacac catcaccagc ggctacgact ggtcctggat cagaaagccc 180

cctggcaaca agatggaatg gatcgcctac atgagctacc ggggcagcac caactacaac 240

cccagcctga agtccagagt gaccatcagc cgggacacca gcaagaacca gttctccctg 300

aagctgagca gcgtgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccct gacccggacc 360

tactggtaca actactacta cgtgctggac gcctggggcc agggcacact cgtgaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 92
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h7B4_H5之胺基酸序列

<400> 92

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Ile Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Thr Ile
35 40 45

Thr Ser Gly Tyr Asp Trp Ser Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Asn Lys
50 55 60

Met Glu Trp Ile Ala Tyr Met Ser Tyr Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Thr Arg Thr Tyr Trp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Val
115 120 125

Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

```
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 93
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 編碼食蟹獼猴GPRC5D之N端序列的多肽

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (28)..(28)
<223> 28 X為經生物素化的離胺酸

<400> 93

Met Tyr Lys Asp Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Pro Cys
1 5 10 15

Asp Ser Glu Gly Pro Trp Gly Ile Val Leu Glu Xaa
20 25

<210> 94
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於scFv之序列分析的引子A

<400> 94
ctcttcgcta ttacgccagc tggcga 26

<210> 95
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 用於scFv之序列分析的引子B

<400> 95
ataacaattt cacacaggaa acagctatga 30

<210> 96
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 VH之核苷酸序列

<400> 96
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagtgggaag 300

agtaactacc cctggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 97
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 VH之胺基酸序列

<400> 97

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Gly Lys Ser Asn Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 98
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 VL之核苷酸序列

<400> 98
cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcaactc caacatcggc agtagaactg tgaattggta ccagcacctc 120

ccaggaacgg cccccagact cctcatctat ggtaataatc agtggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctctaa gtctggctcc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 99
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 VL之胺基酸序列

<400> 99

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Ser Arg
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Trp Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 100
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 VH之核苷酸序列

<400> 100
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aggtatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggaac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacaatt accgcggacc aatccacgag aacagcctac 240

atggacctgg gcagactgag atctgaggac acggccgtgt attattgtgc tctcgaggga 300

ttcagggact cattaaaacg aaatcctttt gatatctggg gccaagggac aatggtcacc 360

gtctcttca 369

<210> 101
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 VH之胺基酸序列

<400> 101

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 Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Gly Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn Pro Phe Asp Ile
100 105 110

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

<210> 102
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 VL之核苷酸序列

<400> 102
cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcaccac caacattggg agtaattatg tatcctggta tcagcagctc 120

ccaggaacag cccccaaatt cctcatgtat gaaaataata agcgaccctc aggcattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 240

actggggacg aggccactta ttactgctca acatgggata gcagcctgaa tactgggcta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

<210> 103
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 VL之胺基酸序列

<400> 103

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Thr Thr Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu
35 40 45

Met Tyr Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Asn Thr Gly Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 104
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 VH之核苷酸序列

<400> 104
gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagg aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtggta ctggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagga cacactatat 240

ctgcaattga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatcccgt 300

agtatgagta tcaactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 105
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 VH之胺基酸序列

<400> 105

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr

20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Arg Ser Met Ser Ile Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 VL之核苷酸序列

<400> 106
tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agtcagcatc 60

acctgctctg gagataattt gggtgataga tatgcctcct ggtatcagca gaagccaggc 120

cagtcccctg tgcaggtcat ctatcaagat accaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcaaca ctgtggtatt cggcggaggg 300

accaagctga ccgtccta 318

<210> 107
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 VL之胺基酸序列

<400> 107

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

Thr Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly Asp Arg Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Gln Val Ile Tyr
35 40 45

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Val Val
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 108
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 VH之核苷酸序列

<400> 108
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcgggctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagtggtagt 300

gtaaggcatc cctggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 109
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 VH之胺基酸序列

<400> 109

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 110
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 VL之核苷酸序列

<400> 110
cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcaggtc caacatcgga ggtaatattg taagttggta ccagcagttc 120

ccaggaacgg cccccagact cctcacttat gctgataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240

tctgaggatg aggctgacta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggtgttgtg 300

ttcggaggag gcaccaagct gaccgtccta 330

<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 H CDR1之胺基酸序列

<400> 111

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 H CDR2之胺基酸序列

<400> 112

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 H CDR3之胺基酸序列

<400> 113

Ala Ser Gly Lys Ser Asn Tyr Pro
1 5

<210> 114
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 L CDR1之胺基酸序列

<400> 114

Asn Ser Asn Ile Gly Ser Arg Thr
1 5

<210> 115
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 L CDR2之胺基酸序列

<400> 115

Gly Asn Asn
1

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 L CDR3之胺基酸序列

<400> 116

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10

<210> 117
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 H CDR1之胺基酸序列

<400> 117

Gly Gly Thr Phe Ser Arg Tyr Ala
1 5

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 H CDR2之胺基酸序列

<400> 118

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 H CDR3之胺基酸序列

<400> 119

Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn Pro Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 L CDR1之胺基酸序列

<400> 120

Thr Thr Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 121
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 L CDR2之胺基酸序列

<400> 121

Glu Asn Asn
1

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 L CDR3之胺基酸序列

<400> 122

Ser Thr Trp Asp Ser Ser Leu Asn Thr Gly Leu
1 5 10

<210> 123
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 H CDR1之胺基酸序列

<400> 123

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Ala
1 5

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 H CDR2之胺基酸序列

<400> 124

Ile Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 125
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 H CDR3之胺基酸序列

<400> 125

Ala Lys Ser Arg Ser Met Ser Ile Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 126
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 L CDR1之胺基酸序列

<400> 126

Asn Leu Gly Asp Arg Tyr
1 5

<210> 127
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 L CDR2之胺基酸序列

<400> 127

Gln Asp Thr
1

<210> 128
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 L CDR3之胺基酸序列

<400> 128

Gln Ala Trp Asp Ser Asn Thr Val Val
1 5

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 H CDR1之胺基酸序列

<400> 129

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 H CDR2之胺基酸序列

<400> 130

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 H CDR3之胺基酸序列

<400> 131

Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro
1 5

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 L CDR1之胺基酸序列

<400> 132

Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile
1 5

<210> 133
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 L CDR2之胺基酸序列

<400> 133

Ala Asp Asn
1

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 L CDR3之胺基酸序列

<400> 134

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
1 5 10

<210> 135
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 VL之胺基酸序列

<400> 135

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn
20 25 30

Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 136
<211> 1392
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 H於IgG型之核苷酸序列

<400> 136
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggatacac cttcaccggc tactatatgc actgggtgcg acaggccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggacggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca 240

cagaagtttc agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg 300

gagctgagca ggctgagatc tgacgacacg gccgtgtatt actgtgcgag tgggaagagt 360

aactaccct ggggccaggg aaccctggtc accgtcagct cagcctccac caagggccca 420

agcgtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg gcggcacagc cgccctgggc 480

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccc gtgaccgtga gctggaactc aggcgccctg 540

accagcggcg tgcacacctt ccccgctgtc ctgcagtcct caggactcta ctccctcagc 600

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 660

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 720

cacacatgcc caccctgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccctcagt cttcctcttc 780

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 840

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900

gtgcataatg ccaagacaaa gccccgggag gagcagtaca acagcacgta ccgggtggtc 960

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa aggccagccc 1080

cgggaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1140

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200

aatggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccctcccg tgctggactc cgacggctcc 1260

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg caacgtcttc 1320

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cccagaagag cctctccctg 1380

tctcccggca aa 1392

<210> 137
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 L於IgG型之核苷酸序列

<400> 137
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 120

tcttgttctg gaagcaactc caacatcggc agtagaactg tgaattggta ccagcacctc 180

ccaggaacgg cccccagact cctcatctat ggtaataatc agtggccctc aggggtccct 240

gaccgattct ctggctctaa gtctggctcc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 300

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtgtggta 360

ttcggcggag ggaccaagtt aactgtgctt ggccagccta aggctgcccc tagcgtgacc 420

ctgttccctc cttccagcga ggagcttcaa gctaacaagg ccaccctggt gtgtcttatc 480

tctgacttct accctggcgc tgtgaccgtg gcctggaagg ctgacagctc ccctgtgaag 540

gccggagtgg agaccaccac acctagcaag cagtctaaca acaagtacgc tgccagctcc 600

tacctgagcc ttaccctga gcagtggaag tctcacagaa gctactcctg tcaagtgacc 660

cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gctcctaccg agtgttcc 708

<210> 138
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 H 於IgG型之核苷酸序列

<400> 138
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggaggcac cttcagcagg tatgctatca gctgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggagggatc atccctatct ttggaacagc aaactacgca 240

cagaagttcc agggcagagt cacaattacc gcggaccaat ccacgagaac agcctacatg 300

gacctgggca gactgagatc tgaggacacg gccgtgtatt attgtgctct cgagggattc 360

agggactcat taaaacgaaa tccttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 420

agctcagcct ccaccaaggg cccaagcgtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 480

tctggcggca cagccgccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga acccgtgacc 540

gtgagctgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttccccgc tgtcctgcag 600

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 720

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccct gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccct cagtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 840

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccccg ggaggagcag 960

tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaaggcca gccccgggaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggc cagcccgaga acaactacaa gaccacccct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc agggcaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacccaga agagcctctc cctgtctccc ggcaaa 1416

<210> 139
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 L於IgG型之核苷酸序列

<400> 139
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 120

tcctgctctg gaggcaccac caacattggg agtaattatg tatcctggta tcagcagctc 180

ccaggaacag cccccaaatt cctcatgtat gaaaataata agcgaccctc aggcattcct 240

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tggccatcac cggactccag 300

actggggacg aggccactta ttactgctca acatgggata gcagcctgaa tactgggcta 360

ttcggcggag ggaccaagtt aactgtgctt ggccagccta aggctgcccc tagcgtgacc 420

ctgttccctc cttccagcga ggagcttcaa gctaacaagg ccaccctggt gtgtcttatc 480

tctgacttct accctggcgc tgtgaccgtg gcctggaagg ctgacagctc ccctgtgaag 540

gccggagtgg agaccaccac acctagcaag cagtctaaca acaagtacgc tgccagctcc 600

tacctgagcc ttaccctga gcagtggaag tctcacagaa gctactcctg tcaagtgacc 660

cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gctcctaccg agtgttcc 708

<210> 140
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 H於IgG型之核苷酸序列

<400> 140
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60

gtgcagctgg tggagtccgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120

tgtgcagcct ctggattcac ctttaggaac tatgccatga gctgggtccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt agtggtactg gtggtagcac atactacgca 240

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaaggacac actatatctg 300

caattgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgaa atcccgtagt 360

atgagtatca actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtcagctca 420

gcctccacca agggcccaag cgtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggc 480

ggcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaacccgt gaccgtgagc 540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgctgtcct gcagtcctca 600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccctgcccag cacctgaact cctgggggga 780

ccctcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc 840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cccgggagga gcagtacaac 960

agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080

aaagccaaag gccagccccg ggaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1200

gccgtggagt gggagagcaa tggccagccc gagaacaact acaagaccac ccctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320

cagcagggca acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacc 1380

cagaagagcc tctccctgtc tcccggcaaa 1410

<210> 141
<211> 696
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 L於IgG型之核苷酸序列

<400> 141
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agtcagcatc 120

acctgctctg gagataattt gggtgataga tatgcctcct ggtatcagca gaagccaggc 180

cagtcccctg tgcaggtcat ctatcaagat accaagcggc cctcagggat ccctgagcga 240

ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 300

gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcaaca ctgtggtatt cggcggaggg 360

accaagttaa ctgtgcttgg ccagcctaag gctgccccta gcgtgaccct gttcctcct 420

tccagcgagg agcttcaagc taacaaggcc accctggtgt gtcttatctc tgacttctac 480

cctggcgctg tgaccgtggc ctggaaggct gacagctccc ctgtgaaggc cggagtggag 540

accaccacac ctagcaagca gtctaacaac aagtacgctg ccagctccta cctgagcctt 600

acccctgagc agtggaagtc tcacagaagc tactcctgtc aagtgaccca cgagggcagc 660

accgtggaga agaccgtggc tcctaccgag tgttcc 696

<210> 142
<211> 1392
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 H於IgG型之核苷酸序列

<400> 142
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg ggctgaggtg aagaagcctg gggcctcagt gaaggtctcc 120

tgcaaggctt ctggatacac cttcaccggc tactatatgc actgggtgcg acaggcccct 180

ggacaagggc ttgagtggat gggacggatc aaccctaaca gtggtggcac aaactatgca 240

cagaagtttc agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg 300

gagctgagcg ggctgagatc tgacgacacg gccgtttatt actgtgcgag tggtagtgta 360

aggcatccct ggggccaggg aaccctggtc accgtcagct cagcctccac caagggccca 420

agcgtcttcc ccctggcacc ctcctccaag agcacctctg gcggcacagc cgccctgggc 480

tgcctggtca aggactactt ccccgaaccc gtgaccgtga gctggaactc aggcgccctg 540

accagcggcg tgcacacctt ccccgctgtc ctgcagtcct caggactcta ctccctcagc 600

agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat 660

cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag agagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact 720

cacacatgcc caccctgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccctcagt cttcctcttc 780

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg 840

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900

gtgcataatg ccaagacaaa gccccgggag gagcagtaca acagcacgta ccgggtggtc 960

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020

tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa aggccagccc 1080

cgggaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1140

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200

aatggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccctcccg tgctggactc cgacggctcc 1260

ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg caacgtcttc 1320

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cccagaagag cctctccctg 1380

tctcccggca aa 1392

<210> 143
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 L於IgG型之核苷酸序列

<400> 143
atggtgctgc agacccaggt gttcatctcc ctgctgctgt ggatctccgg cgcgtacggc 60

cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 120

tcttgttctg gaagcaggtc caacatcgga ggtaatattg taagttggta ccagcagttc 180

ccaggaacgg cccccagact cctcacttat gctgataatc agcggccctc aggggtccct 240

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 300

tctgaggatg aggctgacta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggtgttgtg 360

ttcggaggag gcaccaagtt aactgtgctt ggccagccta aggctgcccc tagcgtgacc 420

ctgttccctc cttccagcga ggagcttcaa gctaacaagg ccaccctggt gtgtcttatc 480

tctgacttct accctggcgc tgtgaccgtg gcctggaagg ctgacagctc ccctgtgaag 540

gccggagtgg agaccaccac acctagcaag cagtctaaca acaagtacgc tgccagctcc 600

tacctgagcc ttaccccctga gcagtggaag tctcacagaa gctactcctg tcaagtgacc 660

cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gctcctaccg agtgttcc 708

<210> 144
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 H於IgG型之胺基酸序列

<400> 144

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

```
Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Lys Ser Asn Tyr Pro Trp Gly Gln Gly Thr
        115                 120                 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
    130                 135                 140

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145                 150                 155                 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
                165                 170                 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
            180                 185                 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
        195                 200                 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
    210                 215                 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225                 230                 235                 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
                245                 250                 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
            260                 265                 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
        275                 280                 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
    290                 295                 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
305                 310                 315                 320
```

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 145
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037 L於IgG型之胺基酸序列

<400> 145

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
20 25 30

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn
35 40 45

```
Ile Gly Ser Arg Thr Val Asn Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala
    50                  55                  60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Trp Pro Ser Gly Val Pro
65                  70                  75                  80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile
                85                  90                  95

Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp
            100                 105                 110

Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
        115                 120                 125

Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
    130                 135                 140

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145                 150                 155                 160

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
                165                 170                 175

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
            180                 185                 190

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
        195                 200                 205

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
    210                 215                 220

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230                 235
```

<210> 146
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 H於IgG型之胺基酸序列

<400> 146

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                  10                  15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
            20                  25                  30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe
        35                  40                  45

Ser Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
    50                  55                  60

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Arg
                85                  90                  95

Thr Ala Tyr Met Asp Leu Gly Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn Pro
        115                 120                 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225                 230                 235                 240
```

```
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                325                 330                 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            340                 345                 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        355                 360                 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385                 390                 395                 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                405                 410                 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            420                 425                 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        435                 440                 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470
```

<210> 147
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048 L於IgG型之胺基酸序列

<400> 147

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala
20 25 30

Ala Pro Gly Gln Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Thr Thr Asn
35 40 45

Ile Gly Ser Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
50 55 60

Pro Lys Phe Leu Met Tyr Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro
65 70 75 80

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

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

Asp Ser Ser Leu Asn Thr Gly Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
115 120 125

Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145 150 155 160

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
165 170 175

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
180 185 190

```
Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
        195                 200                 205

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
    210                 215                 220

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225                 230                 235
```

<210> 148
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 H於IgG型之胺基酸序列

<400> 148

```
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1               5                   10                  15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
            20                  25                  30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
        35                  40                  45

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

Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Gly Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
65                  70                  75                  80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp
                85                  90                  95

Thr Leu Tyr Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
            100                 105                 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Arg Ser Met Ser Ile Asn Tyr Gly Met Asp
        115                 120                 125

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
    130                 135                 140
```

```
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
            180                 185                 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
        195                 200                 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
    210                 215                 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225                 230                 235                 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
                245                 250                 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
            260                 265                 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
        275                 280                 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
    290                 295                 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
                325                 330                 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
            340                 345                 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
        355                 360                 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
    370                 375                 380
```

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 149
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3015 L於IgG型之胺基酸序列

<400> 149

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val
20 25 30

Ser Pro Gly Gln Thr Val Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Leu Gly
35 40 45

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

Gln Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly
85 90 95

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

Asn Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
115 120 125

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
130 135 140

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
165 170 175

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
180 185 190

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
195 200 205

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
210 215 220

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 150
<211> 464
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 H於IgG型之胺基酸序列

<400> 150

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
130 135 140

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 151
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022 L於IgG型之胺基酸序列

<400> 151

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly

20 25 30

Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn
35 40 45

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

Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
65 70 75 80

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

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

Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
115 120 125

Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile
145 150 155 160

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
165 170 175

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
180 185 190

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
195 200 205

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
210 215 220

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 152
<211> 354
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 152
gaggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc ctggtgcagc ctggaagggc cctgaaactc 60

tcctgtgtag tctctggagt cacattcaat tactacggga tgagctggat ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggttgcatcc attactaatt ctggtggtag aatttactat 180

ccagactctg tgaagggccg attcactatc tccagagaaa atacacaaaa gaccctatac 240

ctacaaatga acagtctgag gtctgaggac acggccactt attactgtac tctcgatggt 300

cgcgatggtt gggttgctta ctggggccaa ggcactctgg tcactgtctc ttca 354

<210> 153
<211> 327
<212> DNA
<213> 褐鼠

<400> 153
cagtttgtgc ttactcagcc aaactctgtg tctacgaatc tcggaaccac agtcgaactg 60

tcttgcaagc gcaacactgg gaacattgga agcaattatg tgaactggta ccagcagcat 120

gagggaagat ctcccaccac tattatttat agggatgata agagaccaga tggagtttct 180

gacaggttct ctgggtccat tgacagatct tccaagtcag ccctcctgac aatcaataat 240

gtgcagactg aagatgaagc tgactacttc tgtcagtctt acagtagtgg ttttattttc 300

ggcggtggaa ccaagctcac tgtccta 327

<210> 154
<211> 867
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000之核苷酸序列

<400> 154
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgag 60

gtgcagttgg tggagtctgg gggaggcctg gtgcagcctg gaagggccct gaaactctcc 120

tgtgtagtct ctggagtcac attcaattac tacgggatga gctggatccg ccaggctcca 180

gggaaggggc tggagtgggt tgcatccatt actaattctg gtggtagaat ttactatcca 240

gactctgtga agggccgatt cactatctcc agagaaaata cacaaaagac cctataccta 300

caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccacttatt actgtactct cgatggtcgc 360

gatggttggg ttgcttactg gggccaaggc actctggtca ctgtctcttc aggtggaggc 420

ggttcaggcg gaggtggcag cggcggtggc gggagtcagt ttgtgcttac tcagccaaac 480

tctgtgtcta cgaatctcgg aaccacagtc gaactgtctt gcaagcgcaa cactgggaac 540

attggaagca attatgtgaa ctggtaccag cagcatgagg gaagatctcc caccactatt 600

atttataggg atgataagag accagatgga gtttctgaca ggttctctgg gtccattgac 660

agatcttcca agtcagccct cctgacaatc aataatgtgc agactgaaga tgaagctgac 720

tacttctgtc agtcttacag tagtggtttt attttcggcg gtggaaccaa gctcactgtc 780

ctaggcgcgt ctgcggccgc aggatccggt ggtgattaca aagatgatga cgataaaggt 840

gcagcggcgc atcaccatca tcaccac 867

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034_VH之胺基酸序列

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 109

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034_VL之胺基酸序列

<400> 156

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn
65 70 75 80

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

Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 157
<211> 864
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034之核苷酸序列

<400> 157
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

gaagtgcagc tggtggaatc cgggggggggc ctggtgcagc ctgggggggag cctgagactg 120

agttgtgccg cctctggggt gacatttaac tactatggca tgtcttggat ccgccaggca 180

cctggaaagg gcctggagtg ggtggccagc atcactaatt ccggcgggcg aatctactat 240

cccgacagcg tcaagggcag gttcacaatt tcccgcgaga acacacagaa aactctgtac 300

ctgcagatga atagcctgag agccgaagat acagctgtgt actattgcac tctggacggc 360

agggatgggt gggtcgccta ttgggggcag ggaaccctgg tgacagtcag ctccggagga 420

ggaggatctg gcggaggagg cagtggggga ggcgggtcaa actttatgct gacccagccc 480

cacagtgtgt cagagagccc tggcaagact gtcaccatct cttgtaaaag gaacaccgga 540

aatattggca gtaactacgt gaattggtat cagcagcatg aagggtctag tccaaccaca 600

atcatctacc gggacgataa gagacccgac ggggtgtccg atcgattctc cggatctatc 660

gaccggtcaa gcaagagtgc ttcactgacc attagcaatc tgaaaacaga ggacgaagca 720

gattactttt gccagtccta ttcctctggc ttcatctttg gaggcgggac taaactgacc 780

gtgctgggcg cggccgcagg tgcaggtggt gattacaaag atgatgacga taaaggtgca 840

gcggcgcatc accatcatca ccac 864

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7035_VL之胺基酸序列

<400> 158

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 159
<211> 864
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7035之核苷酸序列

<400> 159
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

gaagtgcagc tggtggaatc cgggggggggc ctggtgcagc ctgggggggag cctgagactg 120

agttgtgccg cctctggggt gacatttaac tactatggca tgtcttggat ccgccaggca 180

cctggaaagg gcctggagtg ggtggccagc atcactaatt ccggcgggcg aatctactat 240

cccgacagcg tcaagggcag gttcacaatt tcccgcgaga acacacagaa aactctgtac 300

ctgcagatga atagcctgag agccgaagat acagctgtgt actattgcac tctggacggc 360

agggatgggt gggtcgccta ttgggggcag ggaaccctgg tgacagtcag ctccggagga 420

ggaggatctg gcggaggagg cagtgggggga ggcgggtcaa tggcccaggc tgtgctcact 480

cagccgtcct ctgtttctgg cgtacctggc caacgggtga ccattagctg taaaaggaat 540

accgggaata tcgggtctaa ctacgtgaac tggtatcagc agcttccagg gacagctccc 600

aagttgctga tctatcgcga cgacaaaaga ccctcagggg tccctgaccg atttagtggc 660

agcaaaagcg gtacttccgc ttccctggcg ataaccggct ttcaggccga agatgaggca 720

gactactatt gccagtcata ttccagcggc ttcatcttcg gaggcggaac taagctgaca 780

gtgctgggcg cggccgcagg tgcaggtggt gattacaaag atgatgacga taaaggtgca 840

gcggcgcatc accatcatca ccac 864

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036_VL之胺基酸序列

<400> 160

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 161
<211> 858
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036之核苷酸序列

<400> 161
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

gaagtgcagc tggtggaatc cgggggggggc ctggtgcagc ctgggggggag cctgagactg 120

agttgtgccg cctctggggt gacatttaac tactatggca tgtcttggat ccgccaggca 180

cctggaaagg gcctggagtg ggtggccagc atcactaatt ccggcgggcg aatctactat 240

cccgacagcg tcaagggcag gttcacaatt tcccgcgaga acacacagaa aactctgtac 300

ctgcagatga atagcctgag agccgaagat acagctgtgt actattgcac tctggacggc 360

agggatgggt gggtcgccta ttgggggcag ggaaccctgg tgacagtcag ctccggagga 420

ggaggatctg gcggaggagg cagtgggggga ggcgggtcaa actttatgct cactcagccg 480

tcctctgttt ctggcgtacc tggccaacgg gtgaccatta gctgtacggg taataccggg 540

aatatcgggt ctaactacgt gaactggtat cagcagcttc cagggacagc tcccaagttg 600

ctgatctatc gcgacgacaa aagaccctca ggggtccctg accgatttag tggcagcaaa 660

agcggtactt ccgcttccct ggcgataacc ggctttcagg ccgaagatga ggcagactac 720

tattgccagt catattccag cggcttcatc ttcggaggcg gaactaagct gacagtgttg 780

ggtgcggccg caggtgcagg tggtgattac aaagatgatg acgataaagg tgcagcggcg 840

catcaccatc atcaccac 858

<210> 162
<211> 1599
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037-C3E-7034之核苷酸序列

<400> 162
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gccggctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgcgc cagcggcaag 360

agcaactacc cttggggcca gggcacactc gtgaccgtgt ctagcggagg cggaggatct 420

ggcggcggag gaagtggcgg aggggatct cagcctgtgc tgacacagcc tcctagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcaacag caacatcggc 540

agccggaccg tgaactggta tcagcatctg cctggcaccg cccccagact gctgatctac 600

ggcaacaacc agtggcccag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcagc 660

tccgccagcc tggccatctc tggactgaga tccgaggacg aggccgacta ctactgtgcc 720

gcctgggacg atagcctgag cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggcggaggcg gttcagaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taattccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaaacttt 1200

atgctgaccc agccccacag tgtgtcagag agccctggca agactgtcac catctcttgt 1260

aaaaggaaca ccggaaatat tggcagtaac tacgtgaatt ggtatcagca gcatgaaggg 1320

tctagtccaa ccacaatcat ctaccgggac gataagagac ccgacggggt gtccgatcga 1380

ttctccggat ctatcgaccg gtcaagcaag agtgcttcac tgaccattag caatctgaaa 1440

acagaggacg aagcagatta cttttgccag tcctattcct ctggcttcat ctttggaggc 1500

gggactaaac tgaccgtgct gggcgcggcc gcaggtgcag gtggtgatta caaagatgat 1560

gacgataaag gtgcagcggc gcatcaccat catcaccac 1599

<210> 163
<211> 1623
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048-C3E-7034之核苷酸序列

<400> 163
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcagcag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ctagcggcgg caccttcagc agatacgcca tctcttgggt gcgccaggcc 180

cctggacagg gcctggaatg gatgggcggc atcatcccca tcttcggcac cgccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacc agagcacccg gaccgcctat 300

atggatctgg gccggctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cctggaaggc 360

ttccgggaca gcctgaagag aaacccccttc gacatctggg gccagggcac aatggtcacc 420

gtgtctagcg gaggcggagg atctggcggc ggaggaagtg gcggaggggg atctcagtct 480

gtcgtgaccc agcctcctag cgtgtcagcc gccccaggcc agaaagtgac aatcagctgt 540

tctggcggca ccaccaacat cggcagcaac tacgtgtcct ggtatcagca gctgcccgga 600

accgccccca agttcctgat gtacgagaac aacaagcggc ccagcggcat ccccgacaga 660

ttcagcggca gcaagagcgg cacaagcgcc acactggcca tcaccggact gcagacaggc 720

gacgaggcca cctactactg ctccacctgg gacagcagcc tgaacaccgg cctgtttggc 780

ggaggcacca agctgacagt gctgggcgga ggcggttcag aagtgcagct ggtggaatcc 840

ggggggggcc tggtgcagcc tgggggggagc ctgagactga gttgtgccgc ctctggggtg 900

acatttaact actatggcat gtcttggatc cgccaggcac ctggaaaggg cctggagtgg 960

gtggccagca tcactaattc cggcgggcga atctactatc ccgacagcgt caagggcagg 1020

ttcacaattt cccgcgagaa cacacagaaa actctgtacc tgcagatgaa tagcctgaga 1080

gccgaagata cagctgtgta ctattgcact ctggacggca gggatgggtg ggtcgcctat 1140

tgggggcagg gaaccctggt gacagtcagc tccggaggag gaggatctgg cggaggaggc 1200

agtgggggag gcgggtcaaa ctttatgctg acccagcccc acagtgtgtc agagagccct 1260

ggcaagactg tcaccatctc ttgtaaaagg aacaccggaa atattggcag taactacgtg 1320

aattggtatc agcagcatga agggtctagt ccaaccacaa tcatctaccg ggacgataag 1380

agacccgacg gggtgtccga tcgattctcc ggatctatcg accggtcaag caagagtgct 1440

tcactgacca ttagcaatct gaaaacagag gacgaagcag attacttttg ccagtcctat 1500

tcctctggct tcatctttgg aggcgggact aaactgaccg tgctgggcgc ggccgcaggt 1560

gcaggtggtg attacaaaga tgatgacgat aaaggtgcag cggcgcatca ccatcatcac 1620

cac 1623

<210> 164
<211> 1599
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022-C3E-7034之核苷酸序列

<400> 164
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gcggcctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgtgc ctctggctct 360

gtgcggcacc cttggggaca gggaacactc gtgaccgtgt ccagcggtgg aggcggttca 420

ggcggaggtg gcagcggcgg tggcgggagt cagcctgtgc tgacacagcc tccaagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcagaag caacatcggc 540

ggcaacatcg tgtcctggta tcagcagttc cccggcaccg cccctagact gctgacctac 600

gccgacaacc agaggcctag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcacc 660

agcgccagcc tggccatctc tggcctgcag tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc 720

gcctgggacg acagcctgaa cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggcggaggcg gttcagaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taattccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaaacttt 1200

atgctgaccc agccccacag tgtgtcagag agccctggca agactgtcac catctcttgt 1260

aaaaggaaca ccggaaatat tggcagtaac tacgtgaatt ggtatcagca gcatgaaggg 1320

tctagtccaa ccacaatcat ctaccgggac gataagagac ccgacggggt gtccgatcga 1380

ttctccggat ctatcgaccg gtcaagcaag agtgcttcac tgaccattag caatctgaaa 1440

acagaggacg aagcagatta cttttgccag tcctattcct ctggcttcat ctttggaggc 1500

gggactaaac tgaccgtgct gggcgcggcc gcaggtgcag gtggtgatta caaagatgat 1560

gacgataaag gtgcagcggc gcatcaccat catcaccac 1599

<210> 165
<211> 1599
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037-C3E-7035之核苷酸序列

<400> 165
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gccggctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgcgc cagcggcaag 360

agcaactacc cttggggcca gggcacactc gtgaccgtgt ctagcggagg cggaggatct 420

ggcggcggag gaagtggcgg agggggatct cagcctgtgc tgacacagcc tcctagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcaacag caacatcggc 540

agccggaccg tgaactggta tcagcatctg cctggcaccg cccccagact gctgatctac 600

ggcaacaacc agtggcccag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcagc 660

tccgccagcc tggccatctc tggactgaga tccgaggacg aggccgacta ctactgtgcc 720

gcctgggacg atagcctgag cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggcggaggcg gttcagaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taattccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaatggcc 1200

caggctgtgc tcactcagcc gtcctctgtt tctggcgtac ctggccaacg ggtgaccatt 1260

agctgtaaaa ggaataccgg gaatatcggg tctaactacg tgaactggta tcagcagctt 1320

ccagggacag ctcccaagtt gctgatctat cgcgacgaca aaagaccctc aggggtccct 1380

gaccgattta gtggcagcaa aagcggtact tccgcttccc tggcgataac cggctttcag 1440

gccgaagatg aggcagacta ctattgccag tcatattcca gcggcttcat cttcggaggc 1500

ggaactaagc tgacagtgtt gggcgcggcc gcaggtgcag gtggtgatta caaagatgat 1560

gacgataaag gtgcagcggc gcatcaccat catcaccac 1599

<210> 166
<211> 1623
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048-C3E-7035之核苷酸序列

<400> 166
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcagcag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ctagcggcgg caccttcagc agatacgcca tctcttgggt gcgccaggcc 180

cctggacagg gcctggaatg gatgggcggc atcatcccca tcttcggcac cgccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacc agagcacccg gaccgcctat 300

atggatctgg gccggctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cctggaaggc 360

ttccgggaca gcctgaagag aaaccccttc gacatctggg gccagggcac aatggtcacc 420

gtgtctagcg gaggcggagg atctggcggc ggaggaagtg gcggaggggg atctcagtct 480

gtcgtgaccc agcctcctag cgtgtcagcc gccccaggcc agaaagtgac aatcagctgt 540

tctggcggca ccaccaacat cggcagcaac tacgtgtcct ggtatcagca gctgcccgga 600

accgccccca agttcctgat gtacgagaac aacaagcggc ccagcggcat ccccgacaga 660

ttcagcggca gcaagagcgg cacaagcgcc acactggcca tcaccggact gcagacaggc 720

gacgaggcca cctactactg ctccacctgg gacagcagcc tgaacaccgg cctgtttggc 780

ggaggcacca agctgacagt gctgggcgga ggcggttcag aagtgcagct ggtggaatcc 840

gggggggcc tggtgcagcc tgggggggagc ctgagactga gttgtgccgc ctctggggtg 900

acatttaact actatggcat gtcttggatc cgccaggcac ctggaaaggg cctggagtgg 960

gtggccagca tcactaattc cggcgggcga atctactatc ccgacagcgt caagggcagg 1020

ttcacaattt cccgcgagaa cacacagaaa actctgtacc tgcagatgaa tagcctgaga 1080

gccgaagata cagctgtgta ctattgcact ctggacggca gggatgggtg ggtcgcctat 1140

tgggggcagg gaaccctggt gacagtcagc tccggaggag gaggatctgg cggaggaggc 1200

agtgggggag gcgggtcaat ggcccaggct gtgctcactc agccgtcctc tgtttctggc 1260

gtacctggcc aacgggtgac cattagctgt aaaaggaata ccgggaatat cgggtctaac 1320

tacgtgaact ggtatcagca gcttccaggg acagctccca agttgctgat ctatcgcgac 1380

gacaaaagac cctcaggggt ccctgaccga tttagtggca gcaaaagcgg tacttccgct 1440

tccctggcga taaccggctt tcaggccgaa gatgaggcag actactattg ccagtcatat 1500

tccagcggct tcatcttcgg aggcggaact aagctgacag tgttgggcgc ggccgcaggt 1560

gcaggtggtg attacaaaga tgatgacgat aaaggtgcag cggcgcatca ccatcatcac 1620

cac 1623

<210> 167
<211> 1599
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022-C3E-7035之核苷酸序列

<400> 167
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gcggcctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgtgc ctctggctct 360

gtgcggcacc cttggggaca gggaacactc gtgaccgtgt ccagcggtgg aggcggttca 420

ggcggaggtg gcagcggcgg tggcgggagt cagcctgtgc tgacacagcc tccaagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcagaag caacatcggc 540

ggcaacatcg tgtcctggta tcagcagttc cccggcaccg cccctagact gctgacctac 600

gccgacaacc agaggcctag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcacc 660

agcgccagcc tggccatctc tggcctgcag tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc 720

gcctgggacg acagcctgaa cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggcggaggcg gttcagaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taattccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaatggcc 1200

caggctgtgc tcactcagcc gtcctctgtt tctggcgtac ctggccaacg ggtgaccatt 1260

agctgtaaaa ggaataccgg gaatatcggg tctaactacg tgaactggta tcagcagctt 1320

ccagggacag ctcccaagtt gctgatctat cgcgacgaca aaagaccctc aggggtccct 1380

gaccgattta gtggcagcaa aagcggtact tccgcttccc tggcgataac cggctttcag 1440

gccgaagatg aggcagacta ctattgccag tcatattcca gcggcttcat cttcggaggc 1500

ggaactaagc tgacagtgtt gggcgcggcc gcaggtgcag gtggtgatta caaagatgat 1560

gacgataaag gtgcagcggc gcatcaccat catcaccac 1599

<210> 168
<211> 1593
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037-C3E-7036之核苷酸序列

<400> 168
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gccggctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgcgc cagcggcaag 360

agcaactacc cttggggcca gggcacactc gtgaccgtgt ctagcggagg cggaggatct 420

ggcggcggag gaagtggcgg agggggatct cagcctgtgc tgacacagcc tcctagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcaacag caacatcggc 540

agccggaccg tgaactggta tcagcatctg cctggcaccg cccccagact gctgatctac 600

ggcaacaacc agtggcccag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcagc 660

tccgccagcc tggccatctc tggactgaga tccgaggacg aggccgacta ctactgtgcc 720

gcctgggacg atagcctgag cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggcggaggcg gttcagaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taattccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaaacttt 1200

atgctcactc agccgtcctc tgtttctggc gtacctggcc aacgggtgac cattagctgt 1260

acgggtaata ccgggaatat cgggtctaac tacgtgaact ggtatcagca gcttccaggg 1320

acagctccca agttgctgat ctatcgcgac gacaaaagac cctcaggggt ccctgaccga 1380

tttagtggca gcaaaagcgg tacttccgct tccctggcga taaccggctt tcaggccgaa 1440

gatgaggcag actactattg ccagtcatat tccagcggct tcatcttcgg aggcggaact 1500

aagctgacag tgttgggcgc ggccgcaggt gcaggtggtg attacaaaga tgatgacgat 1560

aaaggtgcag cggcgcatca ccatcatcac cac 1593

<210> 169
<211> 1617
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048-C3E-7036之核苷酸序列

<400> 169
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcagcag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ctagcggcgg caccttcagc agatacgcca tctcttgggt gcgccaggcc 180

cctggacagg gcctggaatg gatgggcggc atcatcccca tcttcggcac cgccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacc agagcacccg gaccgcctat 300

atggatctgg gccggctgag aagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cctggaaggc 360

ttccgggaca gcctgaagag aaacccgttc gacatctggg gccagggcac aatggtcacc 420

gtgtctagcg gaggcggagg atctggcggc ggaggaagtg gcggaggggg atctcagtct 480

gtcgtgaccc agcctcctag cgtgtcagcc gccccaggcc agaaagtgac aatcagctgt 540

tctggcggca ccaccaacat cggcagcaac tacgtgtcct ggtatcagca gctgcccgga 600

accgccccca agttcctgat gtacgagaac aacaagcggc ccagcggcat ccccgacaga 660

ttcagcggca gcaagagcgg cacaagcgcc acactggcca tcaccggact gcagacaggc 720

gacgaggcca cctactactg ctccacctgg gacagcagcc tgaacaccgg cctgtttggc 780

ggaggcacca agctgacagt gctgggcgga ggcggttcag aagtgcagct ggtggaatcc 840

gggggggcc tggtgcagcc tgggggggagc ctgagactga gttgtgccgc ctctggggtg 900

acatttaact actatggcat gtcttggatc cgccaggcac ctggaaaggg cctggagtgg 960

gtggccagca tcactaattc cggcgggcga atctactatc ccgacagcgt caagggcagg 1020

ttcacaattt cccgcgagaa cacacagaaa actctgtacc tgcagatgaa tagcctgaga 1080

gccgaagata cagctgtgta ctattgcact ctggacggca gggatgggtg ggtcgcctat 1140

tgggggcagg gaaccctggt gacagtcagc tccggaggag gaggatctgg cggaggaggc 1200

agtgggggag gcgggtcaaa ctttatgctc actcagccgt cctctgtttc tggcgtacct 1260

ggccaacggg tgaccattag ctgtacgggt aataccggga atatcgggtc taactacgtg 1320

aactggtatc agcagcttcc agggacagct cccaagttgc tgatctatcg cgacgacaaa 1380

agaccctcag gggtccctga ccgatttagt ggcagcaaaa gcggtacttc cgcttccctg 1440

gcgataaccg gctttcaggc cgaagatgag gcagactact attgccagtc atattccagc 1500

ggcttcatct tcggaggcgg aactaagctg acagtgttgg gcgcggccgc aggtgcaggt 1560

ggtgattaca aagatgatga cgataaaggt gcagcggcgc atcaccatca tcaccac 1617

<210> 170
<211> 1593
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022-C3E-7036之核苷酸序列

<400> 170
atgaaacacc tgtggttctt cctcctgctg gtggcagctc ccagatgggt gctgagcgga 60

caggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc ggctactaca tgcactgggt gcgccaggct 180

ccaggccagg gactggaatg gatgggccgg atcaacccca atagcggcgg caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcatcag caccgcctac 300

atggaactga gcggcctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgtgc ctctggctct 360

gtgcggcacc cttggggaca gggaacactc gtgaccgtgt ccagcggtgg aggcggttca 420

ggcggaggtg gcagcggcgg tggcgggagt cagcctgtgc tgacacagcc tccaagcgcc 480

tctggcacac ctggccagag agtgacaatc agctgcagcg gcagcagaag caacatcggc 540

ggcaacatcg tgtcctggta tcagcagttc cccggcaccg cccctagact gctgacctac 600

gccgacaacc agaggcctag cggcgtgccc gatagattca gcggctctaa gagcggcacc 660

agcgccagcc tggccatctc tggcctgcag tctgaggacg aggccgacta ctattgcgcc 720

gcctgggacg acagcctgaa cggcgtggtg tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg 780

ggcggaggcg gttcagaagt gcagctggtg gaatccgggg ggggcctggt gcagcctggg 840

gggagcctga gactgagttg tgccgcctct ggggtgacat ttaactacta tggcatgtct 900

tggatccgcc aggcacctgg aaagggcctg gagtgggtgg ccagcatcac taattccggc 960

gggcgaatct actatcccga cagcgtcaag ggcaggttca caatttcccg cgagaacaca 1020

cagaaaactc tgtacctgca gatgaatagc ctgagagccg aagatacagc tgtgtactat 1080

tgcactctgg acggcaggga tgggtgggtc gcctattggg ggcagggaac cctggtgaca 1140

gtcagctccg gaggaggagg atctggcgga ggaggcagtg ggggaggcgg gtcaaacttt 1200

atgctcactc agccgtcctc tgtttctggc gtacctggcc aacgggtgac cattagctgt 1260

acgggtaata ccgggaatat cgggtctaac tacgtgaact ggtatcagca gcttccaggg 1320

acagctccca agttgctgat ctatcgcgac gacaaaagac cctcaggggt ccctgaccga 1380

tttagtggca gcaaaagcgg tacttccgct tccctggcga taaccggctt tcaggccgaa 1440

gatgaggcag actactattg ccagtcatat tccagcggct tcatcttcgg aggcggaact 1500

aagctgacag tgttgggcgc ggccgcaggt gcaggtggtg attacaaaga tgatgacgat 1560

aaaggtgcag cggcgcatca ccatcatcac cac 1593

<210> 171
<211> 533
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037-C3E-7034之胺基酸序列

<400> 171

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Lys Ser Asn Tyr Pro Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145 150 155 160

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn
165 170 175

Ser Asn Ile Gly Ser Arg Thr Val Asn Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly
180 185 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Trp Pro Ser Gly
195 200 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu
210 215 220

Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
275 280 285

Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly
305 310 315 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe
385 390 395 400

Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val
405 410 415

Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
420 425 430

Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr
435 440 445

Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys
465 470 475 480

Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
485 490 495

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly
500 505 510

Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His
515 520 525

His His His His His
530

<210> 172
<211> 541
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048-C3E-7034之胺基酸序列

<400> 172

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
35 40 45

Phe Ser Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr
85 90 95

Arg Thr Ala Tyr Met Asp Leu Gly Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn
115 120 125

Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

```
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
145                 150                 155                 160

Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val
                165                 170                 175

Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Thr Thr Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
            180                 185                 190

Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu Met Tyr
        195                 200                 205

Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    210                 215                 220

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly
225                 230                 235                 240

Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ser Ser Leu Asn Thr
                245                 250                 255

Gly Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
            260                 265                 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
        275                 280                 285

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
    290                 295                 300

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
305                 310                 315                 320

Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
                325                 330                 335

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
            340                 345                 350

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
        355                 360                 365

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
    370                 375                 380
```

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
405 410 415

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
420 425 430

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
435 440 445

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly
450 455 460

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
465 470 475 480

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
485 490 495

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
500 505 510

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
515 520 525

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
530 535 540

<210> 173
<211> 533
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022-C3E-7034之胺基酸序列

<400> 173

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

```
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
        35                  40                  45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
    50                  55                  60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
                85                  90                  95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly
        115                 120                 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145                 150                 155                 160

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg
                165                 170                 175

Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
            180                 185                 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly
        195                 200                 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
    210                 215                 220

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225                 230                 235                 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
            260                 265                 270
```

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
275 280 285

Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly
305 310 315 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe
385 390 395 400

Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val
405 410 415

Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
420 425 430

Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr
435 440 445

Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys
465 470 475 480

Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
485 490 495

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly

500 505 510

Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His
515 520 525

His His His His His
530

<210> 174
<211> 533
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037-C3E-7035之胺基酸序列

<400> 174

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Lys Ser Asn Tyr Pro Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145 150 155 160

```
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn
                165                 170                 175

Ser Asn Ile Gly Ser Arg Thr Val Asn Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly
            180                 185                 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Trp Pro Ser Gly
        195                 200                 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu
    210                 215                 220

Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225                 230                 235                 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
        275                 280                 285

Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
    290                 295                 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly
305                 310                 315                 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
            340                 345                 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
        355                 360                 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Ala
```

385 390 395 400

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
405 410 415

Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
420 425 430

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
435 440 445

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
450 455 460

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
465 470 475 480

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
485 490 495

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly
500 505 510

Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His
515 520 525

His His His His His
530

<210> 175
<211> 541
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048-C3E-7035之胺基酸序列

<400> 175

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
35 40 45

Phe Ser Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr
85 90 95

Arg Thr Ala Tyr Met Asp Leu Gly Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn
115 120 125

Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val
165 170 175

Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Thr Thr Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
180 185 190

Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu Met Tyr
195 200 205

Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly
225 230 235 240

Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ser Ser Leu Asn Thr
245 250 255

Gly Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

275 280 285

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
290 295 300

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
305 310 315 320

Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
325 330 335

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
340 345 350

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
355 360 365

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
370 375 380

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser
405 410 415

Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg
420 425 430

Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
435 440 445

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro
450 455 460

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
465 470 475 480

Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
485 490 495

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
500 505 510

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
515 520 525

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
530 535 540

<210> 176
<211> 533
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022-C3E-7035之胺基酸序列

<400> 176

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145 150 155 160

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg

165 170 175

Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
180 185 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly
195 200 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
210 215 220

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
275 280 285

Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly
305 310 315 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Ala
385 390 395 400

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
405 410 415

Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
420 425 430

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
435 440 445

Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
450 455 460

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
465 470 475 480

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
485 490 495

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly
500 505 510

Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His
515 520 525

His His His His His
530

<210> 177
<211> 531
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C2037-C3E-7036之胺基酸序列

<400> 177

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
85 90 95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Lys Ser Asn Tyr Pro Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145 150 155 160

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn
165 170 175

Ser Asn Ile Gly Ser Arg Thr Val Asn Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly
180 185 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Gln Trp Pro Ser Gly
195 200 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu
210 215 220

Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225 230 235 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
275 280 285

```
Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
    290                 295                 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly
305                 310                 315                 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
                325                 330                 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
            340                 345                 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
        355                 360                 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    370                 375                 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe
385                 390                 395                 400

Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val
                405                 410                 415

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
            420                 425                 430

Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        435                 440                 445

Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    450                 455                 460

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu
465                 470                 475                 480

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe
                485                 490                 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly
            500                 505                 510

Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His
        515                 520                 525
```

His His His
530

<210> 178
<211> 539
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3048-C3E-7036之胺基酸序列

<400> 178

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
35 40 45

Phe Ser Arg Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr
65 70 75 80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr
85 90 95

Arg Thr Ala Tyr Met Asp Leu Gly Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn
115 120 125

Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser
145 150 155 160

Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Lys Val
165 170 175

Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Thr Thr Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
180 185 190

Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu Met Tyr
195 200 205

Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Thr Gly
225 230 235 240

Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ser Ser Leu Asn Thr
245 250 255

Gly Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
260 265 270

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
275 280 285

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
290 295 300

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
305 310 315 320

Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
325 330 335

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
340 345 350

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
355 360 365

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
370 375 380

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val
405 410 415

Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr
420 425 430

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
435 440 445

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly
450 455 460

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
465 470 475 480

Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
485 490 495

Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
500 505 510

Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
515 520 525

Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
530 535

<210> 179
<211> 531
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3022-C3E-7036之胺基酸序列

<400> 179

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Gly Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
35 40 45

Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
50 55 60

```
Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
                85                  90                  95

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala
            100                 105                 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Gly Ser Val Arg His Pro Trp Gly Gln Gly
        115                 120                 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
145                 150                 155                 160

Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg
                165                 170                 175

Ser Asn Ile Gly Gly Asn Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly
            180                 185                 190

Thr Ala Pro Arg Leu Leu Thr Tyr Ala Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly
        195                 200                 205

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
    210                 215                 220

Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
225                 230                 235                 240

Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
        275                 280                 285

Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln
    290                 295                 300
```

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly
305 310 315 320

Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
325 330 335

Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly
355 360 365

Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe
385 390 395 400

Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val
405 410 415

Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
420 425 430

Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
435 440 445

Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly
500 505 510

Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His
515 520 525

His His His
530

<210> 180
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034之胺基酸序列

<400> 180

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

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

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly
180 185 190

```
Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
                245                 250                 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
            260                 265
```

<210> 181
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7035之胺基酸序列

<400> 181

```
Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1               5                   10                  15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

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

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Met Ala Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser
130 135 140

Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg
145 150 155 160

Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
165 170 175

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 182
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036之胺基酸序列

<400> 182

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

```
        35                  40                  45

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

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val
    130                 135                 140

Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
                165                 170                 175

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

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
        195                 200                 205

Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
    210                 215                 220

Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225                 230                 235                 240

Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
                245                 250                 255

Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
            260                 265
```

<210> 183
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000_H_CDR1之胺基酸序列

<400> 183

Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly
1 5

<210> 184
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000_H_CDR2之胺基酸序列

<400> 184

Ile Thr Asn Ser Gly Gly Arg Ile
1 5

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000_H_CDR3之胺基酸序列

<400> 185

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 186
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000_L_CDR1之胺基酸序列

<400> 186

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 187
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000_L_CDR2之胺基酸序列

<400> 187

Arg Asp Asp
1

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7000_L_CDR3之胺基酸序列

<400> 188

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
1 5

<210> 189
<211> 207
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 190
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E1018 VH之核苷酸序列

<400> 190
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcgggctgag atctgacgac acggccgttt attactgtaa gagtggtagt 300

gtaaggcctc cctggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 345

<210> 191
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> E1018 VH之胺基酸序列

<400> 191

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Ser Gly Ser Val Arg Pro Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 192
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> E1018 VL之核苷酸序列

<400> 192
cagcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcaggtc caacatcgga ggtaatattg taagttggta ccagcagttc 120

ccaggaacgg cccccagact cctcacttat cggaatactc ggcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240

tctgaggatg aggctgacta ttattgtgca gcatgggatg acagcctggg gggtgttgtg 300

ttcggaggag gcaccaagct gaccgtccta 330

<210> 193
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> E1018 VL之胺基酸序列

<400> 193

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Gly Asn
20 25 30

Ile Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Gly Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 194
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D1012 VH之核苷酸序列

<400> 194
caggttcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcagcag cgtgaaggtg 60

tcctgcaaag cttctggcgg caccctgagc agatacgcca tctcttgggt tcgacaggcc 120

cctggacaag gcctggaatg gatgggaggc atcatcccca tcttcggcac cgccaattac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacc agtctaccag aaccgcctac 240

atggagctgg gcagactgag aagcgaggac accgccgtgt actactgtgc tctggaaggc 300

ttccgggaca gcctgaagag aaaccccgtg gacatctggg gcagaggcac catggttaca 360

gtgtctagc 369

<210> 195
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D1012 VH之胺基酸序列

<400> 195

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 Leu Ser Arg Tyr
20 25 30

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Gln Ser Thr Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Gly Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Leu Glu Gly Phe Arg Asp Ser Leu Lys Arg Asn Pro Val Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 196
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> D1012 VL之核苷酸序列

<400> 196
caatctgtgg tcacacagcc tccaagcgtg tcagctgccc caggccagaa agtgacaatc 60

ccttgtagcg gcggcaccac caacatcggc agcaattacg tgtcctggta tcagcagctg 120

cccggaacag cccctaagtt cctgatgtac gagaacaaca agcggcccag cggcatcccc 180

gatagatttt ctggcagcaa gagcggcacc agcgccacac tggctattac aggactggag 240

acagaggacg aggccaccta ctactgtagc acctgggaca gcagcctgaa cgccggactt 300

tttggaggcg gcacagagct gacagttctt 330

<210> 197
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> D1012 VL之胺基酸序列

<400> 197

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Gly Thr Thr Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu
35 40 45

Met Tyr Glu Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Thr Gly Leu Glu
65 70 75 80

Thr Glu Asp Glu Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Asn Ala Gly Leu Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 198
<211> 1425
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab HC_1之核苷酸序列

<400> 198
atgaggccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccggggcc aggtgcagct ggtggagtcc ggcggcggcc tggtgaagcc cagccagacc 120

ctgtccctga cctgcacatt cagcggcttt tccctgaaca catacgatat gggagtggga 180

tggatcagac agccacctgg caagggcctg gagtggatcg gcaacatctg gtgggacgat 240

gacaagtact ataatccctc tctgaagagc agagtgacca tctctaagga tacaagcaac 300

aatcaggcct ccctgaagct gagctccgtg accgccgccg acacagccgt gtactattgc 360

gccaggatcg agacagtgcg ggtgagccgg aagggattcg cacactgggg acagggcacc 420

ctggtgacag tgtctagcgc tagcacaaag ggacctagcg tgttcccact ggcccttcc 480

tctaagtcca cctctggagg aacagccgcc ctgggctgta gggtgaagga ctatttccct 540

gagccagtga ccgtgtcctg gaactctggg gccctgacca gcggagtgca cacatttcct 600

gccgtgctgc agagctccgg cctgtacagc ctgtctagcg tggtgaccgt gccatcctct 660

agcctgggca cccagacata tatctgcaac gtgaatcaca agccaagcaa tacaaaggtc 720

gacaagcggg tggagcccaa gtcctgtgac aagacccaca catgcccacc ctgtccggcg 780

ccagaggctg caggaggacc aagcgtgttc ctgtttccac ccaagcctaa agacacactg 840

atgatttccc gaacccccga agtcacatgc gtggtcgtgt ctgtgagtca cgaggaccct 900

gaagtcaagt tcaactggta cgtggatggc gtcgaggtgc ataatgccaa gactaaacct 960

agggaggaac agtacaactc aacctatcgc gtcgtgagcg tcctgacagt gctgcaccag 1020

gattggctga acggcaaaga atataagtgc aaagtgagca ataaggccct gcccgctcct 1080

atcgagaaaa ccatttccaa ggctaaaggg cagcctcgcg aaccacaggt ctacgtgctg 1140

ccccctagcc gcgacgaact gactaaaaat caggtctctc tgctgtgtct ggtcaaagga 1200

ttctaccctt ccgacatcgc cgtggagtgg gaaagtaacg gccagcccga gaacaattac 1260

ctgacctggc cccctgtgct ggactctgat gggagtttct ttctgtattc aaagctgaca 1320

gtcgataaaa gccggtggca gcagggcaat gtgttcagct gctccgtcat gcacgaagca 1380

ctgcacaacc attacactca gaagtccctg tccctgtcac ctggc 1425

<210> 199
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> H2B1 Fab HC_1之胺基酸序列

<400> 199

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser
35 40 45

```
Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln
    50                  55                  60

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp
65                  70                  75                  80

Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys
                85                  90                  95

Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
            100                 105                 110

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val
        115                 120                 125

Ser Arg Lys Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
    130                 135                 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Arg Val Lys
                165                 170                 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
            180                 185                 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
    210                 215                 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225                 230                 235                 240

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
                245                 250                 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
            260                 265                 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
        275                 280                 285
```

Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg
370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 200
<211> 1425
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_Fab_HC_2之核苷酸序列

<400> 200

atgaggccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccggggcc aggtgcagct ggtggagtcc ggcggcggcc tggtgaagcc cagccagacc 120

ctgtccctga cctgcacatt cagcggcttt tccctgaaca catacgatat gggagtggga 180

tggatcagac agccacctgg caagggcctg gagtggatcg gcaacatctg gtgggacgat 240

gacaagtact ataatccctc tctgaagagc agagtgacca tctctaagga tacaagcaac 300

aatcaggcct ccctgaagct gagctccgtg accgccgccg acacagccgt gtactattgc 360

gccaggatcg agacagtgcg ggtgagccgg aagggattcg cacactgggg acagggcacc 420

ctggtgacag tgtctagcgc tagcaccaag ggacctagcg tgttcccaga ggcccccttcc 480

tctaagtcca cctctggagg aacagccgcc ctgggctgtc tggtgaccga ctatttccct 540

gagccagtga cagtgtcctg gaactctggg gccctgacca gcggagtgca cacatttcct 600

gccgtgctgg agagctccgg cctgtacagc ctgtctagcg tggtgaccgt gccatcctct 660

agcctgggca cccagacata tatctgcaac gtgaatcaca agccaagcaa tacaaaggtc 720

gacaagagag tggagcccaa gtcctgtgac aagacccaca catgcccacc ctgtccggcg 780

ccagaggctg caggaggacc aagcgtgttc ctgtttccac ccaagcctaa agacacactg 840

atgatttccc gaacccccga agtcacatgc gtggtcgtgt ctgtgagtca cgaggaccct 900

gaagtcaagt tcaactggta cgtggatggc gtcgaggtgc ataatgccaa gactaaacct 960

agggaggaac agtacaactc aacctatcgc gtcgtgagcg tcctgacagt gctgcaccag 1020

gattggctga acggcaaaga atataagtgc aaagtgagca ataaggccct gcccgctcct 1080

atcgagaaaa ccatttccaa ggctaaaggg cagcctcgcg aaccacaggt ctacgtgctg 1140

ccccctagcc gcgacgaact gactaaaaat caggtctctc tgctgtgtct ggtcaaagga 1200

ttctaccctt ccgacatcgc cgtggagtgg gaaagtaacg gccagcccga gaacaattac 1260

ctgacctggc cccctgtgct ggactctgat gggagtttct ttctgtattc aaagctgaca 1320

gtcgataaaa gccggtggca gcagggcaat gtgttcagct gctccgtcat gcacgaagca 1380

ctgcacaacc attacactca gaagtccctg tccctgtcac ctggc 1425

<210> 201
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab HC_2之胺基酸序列

<400> 201

```
Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1               5                  10                  15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
            20                  25                  30

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser
        35                  40                  45

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln
    50                  55                  60

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp
65                  70                  75                  80

Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys
                85                  90                  95

Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
            100                 105                 110

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val
        115                 120                 125

Ser Arg Lys Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
    130                 135                 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Glu Ala Pro Ser
145                 150                 155                 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Thr
                165                 170                 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
            180                 185                 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Glu Ser Ser Gly Leu
        195                 200                 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
    210                 215                 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225                 230                 235                 240
```

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285

Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg
370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 202
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab LC_1之核苷酸序列

<400> 202
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccgggggg ccaccagaat gacacagtct ccaagctcct tttccgcctc tacaggcgac 120

agagtgacca tcacatgcaa ggccagccag tccgtgggca tcaacgtgga ttggtaccag 180

cagaagcctg gcaagtcccc caagctgctg atctatgggg ccagcaatag gcacaccggc 240

gtgccttctc gcttctctgg cagcggcttc ggcagggact ttaccctgac aatctctagc 300

ctgcagagcg aggatttcgc cacctactat tgtctgcagc acggctccat ccccctacc 360

tttggcggag gcacaaaggt ggagatcaag agaacagtgg cggcgcccag tgtcttcatt 420

tttccccta gcgacgaaga gctgaagtct gggacagcca gtgtggactg ttggctgaac 480

aacttctacc ctagagaggc taaagtgcag tggaaggtcg ataacgcact gcagtccgga 540

aattctcagg agagtgtgac tgaacaggac tcaaaagata gcacctattc cctgtcaagc 600

acactgactc tgagcaaggc cgactacgag aagcataaag tgtatgcttg tgaagtcacc 660

caccaggggc tgagttcacc agtcacaaaa tcattcaaca gaggggagtg c 711

<210> 203
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab LC_1之胺基酸序列

<400> 203

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Ala Thr Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser
20 25 30

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

Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

50 55 60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Arg Asp Phe Thr Leu
85 90 95

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

Gln His Gly Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Glu Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Asp Cys Trp 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> 204
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab LC_2之核苷酸序列

<400> 204
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccgggggg ccaccagaat gacacagtct ccaagctcct tttccgcctc tacaggcgac 120

agagtgacca tcacatgcaa ggccagccag tccgtgggca tcaacgtgga ttggtaccag 180

cagaagcctg gcaagtcccc caagctgctg atctatgggg ccagcaatag gcacaccggc 240

gtgccttctc gcttctctgg cagcggcttc ggcagggact ttaccctgac aatctctagc 300

ctgcagagcg aggatttcgc cacctactat tgtctgcagc acggctccat ccccctacc 360

tttggcggag gcacaaaggt ggagatcaag agaacagtgg cggcgcccag tgtcttcatt 420

tttccccta gcgacgaaca gctgaagtct gggacagcca gagtgggctg ttggctgaac 480

aacttctacc ctagagaggc taaagtgcag tggaaggtcg ataacgcact gcagtccgga 540

aattctcagg agagtgtgac tgaacaggac tcaaaagata gcacctattc cctgagaagc 600

acactgactc tgagcaaggc cgactacgag aagcataaag tgtatgcttg tgaagtcacc 660

caccaggggc tgagttcacc agtcacaaaa tcattcaaca gaggggagtg c 711

<210> 205
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab LC_2之胺基酸序列

<400> 205

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Ala Thr Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser
20 25 30

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

Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Arg Asp Phe Thr Leu
85 90 95

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

Gln His Gly Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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 Arg Val Gly Cys Trp 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 Arg 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> 206
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034 Fab HC之核苷酸序列

<400> 206
atgcgcccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccct 60

gcccggggcg gcgaggtgca gctggtggag agcggcggcg gcctggtgca gcccggcggc 120

tctctgcggc tgagctgcgc cgcctccggc gtgacattca actactatgg catgtcctgg 180

atcagacagg ccccaggcaa gggcctggag tgggtggcct ctatcaccaa tagcggcggc 240

aggatctact atcccgactc cgtgaagggc cggtttacaa tctctagaga gaacacccag 300

aagacactgt acctgcagat gaacagcctg cgggccgagg ataccgccgt gtactattgt 360

acactggacg gcagagacgg atgggtggca tattggggac agggcaccct ggtgacagtg 420

agctccgcta gcactaaagg cccaagcgtg tttcctctgg ctccaagctc aaaaagcact 480

tccgggggga ccgcatggct gggatgtgat gtgaccgact acttccccga gcctgtgacc 540

gtgtcctgga actctggggc cctgaccagc ggagtgcaca catttccagc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtatagcct gtctagcgtg gtgacagtgc cctccagtag cctgggcact 660

cagacttata tctgtaatgt caaccacaaa ccatcaaaca ccaaagtcga caagaaagtg 720

gagcccaaga gctgtgataa aactcatacc tgcccacctt gtccggcgcc agaggctgca 780

ggaggaccaa gcgtgttcct gtttccaccc aagcctaaag acacactgat gatttcccga 840

acccccgaag tcacatgcgt ggtcgtgtct gtgagtcacg aggaccctga agtcaagttc 900

aactggtacg tggatggcgt cgaggtgcat aatgccaaga ctaaacctag ggaggaacag 960

tacaactcaa cctatcgcgt cgtgagcgtc ctgacagtgc tgcaccagga ttggctgaac 1020

ggcaaagaat ataagtgcaa agtgagcaat aaggccctgc ccgctcctat cgagaaaacc 1080

atttccaagg ctaaagggca gcctcgcgaa ccacaggtct acgtctaccc cccatcaaga 1140

gatgaactga caaaaaatca ggtctctctg acatgcctgg tcaaaggatt ctacccttcc 1200

gacatcgccg tggagtggga aagtaacggc cagcccgaga acaattacaa gaccacaccc 1260

cctgtcctgg actctgatgg gagtttcgct ctggtgtcaa agctgaccgt cgataaaagc 1320

cggtggcagc agggcaatgt gtttagctgc tccgtcatgc acgaagccct gcacaatcac 1380

tacacacaga agtccctgag cctgagccct ggc 1413

<210> 207
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034 Fab HC之胺基酸序列

<400> 207

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Asn Ser Gly Gly

65 70 75 80

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
115 120 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Trp Leu Gly Cys Asp Val Thr Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
275 280 285

Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 208
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034 Fab LC之核苷酸序列

<400> 208
atgcggccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggcccca 60

gccaggggca actttatgct gacccagccc cacagcgtgt ccgagtctcc tggcaagacc 120

gtgacaatct cctgcaagcg gaacacaggc aatatcggct ctaactacgt gaattggtat 180

cagcagcacg agggcagctc cccaaccaca atcatctacc gggacgataa gcggcccgac 240

ggcgtgtctg ataggttcag cggctccatc gaccgctcta gcaagtctgc cagcctgacc 300

atcagcaatc tgaagacaga ggacgaggcc gattactttt gtcagtccta ttcctctggc 360

ttcatctttg gaggaggaac caagctgaca gtgctgggcc agcccaaggc ggcgcccagc 420

gtgactctgt ttccacccag ctccgagcag ctgcaggcca ataaggctag actggtctgt 480

ctgatttccg acttctaccc cggggctgtg acagtcgcat ggaaggccga ttctagtcct 540

gtgaaagcag gagtcgagac cacaactcca tcaaagcaga gcaacaacaa gtacgcagcc 600

tcaagctatc tgtctctgac acctgaacag tggaaaagcc accggtctta tagttgtcag 660

gtgactcacg agggctcaac agtggaaaag acagtcgcac ccgcagaatg ctca 714

<210> 209
<211> 238
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034 Fab LC之胺基酸序列

<400> 209

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser
20 25 30

Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn
35 40 45

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu
50 55 60

Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp
65 70 75 80

Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser
85 90 95

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
100 105 110

Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Gln Ala Asn Lys Ala Arg Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala
165 170 175

Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys
180 185 190

Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro
195 200 205

Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu
210 215 220

Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 210
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036 Fab HC之核苷酸序列

<400> 210
atgcgcccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccct 60

gcccggggcg gcgaggtgca gctggtggag agcggcggcg gcctggtgca gcccggcggc 120

tctctgcggc tgagctgcgc cgcctccggc gtgacattca actactatgg catgtcctgg 180

atcagacagg ccccaggcaa gggcctggag tgggtggcct ctatcaccaa tagcggcggc 240

aggatctact atcccgactc cgtgaagggc cggtttacaa tctctagaga gaacacccag 300

aagacactgt acctgcagat gaacagcctg cgggccgagg ataccgccgt gtactattgt 360

acactggacg gcagagacgg atgggtggca tattggggac agggcaccct ggtgacagtg 420

agctccgcta gcactaaagg accaagcgtg tttccactgg ctccatcatc caaaagcaca 480

agcggcggga ctgcctggct gggctgtaag gtgaaggact acttccccga gcctgtgacc 540

gtgtcctgga actctggggc cctgaccagc ggagtgcaca catttccagc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtatagcct gtctagcgtg gtgacagtgc cctcctcaag cctgggcact 660

cagacctata tttgtaatgt caaccataaa ccttccaaca ctaaagtcga caagaaagtg 720

gagcccaaga gctgtgataa aactcatacc tgcccacctt gtccggcgcc agaggctgca 780

ggaggaccaa gcgtgttcct gtttccaccc aagcctaaag acacactgat gatttcccga 840

acccccgaag tcacatgcgt ggtcgtgtct gtgagtcacg aggaccctga agtcaagttc 900

aactggtacg tggatggcgt cgaggtgcat aatgccaaga ctaaacctag ggaggaacag 960

tacaactcaa cctatcgcgt cgtgagcgtc ctgacagtgc tgcaccagga ttggctgaac 1020

ggcaaagaat ataagtgcaa agtgagcaat aaggccctgc ccgctcctat cgagaaaacc 1080

atttccaagg ctaaagggca gcctcgcgaa ccacaggtct acgtctaccc cccatcaaga 1140

gatgaactga caaaaaatca ggtctctctg acatgcctgg tcaaaggatt ctacccttcc 1200

gacatcgccg tggagtggga aagtaacggc cagcccgaga acaattacaa gaccacaccc 1260

cctgtcctgg actctgatgg gagtttcgct ctggtgtcaa agctgaccgt cgataaaagc 1320

cggtggcagc agggcaatgt gtttagctgc tccgtcatgc acgaagccct gcacaatcac 1380

tacacacaga agtccctgag cctgagccct ggc 1413

<210> 211
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036 Fab HC之胺基酸序列

<400> 211

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

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

```
Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
                85                  90                  95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
            100                 105                 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
        115                 120                 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
    130                 135                 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145                 150                 155                 160

Ser Gly Gly Thr Ala Trp Leu Gly Cys Lys Val Lys Asp Tyr Phe Pro
                165                 170                 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
            180                 185                 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
    210                 215                 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225                 230                 235                 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
                245                 250                 255

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            260                 265                 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        275                 280                 285

Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    290                 295                 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305                 310                 315                 320
```

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470

<210> 212
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036 Fab LC之核苷酸序列

<400> 212
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gccaggggca actttatgct gacccagcct agctccgtga gcggagtgcc aggacagagg 120

gtgacaatct cctgcaccgg caacacaggc aatatcggct ctaactacgt gaattggtat 180

cagcagctgc ccggcacagc ccctaagctg ctgatctacc gggacgataa gcggcccagc 240

ggagtgccag acaggttctc cggctctaag agcggcacct ccgcctctct ggccatcaca 300

ggctttcagg ccgaggacga ggccgattac tattgtcagt cctattctag cggcttcatc 360

tttggaggag gaaccaagct gacagtgctg ggccagccca aggcggcgcc cagtgtcaca 420

ctgtttcccc ctagctccga ggaactgcag gctaacaccg caacactgga ctgtctgatc 480

agcgacttct accctggagc tgtgactgtc gcctggaagg ctgattctag tccagtgaaa 540

gcaggcgtcg agaccacaac tccctctaag cagagtaaca acaagtacgc agcctcaagc 600

tatctgtcac tgaccccaga acagtggaag agccaccgga gctattcctg ccaggtcact 660

cacgaaggct ccactgtcga gaaaaccgtc gctcccaccg aatgttca 708

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

<220>
<223> C3E-7036 Fab LC之胺基酸序列

<400> 213

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser
20 25 30

Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn
35 40 45

Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
50 55 60

Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
115 120 125

Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro

130 135 140

Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Thr Ala Thr Leu Asp Cys Leu Ile
145 150 155 160

Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser
165 170 175

Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser
180 185 190

Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln
195 200 205

Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser
210 215 220

Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230 235

<210> 214
<211> 1425
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab HC_3之核苷酸序列

<400> 214
atgaggccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccggggcc aggtgcagct ggtggagtcc ggcggcggcc tggtgaagcc cagccagacc 120

ctgtccctga cctgcacatt cagcggcttt tccctgaaca catacgatat gggagtggga 180

tggatcagac agccacctgg caagggcctg gagtggatcg gcaacatctg gtgggacgat 240

gacaagtact ataatccctc tctgaagagc agagtgacca tctctaagga tacaagcaac 300

aatcaggcct ccctgaagct gagctccgtg accgccgccg acacagccgt gtactattgc 360

gccaggatcg agacagtgcg ggtgagccgg aagggattcg cacactgggg acagggcacc 420

ctggtgacag tgtctagcgc tagcacaaag ggacctagcg tgttcccact ggccccttcc 480

tctaagtcca cctctggagg aacagccgcc ctgggctgtc tggtgaagga ctatttccct 540

gagccagtga ccgtgtcctg gaactctggg gccctgacca gcggagtgca cacatttcct 600

gccgtgctgc agagctccgg cctgtacagc ctgtctagcg tggtgaccgt gccatcctct 660

agcctgggca cccagacata tatctgcaac gtgaatcaca agccaagcaa tacaaaggtc 720

gacaagagag tggagcccaa gtcctgtgac aagacccaca catgcccacc ctgtccggcg 780

ccagaggctg caggaggacc aagcgtgttc ctgtttccac ccaagcctaa agacacactg 840

atgatttccc gaacccccga agtcacatgc gtggtcgtgt ctgtgagtca cgaggaccct 900

gaagtcaagt tcaactggta cgtggatggc gtcgaggtgc ataatgccaa gactaaacct 960

agggaggaac agtacaactc aacctatcgc gtcgtgagcg tcctgacagt gctgcaccag 1020

gattggctga acggcaaaga atataagtgc aaagtgagca ataaggccct gcccgctcct 1080

atcgagaaaa ccatttccaa ggctaaaggg cagcctcgcg aaccacaggt ctacgtgctg 1140

ccccctagcc gcgacgaact gactaaaaat caggtctctc tgctgtgtct ggtcaaagga 1200

ttctaccctt ccgacatcgc cgtggagtgg gaaagtaacg gccagcccga gaacaattac 1260

ctgacctggc cccctgtgct ggactctgat gggagtttct ttctgtattc aaagctgaca 1320

gtcgataaaa gccggtggca gcagggcaat gtgttcagct gctccgtcat gcacgaagca 1380

ctgcacaacc attacactca gaagtccctg tccctgtcac ctggc 1425

<210> 215
<211> 475
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab HC_3之胺基酸序列

<400> 215

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln
50 55 60

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp
65 70 75 80

Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
100 105 110

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val
115 120 125

Ser Arg Lys Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
210 215 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225 230 235 240

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285

Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
290 295 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
305 310 315 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
325 330 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
340 345 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
355 360 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg
370 375 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly
385 390 395 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
405 410 415

Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
420 425 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
435 440 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
450 455 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
465 470 475

<210> 216
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_Fab_LC_3之核苷酸序列

<400> 216
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccgggggg ccaccagaat gacacagtct ccaagctcct tttccgcctc tacaggcgac 120

agagtgacca tcacatgcaa ggccagccag tccgtgggca tcaacgtgga ttggtaccag 180

cagaagcctg gcaagtcccc caagctgctg atctatgggg ccagcaatag gcacaccggc 240

gtgccttctc gcttctctgg cagcggcttc ggcagggact ttaccctgac aatctctagc 300

ctgcagagcg aggatttcgc cacctactat tgtctgcagc acggctccat ccccctacc 360

tttggcggag gcacaaaggt ggagatcaag agaacagtgg cggcgcccag tgtcttcatt 420

tttcccccta gcgacgaaca gctgaagtct gggacagcca gtgtggtctg tctgctgaac 480

aacttctacc ctagagaggc taaagtgcag tggaaggtcg ataacgcact gcagtccgga 540

aattctcagg agagtgtgac tgaacaggac tcaaaagata gcacctattc cctgtcaagc 600

acactgactc tgagcaaggc cgactacgag aagcataaag tgtatgcttg tgaagtcacc 660

caccaggggc tgagttcacc agtcacaaaa tcattcaaca gaggggagtg c 711

<210> 217
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab LC_3之胺基酸序列

<400> 217

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Ala Thr Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser
20 25 30

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

Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Arg Asp Phe Thr Leu
85 90 95

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

Gln His Gly Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 218
<211> 1497
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034 scFv Fc之核苷酸序列

<400> 218
atgcgcccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggcccca 60

gcccggggcg gcgaggtgca gctggtggag tctggcggcg gcctggtgca gcccggcggc 120

agcctgcggc tgtcctgcgc cgcctctggc gtgaccttca actactatgg catgagctgg 180

atcagacagg cccccggcaa gggcctggag tgggtggcca gcatcaccaa ttccggcggc 240

aggatctact atcctgactc tgtgaagggc aggtttacaa tcagccgcga gaacacccag 300

aagacactgt acctgcagat gaacagcctg cgggccgagg ataccgccgt gtactattgc 360

acactggacg gcagagacgg atgggtggca tattggggac agggcaccct ggtgacagtg 420

agctccggcg gcggcggctc tggaggagga ggcagcggcg gaggaggctc caactttatg 480

ctgacccagc cccactctgt gagcgagtcc cctggcaaga ccgtgacaat ctcctgtaag 540

agaaacacag gcaatatcgg ctctaactac gtgaattggt atcagcagca cgagggctct 600

agcccaacca caatcatcta ccgggacgat aagcggcccg acggcgtgag cgatcggttc 660

tctggcagca tcgacagatc ctctaagtcc gcctctctga ccatcagcaa tctgaagaca 720

gaggacgagg ccgattactt ttgtcagtcc tatagctccg gcttcatctt tggcggcggc 780

accaagctga cagtgctggc ggccgagcct aaaagtagcg ataaaaccca tacctgcccc 840

ccctgcccgg cgccagaggc tgcaggagga ccaagcgtgt tcctgtttcc acccaagcct 900

aaagacacac tgatgatttc ccgaaccccc gaagtcacat gcgtggtcgt gtctgtgagt 960

cacgaggacc ctgaagtcaa gttcaactgg tacgtggatg gcgtcgaggt gcataatgcc 1020

aagactaaac ctagggagga acagtacaac tcaacctatc gcgtcgtgag cgtcctgaca 1080

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa gaatataagt gcaaagtgag caataaggcc 1140

ctgcccgctc ctatcgagaa aaccatttcc aaggctaaag ggcagcctcg cgaaccacag 1200

gtctacgtct acccccccatc aagagatgaa ctgacaaaaa atcaggtctc tctgacatgc 1260

ctggtcaaag gattctaccc ttccgacatc gccgtggagt gggaaagtaa cggccagccc 1320

gagaacaatt acaagaccac acccccctgtc ctggactctg atgggagttt cgctctggtg 1380

tcaaagctga ccgtcgataa aagccggtgg cagcagggca atgtgtttag ctgctccgtc 1440

atgcacgaag ccctgcacaa tcactacaca cagaagtccc tgagcctgag ccctggc 1497

<210> 219
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034 scFv Fc之胺基酸序列

<400> 219

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

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

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

```
Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
            100                 105                 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
        115                 120                 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr
                165                 170                 175

Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
            180                 185                 190

Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg
        195                 200                 205

Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
    210                 215                 220

Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr
225                 230                 235                 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
                245                 250                 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser
            260                 265                 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
        275                 280                 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
    290                 295                 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
305                 310                 315                 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
                325                 330                 335
```

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly

<210> 220
<211> 1491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036 scFv Fc之核苷酸序列

<400> 220
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gccaggggcg gcgaggtgca gctggtggag agcggcggcg gcctggtgca gcctggaggc 120

tctctgaggc tgagctgcgc agcctccggc gtgacattca actactatgg catgtcctgg 180

atcagacagg ccccaggcaa gggcctggag tgggtggcct ctatcaccaa tagcggcggc 240

agaatctact atcccgactc cgtgaagggc aggtttacaa tcagccggga gaacacccag 300

aagacactgt acctgcagat gaatagcctg cgggccgagg ataccgccgt gtactattgc 360

acactggacg gcagagatgg atgggtggca tattggggac agggcaccct ggtgacagtg 420

agctccggag gaggaggctc cggcggcgga ggctctggcg gcggcggcag caactttatg 480

ctgacccagc cttctagcgt gagcggagtg ccaggacaga gggtgacaat ctcctgtacc 540

ggcaacacag gcaatatcgg ctctaactac gtgaattggt atcagcagct gccaggaacc 600

gcccctaagc tgctgatcta ccgggacgat aagcggccct ctggagtgcc agaccggttc 660

agcggctcca agtctggcac cagcgcctcc ctggccatca caggatttca ggccgaggac 720

gaggccgatt actattgtca gtcctattcc tctggcttca tctttggcgg cggcaccaag 780

ctgacagtgc tggcggccga gcctaaaagt agcgataaaa cccatacctg ccccccctgc 840

ccggcgccag aggctgcagg aggaccaagc gtgttcctgt ttccacccaa gcctaaagac 900

acactgatga tttcccgaac ccccgaagtc acatgcgtgg tcgtgtctgt gagtcacgag 960

gaccctgaag tcaagttcaa ctggtacgtg gatggcgtcg aggtgcataa tgccaagact 1020

aaacctaggg aggaacagta caactcaacc tatcgcgtcg tgagcgtcct gacagtgctg 1080

caccaggatt ggctgaacgg caaagaatat aagtgcaaag tgagcaataa ggccctgccc 1140

gctcctatcg agaaaaccat ttccaaggct aaagggcagc ctcgcgaacc acaggtctac 1200

gtctaccccc catcaagaga tgaactgaca aaaaatcagg tctctctgac atgcctggtc 1260

aaaggattct acccttccga catcgccgtg gagtgggaaa gtaacggcca gcccgagaac 1320

aattacaaga ccacaccccc tgtcctggac tctgatggga gtttcgctct ggtgtcaaag 1380

ctgaccgtcg ataaaagccg gtggcagcag ggcaatgtgt ttagctgctc cgtcatgcac 1440

gaagccctgc acaatcacta cacacagaag tccctgagcc tgagccctgg c 1491

<210> 221
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036 scFv Fc之胺基酸序列

<400> 221

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

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

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
115 120 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145 150 155 160

Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg
195 200 205

Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
210 215 220

Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp
225 230 235 240

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly
245 250 255

```
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp
            260                 265                 270

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
        275                 280                 285

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
    290                 295                 300

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
305                 310                 315                 320

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
                325                 330                 335

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
            340                 345                 350

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
        355                 360                 365

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
    370                 375                 380

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
385                 390                 395                 400

Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
                405                 410                 415

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
            420                 425                 430

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
        435                 440                 445

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
    450                 455                 460

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
465                 470                 475                 480

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
```

485 490 495

Gly

<210> 222
<211> 1512
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 scFv Fc之核苷酸序列

<400> 222
atgcggccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccgggggg ccacccgcat gacacagtcc cctagctcct tttctgccag cacaggcgat 120

agagtgacca tcacatgcaa ggcctcccag tctgtgggca tcaacgtgga ctggtaccag 180

cagaagcctg gcaagagccc aaagctgctg atctatgggg ccagcaatag gcacaccgga 240

gtgccatcta gattcagcgg ctccggcttc ggcagagact tcaccctgac aatctctagc 300

ctgcagagcg aggacttcgc cacatactat tgcctgcagc acggctccat ccccctacc 360

tttggcggag gcacaaaggt ggagatcaag ggaggaggag gctccggcgg aggaggctct 420

ggcggcggcg gcagcggcgg cggccaggtg cagctggtgg agtccggagg aggcctggtg 480

aagccaagcc agaccctgtc cctgacctgt acattctctg gctttagcct gaacacatac 540

gatatgggag tgggatggat caggcagcca ccaggcaagg gcctggagtg gatcggcaac 600

atctggtggg acgatgacaa gtactataat ccctccctga agtctcgcgt gaccatctct 660

aaggatacaa gcaacaatca ggcctctctg aagctgtcct ctgtgaccgc cgccgacaca 720

gccgtgtact attgtgcaag gatcgagaca gtgcgggtga gccggaaggg atttgcacac 780

tggggacagg gcaccctggt gacagtgagc tctgcggccg agcctaaaag tagcgataaa 840

acccatacct gccccccctg cccggcgcca gaggctgcag gaggaccaag cgtgttcctg 900

tttccaccca agcctaaaga cactgatg atttcccgaa cccccgaagt cacatgcgtg 960

gtcgtgtctg tgagtcacga ggaccctgaa gtcaagttca actggtacgt ggatggcgtc 1020

gaggtgcata atgccaagac taaacctagg gaggaacagt acaactcaac ctatcgcgtc 1080

gtgagcgtcc tgacagtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagaata taagtgcaaa 1140

gtgagcaata aggccctgcc cgctcctatc gagaaaacca tttccaaggc taaagggcag 1200

cctcgcgaac cacaggtcta cgtgctgccc cctagccgcg acgaactgac taaaaatcag 1260

gtctctctgc tgtgtctggt caaaggattc taccttccg acatcgccgt ggagtgggaa 1320

agtaacggcc agcccgagaa caattacctg acctggcccc ctgtgctgga ctctgatggg 1380

agtttctttc tgtattcaaa gctgacagtc gataaaagcc ggtggcagca gggcaatgtg 1440

ttcagctgct ccgtcatgca cgaagcactg cacaaccatt acactcagaa gtccctgtcc 1500

ctgtcacctg gc 1512

<210> 223
<211> 504
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_scFv_Fc之胺基酸序列

<400> 223

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Ala Thr Arg Met Thr Gln Ser Pro Ser
20 25 30

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

Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
50 55 60

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

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Arg Asp Phe Thr Leu
85 90 95

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

Gln His Gly Ser Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

Ser Gly Gly Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
145 150 155 160

```
Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser
                165                 170                 175

Leu Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
            180                 185                 190

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr
        195                 200                 205

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

Asn Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
225                 230                 235                 240

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val Ser Arg Lys
                245                 250                 255

Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            260                 265                 270

Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
        275                 280                 285

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
    290                 295                 300

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
305                 310                 315                 320

Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
                325                 330                 335

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
            340                 345                 350

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
        355                 360                 365

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
    370                 375                 380

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
385                 390                 395                 400
```

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
405 410 415

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
420 425 430

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
435 440 445

Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
450 455 460

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
465 470 475 480

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
485 490 495

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500

<210> 224
<211> 1491
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8015之核苷酸序列

<400> 224
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccct 60

gccaggggcg gagaagtgca gctggtggaa tccgggggg gcctggtgca gcctgggggg 120

agcctgagac tgagttgtgc cgcctctggg gtgacattta actactatgg catgtcttgg 180

atccgccagg cacctggaaa gggcctggag tgggtggcca gcatcactag gtccggcggg 240

cgaatctact atcccgacag cgtcaagggc aggttcacaa tttcccgcga gaacacacag 300

aaaactctgt acctgcagat gaatagcctg agagccgaag atacagctgt gtactattgc 360

actctggacg gcagggatgg gtgggtcgcc tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc 420

agctccggag gaggaggatc tggcggagga ggcagtgggg gaggcgggtc aaactttatg 480

ctcactcagc cgtcctctgt ttctggcgta cctggccaac gggtgaccat tagctgtacg 540

ggtaataccg ggaatatcgg gtctaactac gtgaactggt atcagcagct tccagggaca 600

gctcccaagt tgctgatcta tcgcgacgac aaaagaccct caggggtccc tgaccgattt 660

agtggcagca aaagcggtac ttccgcttcc ctggcgataa ccggctttca ggccgaagat 720

gaggcagact actattgcca gtcatattcc agcggcttca tcttcggagg cggaactaag 780

ctgacagtgt tggcggccga gcctaaaagt agcgataaaa cccatacctg ccccccctgc 840

ccggcgccag aggctgcagg aggaccaagc gtgttcctgt ttccacccaa gcctaaagac 900

acactgatga tttcccgaac ccccgaagtc acatgcgtgg tcgtgtctgt gagtcacgag 960

gaccctgaag tcaagttcaa ctggtacgtg gatggcgtcg aggtgcataa tgccaagact 1020

aaacctaggg aggaacagta caactcaacc tatcgcgtcg tgagcgtcct gacagtgctg 1080

caccaggatt ggctgaacgg caaagaatat aagtgcaaag tgagcaataa ggccctgccc 1140

gctcctatcg agaaaaccat ttccaaggct aaagggcagc ctcgcgaacc acaggtctac 1200

gtctaccccc catcaagaga tgaactgaca aaaaatcagg tctctctgac atgcctggtc 1260

aaaggattct acccttccga catcgccgtg gagtgggaaa gtaacggcca gcccgagaac 1320

aattacaaga ccacaccccc tgtcctggac tctgatggga gtttcgctct ggtgtcaaag 1380

ctgaccgtcg ataaaagccg gtggcagcag ggcaatgtgt ttagctgctc cgtcatgcac 1440

gaagccctgc acaatcacta cacacagaag tccctgagcc tgagccctgg c 1491

<210> 225
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8015之胺基酸序列

<400> 225

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly
65 70 75 80

```
Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
                85                  90                  95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
            100                 105                 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
        115                 120                 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr
                165                 170                 175

Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
            180                 185                 190

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg
        195                 200                 205

Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
    210                 215                 220

Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp
225                 230                 235                 240

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp
            260                 265                 270

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
        275                 280                 285

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
    290                 295                 300

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
```

305 310 315 320

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
325 330 335

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
340 345 350

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
355 360 365

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
370 375 380

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
385 390 395 400

Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
405 410 415

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
420 425 430

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
435 440 445

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
450 455 460

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
465 470 475 480

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
485 490 495

Gly

<210> 226
<211> 1497
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8017之核苷酸序列

<400> 226
atgcgcccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggcccca 60

gcccggggcg gagaagtgca gctggtggaa tccgggggg gcctggtgca gcctgggggg 120

agcctgagac tgagttgtgc cgcctctggg gtgacattta actactatgg catgtcttgg 180

atccgccagg cacctggaaa gggcctggag tgggtggcca gcatcactag gtccggcggg 240

cgaatctact atcccgacag cgtcaagggc aggttcacaa tttcccgcga gaacacacag 300

aaaactctgt acctgcagat gaatagcctg agagccgaag atacagctgt gtactattgc 360

actctggacg gcagggatgg gtgggtcgcc tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc 420

agctccggag gaggaggatc tggcggagga ggcagtgggg gaggcgggtc aaactttatg 480

ctgacccagc cccacagtgt gtcagagagc cctggcaaga ctgtcaccat ctcttgtaaa 540

aggaacaccg gaaatattgg cagtaactac gtgaattggt atcagcagca tgaagggtct 600

agtccaacca caatcatcta ccggaacgat aagagacccg acggggtgtc cgatcgattc 660

tccggatcta tcgaccggtc aagcaagagt gcttcactga ccattagcaa tctgaaaaca 720

gaggacgaag cagattactt ttgccagtcc tattcctctg gcttcatctt tggaggcggg 780

actaaactga ccgtgctggc ggccgagcct aaaagtagcg ataaaaccca tacctgcccc 840

ccctgcccgg cgccagaggc tgcaggagga ccaagcgtgt tcctgtttcc acccaagcct 900

aaagacacac tgatgatttc ccgaaccccc gaagtcacat gcgtggtcgt gtctgtgagt 960

cacgaggacc ctgaagtcaa gttcaactgg tacgtggatg gcgtcgaggt gcataatgcc 1020

aagactaaac ctagggagga acagtacaac tcaacctatc gcgtcgtgag cgtcctgaca 1080

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa gaatataagt gcaaagtgag caataaggcc 1140

ctgcccgctc ctatcgagaa aaccatttcc aaggctaaag ggcagcctcg cgaaccacag 1200

gtctacgtct acccccccatc aagagatgaa ctgacaaaaa atcaggtctc tctgacatgc 1260

ctggtcaaag gattctaccc ttccgacatc gccgtggagt gggaaagtaa cggccagccc 1320

gagaacaatt acaagaccac acccccctgtc ctggactctg atgggagttt cgctctggtg 1380

tcaaagctga ccgtcgataa aagccggtgg cagcagggca atgtgtttag ctgctccgtc 1440

atgcacgaag ccctgcacaa tcactacaca cagaagtccc tgagcctgag ccctggc 1497

<210> 227
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8017之胺基酸序列

<400> 227

```
Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1               5                  10                  15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
            20                  25                  30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
        35                  40                  45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
    50                  55                  60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly
65                  70                  75                  80

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
                85                  90                  95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
            100                 105                 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
        115                 120                 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr
                165                 170                 175

Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
            180                 185                 190

Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg
        195                 200                 205

Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
    210                 215                 220
```

Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr
225 230 235 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser
260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly

<210> 228
<211> 1497
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8018之核苷酸序列

<400> 228
atgcgcccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggcccca 60

gcccggggcg gagaagtgca gctggtggaa tccgggggg gcctggtgca gcctgggggg 120

agcctgagac tgagttgtgc cgcctctggg gtgacattta actactatgg catgtcttgg 180

atccgccagg cacctggaaa gggcctggag tgggtggcca gcatcacttc ttccggcggg 240

cgaatctact atcccgacag cgtcaagggc aggttcacaa tttcccgcga gaacacacag 300

aaaactctgt acctgcagat gaatagcctg agagccgaag atacagctgt gtactattgc 360

actctggacg gcagggatgg gtgggtcgcc tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc 420

agctccggag gaggaggatc tggcggagga ggcagtgggg gaggcgggtc aaactttatg 480

ctgacccagc cccacagtgt gtcagagagc cctggcaaga ctgtcaccat ctcttgtaaa 540

aggaacaccg gaaatattgg cagtaactac gtgaattggt atcagcagca tgaagggtct 600

agtccaacca caatcatcta ccggaacgat aagagacccg acggggtgtc cgatcgattc 660

tccggatcta tcgaccggtc aagcaagagt gcttcactga ccattagcaa tctgaaaaca 720

gaggacgaag cagattactt ttgccagtcc tattcctctg gcttcatctt tggaggcggg 780

actaaactga ccgtgctggc ggccgagcct aaaagtagcg ataaaaccca tacctgcccc 840

ccctgcccgg cgccagaggc tgcaggagga ccaagcgtgt tcctgtttcc acccaagcct 900

aaagacacac tgatgatttc ccgaaccccc gaagtcacat gcgtggtcgt gtctgtgagt 960

cacgaggacc ctgaagtcaa gttcaactgg tacgtggatg gcgtcgaggt gcataatgcc 1020

aagactaaac ctagggagga acagtacaac tcaacctatc gcgtcgtgag cgtcctgaca 1080

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa gaatataagt gcaaagtgag caataaggcc 1140

ctgcccgctc ctatcgagaa aaccatttcc aaggctaaag ggcagcctcg cgaaccacag 1200

gtctacgtct acccccccatc aagagatgaa ctgacaaaaa atcaggtctc tctgacatgc 1260

ctggtcaaag gattctaccc ttccgacatc gccgtggagt gggaaagtaa cggccagccc 1320

gagaacaatt acaagaccac acccccctgtc ctggactctg atgggagttt cgctctggtg 1380

tcaaagctga ccgtcgataa aagccggtgg cagcagggca atgtgtttag ctgctccgtc 1440

atgcacgaag ccctgcacaa tcactacaca cagaagtccc tgagcctgag ccctggc 1497

<210> 229
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8018之胺基酸序列

<400> 229

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly
65 70 75 80

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
115 120 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr
                165                 170                 175

Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
            180                 185                 190

Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg
        195                 200                 205

Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
    210                 215                 220

Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr
225                 230                 235                 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
                245                 250                 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser
            260                 265                 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
        275                 280                 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
    290                 295                 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
305                 310                 315                 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
                325                 330                 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
            340                 345                 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
        355                 360                 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
    370                 375                 380
```

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly

<210> 230
<211> 1494
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8025之核苷酸序列

<400> 230
atgcggccca cctgggcatg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccct 60

gccaggggcg gagaagtgca gctggtggaa tccgggggg gcctggtgca gcctgggggg 120

agcctgagac tgagttgtgc cgcctctggg gtgacattta actactatgg catgtcttgg 180

atccgccagg cacctggaaa gggcctggag tgggtggcca gcatcactag gtccggcggg 240

cgaatctact atcccgacag cgtcaagggc aggttcacaa tttcccgcga gaacacacag 300

aaaactctgt acctgcagat gaatagcctg agagccgaag atacagctgt gtactattgc 360

actctggacg gcagggatgg gtgggtcgcc tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc 420

agctccggag gaggaggatc tggcggagga ggcagtgggg gaggcgggtc aaactttatg 480

ctcactcagc cgtcctctgt ttctggcgta cctggccaac gggtgaccat tagctgtacg 540

ggtaataccg ggaatatcgg gtctaactac gtgaactggt atcagcagct tccagggaca 600

gctcccaagt tgctgatcta tcgcgacgac aaaagaccct caggggtccc tgaccgattt 660

agtggcagca aaagcggtac ttccgcttcc ctggcgataa ccggctttca ggccgaagat 720

gaggcagact actattgcca gtcatattcc agcggcttca tcttcggagg cggaactaag 780

ctgacagtgt tggcggccga gcctaaaagt agcgataaaa cccatacctg ccccccctgc 840

ccggcgccag aggctgcagg aggaccaagc gtgttcctgt ttccacccaa gcctaaagac 900

acactgatga tttcccgaac ccccgaagtc acatgcgtgg tcgtgtctgt gagtcacgag 960

gaccctgaag tcaagttcaa ctggtacgtg gatggcgtcg aggtgcataa tgccaagact 1020

aaacctaggg aggaacagta caactcaacc tatcgcgtcg tgagcgtcct gacagtgctg 1080

caccaggatt ggctgaacgg caaagaatat aagtgcaaag tgagcaataa ggccctgccc 1140

gctcctatcg agaaaaccat ttccaaggct aaagggcagc ctcgcgaacc acaggtctac 1200

gtctaccccc catcaagaga tgaactgaca aaaaatcagg tctctctgac atgcctggtc 1260

aaaggattct acccttccga catcgccgtg gagtgggaaa gtaacggcca gcccgagaac 1320

aattacaaga ccacaccccc tgtcctggac tctgatggga gtttcgctct ggtgtcaaag 1380

ctgaccgtcg ataaaagccg gtggcagcag ggcaatgtgt ttagctgctc cgtcatgcac 1440

gaagccctgc acaatcacta cacacagaag tccctgagcc tgagccctgg caag 1494

<210> 231
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8025之胺基酸序列

<400> 231

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

```
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly
65                  70                  75                  80

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
                85                  90                  95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
            100                 105                 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
        115                 120                 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145                 150                 155                 160

Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr
                165                 170                 175

Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
            180                 185                 190

Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg
        195                 200                 205

Asp Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys
    210                 215                 220

Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp
225                 230                 235                 240

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly
                245                 250                 255

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp
            260                 265                 270

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
        275                 280                 285

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
```

290 295 300

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu
305 310 315 320

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
325 330 335

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
340 345 350

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
355 360 365

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
370 375 380

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
385 390 395 400

Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
405 410 415

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
420 425 430

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
435 440 445

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
450 455 460

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
465 470 475 480

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
485 490 495

Gly Lys

<210> 232
<211> 1500
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8027之核苷酸序列

<400> 232
atgcgcccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggcccca 60

gcccggggcg gagaagtgca gctggtggaa tccgggggg gcctggtgca gcctgggggg 120

agcctgagac tgagttgtgc cgcctctggg gtgacattta actactatgg catgtcttgg 180

atccgccagg cacctggaaa gggcctggag tgggtggcca gcatcactag gtccggcggg 240

cgaatctact atcccgacag cgtcaagggc aggttcacaa tttcccgcga gaacacacag 300

aaaactctgt acctgcagat gaatagcctg agagccgaag atacagctgt gtactattgc 360

actctggacg gcagggatgg gtgggtcgcc tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc 420

agctccggag gaggaggatc tggcggagga ggcagtgggg gaggcgggtc aaactttatg 480

ctgacccagc cccacagtgt gtcagagagc cctggcaaga ctgtcaccat ctcttgtaaa 540

aggaacaccg gaaatattgg cagtaactac gtgaattggt atcagcagca tgaagggtct 600

agtccaacca caatcatcta ccggaacgat aagagacccg acggggtgtc cgatcgattc 660

tccggatcta tcgaccggtc aagcaagagt gcttcactga ccattagcaa tctgaaaaca 720

gaggacgaag cagattactt ttgccagtcc tattcctctg gcttcatctt tggaggcggg 780

actaaactga ccgtgctggc ggccgagcct aaaagtagcg ataaaaccca tacctgcccc 840

ccctgcccgg cgccagaggc tgcaggagga ccaagcgtgt tcctgtttcc acccaagcct 900

aaagacacac tgatgatttc ccgaaccccc gaagtcacat gcgtggtcgt gtctgtgagt 960

cacgaggacc ctgaagtcaa gttcaactgg tacgtggatg gcgtcgaggt gcataatgcc 1020

aagactaaac ctagggagga acagtacaac tcaacctatc gcgtcgtgag cgtcctgaca 1080

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa gaatataagt gcaaagtgag caataaggcc 1140

ctgcccgctc ctatcgagaa aaccatttcc aaggctaaag ggcagcctcg cgaaccacag 1200

gtctacgtct acccccccatc aagagatgaa ctgacaaaaa atcaggtctc tctgacatgc 1260

ctggtcaaag gattctaccc ttccgacatc gccgtggagt gggaaagtaa cggccagccc 1320

gagaacaatt acaagaccac acccccctgtc ctggactctg atgggagttt cgctctggtg 1380

tcaaagctga ccgtcgataa aagccggtgg cagcagggca atgtgtttag ctgctccgtc 1440

atgcacgaag ccctgcacaa tcactacaca cagaagtccc tgagcctgag ccctggcaag 1500

<210> 233
<211> 500
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8027之胺基酸序列

<400> 233

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly
65 70 75 80

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
115 120 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145 150 155 160

Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg
195 200 205

Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
210 215 220

Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr
225 230 235 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser
260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 234
<211> 1500
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8028之核苷酸序列

<400> 234
atgcgcccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggcccca 60

gcccggggcg gagaagtgca gctggtggaa tccgggggag gcctggtgca gcctgggggg 120

agcctgagac tgagttgtgc cgcctctggg gtgacattta actactatgg catgtcttgg 180

atccgccagg cacctggaaa gggcctggag tgggtggcca gcatcacttc ttccggcggg 240

cgaatctact atcccgacag cgtcaagggc aggttcacaa tttcccgcga gaacacacag 300

aaaactctgt acctgcagat gaatagcctg agagccgaag atacagctgt gtactattgc 360

actctggacg gcagggatgg gtgggtcgcc tattgggggc agggaaccct ggtgacagtc 420

agctccggag gaggaggatc tggcggagga ggcagtgggg gaggcgggtc aaactttatg 480

ctgacccagc cccacagtgt gtcagagagc cctggcaaga ctgtcaccat ctcttgtaaa 540

aggaacaccg gaaatattgg cagtaactac gtgaattggt atcagcagca tgaagggtct 600

agtccaacca caatcatcta ccggaacgat aagagacccg acggggtgtc cgatcgattc 660

tccggatcta tcgaccggtc aagcaagagt gcttcactga ccattagcaa tctgaaaaca 720

gaggacgaag cagattactt ttgccagtcc tattcctctg gcttcatctt tggaggcggg 780

actaaactga ccgtgctggc ggccgagcct aaaagtagcg ataaaaccca tacctgcccc 840

ccctgcccgg cgccagaggc tgcaggagga ccaagcgtgt tcctgtttcc acccaagcct 900

aaagacacac tgatgatttc ccgaaccccc gaagtcacat gcgtggtcgt gtctgtgagt 960

cacgaggacc ctgaagtcaa gttcaactgg tacgtggatg gcgtcgaggt gcataatgcc 1020

aagactaaac ctagggagga acagtacaac tcaacctatc gcgtcgtgag cgtcctgaca 1080

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa gaatataagt gcaaagtgag caataaggcc 1140

ctgcccgctc ctatcgagaa aaccatttcc aaggctaaag ggcagcctcg cgaaccacag 1200

gtctacgtct acccccccatc aagagatgaa ctgacaaaaa atcaggtctc tctgacatgc 1260

ctggtcaaag gattctaccc ttccgacatc gccgtggagt gggaaagtaa cggccagccc 1320

gagaacaatt acaagaccac acccccctgtc ctggactctg atgggagttt cgctctggtg 1380

tcaaagctga ccgtcgataa aagccggtgg cagcagggca atgtgtttag ctgctccgtc 1440

atgcacgaag ccctgcacaa tcactacaca cagaagtccc tgagcctgag ccctggcaag 1500

<210> 235
<211> 500
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-8028之胺基酸序列

<400> 235

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
35 40 45

Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
50 55 60

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly
65 70 75 80

Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
100 105 110

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp
115 120 125

Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met
145 150 155 160

Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr
165 170 175

Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg
195 200 205

Asn Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
210 215 220

Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr
225 230 235 240

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ala Ala Glu Pro Lys Ser
260 265 270

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
275 280 285

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
290 295 300

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser
305 310 315 320

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
325 330 335

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
340 345 350

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
355 360 365

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
370 375 380

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
385 390 395 400

Val Tyr Val Tyr Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
405 410 415

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
420 425 430

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
435 440 445

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ala Leu Val Ser Lys Leu Thr
450 455 460

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
465 470 475 480

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
485 490 495

Ser Pro Gly Lys
500

<210> 236
<211> 1428
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1 Fab HC_4之核苷酸序列

<400> 236
atgaggccta cctgggcctg gtggctgttc ctggtgctgc tgctggccct gtgggccccc 60

gcccggggcc aggtgcagct ggtggagtcc ggcggcggcc tggtgaagcc cagccagacc 120

ctgtccctga cctgcacatt cagcggcttt tccctgaaca catacgatat gggagtggga 180

tggatcagac agccacctgg caagggcctg gagtggatcg gcaacatctg gtgggacgat 240

gacaagtact ataatccctc tctgaagagc agagtgacca tctctaagga tacaagcaac 300

aatcaggcct ccctgaagct gagctccgtg accgccgccg acacagccgt gtactattgc 360

gccaggatcg agacagtgcg ggtgagccgg aagggattcg cacactgggg acagggcacc 420

ctggtgacag tgtctagcgc tagcacaaag ggacctagcg tgttcccact ggcccttcc 480

tctaagtcca cctctggagg aacagccgcc ctgggctgtc tggtgaagga ctatttccct 540

gagccagtga ccgtgtcctg gaactctggg gccctgacca gcggagtgca cacatttcct 600

gccgtgctgc agagctccgg cctgtacagc ctgtctagcg tggtgaccgt gccatcctct 660

agcctgggca cccagacata tatctgcaac gtgaatcaca agccaagcaa tacaaaggtc 720

gacaagagag tggagcccaa gtcctgtgac aagacccaca catgcccacc ctgtccggcg 780

ccagaggctg caggaggacc aagcgtgttc ctgtttccac ccaagcctaa agacacactg 840

atgatttccc gaacccccga agtcacatgc gtggtcgtgt ctgtgagtca cgaggaccct 900

gaagtcaagt tcaactggta cgtggatggc gtcgaggtgc ataatgccaa gactaaacct 960

agggaggaac agtacaactc aacctatcgc gtcgtgagcg tcctgacagt gctgcaccag 1020

gattggctga acggcaaaga atataagtgc aaagtgagca ataaggccct gcccgctcct 1080

atcgagaaaa ccatttccaa ggctaaaggg cagcctcgcg aaccacaggt ctacgtgctg 1140

ccccctagcc gcgacgaact gactaaaaat caggtctctc tgctgtgtct ggtcaaagga 1200

ttctaccctt ccgacatcgc cgtggagtgg gaaagtaacg gccagcccga gaacaattac 1260

ctgacctggc cccctgtgct ggactctgat gggagtttct ttctgtattc aaagctgaca 1320

gtcgataaaa gccggtggca gcagggcaat gtgttcagct gctccgtcat gcacgaagca 1380

ctgcacaacc attacactca gaagtccctg tccctgtcac ctggcaag 1428

<210> 237
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> h2B1_Fab_HC_4之核苷酸序列

<400> 237

Met Arg Pro Thr Trp Ala Trp Trp Leu Phe Leu Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Trp Ala Pro Ala Arg Gly Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Phe Ser
35 40 45

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln
50 55 60

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Trp Trp Asp Asp
65 70 75 80

Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Asp Thr Ser Asn Asn Gln Ala Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala
100 105 110

Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Glu Thr Val Arg Val
115 120 125

Ser Arg Lys Gly Phe Ala His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
165 170 175

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
210 215 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
225 230 235 240

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
245 250 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
260 265 270

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
275 280 285

```
Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
    290                 295                 300

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
305                 310                 315                 320

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
                325                 330                 335

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
            340                 345                 350

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
        355                 360                 365

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Ser Arg
    370                 375                 380

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Leu Cys Leu Val Lys Gly
385                 390                 395                 400

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
                405                 410                 415

Glu Asn Asn Tyr Leu Thr Trp Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
            420                 425                 430

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
        435                 440                 445

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
    450                 455                 460

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465                 470                 475
```

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾的H_CDR2之胺基酸序列

<220>

<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (2)..(2)
<223> 第一Xaa為任何自然發生的胺基酸

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (3)..(3)
<223> 第二Xaa為任何自然發生的胺基酸

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa可為任何自然發生的胺基酸

<400> 238

Ile Thr Xaa Xaa Gly Gly Arg Ile
1 5

<210> 239
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 經修飾的L_CDR2之胺基酸序列

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (2)..(2)
<223> Xaa為任何自然發生的胺基酸

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可為任何自然發生的胺基酸

<400> 239

Arg Xaa Asp
1

<210> 240
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034之變異體之VH胺基酸序列

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (53)..(54)
<223> 第一及第二Xaa's為任何自然發生的胺基酸

<400> 240

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

Ala Ser Ile Thr Xaa Xaa Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7034之變異體之VL胺基酸序列

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (52)..(52)
<223> Xaa為任何自然發生的胺基酸

<400> 241

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly Ser Ser Pro Thr Thr Ile

35 40 45

Ile Tyr Arg Xaa Asp Lys Arg Pro Asp Gly Val Ser Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Asn
65 70 75 80

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

Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 242
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7035之變異體之VL胺基酸序列

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (52)..(52)
<223> Xaa為任何自然發生的胺基酸

<400> 242

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Xaa Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 243
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7036變異體之VL胺基酸序列

<220>
<221> 各種不能歸類的特徵
<222> (52)..(52)
<223> Xaa為任何自然發生的胺基酸

<400> 243

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Val Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr Gly Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Arg Xaa Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Phe Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe
85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 244
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7078之胺基酸序列

<400> 244

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly

1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Asp Asp Lys Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 245
<211> 267
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7085之胺基酸序列

<400> 245

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val
130 135 140

Ser Gly Val Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly

165 170 175

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

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
195 200 205

Ala Ile Thr Gly Phe Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
225 230 235 240

Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp
245 250 255

Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 246
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7086之胺基酸序列

<400> 246

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
                165                 170                 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Gly Asp Lys Arg Pro Asp Gly
            180                 185                 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
                245                 250                 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
            260                 265
```

<210> 247
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7087之胺基酸序列

<400> 247

```
Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1               5                   10                  15
```

```
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
    50                  55                  60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65                  70                  75                  80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
                165                 170                 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Gln Asp Lys Arg Pro Asp Gly
            180                 185                 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
                245                 250                 255
```

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 248
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7088之胺基酸序列

<400> 248

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

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

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 249
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7089之胺基酸序列

<400> 249

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

```
Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
                165                 170                 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Ser Asp Lys Arg Pro Asp Gly
            180                 185                 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
                245                 250                 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
            260                 265
```

<210> 250
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7090之胺基酸序列

<400> 250

```
Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1               5                   10                  15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
```

20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Arg Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Ala Asp Lys Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 251
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7091之胺基酸序列

<400> 251

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Gly Asp Lys Arg Pro Asp Gly

180 185 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 252
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7092之胺基酸序列

<400> 252

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Gln Asp Lys Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 253
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7093之胺基酸序列

<400> 253

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

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

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 254
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7094之胺基酸序列

<400> 254

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
130 135 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145 150 155 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
165 170 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Ser Asp Lys Arg Pro Asp Gly
180 185 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
195 200 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
210 215 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
245 250 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
260 265

<210> 255
<211> 269
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C3E-7095之胺基酸序列

<400> 255

Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Thr Phe Asn Tyr
20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Ser Ile Thr Ser Ser Gly Gly Arg Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Thr Gln Lys Thr Leu
65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Asp Gly Arg Asp Gly Trp Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

```
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val
    130                 135                 140

Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Lys Arg Asn Thr
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln His Glu Gly
                165                 170                 175

Ser Ser Pro Thr Thr Ile Ile Tyr Arg Ala Asp Lys Arg Pro Asp Gly
            180                 185                 190

Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Lys Ser Ala
        195                 200                 205

Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe
    210                 215                 220

Cys Gln Ser Tyr Ser Ser Gly Phe Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225                 230                 235                 240

Thr Val Leu Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Gly Asp Tyr Lys Asp Asp
                245                 250                 255

Asp Asp Lys Gly Ala Ala Ala His His His His His His
            260                 265
```

201837174

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

抗 GPRC5D 抗體及包含該抗體之分子

ANTI-GPRC5D ANTIBODY AND MOLECULE COMPRISING THE ANTIBODY

【中文】

本發明之課題係提供一種與人 GPRC5D 結合的新穎抗體，或包含該抗體之具有抗原結合性的分子。

解決手段係與人 GPRC5D 結合的新穎抗體、包含該抗體之具有抗原結合性的分子、包含該抗體或該分子作爲有效成分的抗腫瘤醫藥組成物之提供等。

【英文】

無。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

申請專利範圍

1.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下述(I)至(III)之任一者記載之重鏈可變區以及輕鏈可變區：

(II)

重鏈可變區包含：

由序列識別號 48 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 49 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 50 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3；

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 57 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 58 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 59 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

(I)

重鏈可變區包含：

由序列識別號 45 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 46 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號47所表示的胺基酸序列所組成的重鏈CDR3；

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號54所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈CDR1、

由序列識別號55所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈CDR2、及

由序列識別號56所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈CDR3；

(III)

重鏈可變區包含：

由序列識別號51所表示的胺基酸序列所組成的重鏈CDR1、

由序列識別號52所表示的胺基酸序列所組成的重鏈CDR2、及

由序列識別號53所表示的胺基酸序列所組成的重鏈CDR3；

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號60所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈CDR1、

由序列識別號61所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈CDR2、及

由序列識別號62所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈CDR3。

2.如請求項 1 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲(II)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

3.如請求項 1 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲(I)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

4.如請求項 1 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲(III)記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

5.如請求項 1 至 4 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係嵌合化抗體或該抗體之抗原結合性片段。

6.如請求項 1 至 4 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係人源化抗體或該抗體之抗原結合性片段。

7.如請求項 1 至 4 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係人抗體或該抗體之抗原結合性片段。

8.如請求項 1、2、或 6 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列輕鏈可變區以及重鏈可變區，其中

該輕鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基、

序列識別號70所表示的胺基酸序列之第21至127位的胺基酸殘基、及

序列識別號72所表示的胺基酸序列之第21至127位的胺基酸殘基；

該重鏈可變區包含下列任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號74所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基、

序列識別號76所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基、

序列識別號78所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基、及

序列識別號80所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基。

9.如請求項1、2、6、或8中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

‧包含序列識別號74所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號64所表示的胺基酸序列之第21至127位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

‧包含序列識別號74所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號66所表示的胺基酸序列之第

21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 66 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第

21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

‧包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

‧包含序列識別號 78 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

‧包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 64 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

‧包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 68 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

‧包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 70 所表示的胺基酸序列之第

21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、或

‧包含序列識別號 80 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

10.如請求項 1、4、或 6 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含輕鏈可變區以及重鏈可變區，其中

輕鏈可變區包含：序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基、或序列識別號 84 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列；以及

重鏈可變區包含下列胺基酸殘基中任一者所表示的胺基酸序列：

序列識別號 86 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 88 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、

序列識別號 90 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基、及

序列識別號 92 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基。

11.如請求項1、4、6、或10中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

・包含序列識別號86所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號84所表示的胺基酸序列之第21至126位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，

・包含序列識別號88所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號84所表示的胺基酸序列之第21至126位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，

・包含序列識別號90所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號82所表示的胺基酸序列之第21至126位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，

・包含序列識別號90所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號84所表示的胺基酸序列之21至126位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，或

・包含序列識別號92所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可

變區、及包含序列識別號 82 所表示的胺基酸序列之第 21 至 126 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

12.如請求項 1 至 11 中任一項之抗體，其包含 Fc。

13.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其與人 GPRC5D 結合，且包含下述①至④中任一項記載之重鏈可變區以及輕鏈可變區，

①

重鏈可變區包含：

由序列識別號 111 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 112 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 113 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 114 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 115 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 116 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

②

重鏈可變區包含：

由序列識別號 117 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 118 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 119 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 120 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 121 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 122 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

③

重鏈可變區包含：

由序列識別號 123 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 124 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 125 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 126 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 127 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 128 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3；

④

重鏈可變區包含：

由序列識別號 129 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR1、

由序列識別號 130 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR2、及

由序列識別號 131 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈 CDR3，

以及

輕鏈可變區包含：

由序列識別號 132 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR1、

由序列識別號 133 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR2、及

由序列識別號 134 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈 CDR3。

14.如請求項 13 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲①記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

15.如請求項 13 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲②記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

16.如請求項 13 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲③記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

17.如請求項 13 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中重鏈可變區及輕鏈可變區爲④記載之重鏈可變區及輕鏈可變區。

18.如請求項 13 至 17 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含重鏈可變區以及輕鏈可變區，其中

重鏈可變區包含下列任一者：

序列識別號 97 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 101 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 105 所表示的胺基酸序列、及

序列識別號 109 所表示的胺基酸序列；

輕鏈可變區包含下列任一者：

序列識別號 99 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 103 所表示的胺基酸序列、

序列識別號 107 所表示的胺基酸序列、及

序列識別號 135 所表示的胺基酸序列。

19.如請求項 13 至 18 之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈可變區及輕鏈可變區之組合：

・包含序列識別號 97 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 99 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，

・包含序列識別號 101 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 103 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，

・包含序列識別號 105 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 107 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，或

・包含序列識別號 109 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 135 所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區。

20.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含下列任一個重鏈及輕鏈之組合：

・包含序列識別號 144 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 145 所表示的胺基酸序列的輕鏈，

・包含序列識別號 146 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 147 所表示的胺基酸序列的輕鏈、

・包含序列識別號 148 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 149 所表示的胺基酸序列的輕鏈、或

・包含序列識別號 150 所表示的胺基酸序列的重鏈、及包含序列識別號 151 所表示的胺基酸序列的輕鏈。

21.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含經含於多核苷酸之核苷酸序列所編碼的胺基酸序列，且與人

GPRC5D結合，其中該多核苷酸係於嚴格條件下，與包含編碼如請求項8至12、18至20中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列的核苷酸序列的多核苷酸之互補鏈雜交。

22.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含與如請求項8至12、18至20中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列爲 90%以上相同的胺基酸序列，且與人 GPRC5D 結合。

23.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含於如請求項8至12、18至20中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列中，1至數個胺基酸經取代、缺失或添加而成的胺基酸序列；且與人 GPRC5D 結合。

24.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其與如請求項1至20中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段所結合的人 GPRC5D 上之部位結合。

25.一種抗體或該抗體之抗原結合性片段，其與如請求項1至20中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段競爭對人 GPRC5D 上的結合。

26.如請求項 1 至 25 中任一項之抗體或抗原結合性片段，其與食蟹獼猴(cynomolgus monkey)GPRC5D 結合。

27.如請求項 1 至 26 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段，其爲 Fab、F(ab)'、Fv、scFv、或 sdAb。

28.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：如請求項 2、8、或 9 記載之重鏈可

變區及輕鏈可變區、以及 i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147至475位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147至475位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147至476位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

29.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可

變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

30.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含如請求項 2、8、或 9 記載之重鏈可變區及輕鏈可變區、以及變異型 Fc。

31.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及變異型 Fc。

32.一種多核苷酸，其編碼如請求項 1 至 31 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

33.一種載體，其包含如請求項 32 之多核苷酸。

34.一種細胞，其包含如請求項 32 之任一種之多核苷酸、或如請求項 33 之載體，或產生如請求項 1 至 31 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

35.一種人工免疫細胞，其包含如請求項 32 之任一種多核苷酸、或如請求項 33 之載體，或於細胞表面上表現如請求項 1 至 31 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

36.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段之製造方法，其包含培養如請求項 34 之細胞的步驟、及自該培養物回收與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段的步驟。

37.一種與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其係藉由如請求項 36 之方法而獲得。

38.一種治療及/或預防用之醫藥組成物，其含有如請求項1至31、37中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段、如請求項32之多核苷酸、如請求項33之載體、或如請求項35之人工免疫細胞作爲有效成分。

39.如請求項38之醫藥組成物，其係用於癌症之治療及/或預防。

40.如請求項39之醫藥組成物，其中癌症爲表現GPRC5D蛋白質之乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、腎癌、肝臟癌、胰臟癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、血癌、淋巴瘤、或惡性黑色素瘤。

41.如請求項40之醫藥組成物，其中癌症爲表現GPRC5D蛋白質的多發性骨髓瘤。

42.一種具有抗原結合性之分子，其包含如請求項1至31、37中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

43.如請求項42之分子，其爲多重特異性的。

44.如請求項42或43之分子，其包含：

如請求項1至31、37中任一項之與人GPRC5D結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、與下列之重鏈可變區以及輕鏈可變區，且包含與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段；

其中重鏈可變區包含：

包含序列識別號183所表示的胺基酸序列的重鏈CDR1、

包含序列識別號238所表示的胺基酸序列的重鏈CDR2、及

包含序列識別號 185 所表示的胺基酸序列的重鏈 CDR3；以及

輕鏈可變區包含：

包含序列識別號 186 所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR1、

包含序列識別號 239 所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及

包含序列識別號 188 所表示的胺基酸序列的輕鏈 CDR3。

45.如請求項 44 之分子，其中

前述重鏈 CDR2 之第 1 個 X_{aa} 係選自由(A、E、G、H、I、L、T、V、R、S)所組成的群組，且第 2 個 X_{aa} 爲 S，或

第 1 個 X_{aa} 爲 N，且第 2 個 X_{aa} 爲選自由(E、R、F、Y、L、V、I、K、T)所組成的群組，

前述輕鏈 CDR2 之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組，

且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合。

46.如請求項 44 或 45 之分子，其中前述重鏈 CDR2 之

第 1 個 X_{aa} 爲選自由(R、S)所組成的群組，第 2 個 X_{aa} 爲 S，且

前述輕鏈 CDR2 之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組，且

與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合。

47.如請求項 42 至 45 中任一項之分子，其包含：包含序列識別號 240 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 241、242、及 243 之任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，其中

序列識別號 240 所表示的胺基酸序列之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(A、E、G、H、I、L、T、V、R、S)所組成的群組，且第 2 個 X_{aa} 爲 S，或

第 1 個 X_{aa} 爲 N，且第 2 個 X_{aa} 爲選自由(E、R、F、Y、L、V、I、K、T)所組成的群組，

序列識別號 241、242、及 243 之任一者所表示的胺基酸序列之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

48.如請求項 47 之分子，其中

序列識別號 240 之第 1 個 X_{aa} 爲選自由(R、S)所組成的群組，

第 2 個 X_{aa} 爲 S，且

序列識別號 241、242、及 243 之任一者所表示的胺基酸序列之 X_{aa} 爲選自由(Q、A、G、S、N、D)所組成的群組。

49.如請求項 42 至 44 中任一項之分子，其包含如請求項 1 至 31、37 中任一項之與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、與下列重鏈可變區以及輕鏈可變區，且包含與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其中

重鏈可變區包含：

序列識別號 183 所表示的重鏈 CDR1 之胺基酸序列、

序列識別號 184 所表示的重鏈 CDR2 之胺基酸序列、及

序列識別號 185 所表示的重鏈 CDR3 之胺基酸序列； 以及

輕鏈可變區包含：

序列識別號 186 所表示的輕鏈 CDR1 之胺基酸序列、

序列識別號 187 所表示的輕鏈 CDR2 之胺基酸序列、及

序列識別號 188 所表示的輕鏈 CDR3 之胺基酸序列。

50.如請求項 49 之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係包含：包含序列識別號 155 所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 156、158、及 160 之任一者所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區之抗體或該抗體之抗原結合性片段。

51.如請求項 44 至 50 中任一項之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體之抗原結合性片段爲 Fab、F(ab)'、Fv、scFv、或 sdAb。

52.如請求項 44 至 51 中任一項之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體係包含人免疫球蛋白恆定區或 Fc 或變異型 Fc 的人源化抗體或人抗體。

53.如請求項 44 至 52 中任一項之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段係包含序列識別號 180、181、及 182 中任一者所表示的胺基酸序列的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

54.如請求項 40 至 44 中任一項之分子，其中前述與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、及如請求項 1 至 31、37 中任一項之抗體或該抗體之抗原結合性片段係藉由連結子(linker)結合而成、或未以連結子結合而成。

55.如請求項 42 至 44 中任一項之分子，其包含：

如請求項 2、8、或 9 之與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、及

・包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 25 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 132 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 25 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 24 至 130 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 244 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別

號 244 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 245 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 245 之 135 至 241 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 246 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 246 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 247 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 247 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 248 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 248 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 249 之 2 至 119 的胺基酸殘基的重鏈可變區、及包含序列識別號 249 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 250 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 250 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 251 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 251 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 252 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 252 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 253 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 253 之 135 至 242 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

・包含序列識別號 254 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 254 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、

或

・包含序列識別號 255 之 2 至 119 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 255 之 135 至 243 的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區；

且包含與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段。

56.如請求項 55 之分子，其中與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

i)包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。

57.如請求項 55 之分子，其中與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；

且與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。

58.如請求項 55 之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序

列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 219 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 221 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 225 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 227 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 229 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 231 所表

示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 233 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；或

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 235 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc。

59.如請求項 55 之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序

列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 225 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 227 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 229 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸

序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 231 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 233 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；或

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 24 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 235 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc。

60.如請求項55之分子，其中

與人GPRC5D結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：

包含序列識別號76所表示的胺基酸序列之第20至142位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號72所表示的胺基酸序列之第21至127位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區、以及

i)包含序列識別號199所表示的胺基酸序列之第147至475位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號203所表示的胺基酸序列之第131至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

ii)包含序列識別號201所表示的胺基酸序列之第147至475位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號205所表示的胺基酸序列之第131至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

iii)包含序列識別號215所表示的胺基酸序列之第147至475位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號217所表示的胺基酸序列之第131至237位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；且

與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含：

v)包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 133 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區、或

vi)包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之 131 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

61.如請求項 55 之分子，其中：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：

包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，以及

iii)包含序列識別號 215 所表示的胺基酸序列之第 147 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，

或

iv)包含序列識別號 237 所表示的胺基酸序列之第 147 至 476 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 217 所表示的胺基酸序列之第 131 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區；且

與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含：

v)包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 133 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區，或

vi)包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 143 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈恆定區、及包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 131 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈恆定區。

62.如請求項 55 之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 199 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 203 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 207 所表示的胺基酸序列之第 25 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 209 所表示的胺基酸序列之第 24 至 238 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；

或

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 201 所表示的胺基酸序列之第 24 至 475 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 205 所表示的胺基酸序列之第 24 至 237 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含：包含序列識別號 211 所表示的胺基酸序列之第 25 至 471 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈、與包含序列識別號 213 所表示的胺基酸序列之第 24 至 236 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈。

63.如請求項 55 之分子，其中

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段包含：包含序列識別號 76 所表示的胺基酸序列之第 20 至 142 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的重鏈可變區、及包含序列識別號 72 所表示的胺基酸序列之第 21 至 127 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列的輕鏈可變區，進一步包含變異型 Fc；

與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段進一步包含變異型 Fc。

64.如請求項 55 之分子，其包含：

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 223 所表示的胺基酸序列之第 24 至 271 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 219 所表示的胺基酸序列之第 24 至 266 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；

或

與人 GPRC5D 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 223 所表示的胺基酸序列之第 24 至 271 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc；及與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段，其包含序列識別號 221 所表示的胺基酸序列之第 24 至 264 位的胺基酸殘基所表示的胺基酸序列與變異型 Fc。

65.如請求項53之分子，其中前述與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段、與如請求項19之抗體或該抗體之抗原結合性片段係藉由連結子結合而成、或未以連結子結合而成。

66.一種分子，其係如請求項54或65記載之與人CD3及食蟹獼猴CD3以及與人GPRC5D結合的分子，其具有如序列識別號171至179之任一者所表示的胺基酸序列。

67.一種分子，其包含於嚴格條件下與包含含於如請求項50、53、58、59、62、64、65、及66中任一項之分子之編碼與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列的核苷酸序列之多核苷酸之互補鏈雜交的多核苷酸中所含的核苷酸序列所編碼的胺基酸序列；且與人CD3及食蟹獼猴CD3以及與人GPRC5D結合。

68.一種分子，其包含與如請求項50、53、58、59、62、64、65、及66中任一項之與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列爲90%以上相同的胺基酸序列，且與人CD3及食蟹獼猴CD3以及與人GPRC5D結合。

69.一種分子，其包含於如請求項50、53、58、59、62、64、65、及66中任一項之分子所含的與人CD3及食蟹獼猴CD3結合的抗體或該抗體之抗原結合性片段中所含的胺基酸序列中，1至數個胺基酸經取代、缺失或添加而成的胺基酸序列；且與人CD3及食蟹獼猴CD3以及與人GPRC5D結合。

70.如請求項 42 至 69 中任一項之分子，其與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

71.如請求項 43 至 70 中任一項之分子，其爲雙重特異性的。

72.如請求項 42 至 71 中任一項之分子，其爲多肽。

73.一種多核苷酸，其包含編碼如請求項 72 之分子所具有的胺基酸序列的核苷酸序列。

74.一種載體，其包含如請求項 73 之多核苷酸。

75.一種細胞，其產生如請求項 73 之多核苷酸或如請求項 74 之載體、或如請求項 71 之分子。

76.一種與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合的分子之製造方法，其包含：培養如請求項 75 之細胞的步驟、及自該培養物回收與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 結合的分子、以及/或與人 GPRC5D 結合的分子的步驟。

77.一種與人 CD3 及食蟹獼猴 CD3 以及與人 GPRC5D 結合的分子，其係藉由如請求項 76 之方法而獲得。

78.如請求項 77 之分子，其與食蟹獼猴 GPRC5D 結合。

79.一種治療及/或預防用之醫藥組成物，其含有如請求項 42 至 72、77 及 78 中任一項之分子、如請求項 73 之多核苷酸、或如請求項 74 之載體作爲有效成分。

80.如請求項 79 之醫藥組成物，其係用於癌症之治療及/或預防。

81.如請求項 80 之醫藥組成物，其中癌症爲表現 GPRC5D 蛋白質的乳癌、子宮內膜癌、卵巢癌、肺癌、胃癌、

前列腺癌、腎癌、肝臟癌、胰臟癌、大腸癌、食道癌、膀胱癌、子宮頸癌、血癌、淋巴瘤、或惡性黑色素瘤。

82.如請求項 79 或 80 之醫藥組成物，其中癌症爲表現 GPRC5D 蛋白質的多發性骨髓瘤。

83.一種癌症之治療及/或預防方法，其特徵爲投予如請求項 42 至 72、77 及 78 中任一項之分子、或如請求項 79 至 82 中任一項之醫藥組成物。

84.如請求項 79 至 82 中任一項之醫藥組成物，其藉由 T 細胞重新定向(redirection)至表現 GPRC5D 的細胞，誘導對該細胞的細胞毒性。

85.如請求項 83 之方法，其藉由 T 細胞重新定向至表現 GPRC5D 的細胞，而誘導對該細胞的細胞毒性。

86.一種藉由 T 細胞重新定向至表現 GPRC5D 的細胞而誘導對該細胞的細胞毒性的方法，其包含投予如請求項 42 至 72、77 及 78 中任一項之分子、或如請求項 79 至 82 中任一項之醫藥組成物的步驟。

87.一種將 T 細胞重新定向至表現 GPRC5D 的細胞之方法，其包含投予如請求項 42 至 72、77 及 78 中任一項之分子、或如請求項 79 至 82 中任一項之醫藥組成物的步驟。

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILE（BIOTIN）$-NH_2$
（SIGMA－ALDRICH公司）

(序列表之序列識別號 1)

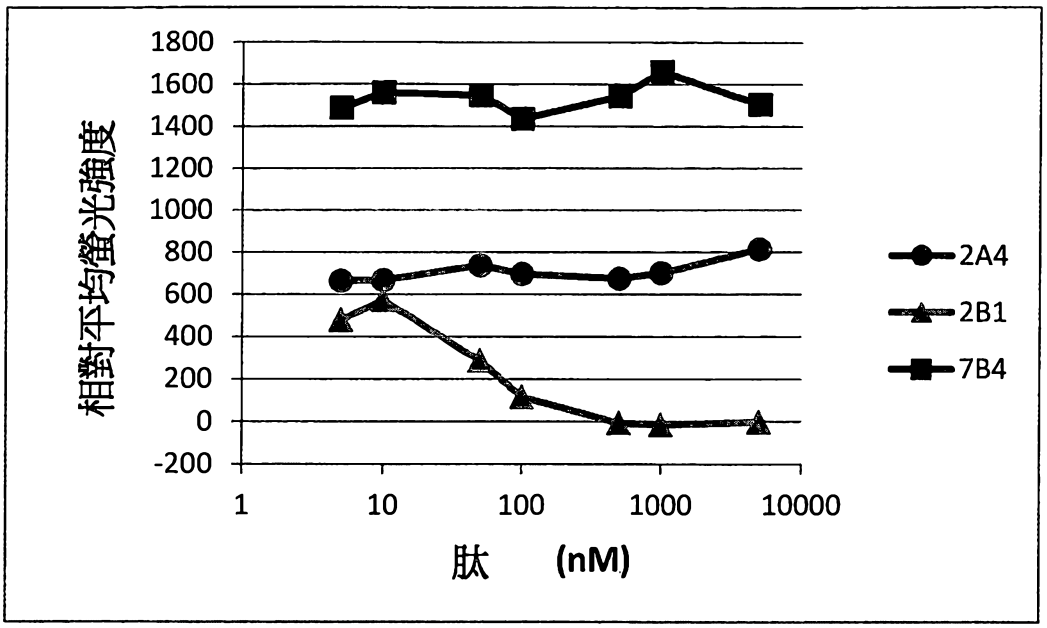
圖 2

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILE－K（BIOTIN）$-NH_2$
(肽研究所)

(序列表之序列識別號 2)

圖 3

A


相對平均螢光強度
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
-200
1
10
100
1000
10000
肽 (nM)
2A4
2B1
7B4

B

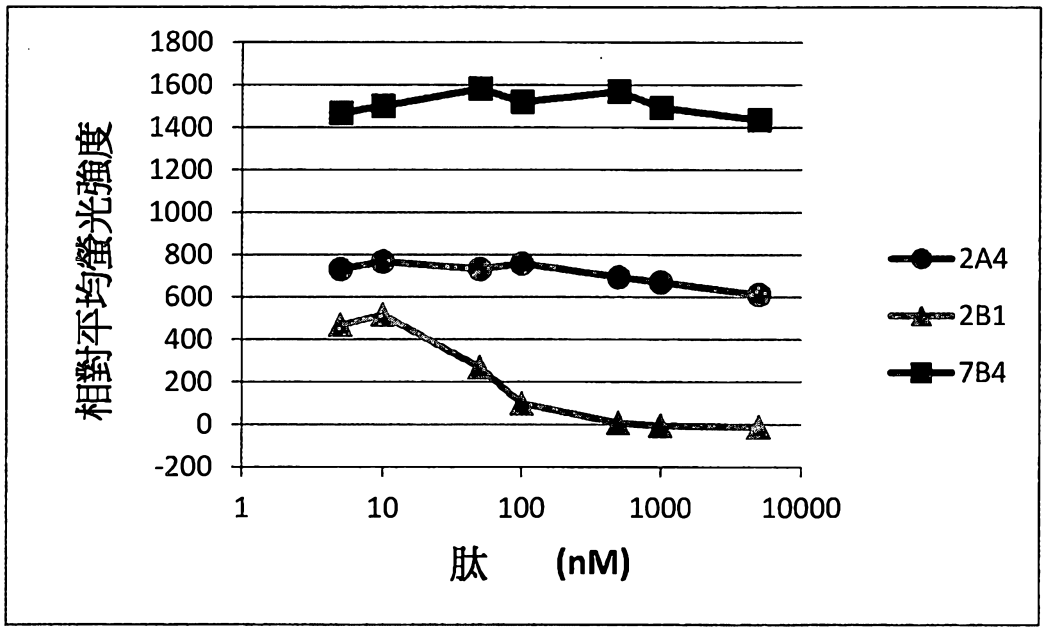

相對平均螢光強度
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
-200
1
10
100
1000
10000
肽 (nM)
2A4
2B1
7B4

圖 4

5’－CTCCAGAGTTCCAGGTCACGGTGACTGGC－3’

(序列表之序列識別號 3)

圖 6

5’－TCAGTAACACTGTCCAGGACACCATCTC－3’

(序列表之序列識別號 10)

圖 7

CAGGTCCAGTTGCAGCAATCTGGAGCTGAGCTGGCTAAACCTGGG
ACTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTATACCTTCACC
AGCTACTATATTTACTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTT
GAGTGGATCGGATATGTTTATCCTGGATATGGTGGTACTTACTAC
AGTGATAAGTTCAAGGGCAAAGCCACATTTACTGCAGACACATCC
TCCAGCACAGCCTACATGCTACTGGGCAGCCTGACACCTGAGGAC
TCTGCGTACTATTTCTGTGCAAGACGGAAGGGTATAATTCGGGGT
CCGGGGTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTC
TCCTCA

(序列表之序列識別號 4)

圖 8

QVQLQQSGAELAKPGTSVKLSCKASGYTFTSYYIYWVKQRPGQGL
EWIGYVYPGYGGTYYSDKFKGKATFTADTSSSTAYMLLGSLTPED
SAYYFCARRKGIIRGPGYFDYWGQGVMVTVSS

(序列表之序列識別號 5)

圖 9

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCC
CAGACCCTCAGTCTGACTTGCACTTTCTCTGGGTTTTCACTGAAC
ACTTATGATATGGGTGTGGGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGGAAG
GGTCTGGAGTGGCTGGCAAACATTTGGTGGGATGATGATAAGTAC
TACAATCCATCTCTGAGAAACCGGCTCACAATCTCCAAGGACACC
TCCAACAACCAAGCATTCCTCAAGATCACCAATGTGGACACTGCA
GATACTGCCACATACTACTGTGCTCGGATCGAAACTGTCCGGGTT
TCCCGTAAGGGGTTTGCTCACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACT
GTCTCTTCA

(序列表之序列識別號 6)

圖 10

QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCTFSGFSLNTYDMGVGWIRQPSGK
GLEWLANIWWDDDKYYNPSLRNRLTISKDTSNNQAFLKITNVDTA
DTATYYCARIETVRVSRKGFAHWGQGTLVTVSS

(序列表之序列識別號 7)

圖 11

GAGATACACCTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCTTCA
CAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCTGTCACTGGTTACACCATTACC
AGTGGTTATGATTGGAGCTGGATCCGGAAGTTCCCAGGAAATAAA
ATGGAGTGGATGGCATACATGAGCTATAGAGGTAGCACTAACTAC
AACCCCTCGCTCAAAAGTCGAATCTCCATTACAAGAGACACATCC
AAGAATCAGTTCTTCCTGCAGTTGAATTCTGTCACTACTGAGGAT
ACAGCCACATATTACTGTGCCCTAACAAGGACCTATTGGTATAAC
TATTACTATGTTTTGGATGCCTGGGGTCAAGGAGCTTCAGTCACT
GTCTCCTCA

(序列表之序列識別號 8)

圖 12

EIHLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYTITSGYDWSWIRKFPGNK
MEWMAYMSYRGSTNYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTED
TATYYCALTRTYWYNYYYVLDAWGQGASVTVSS

(序列表之序列識別號 9)

圖 13

GACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCCCTGTCTGCATCTCTG
GGAGAAACTGTCTCCATCGAATGTCTTGCAAGTGAGGGCATTTCC
AATAGTTTAGCGTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAATCTCCTCAG
CTCCTGATCTATGGTGCAAGTAGCTTGCAAGACGGGGTCCCATCA
CGGTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGCACGCAGTATTCTCTCAAGATC
AGCGGCATGCAACCTGAAGATGAAGGGCTTTATTACTGTCAACAG
GGTTACAAGTATCCTCCGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA
TTGAAA

(序列表之序列識別號 11)

圖 14

DIQMTQSPASLSASLGETVSIECLASEGISNSLAWYQQKPGKSPQ
LLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISGMQPEDEGLYYCQQ
GYKYPPTFGGGTKLELK

(序列表之序列識別號 12)

圖 15

GAAACTGTGATGACCCAGTCTCCCACATCCATGTCCACATCAATA
GGAGAGAGGGTCACCCTGAACTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGT
ATTAATGTAGACTGGTACCAACAGACACCAGGGCAGTCTCCTAAA
CTGCTGATATATGGGGCATCCAACCGGCACACTGGGGTCCCTGAT
CGCTTCACAGGCAGTGGATTTGGGAGAGATTTCACTCTCACCATC
AGCAACGTGGAGGCTGAAGACCTGGCTGTTTATTACTGTCTGCAG
CATGGCTCCATTCCTCCGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAA
TTGAAA

(序列表之序列識別號 13)

圖 16

ETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQSPK
LLIYGASNRHTGVPDRFTGSGFGRDFTLTISNVEAEDLAVYYCLQ
HGSIPPTFGGGTKLELK

(序列表之序列識別號 14)

圖 17

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTCCTGTCTGCATCTGTG
GGAGAAAGAGTCACTCTCAGCTGCAAAGCAAGTCAGAATATTAAC
AAGTACTTAGACTGGTATCAGCAAAAGCTTGGAGAACCTCCCAAA
CTCCTGATATATAATACAAACAATTTGCATACGGGCATCCCATCA
AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTACACACTCACCATC
AGCGGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCTTGCAG
CGTAATAGTTGGTACACGTTTGGAGCTGGGACCAAGCTGGAACTG
AAA

(序列表之序列識別號15)

圖 18

DIQMTQSPSFLSASVGERVTLSCKASQNINKYLDWYQQKLGEPPK
LLIYNTNNLHTGIPSRFSGSGSGTDYTLTISGLQPEDVATYFCLQ
RNSWYTFGAGTKLELK

(序列表之序列識別號16)

圖 19

GCCTCCGGACTCTAGAGCCACCATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTT
CATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCGT
GATGATTAAACGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTCCC
CCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTGTG
CCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAGAGCGTGAC
CGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCT
GACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTG
CGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTCACCAAGAGCTT
CAACAGGGGGGAGTGTTAGGGGCCCGTTTAAACGGGGGAGGCTA

(序列表之序列識別號17)

圖 20

5’－TATACCGTCGACCTCTAGCTAGAGCTTGGC－3’

(序列表之序列識別號18)

圖 21

5’－GCTATGGCAGGGCCTGCCGCCCCGACGTTG－3’

(序列表之序列識別號19)

圖 22

GCCTCCGGACTCTAGAGCCACCATGAAACACCTGTGGTTCTTCCT
CCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTGCAATT
GTGCAGGCGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTC
CCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTG
AGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCC
GCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG
ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCC
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC
TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCCGGCAAATGAGATATCGGGCCCGTTTAAACGGGG
GAGGCTA

(序列表之序列識別號20)

圖 23

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGACACAGTCTCCAGCTTCC
CTGTCTGCATCTCTGGGAGAAACTGTCTCCATCGAATGTCTTGCA
AGTGAGGGCATTTCCAATAGTTTAGCGTGGTATCAGCAGAAGCCA
GGGAAATCTCCTCAGCTCCTGATCTATGGTGCAAGTAGCTTGCAA
GACGGGGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGCACGCAG
TATTCTCTCAAGATCAGCGGCATGCAACCTGAAGATGAAGGGCTT
TATTACTGTCAACAGGGTTACAAGTATCCTCCGACGTTCGGTGGA
GGCACCAAGCTGGAATTGAAACGGGCTGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號21)

圖 24

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPASLSASLGETVSIECLA
SEGISNSLAWYQQKPGKSPQLLIYGASSLQDGVPSRFSGSGSGTQ
YSLKISGMQPEDEGLYYCQQGYKYPPTFGGGTKLELKRAVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號22)

圖 25

5’－ATCTCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGACACAGTCTCCAG
C－3’

(序列表之序列識別號23)

圖 26

5’－GGAGGGGGCGGCCACAGCCCGTTTCAATTCCAGCTTGGTGCCT
C－3’

(序列表之序列識別號24)

圖 27

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTCCAGTTGCAGCAATCTGGAGCTGAGCTG
GCTAAACCTGGGACTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGC
TATACCTTCACCAGCTACTATATTTACTGGGTAAAGCAGAGGCCT
GGACAGGGCCTTGAGTGGATCGGATATGTTTATCCTGGATATGGT
GGTACTTACTACAGTGATAAGTTCAAGGGCAAAGCCACATTTACT
GCAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCTACTGGGCAGCCTG
ACACCTGAGGACTCTGCGTACTATTTCTGTGCAAGACGGAAGGGT
ATAATTCGGGGTCCGGGGTACTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTC
ATGGTCACAGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTC
CCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTG
AGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCC
GCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG
ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG
CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAA
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCC
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACCCTG
CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC
TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG
GAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCC
GTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號25)

圖 28

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQQSGAELAKPGTSVKLSCKASG
YTFTSYYIYWVKQRPGQGLEWIGYVYPGYGGTYYSDKFKGKATFT
ADTSSSTAYMLLGSLTPEDSAYYFCARRKGIIRGPGYFDYWGQGV
MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號26)

圖 29

5’－CCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTCCAGTTGCAGCAATCTGGAGC
TG－3’

(序列表之序列識別號27)

圖 30

5’－CTTGGTGGAGGCTGAGCTGACTGTGACCATGACTCCTTGGCCC
CAG－3’

(序列表之序列識別號28)

圖 31

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGAAACTGTGATGACCCAGTCTCCCACATCC
ATGTCCACATCAATAGGAGAGAGGGTCACCCTGAACTGCAAGGCC
AGTCAGAGTGTGGGTATTAATGTAGACTGGTACCAACAGACACCA
GGGCAGTCTCCTAAACTGCTGATATATGGGGCATCCAACCGGCAC
ACTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATTTGGGAGAGAT
TTCACTCTCACCATCAGCAACGTGGAGGCTGAAGACCTGGCTGTT
TATTACTGTCTGCAGCATGGCTCCATTCCTCCGACGTTCGGTGGA
GGCACCAAGCTGGAATTGAAACGGGCTGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號29)

圖 32

MVLQTQVFISLLLWISGAYGETVMTQSPTSMSTSIGERVTLNCKA
SQSVGINVDWYQQTPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFTGSGFGRD
FTLTISNVEAEDLAVYYCLQHGSIPPTFGGGTKLELKRAVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號30)

圖 33

5’－ATCTCCGGCGCGTACGGCGAAACTGTGATGACCCAGTCTCCCA
C－3’

(序列表之序列識別號31)

圖 34

5’－GGAGGGGGCGGCCACAGCCCGTTTCAATTCCAGCTTGGTGCCT
C－3’

(序列表之序列識別號32)

圖 35

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATA
TTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGCACTTTCTCTGGG
TTTTCACTGAACACTTATGATATGGGTGTGGGCTGGATTCGTCAG
CCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCAAACATTTGGTGGGAT
GATGATAAGTACTACAATCCATCTCTGAGAAACCGGCTCACAATC
TCCAAGGACACCTCCAACAACCAAGCATTCCTCAAGATCACCAAT
GTGGACACTGCAGATACTGCCACATACTACTGTGCTCGGATCGAA
ACTGTCCGGGTTTCCCGTAAGGGGTTTGCTCACTGGGGCCAAGGC
ACTCTGGTCACTGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號33)

圖 36

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVTLKESGPGILQPSQTLSLTCTFSG
FSLNTYDMGVGWIRQPSGKGLEWLANIWWDDDKYYNPSLRNRLTI
SKDTSNNQAFLKITNVDTADTATYYCARIETVRVSRKGFAHWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號34)

圖 37

5’－CCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCC
TG－3’

(序列表之序列識別號35)

圖 38

5’－CTTGGTGGAGGCTGAGCTGACAGTGACCAGAGTGCCTTGGCCC
CAG－3’

(序列表之序列識別號36)

圖 39

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCATTC
CTGTCTGCATCTGTGGGAGAAAGAGTCACTCTCAGCTGCAAAGCA
AGTCAGAATATTAACAAGTACTTAGACTGGTATCAGCAAAAGCTT
GGAGAACCTCCCAAACTCCTGATATATAATACAAACAATTTGCAT
ACGGGCATCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGAT
TACACACTCACCATCAGCGGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACA
TATTTCTGCTTGCAGCGTAATAGTTGGTACACGTTTGGAGCTGGG
ACCAAGCTGGAACTGAAACGGGCTGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTC
ATCTTCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCC
GTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTG
CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAG
AGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGC
AGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG
TACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTCACC
AAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號37)

圖 40

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSFLSASVGERVTLSCKA
SQNINKYLDWYQQKLGEPPKLLIYNTNNLHTGIPSRFSGSGSGTD
YTLTISGLQPEDVATYFCLQRNSWYTFGAGTKLELKRAVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

(序列表之序列識別號38)

圖 41

5’－ATCTCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTC－3’

(序列表之序列識別號39)

圖 42

5’－GGAGGGGGCGGCCACAGCCCGTTTCAGTTCCAGCTTGGTCCCAG－3’

(序列表之序列識別號40)

圖 43

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGAGATACACCTGCAGGAGTCAGGACCTGGCCTT
GTGAAACCTTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCTGTCACTGGT
TACACCATTACCAGTGGTTATGATTGGAGCTGGATCCGGAAGTTC
CCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGCATACATGAGCTATAGAGGT
AGCACTAACTACAACCCCTCGCTCAAAAGTCGAATCTCCATTACA
AGAGACACATCCAAGAATCAGTTCTTCCTGCAGTTGAATTCTGTC
ACTACTGAGGATACAGCCACATATTACTGTGCCCTAACAAGGACC
TATTGGTATAACTATTACTATGTTTTGGATGCCTGGGGTCAAGGA
GCTTCAGTCACTGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號41)

圖 44

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEIHLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTG
YTITSGYDWSWIRKFPGNKMEWMAYMSYRGSTNYNPSLKSRISIT
RDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCALTRTYWYNYYYVLDAWGQG
ASVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號42)

圖 45

5’－CCAGATGGGTGCTGAGCGAGATACACCTGCAGGAGTCAGGACC
TG－3’

(序列表之序列識別號43)

圖 46

5’－CTTGGTGGAGGCTGAGCTGACAGTGACTGAAGCTCCTTGACCC
CAG－3’

(序列表之序列識別號44)

圖 47

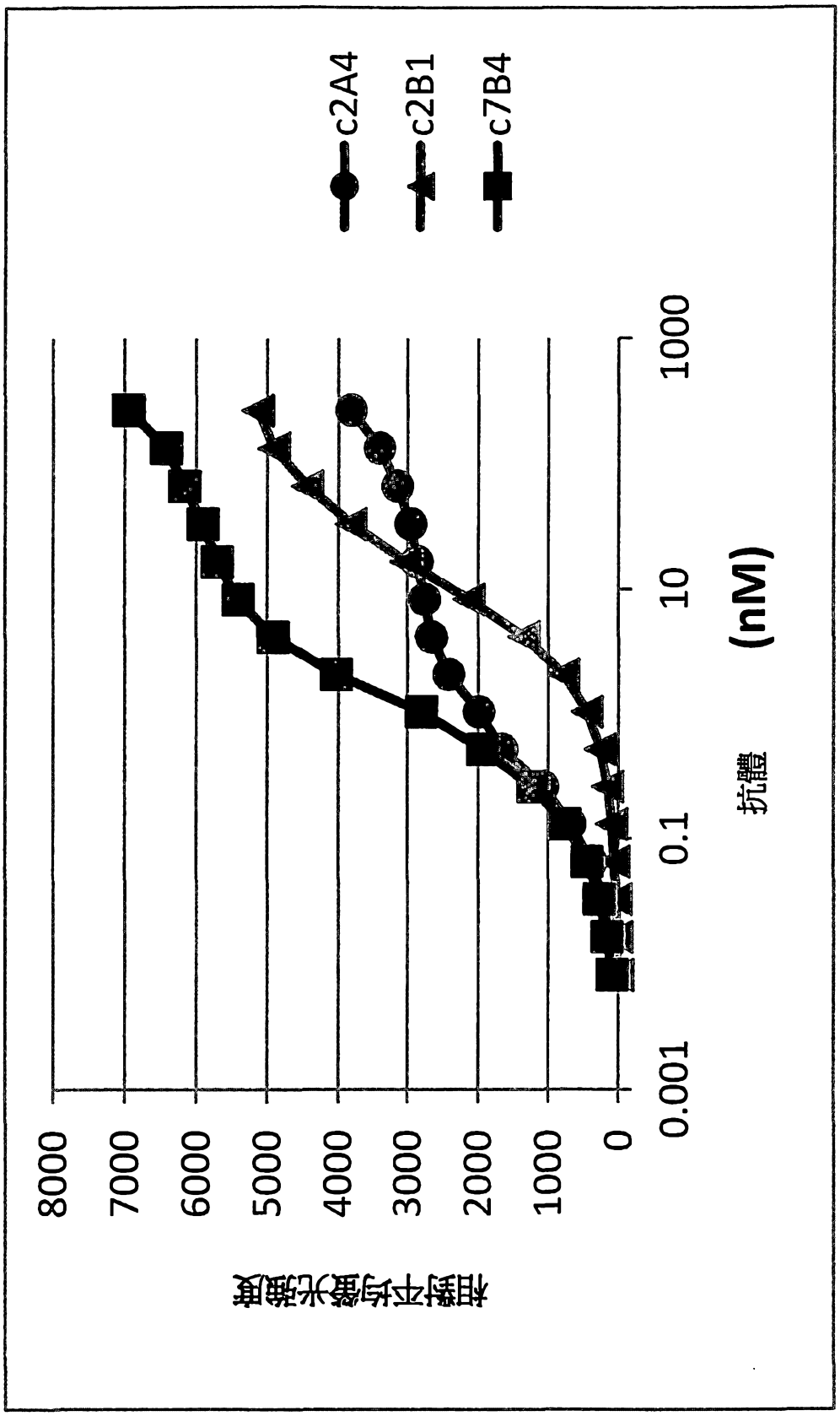

c2A4
c2B1
c7B4
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.1
10
1000
抗體 (nM)
相對平均螢光強度

圖 48

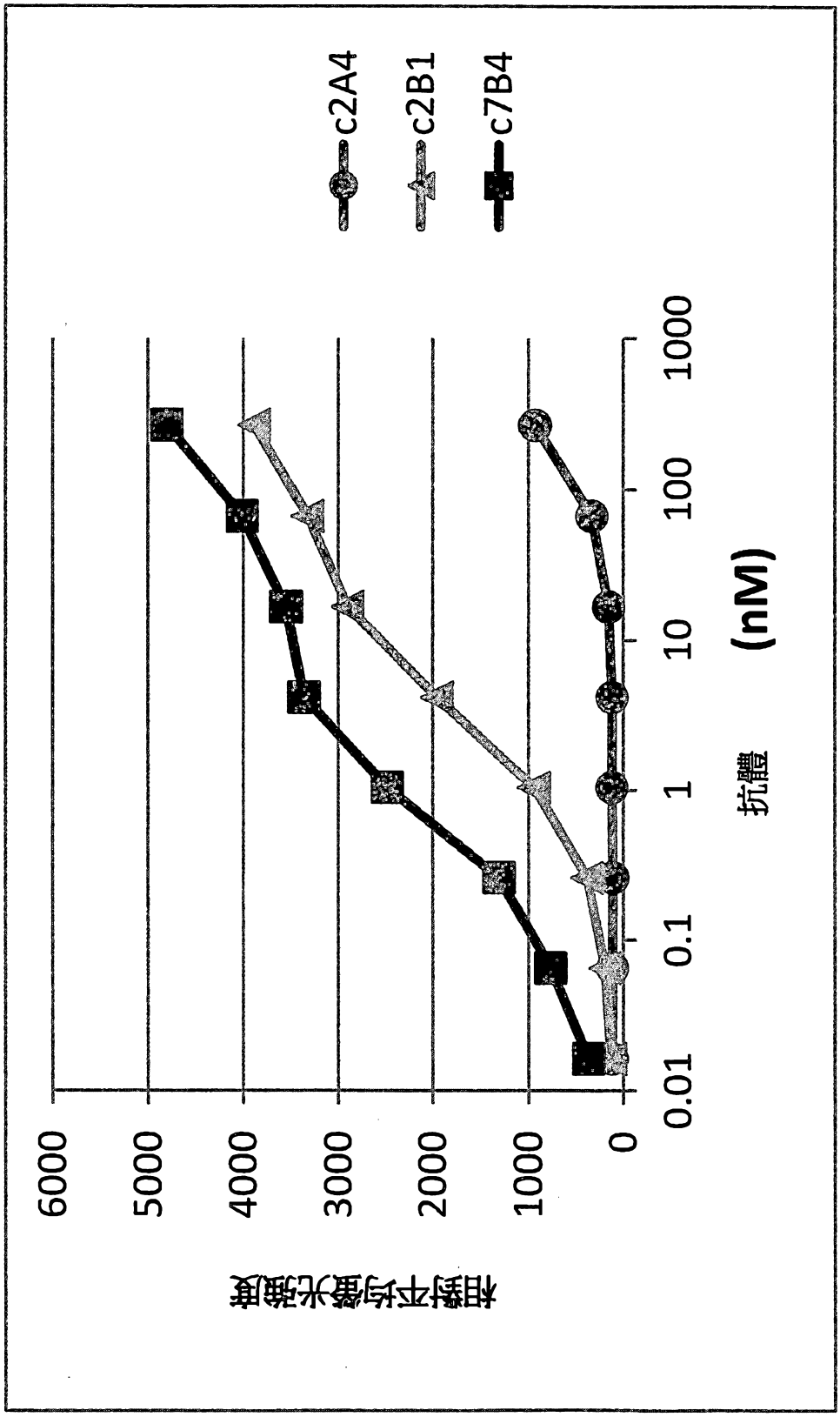

c2A4
c2B1
c7B4
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
相對平均螢光強度

圖 49

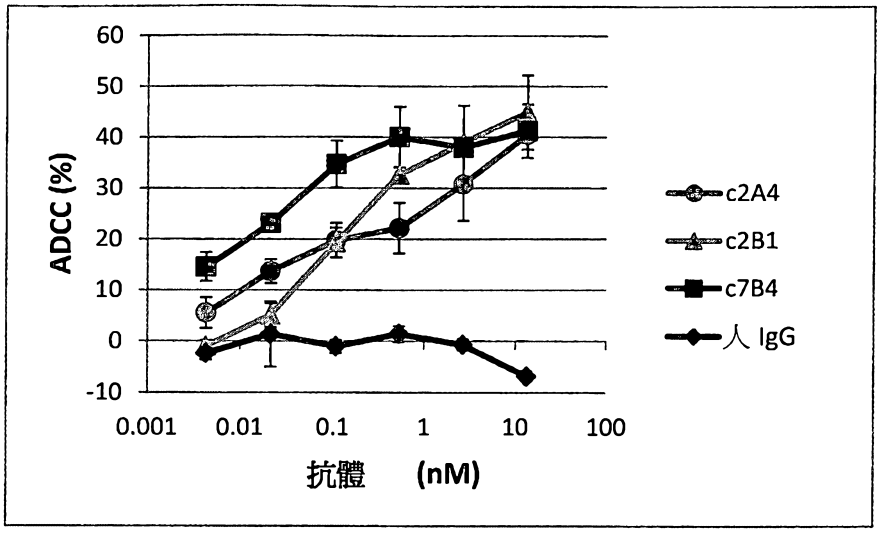

60
50
40
30
20
10
0
-10
ADCC (%)
0.001
0.01
0.1
1
10
100
抗體 (nM)
c2A4
c2B1
c7B4
人 IgG

圖 50

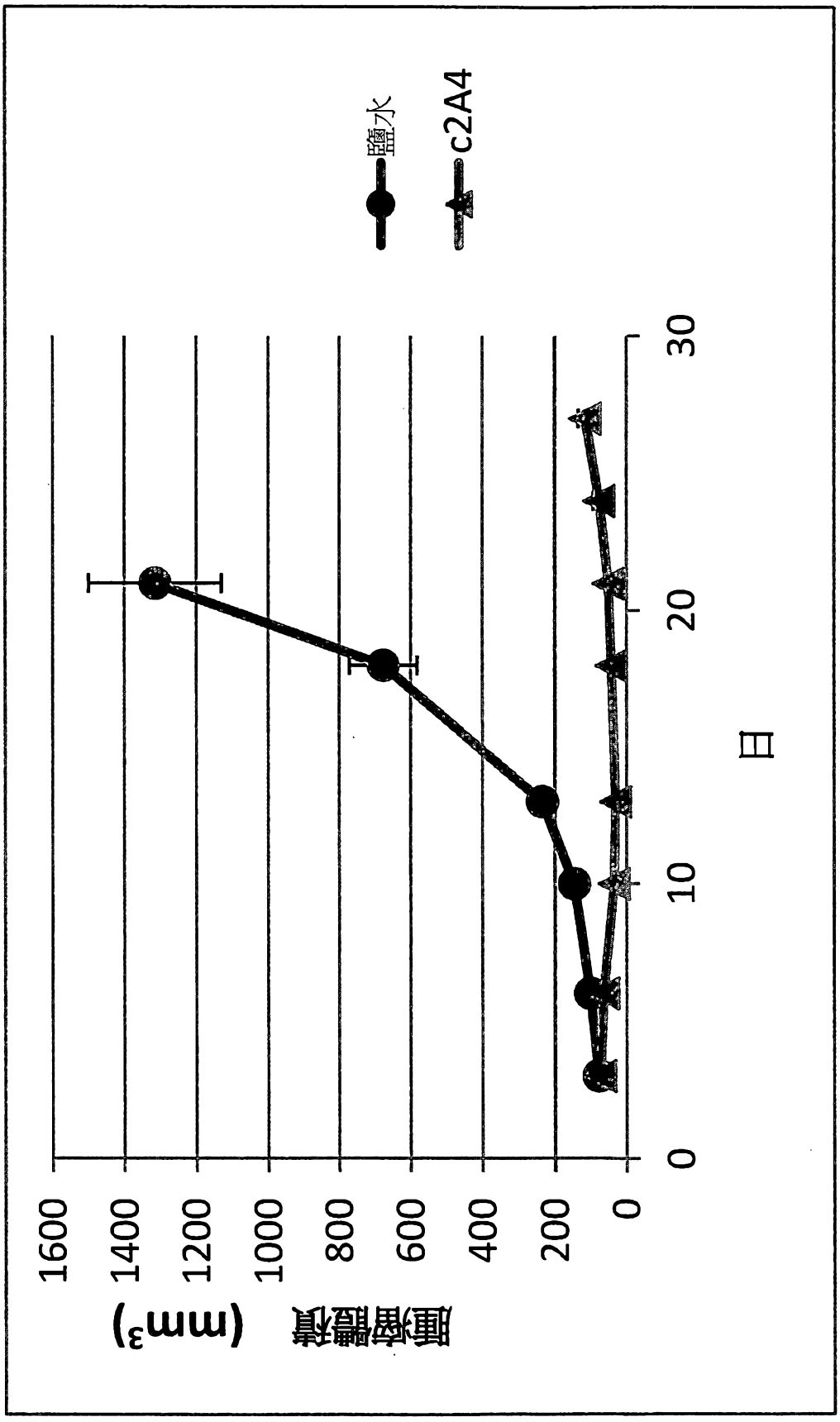

鹽水
c2A4
腫瘤體積 (mm3)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
日

圖 51

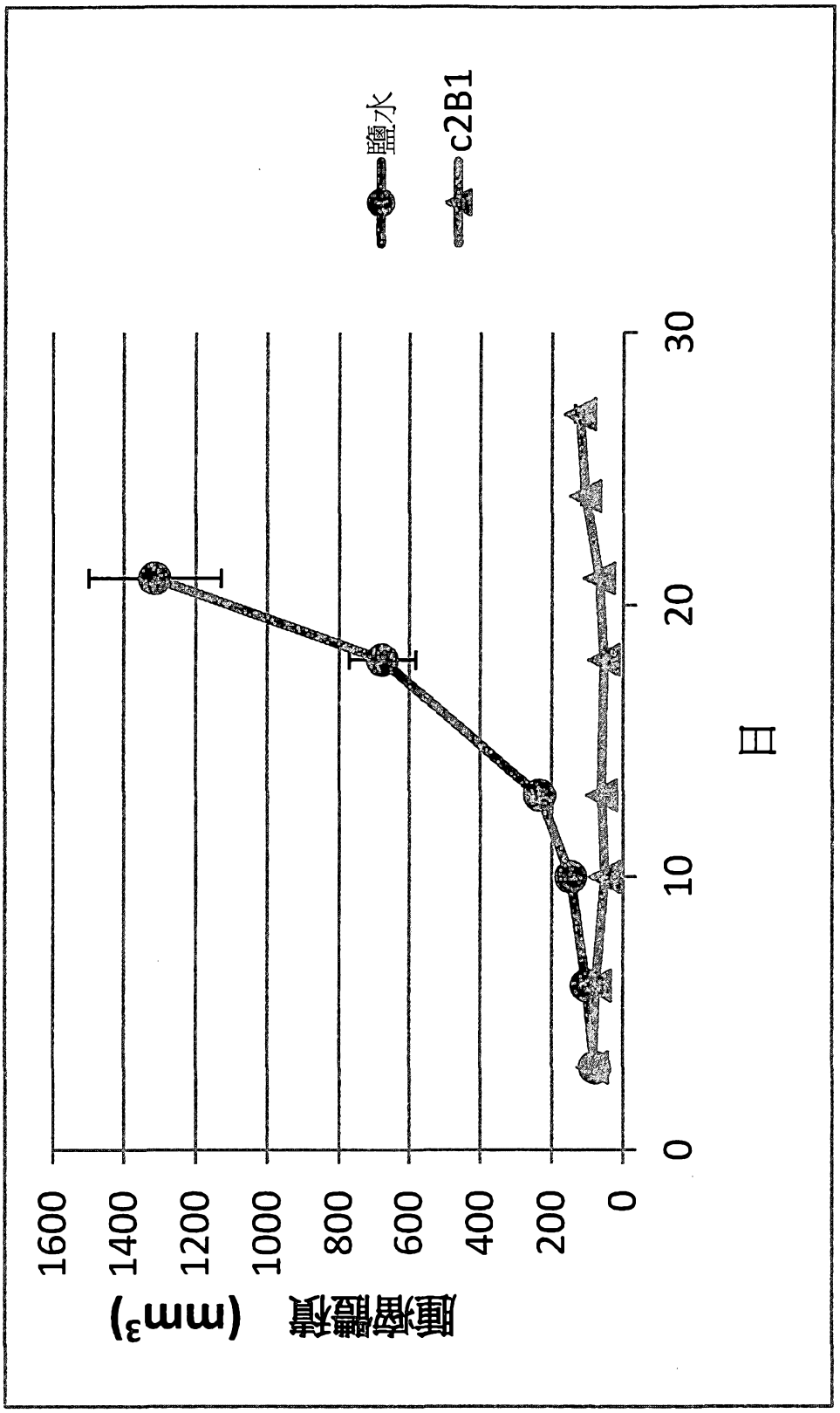

鹽水
c2B1
腫瘤體積 (mm³)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
日

圖 52

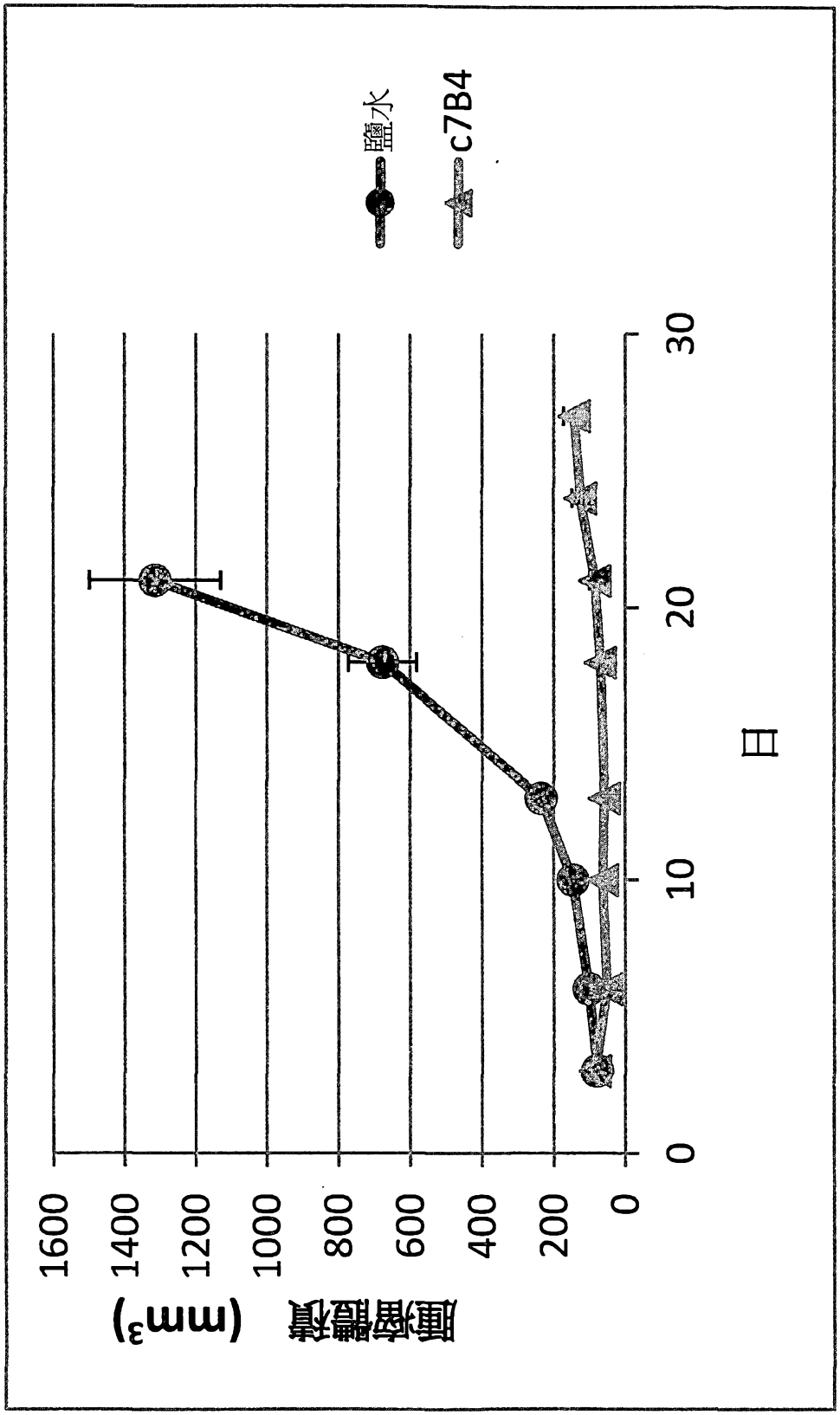

鹽水
c7B4
腫瘤體積 (mm³)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
30
日

圖 53

GYTFTSYY

(序列表之序列識別號 45)

圖 54

VYPGYGGT

(序列表之序列識別號 46)

圖 55

ARRKGIIRGPGYFDY

(序列表之序列識別號 47)

圖 56

GFSLNTYDMG

(序列表之序列識別號 48)

圖 57

IWWDDDK

(序列表之序列識別號 49)

圖 58

ARIETVRVSRKGFAH

(序列表之序列識別號 50)

圖 59

GYTITSGYD

(序列表之序列識別號 51)

圖 60

MSYRGST

(序列表之序列識別號 52)

圖 61

ALTRTYWYNYYYVLDA

(序列表之序列識別號 53)

圖 62

EGISNS

(序列表之序列識別號 54)

圖 63

GAS

(序列表之序列識別號 55)

圖 64

QQGYKYPPT

(序列表之序列識別號 56)

圖 65

QSVGIN

(序列表之序列識別號 57)

圖 66

GAS

(序列表之序列識別號 58)

圖 67

LQHGSIPPT

(序列表之序列識別號 59)

圖 68

QNINKY

(序列表之序列識別號 60)

圖 69

NTN

(序列表之序列識別號 61)

圖 70

LQRNSWYT

(序列表之序列識別號 62)

圖 71

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGATACCGTGATGACCCAGAGCCCTGACAGC
CTGGCCGTGTCTCTGGGAGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGGCC
AGCCAGAGCGTGGGCATCAACGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCCAGCCCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACAC
ACCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCAGAGAC
TTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCGTG
TACTACTGTCTGCAGCACGGCAGCATCCCCCCCCACATTTGGCCAG
GGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 63)

圖 72

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTVMTQSPDSLAVSLGERATINCKA
SQSVGINVDWYQQKPGQPPKLLIYGASNRHTGVPDRFSGSGSGRD
FTLTISSLQAEDVAVYYCLQHGSIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 64)

圖 73

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGATACCGTGATGACCCAGAGCCCTGACAGC
CTGGCCGTGTCTCTGGGAGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGGCC
AGCCAGAGCGTGGGCATCAACGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCCAGCCCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACAC
ACCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCAGCGGCTTCGGCACCGAC
TTCACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTG
TACTACTGTCTGCAGCACGGCAGCATCCCCCCCCACATTTGGCCAG
GGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 65)

圖 74

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTVMTQSPDSLAVSLGERATINCKA
SQSVGINVDWYQQKPGQPPKLLIYGASNRHTGVPDRFSGSGFGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCLQHGSIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 66)

圖 75

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGATACCGTGATGACCCAGAGCCCTGACAGC
CTGGCCGTGTCTCTGGGAGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGGCC
AGCCAGAGCGTGGGCATCAACGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCCAGCCCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAATAGACAC
ACCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCAGCGGCTTCGGCAGAGAC
TTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCGTG
TACTACTGTCTGCAGCACGGCAGCATCCCCCCCCACATTTGGCCAG
GGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 67)

圖 76

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTVMTQSPDSLAVSLGERATINCKA
SQSVGINVDWYQQKPGQPPKLLIYGASNRHTGVPDRFSGSGFGRD
FTLTISSLQAEDVAVYYCLQHGSIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 68)

圖 77

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGATACCGTGATGACCCAGAGCCCTGACAGC
CTGGCCGTGTCTCTGGGAGAGAGAGCCACCATCAACTGCAAGGCC
AGCCAGAGCGTGGGCATCAACGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCCAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCAGCAACAGACAC
ACCGGCGTGCCCGATAGATTCAGCGGCAGCGGCTTCGGCAGAGAC
TTCACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGGCCGAGGATGTGGCCGTG
TACTACTGTCTGCAGCACGGCAGCATCCCCCCCCACATTTGGCCAG
GGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 69)

圖 78

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTVMTQSPDSLAVSLGERATINCKA
SQSVGINVDWYQQKPGQSPKLLIYGASNRHTGVPDRFSGSGFGRD
FTLTISSLQAEDVAVYYCLQHGSIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 70)

圖 79

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGCCACCAGAATGACACAGAGCCCCAGCAGC
TTCAGCGCCAGCACCGGCGACAGAGTGACCATCACATGCAAGGCC
AGCCAGAGCGTGGGCATCAACGTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCAAGAGCCCCAAGCTGCTGATCTACGGCGCCTCCAACAGACAC
ACCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCCGGCAGCGGCTTCGGCAGAGAC
TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCACC
TACTACTGCCTGCAGCACGGCAGCATCCCCCCTACATTTGGCGGA
GGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTG
TTCATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCC
TCCGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAG
GTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAG
GAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTG
AGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG
GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTC
ACCAAGAGCTTCAACAGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 71)

圖 80

MVLQTQVFISLLLWISGAYGATRMTQSPSSFSASTGDRVTITCKA
SQSVGINVDWYQQKPGKSPKLLIYGASNRHTGVPSRFSGSGFGRD
FTLTISSLQSEDFATYYCLQHGSIPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 72)

圖 81

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCTTCAGCGGC
TTCAGCCTGAACACCTACGACATGGGCGTGGGCTGGATCAGACAG
CCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCAACATTTGGTGGGAC
GACGACAAGTACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATC
AGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGGCCTCCCTGAAGCTGAGCAGC
GTGACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAATCGAG
ACAGTGCGGGTGTCCAGAAAGGGCTTCGCCCACTGGGGACAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 73)

圖 82

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTCTFSG
FSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKSRVTI
SVDTSKNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAHWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 74)

圖 83

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCTTCAGCGGC
TTCAGCCTGAACACCTACGACATGGGCGTGGGCTGGATCAGACAG
CCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCAACATTTGGTGGGAC
GACGACAAGTACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATC
AGCAAGGACACCAGCAACAACCAGGCCTCCCTGAAGCTGAGCAGC
GTGACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAATCGAG
ACAGTGCGGGTGTCCAGAAAGGGCTTCGCCCACTGGGGACAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 75)

圖 84

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTCTFSG
FSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKSRVTI
SKDTSNNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAHWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 76)

圖 85

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCACCTTCAGCGGC
TTCAGCCTGAACACCTACGACATGGGCGTGGGCTGGATCAGACAG
CCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGCCAACATTTGGTGGGAC
GACGACAAGTACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATC
AGCAAGGACACCAGCAACAACCAGGCCTCCCTGAAGCTGAGCAGC
GTGACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAATCGAG
ACAGTGCGGGTGTCCAGAAAGGGCTTCGCCCACTGGGGACAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 77)

圖 86

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTCTFSG
FSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIANIWWDDDKYYNPSLKSRVTI
SKDTSNNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAHWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 78)

圖 87

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAAGTGACCCTGAAAGAGTCCGGCCCTGCCCTC
GTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGACCTGCACCTTCAGCGGC
TTCAGCCTGAACACCTACGACATGGGCGTGGGCTGGATCAGACAG
CCTCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGCTGGCCAACATTTGGTGGGAC
GACGACAAGTACTACAGCCCCAGCCTGAAGTCCCGGCTGACCATC
ACCAAGGACACCAGCAACAACCAGGCCGTGCTGACCATGACAAAC
ATGGACCCCGTGGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGAATCGAG
ACAGTGCGGGTGTCCAGAAAGGGCTTCGCCCACTGGGGACAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 79)

圖 88

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSG
FSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWLANIWWDDDKYYSPSLKSRLTI
TKDTSNNQAVLTMTNMDPVDTATYYCARIETVRVSRKGFAHWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 80)

圖 89

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGGCACC
CTGAGCCTGTCTCCAGGCGAAAGAGCCACCCTGTCCTGCAAGGCC
AGCCAGAACATCAACAAGTACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCCAGCCCCCCCAGACTGCTGATCTACAACACCAACAACCTGCAC
ACCGGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACCGAC
TACACCCTGACCATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTG
TACTACTGCCTGCAGCGGAACAGCTGGTACACCTTCGGCCAGGGC
ACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTC
ATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCC
GTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTG
CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAG
AGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGC
AGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG
TACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTCACC
AAGAGCTTCAACAGGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 81)

圖 90

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCKA
SQNINKYLDWYQQKPGQPPRLLIYNTNNLHTGIPDRFSGSGSGTD
YTLTISRLEPEDFAVYYCLQRNSWYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

(序列表之序列識別號 82)

圖 91

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGC
CTGAGCCTGTCCCCTGGCGAAAGAGCCACCCTGAGCTGCAAGGCC
AGCCAGAACATCAACAAGTACCTGGACTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGCCAGCCCCCCAGACTGCTGATCTACAACACCAACAACCTGCAC
ACCGGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACCGAC
TACACCCTGACCATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTG
TACTACTGCCTGCAGCGGAACAGCTGGTACACCTTCGGCCAGGGC
ACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTC
ATCTTCCCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCC
GTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTG
CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACTCCCAGGAG
AGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAGC
AGCACCCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTG
TACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTCACC
AAGAGCTTCAACAGGGGGGGAGTGT

(序列表之序列識別號 83)

圖 92

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSLSPGERATLSCKA
SQNINKYLDWYQQKPGQPPRLLIYNTNNLHTGIPDRFSGSGSGTD
YTLTISRLEPEDFAVYYCLQRNSWYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

(序列表之序列識別號 84)

圖 93

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGC
TACACCATCACCAGCGGCTACGACTGGTCCTGGATCAGACAGCCT
CCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGCCTACATGAGCTACCGGGGC
AGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGC
CGGGACACCAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTG
ACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGACCCGGACC
TACTGGTACAACTACTACTACGTGCTGGACGCCTGGGGCCAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 85)

圖 94

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG
YTITSGYDWSWIRQPPGKGLEWIAYMSYRGSTNYNPSLKSRVTIS
RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCALTRTYWYNYYYVLDAWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 86)

圖 95

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGAGATCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGC
TACACCATCACCAGCGGCTACGACTGGTCCTGGATCAGACAGCCT
CCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGCTACATGAGCTACCGGGGC
AGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGC
CGGGACACCAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTG
ACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGACCCGGACC
TACTGGTACAACTACTACTACGTGCTGGACGCCTGGGGCCAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 87)

圖 96

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEIQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG
YTITSGYDWSWIRQPPGKGLEWIGYMSYRGSTNYNPSLKSRVTIS
RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCALTRTYWYNYYYVLDAWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 88)

圖 97

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGAGATCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGC
TACACCATCACCAGCGGCTACGACTGGTCCTGGATCAGACAGCCT
CCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGCCTACATGAGCTACCGGGGC
AGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGC
CGGGACACCAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTG
ACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGACCCGGACC
TACTGGTACAACTACTACTACGTGCTGGACGCCTGGGGCCAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 89)

圖 98

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEIQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG
YTITSGYDWSWIRQPPGKGLEWIAYMSYRGSTNYNPSLKSRVTIS
RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCALTRTYWYNYYYVLDAWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 90)

圖 99

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGAGATCCAGCTGCAGGAATCTGGCCCTGGCCTC
GTGAAGCCTAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGC
TACACCATCACCAGCGGCTACGACTGGTCCTGGATCAGAAAGCCC
CCTGGCAACAAGATGGAATGGATCGCCTACATGAGCTACCGGGGC
AGCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAGAGTGACCATCAGC
CGGGACACCAGCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCAGCGTG
ACAGCCGCCGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGACCCGGACC
TACTGGTACAACTACTACTACGTGCTGGACGCCTGGGGCCAGGGC
ACACTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 91)

圖 100

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEIQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSG
YTITSGYDWSWIRKPPGNKMEWIAYMSYRGSTNYNPSLKSRVTIS
RDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCALTRTYWYNYYYVLDAWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 92)

圖 101

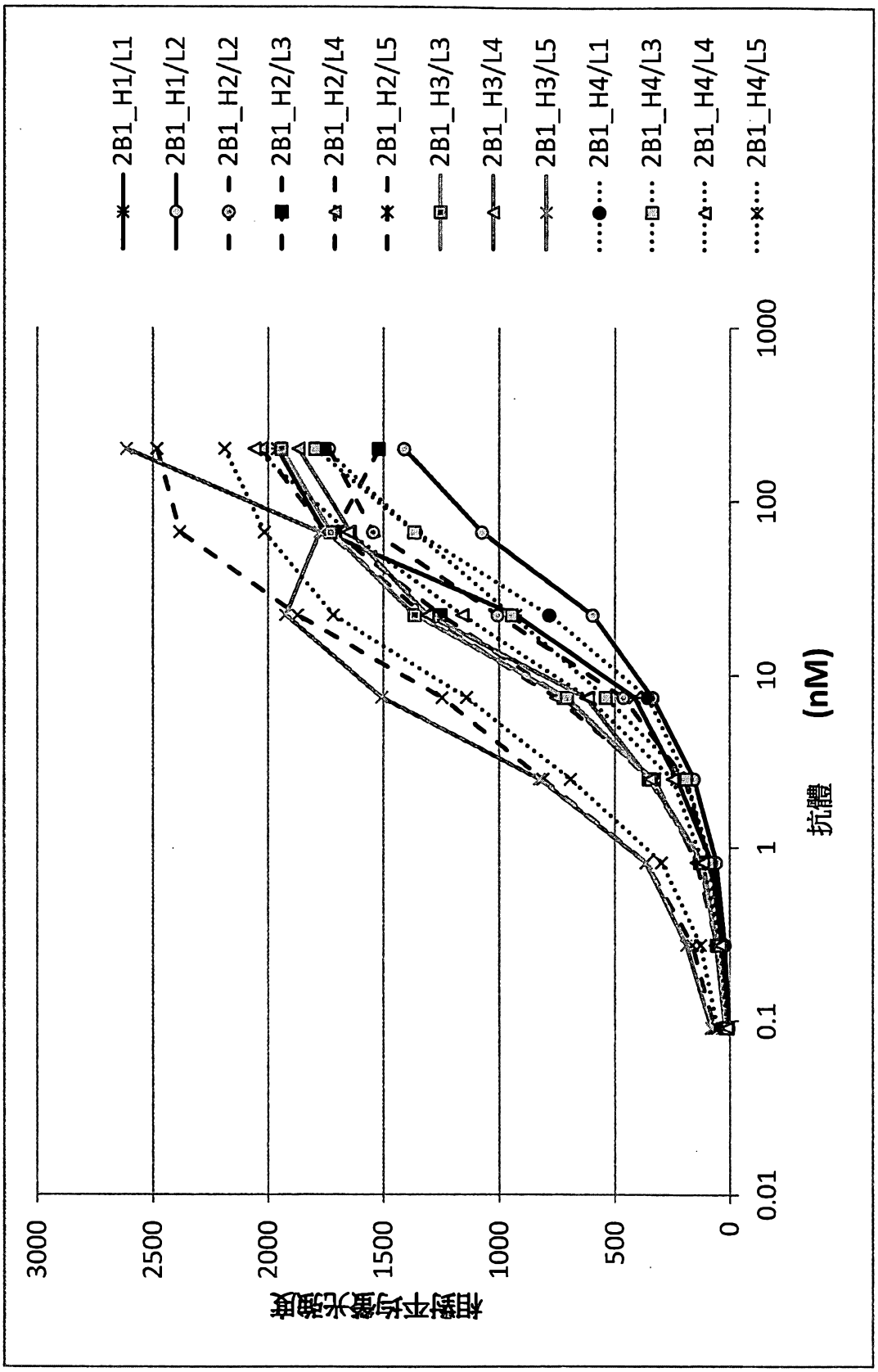

2B1_H1/L1
2B1_H1/L2
2B1_H2/L2
2B1_H2/L3
2B1_H2/L4
2B1_H2/L5
2B1_H3/L3
2B1_H3/L4
2B1_H3/L5
2B1_H4/L1
2B1_H4/L3
2B1_H4/L4
2B1_H4/L5
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 102

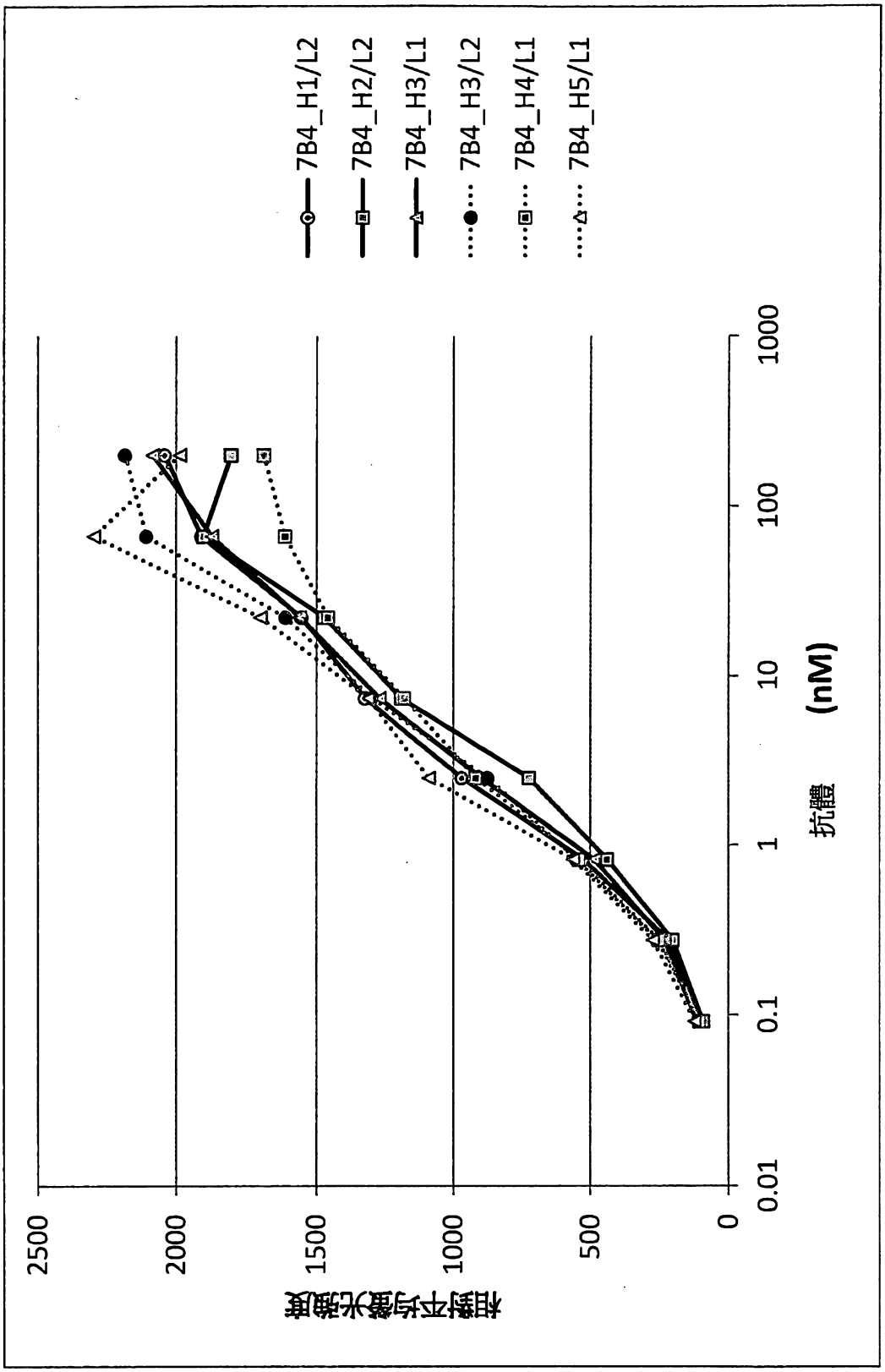

7B4_H1/L2
7B4_H2/L2
7B4_H3/L1
7B4_H3/L2
7B4_H4/L1
7B4_H5/L1
相對不均質光強度
2500
2000
1500
1000
500
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 103

MYKDCIESTGDYFLPCDSEGPWGIVLEK (BIOTIN) $-NH_2$

(序列表之序列識別號 93)

圖 105

5’ −CTCTTCGCTATTACGCCAGCTGGCGA−3’
’

(序列表之序列識別號 94)

圖 106

5’ −ATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGA−3’

(序列表之序列識別號 95)

圖 107

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACC
GGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT
GAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTAT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCC
ATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGAC
ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGGAAGAGTAACTACCCCTGG
GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

(序列表之序列識別號 96)

圖 108

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGL
EWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDD
TAVYYCASGKSNYPWGQGTLVTVSS

(序列表之序列識別號 97)

圖 109

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGG
CAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAACTCCAACATCGGC
AGTAGAACTGTGAATTGGTACCAGCACCTCCCAGGAACGGCCCCC
AGACTCCTCATCTATGGTAATAATCAGTGGCCCTCAGGGGTCCCT
GACCGATTCTCTGGCTCTAAGTCTGGCTCCTCAGCCTCCCTGGCC
ATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCA
GCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACC
AAGCTGACCGTCCTA

(序列表之序列識別號 98)

圖 110

QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIGSRTVNWYQHLPGTAP
RLLIYGNNQWPSGVPDRFSGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCA
AWDDSLSGVVFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 99)

圖 111

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
TCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGC
AGGTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT
GAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGAACAGCAAACTAC
GCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACAATTACCGCGGACCAATCC
ACGAGAACAGCCTACATGGACCTGGGCAGACTGAGATCTGAGGAC
ACGGCCGTGTATTATTGTGCTCTCGAGGGATTCAGGGACTCATTA
AAACGAAATCCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC
GTCTCTTCA

(序列表之序列識別號 100)

圖 112

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYAISWVRQAPGQGL
EWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADQSTRTAYMDLGRLRSED
TAVYYCALEGFRDSLKRNPFDIWGQGTMVTVSS

(序列表之序列識別號 101)

圖 113

CAGTCTGTCGTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGA
CAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAGGCACCACCAACATTGGG
AGTAATTATGTATCCTGGTATCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCC
AAATTCCTCATGTATGAAAATAATAAGCGACCCTCAGGCATTCCT
GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGCC
ATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCACTTATTACTGCTCA
ACATGGGATAGCAGCCTGAATACTGGGCTATTCGGCGGAGGGACC
AAGCTGACCGTCCTA

(序列表之序列識別號 102)

圖 114

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGTTNIGSNYVSWYQQLPGTAP
KFLMYENNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEATYYCS
TWDSSLNTGLFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 103)

圖 115

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGG
AGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGG
AACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG
GAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGTACTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCC
AAGGACACACTATATCTGCAATTGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC
ACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCCCGTAGTATGAGTATCAAC
TACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC
TCA

(序列表之序列識別號 104)

圖 116

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYAMSWVRQAPGKGL
EWVSGISGTGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKDTLYLQLNSLRAED
TAVYYCAKSRSMSINYGMDVWGQGTTVTVSS

(序列表之序列識別號 105)

圖 117

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGA
CAGACAGTCAGCATCACCTGCTCTGGAGATAATTTGGGTGATAGA
TATGCCTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTGCAG
GTCATCTATCAAGATACCAAGCGGCCCTCAGGGATCCCTGAGCGA
TTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGACCATCAGC
GGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGGCGTGG
GACAGCAACACTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC
CTA

(序列表之序列識別號 106)

圖 118

SYELTQPPSVSVSPGQTVSITCSGDNLGDRYASWYQQKPGQSPVQ
VIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAW
DSNTVVFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 107)

圖 119

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACC
GGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT
GAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTAT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCC
ATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCGGGCTGAGATCTGACGAC
ACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGTGGTAGTGTAAGGCATCCCTGG
GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

(序列表之序列識別號 108)

圖 120

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGL
EWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDD
TAVYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSS

(序列表之序列識別號 109)

圖 121

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGG
CAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGGTCCAACATCGGA
GGTAATATTGTAAGTTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCC
AGACTCCTCACTTATGCTGATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT
GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCC
ATCAGTGGCCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTATTATTGTGCA
GCATGGGATGACAGCCTGAATGGTGTTGTGTTCGGAGGAGGCACC
AAGCTGACCGTCCTA

(序列表之序列識別號 110)

圖 122

QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGGNIVSWYQQFPGTAP
RLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA
AWDDSLNGVVFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 135)

圖 123

GYTFTGYY

(序列表之序列識別號 111)

圖 124

INPNSGGT

(序列表之序列識別號 112)

圖 125

ASGKSNYP

(序列表之序列識別號 113)

圖 126

NSNIGSRT

(序列表之序列識別號 114)

圖 127

GNN

(序列表之序列識別號 115)

圖 128

AAWDDSLSGVV

(序列表之序列識別號 116)

圖 129

GGTFSRYA

(序列表之序列識別號 117)

圖 130

IIPIFGTA

(序列表之序列識別號 118)

圖 131

ALEGFRDSLKRNPFDI

(序列表之序列識別號 119)

圖 132

TTNIGSNY

(序列表之序列識別號 120)

圖 133

ENN

(序列表之序列識別號 121)

圖 134

S T W D S S L N T G L

(序列表之序列識別號 122)

圖 135

G F T F R N Y A

(序列表之序列識別號 123)

圖 136

I S G T G G S T

(序列表之序列識別號 124)

圖 137

A K S R S M S I N Y G M D V

(序列表之序列識別號 125)

圖 138

N L G D R Y

(序列表之序列識別號 126)

圖 139

Q D T

(序列表之序列識別號 127)

圖 140

QAWDSNTVV

(序列表之序列識別號 128)

圖 141

GYTFTGYY

(序列表之序列識別號 129)

圖 142

INPNSGGT

(序列表之序列識別號 130)

圖 143

ASGSVRHP

(序列表之序列識別號 131)

圖 144

RSNIGGNI

(序列表之序列識別號 132)

圖 145

ADN

(序列表之序列識別號 133)

圖 146

AAWDDSLNGVV

(序列表之序列識別號 134)

圖 147

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG
AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCT
GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGT
GGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACC
AGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTG
AGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGGAAGAGT
AACTACCCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCAGCTCAGCC
TCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG
AGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC
ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT
CACACATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCC
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCC
CGGGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCCAGCCCGAG
AACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 136)

圖 148

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCG
TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGC
AACTCCAACATCGGCAGTAGAACTGTGAATTGGTACCAGCACCTC
CCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCATCTATGGTAATAATCAGTGG
CCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTAAGTCTGGCTCC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCT
GATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTGTGGTA
TTCGGCGGAGGGACCAAGTTAACTGTGCTTGGCCAGCCTAAGGCT
GCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGCTTCAA
GCTAACAAGGCCACCCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCCT
GGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAG
GCCGGAGTGGAGACCACCACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAG
TACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTACCCCTGAGCAGTGGAAG
TCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACC
GTGGAGAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTCC

(序列表之序列識別號 137)

圖 149

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG
AAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
GGCACCTTCAGCAGGTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCT
GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGA
ACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACAATTACC
GCGGACCAATCCACGAGAACAGCCTACATGGACCTGGGCAGACTG
AGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCTCTCGAGGGATTC
AGGGACTCATTAAAACGAAATCCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGG
ACAATGGTCACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCC
GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC
GTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCA
GCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACA
TGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG
CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTC
CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACC
CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTG
ACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCT
CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGC
CTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 138)

圖 150

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCCAGTCTGTCGTGACGCAGCCGCCCTCAGTG
TCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAGGC
ACCACCAACATTGGGAGTAATTATGTATCCTGGTATCAGCAGCTC
CCAGGAACAGCCCCCAAATTCCTCATGTATGAAAATAATAAGCGA
CCCTCAGGCATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACG
TCAGCCACCCTGGCCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCC
ACTTATTACTGCTCAACATGGGATAGCAGCCTGAATACTGGGCTA
TTCGGCGGAGGGACCAAGTTAACTGTGCTTGGCCAGCCTAAGGCT
GCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGCTTCAA
GCTAACAAGGCCACCCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCCT
GGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAG
GCCGGAGTGGAGACCACCACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAG
TACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTACCCCTGAGCAGTGGAAG
TCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACC
GTGGAGAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTCC

(序列表之序列識別號 139)

圖 151

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTG
GTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA
TTCACCTTTAGGAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGGTACTGGTGGT
AGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCC
AGAGACAATTCCAAGGACACACTATATCTGCAATTGAACAGCCTG
AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAATCCCGTAGT
ATGAGTATCAACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCC
CTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGCGGCACAGCCGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGC
TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCT
GTCCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG
AATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCCTGCCCAGCACCT
GAACTCCTGGGGGGACCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGG
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACC
GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCC
AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCACAGGTGTACACCCTGCCC
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG
GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 140)

圖 152

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCTCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTG
TCCGTGTCCCCAGGACAGACAGTCAGCATCACCTGCTCTGGAGAT
AATTTGGGTGATAGATATGCCTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGC
CAGTCCCCTGTGCAGGTCATCTATCAAGATACCAAGCGGCCCTCA
GGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCC
ACTCTGACCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTAT
TACTGTCAGGCGTGGGACAGCAACACTGTGGTATTCGGCGGAGGG
ACCAAGTTAACTGTGCTTGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCTAGCGTG
ACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGCTTCAAGCTAACAAGGCC
ACCCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCCTGGCGCTGTGACC
GTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAGGCCGGAGTGGAG
ACCACCACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAGTACGCTGCCAGC
TCCTACCTGAGCCTTACCCCTGAGCAGTGGAAGTCTCACAGAAGC
TACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAGAAGACC
GTGGCTCCTACCGAGTGTTCC

(序列表之序列識別號 141)

圖 153

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTG
AAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGA
TACACCTTCACCGGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCT
GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGT
GGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACC
AGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCGGGCTG
AGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGTGGTAGTGTA
AGGCATCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCAGCTCAGCC
TCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAG
AGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTCCTGCAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC
ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT
CACACATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCC
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
ACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCCAGCCC
CGGGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAG
AACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC
TTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
CAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

(序列表之序列識別號 142)

圖 154

ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATC
TCCGGCGCGTACGGCCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCG
TCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGC
AGGTCCAACATCGGAGGTAATATTGTAAGTTGGTACCAGCAGTTC
CCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCACTTATGCTGATAATCAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACC
TCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGCCTCCAGTCTGAGGATGAGGCT
GACTATTATTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAATGGTGTTGTG
TTCGGAGGAGGCACCAAGTTAACTGTGCTTGGCCAGCCTAAGGCT
GCCCCTAGCGTGACCCTGTTCCCTCCTTCCAGCGAGGAGCTTCAA
GCTAACAAGGCCACCCTGGTGTGTCTTATCTCTGACTTCTACCCT
GGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGACAGCTCCCCTGTGAAG
GCCGGAGTGGAGACCACCACACCTAGCAAGCAGTCTAACAACAAG
TACGCTGCCAGCTCCTACCTGAGCCTTACCCCTGAGCAGTGGAAG
TCTCACAGAAGCTACTCCTGTCAAGTGACCCACGAGGGCAGCACC
GTGGAGAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGTTCC

(序列表之序列識別號 143)

圖 155

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG
YTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT
RDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGKSNYPWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 144)

圖 156

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS
NSNIGSRTVNWYQHLPGTAPRLLIYGNNQWPSGVPDRFSGSKSGS
SASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGQPKA
APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS

(序列表之序列識別號 145)

圖 157

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
GTFSRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTIT
ADQSTRTAYMDLGRLRSEDTAVYYCALEGFRDSLKRNPFDIWGQG
TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 146)

圖 158

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGG
TTNIGSNYVSWYQQLPGTAPKFLMYENNKRPSGIPDRFSGSKSGT
SATLAITGLQTGDEATYYCSTWDSSLNTGLFGGGTKLTVLGQPKA
APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS

(序列表之序列識別號 147)

圖 159

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG
FTFRNYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGTGGSTYYADSVKGRFTIS
RDNSKDTLYLQLNSLRAEDTAVYYCAKSRSMSINYGMDVWGQGTT
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 148)

圖 160

MVLQTQVFISLLLWISGAYGSYELTQPPSVSVSPGQTVSITCSGD
NLGDRYASWYQQKPGQSPVQVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTA
TLTISGTQAMDEADYYCQAWDSNTVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV
TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVE
TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT
VAPTECS

(序列表之序列識別號 149)

圖 161

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASG
YTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMT
RDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 150)

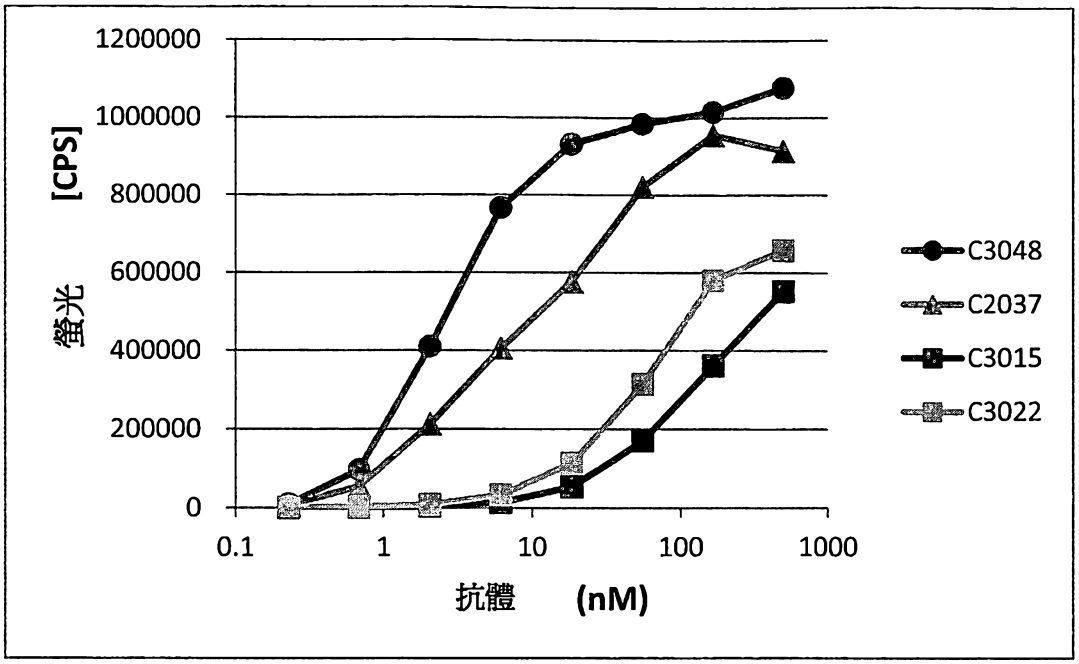
圖 162

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGS
RSNIGGNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGT
SASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGQPKA
APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS

(序列表之序列識別號 151)

圖 163

A


1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
螢光 [CPS]
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C3048
C2037
C3015
C3022

B

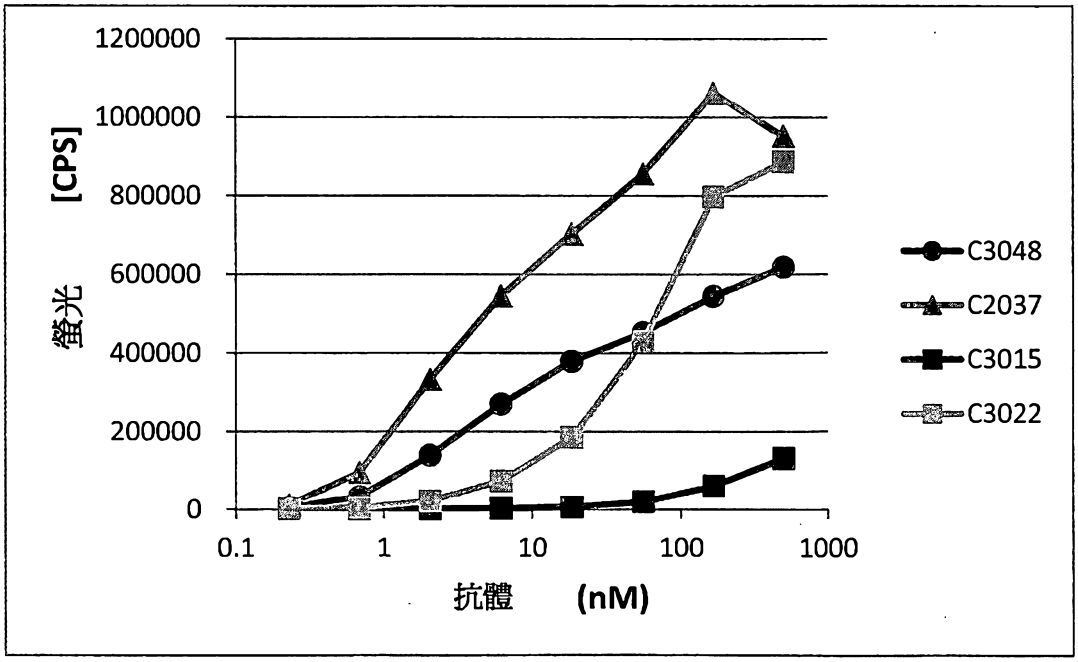

1200000
1000000
800000
600000
400000
200000
0
螢光 [CPS]
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C3048
C2037
C3015
C3022

圖 164

GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTGCAGCCTGGA
AGGGCCCTGAAACTCTCCTGTGTAGTCTCTGGAGTCACATTCAAT
TACTACGGGATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG
GAGTGGGTTGCATCCATTACTAATTCTGGTGGTAGAATTTACTAT
CCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCCAGAGAAAATACA
CAAAAGACCCTATACCTACAAATGAACAGTCTGAGGTCTGAGGAC
ACGGCCACTTATTACTGTACTCTCGATGGTCGCGATGGTTGGGTT
GCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTCTCTTCA

(序列表之序列識別號152)

圖 168

CAGTTTGTGCTTACTCAGCCAAACTCTGTGTCTACGAATCTCGGA
ACCACAGTCGAACTGTCTTGCAAGCGCAACACTGGGAACATTGGA
AGCAATTATGTGAACTGGTACCAGCAGCATGAGGGAAGATCTCCC
ACCACTATTATTTATAGGGATGATAAGAGACCAGATGGAGTTTCT
GACAGGTTCTCTGGGTCCATTGACAGATCTTCCAAGTCAGCCCTC
CTGACAATCAATAATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGACTACTTC
TGTCAGTCTTACAGTAGTGGTTTTATTTTCGGCGGTGGAACCAAG
CTCACTGTCCTA

(序列表之序列識別號153)

圖 169

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTG
GTGCAGCCTGGAAGGGCCCTGAAACTCTCCTGTGTAGTCTCTGGA
GTCACATTCAATTACTACGGGATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCA
GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGCATCCATTACTAATTCTGGTGGT
AGAATTTACTATCCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACTATCTCC
AGAGAAAATACACAAAAGACCCTATACCTACAAATGAACAGTCTG
AGGTCTGAGGACACGGCCACTTATTACTGTACTCTCGATGGTCGC
GATGGTTGGGTTGCTTACTGGGGCCAAGGCACTCTGGTCACTGTC
TCTTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGC
GGGAGTCAGTTTGTGCTTACTCAGCCAAACTCTGTGTCTACGAAT
CTCGGAACCACAGTCGAACTGTCTTGCAAGCGCAACACTGGGAAC
ATTGGAAGCAATTATGTGAACTGGTACCAGCAGCATGAGGGAAGA
TCTCCCACCACTATTATTTATAGGGATGATAAGAGACCAGATGGA
GTTTCTGACAGGTTCTCTGGGTCCATTGACAGATCTTCCAAGTCA
GCCCTCCTGACAATCAATAATGTGCAGACTGAAGATGAAGCTGAC
TACTTCTGTCAGTCTTACAGTAGTGGTTTTATTTTCGGCGGTGGA
ACCAAGCTCACTGTCCTAGGCGCGTCTGCGGCCGCAGGATCCGGT
GGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCAC
CATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 154)

圖 170

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGL
EWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAED
TAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSS

(序列表之序列識別號 155)

圖 171

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSP
TTIIYRDDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYF
CQSYSSGFIFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 156)

圖 172

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGC
CTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCT
GGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCA
CCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAATTCCGGC
GGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATT
TCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGC
CTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGC
AGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACA
GTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGA
GGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCCCCACAGTGTGTCAGAG
AGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGTAAAAGGAACACCGGA
AATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTATCAGCAGCATGAAGGG
TCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGGACGATAAGAGACCCGAC
GGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATCGACCGGTCAAGCAAG
AGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAAACAGAGGACGAAGCA
GATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGCTTCATCTTTGGAGGC
GGGACTAAACTGACCGTGCTGGGCGCGGCCGCAGGTGCAGGTGGT
GATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCAT
CATCACCAC

(序列表之序列識別號 157)

圖 173

QAVLTQPSSVSGVPGQRVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAP
KLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQ
SYSSGFIFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號158)

圖 174

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGC
CTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCT
GGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCA
CCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAATTCCGGC
GGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATT
TCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGC
CTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGC
AGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACA
GTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGA
GGCGGGTCAATGGCCCAGGCTGTGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTT
TCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTAAAAGGAAT
ACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTT
CCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGA
CCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACT
TCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATGAGGCA
GACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGC
GGAACTAAGCTGACAGTGCTGGGCGCGGCCGCAGGTGCAGGTGGT
GATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCAT
CATCACCAC

(序列表之序列識別號159)

圖 175

NFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAP
KLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQ
SYSSGFIFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 160)

圖 176

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGC
CTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCT
GGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCA
CCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAATTCCGGC
GGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATT
TCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGC
CTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGC
AGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACA
GTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGA
GGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGC
GTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGG
AATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGG
ACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCTCA
GGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCT
TCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTAC
TATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACT
AAGCTGACAGTGTTGGGTGCGGCCGCAGGTGCAGGTGGTGATTAC
AAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCAC
CAC

(序列表之序列識別號 161)

圖 177

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGC
GGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGCCAGGCT
CCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAGC
GGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
ACCCGGGACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGG
CTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGCGGCAAG
AGCAACTACCCTTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTAGC
GGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGGGGATCT
CAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGC
CAGAGAGTGACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAACAGCAACATCGGC
AGCCGGACCGTGAACTGGTATCAGCATCTGCCTGGCACCGCCCCC
AGACTGCTGATCTACGGCAACAACCAGTGGCCCAGCGGCGTGCCC
GATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCAGCTCCGCCAGCCTGGCC
ATCTCTGGACTGAGATCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGCC
GCCTGGGACGATAGCCTGAGCGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACAGTGCTGGGCGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTG
GAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTG
AGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCT
TGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGC
ATCACTAATTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTAT
TGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAG
GGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGA
GGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCC
CACAGTGTGTCAGAGAGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGT
AAAAGGAACACCGGAAATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTAT
CAGCAGCATGAAGGGTCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGGAC
GATAAGAGACCCGACGGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATC
GACCGGTCAAGCAAGAGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAA
ACAGAGGACGAAGCAGATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGC
TTCATCTTTGGAGGCGGGACTAAACTGACCGTGCTGGGCGCGGCC
GCAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCA
GCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 162)

圖 178

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGC
GGCGGCACCTTCAGCAGATACGCCATCTCTTGGGTGCGCCAGGCC
CCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCATCCCCATCTTC
GGCACCGCCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATC
ACCGCCGACCAGAGCACCCGGACCGCCTATATGGATCTGGGCCGG
CTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGGAAGGC
TTCCGGGACAGCCTGAAGAGAAACCCCTTCGACATCTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACCGTGTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGCGGC
GGAGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTCAGTCTGTCGTGACCCAGCCT
CCTAGCGTGTCAGCCGCCCCAGGCCAGAAAGTGACAATCAGCTGT
TCTGGCGGCACCACCAACATCGGCAGCAACTACGTGTCCTGGTAT
CAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCCAAGTTCCTGATGTACGAGAAC
AACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCAGCAAG
AGCGGCACAAGCGCCACACTGGCCATCACCGGACTGCAGACAGGC
GACGAGGCCACCTACTACTGCTCCACCTGGGACAGCAGCCTGAAC
ACCGGCCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGCGGA
GGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTG
CAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTG
ACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGA
AAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAATTCCGGCGGGCGA
ATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATTTCCCGC
GAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGAT
GGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACAGTCAGC
TCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGG
TCAAACTTTATGCTGACCCAGCCCCACAGTGTGTCAGAGAGCCCT
GGCAAGACTGTCACCATCTCTTGTAAAAGGAACACCGGAAATATT
GGCAGTAACTACGTGAATTGGTATCAGCAGCATGAAGGGTCTAGT
CCAACCACAATCATCTACCGGGACGATAAGAGACCCGACGGGGTG
TCCGATCGATTCTCCGGATCTATCGACCGGTCAAGCAAGAGTGCT
TCACTGACCATTAGCAATCTGAAAACAGAGGACGAAGCAGATTAC
TTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGCTTCATCTTTGGAGGCGGGACT
AAACTGACCGTGCTGGGCGCGGCCGCAGGTGCAGGTGGTGATTAC
AAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCAC
CAC

(序列表之序列識別號 163)

圖 179

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGC
GGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGCCAGGCT
CCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAGC
GGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
ACCCGGGACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCGGC
CTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCTCTGGCTCT
GTGCGGCACCCTTGGGGACAGGGAACACTCGTGACCGTGTCCAGC
GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGAGT
CAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCAAGCGCCTCTGGCACACCTGGC
CAGAGAGTGACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAGAAGCAACATCGGC
GGCAACATCGTGTCCTGGTATCAGCAGTTCCCCGGCACCGCCCCT
AGACTGCTGACCTACGCCGACAACCAGAGGCCTAGCGGCGTGCCC
GATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCC
ATCTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCC
GCCTGGGACGACAGCCTGAACGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACAGTGCTGGGCGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTG
GAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTG
AGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCT
TGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGC
ATCACTAATTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTAT
TGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAG
GGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGA
GGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCC
CACAGTGTGTCAGAGAGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGT
AAAAGGAACACCGGAAATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTAT
CAGCAGCATGAAGGGTCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGGAC
GATAAGAGACCCGACGGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATC
GACCGGTCAAGCAAGAGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAA
ACAGAGGACGAAGCAGATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGC
TTCATCTTTGGAGGCGGGACTAAACTGACCGTGCTGGGCGCGGCC
GCAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCA
GCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 164)

圖 180

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGC
GGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGCCAGGCT
CCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAGC
GGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
ACCCGGGACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGG
CTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGCGGCAAG
AGCAACTACCCTTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTAGC
GGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGGGGATCT
CAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGC
CAGAGAGTGACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAACAGCAACATCGGC
AGCCGGACCGTGAACTGGTATCAGCATCTGCCTGGCACCGCCCCC
AGACTGCTGATCTACGGCAACAACCAGTGGCCCAGCGGCGTGCCC
GATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCAGCTCCGCCAGCCTGGCC
ATCTCTGGACTGAGATCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGCC
GCCTGGGACGATAGCCTGAGCGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACAGTGCTGGGCGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTG
GAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTG
AGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCT
TGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGC
ATCACTAATTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTAT
TGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAG
GGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGA
GGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAATGGCCCAGGCTGTGCTCACT
CAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATT
AGCTGTAAAAGGAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTAT
CGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGC
AGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAG
GCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGC
TTCATCTTCGGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTGTTGGGCGCGGCC
GCAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCA
GCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 165)

圖 181

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGC
GGCGGCACCTTCAGCAGATACGCCATCTCTTGGGTGCGCCAGGCC
CCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCATCCCCATCTTC
GGCACCGCCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATC
ACCGCCGACCAGAGCACCCGGACCGCCTATATGGATCTGGGCCGG
CTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGGAAGGC
TTCCGGGACAGCCTGAAGAGAAACCCCTTCGACATCTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACCGTGTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGCGGC
GGAGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTCAGTCTGTCGTGACCCAGCCT
CCTAGCGTGTCAGCCGCCCCAGGCCAGAAAGTGACAATCAGCTGT
TCTGGCGGCACCACCAACATCGGCAGCAACTACGTGTCCTGGTAT
CAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCCAAGTTCCTGATGTACGAGAAC
AACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCAGCAAG
AGCGGCACAAGCGCCACACTGGCCATCACCGGACTGCAGACAGGC
GACGAGGCCACCTACTACTGCTCCACCTGGGACAGCAGCCTGAAC
ACCGGCCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGCGGA
GGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTG
CAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTG
ACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGA
AAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAATTCCGGCGGGCGA
ATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATTTCCCGC
GAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGAT
GGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACAGTCAGC
TCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGG
TCAATGGCCCAGGCTGTGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGC
GTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTAAAAGGAATACCGGG
AATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGG
ACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCTCA
GGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCT
TCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTAC
TATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACT
AAGCTGACAGTGTTGGGCGCGGCCGCAGGTGCAGGTGGTGATTAC
AAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCAC
CAC

(序列表之序列識別號 166)

圖 182

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGC
GGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGCCAGGCT
CCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAGC
GGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
ACCCGGGACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCGGC
CTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCTCTGGCTCT
GTGCGGCACCCTTGGGGACAGGGAACACTCGTGACCGTGTCCAGC
GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGAGT
CAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCAAGCGCCTCTGGCACACCTGGC
CAGAGAGTGACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAGAAGCAACATCGGC
GGCAACATCGTGTCCTGGTATCAGCAGTTCCCCGGCACCGCCCCT
AGACTGCTGACCTACGCCGACAACCAGAGGCCTAGCGGCGTGCCC
GATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCC
ATCTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCC
GCCTGGGACGACAGCCTGAACGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACAGTGCTGGGCGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTG
GAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTG
AGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCT
TGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGC
ATCACTAATTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTAT
TGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAG
GGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGA
GGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAATGGCCCAGGCTGTGCTCACT
CAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATT
AGCTGTAAAAGGAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAAC
TGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTAT
CGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGC
AGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAG
GCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGC
TTCATCTTCGGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTGTTGGGCGCGGCC
GCAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCA
GCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 167)

圖 183

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGC
GGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGCCAGGCT
CCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAGC
GGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
ACCCGGGACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGG
CTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGCGGCAAG
AGCAACTACCCTTGGGGCCAGGGCACACTCGTGACCGTGTCTAGC
GGAGGCGGAGGATCTGGCGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGGGGATCT
CAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCTAGCGCCTCTGGCACACCTGGC
CAGAGAGTGACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAACAGCAACATCGGC
AGCCGGACCGTGAACTGGTATCAGCATCTGCCTGGCACCGCCCCC
AGACTGCTGATCTACGGCAACAACCAGTGGCCCAGCGGCGTGCCC
GATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCAGCTCCGCCAGCCTGGCC
ATCTCTGGACTGAGATCCGAGGACGAGGCCGACTACTACTGTGCC
GCCTGGGACGATAGCCTGAGCGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACAGTGCTGGGCGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTG
GAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTG
AGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCT
TGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGC
ATCACTAATTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTAT
TGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAG
GGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGA
GGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCG
TCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGT
ACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTAT
CAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGAC
GACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAA
AGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAA
GATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATC
TTCGGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTGTTGGGCGCGGCCGCAGGT
GCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCG
CATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 168)

圖 184

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCCGGCAGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGC
GGCGGCACCTTCAGCAGATACGCCATCTCTTGGGTGCGCCAGGCC
CCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGGCATCATCCCCATCTTC
GGCACCGCCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATC
ACCGCCGACCAGAGCACCCGGACCGCCTATATGGATCTGGGCCGG
CTGAGAAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCTGGAAGGC
TTCCGGGACAGCCTGAAGAGAAACCCCTTCGACATCTGGGGCCAG
GGCACAATGGTCACCGTGTCTAGCGGAGGCGGAGGATCTGGCGGC
GGAGGAAGTGGCGGAGGGGGATCTCAGTCTGTCGTGACCCAGCCT
CCTAGCGTGTCAGCCGCCCCAGGCCAGAAAGTGACAATCAGCTGT
TCTGGCGGCACCACCAACATCGGCAGCAACTACGTGTCCTGGTAT
CAGCAGCTGCCCGGAACCGCCCCCAAGTTCCTGATGTACGAGAAC
AACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCCGACAGATTCAGCGGCAGCAAG
AGCGGCACAAGCGCCACACTGGCCATCACCGGACTGCAGACAGGC
GACGAGGCCACCTACTACTGCTCCACCTGGGACAGCAGCCTGAAC
ACCGGCCTGTTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGCGGA
GGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTGGAATCCGGGGGGGGCCTGGTG
CAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGTTGTGCCGCCTCTGGGGTG
ACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGGATCCGCCAGGCACCTGGA
AAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATCACTAATTCCGGCGGGCGA
ATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGCAGGTTCACAATTTCCCGC
GAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGA
GCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGCACTCTGGACGGCAGGGAT
GGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGAACCCTGGTGACAGTCAGC
TCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGAGGCAGTGGGGGAGGCGGG
TCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCCTCTGTTTCTGGCGTACCT
GGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACGGGTAATACCGGGAATATC
GGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCTTCCAGGGACAGCT
CCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGACAAAAGACCCTCAGGGGTC
CCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGCGGTACTTCCGCTTCCCTG
GCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGATGAGGCAGACTACTATTGC
CAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTCGGAGGCGGAACTAAGCTG
ACAGTGTTGGGCGCGGCCGCAGGTGCAGGTGGTGATTACAAAGAT
GATGACGATAAAGGTGCAGCGGCGCATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 169)

圖 185

ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGA
TGGGTGCTGAGCGGACAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA
GTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGC
GGCTACACCTTTACCGGCTACTACATGCACTGGGTGCGCCAGGCT
CCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCCGGATCAACCCCAATAGC
GGCGGCACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATG
ACCCGGGACACCAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCGGC
CTGAGAAGCGACGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCTCTGGCTCT
GTGCGGCACCCTTGGGGACAGGGAACACTCGTGACCGTGTCCAGC
GGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCAGCGGCGGTGGCGGGAGT
CAGCCTGTGCTGACACAGCCTCCAAGCGCCTCTGGCACACCTGGC
CAGAGAGTGACAATCAGCTGCAGCGGCAGCAGAAGCAACATCGGC
GGCAACATCGTGTCCTGGTATCAGCAGTTCCCCGGCACCGCCCCT
AGACTGCTGACCTACGCCGACAACCAGAGGCCTAGCGGCGTGCCC
GATAGATTCAGCGGCTCTAAGAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCC
ATCTCTGGCCTGCAGTCTGAGGACGAGGCCGACTACTATTGCGCC
GCCTGGGACGACAGCCTGAACGGCGTGGTGTTTGGCGGAGGCACC
AAGCTGACAGTGCTGGGCGGAGGCGGTTCAGAAGTGCAGCTGGTG
GAATCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTG
AGTTGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCT
TGGATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGC
ATCACTAATTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAG
GGCAGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTAC
CTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTAT
TGCACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAG
GGAACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGA
GGAGGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCG
TCCTCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGT
ACGGGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTAT
CAGCAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGAC
GACAAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAA
AGCGGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAA
GATGAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATC
TTCGGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTGTTGGGCGCGGCCGCAGGT
GCAGGTGGTGATTACAAAGATGATGACGATAAAGGTGCAGCGGCG
CATCACCATCATCACCAC

(序列表之序列識別號 170)

圖 186

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTM
TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGKSNYPWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIG
SRTVNWYQHLPGTAPRLLIYGNNQWPSGVPDRFSGSKSGSSASLA
ISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVAS
ITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
HSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRD
DKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSG
FIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 171)

圖 187

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS
GGTFSRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI
TADQSTRTAYMDLGRLRSEDTAVYYCALEGFRDSLKRNPFDIWGQ
GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC
SGGTTNIGSNYVSWYQQLPGTAPKFLMYENNKRPSGIPDRFSGSK
SGTSATLAITGLQTGDEATYYCSTWDSSLNTGLFGGGTKLTVLGG
GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPG
KGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSS
PTTIIYRDDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADY
FCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHH
H

(序列表之序列識別號 172)

圖 188

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTM
TRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIG
GNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVAS
ITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
HSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRD
DKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSG
FIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 173)

圖 189

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTM
TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGKSNYPWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIG
SRTVNWYQHLPGTAPRLLIYGNNQWPSGVPDRFSGSKSGSSASLA
ISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVAS
ITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSMAQAVLT
QPSSVSGVPGQRVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIY
RDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSG
FIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 174)

圖 190

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS
GGTFSRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI
TADQSTRTAYMDLGRLRSEDTAVYYCALEGFRDSLKRNPFDIWGQ
GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC
SGGTTNIGSNYVSWYQQLPGTAPKFLMYENNKRPSGIPDRFSGSK
SGTSATLAITGLQTGDEATYYCSTWDSSLNTGLFGGGTKLTVLGG
GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPG
KGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SMAQAVLTQPSSVSGVPGQRVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQLPG
TAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADY
YCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHH
H

(序列表之序列識別號 175)

圖 191

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTM
TRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIG
GNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVAS
ITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSMAQAVLT
QPSSVSGVPGQRVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIY
RDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSG
FIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 176)

圖 192

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTM
TRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCASGKSNYPWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSNSNIG
SRTVNWYQHLPGTAPRLLIYGNNQWPSGVPDRFSGSKSGSSASLA
ISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVAS
ITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
SSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRD
DKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFI
FGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 177)

圖 193

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS
GGTFSRYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI
TADQSTRTAYMDLGRLRSEDTAVYYCALEGFRDSLKRNPFDIWGQ
GTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQSVVTQPPSVSAAPGQKVTISC
SGGTTNIGSNYVSWYQQLPGTAPKFLMYENNKRPSGIPDRFSGSK
SGTSATLAITGLQTGDEATYYCSTWDSSLNTGLFGGGTKLTVLGG
GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPG
KGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLR
AEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 178)

圖 194

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS
GYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTM
TRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCASGSVRHPWGQGTLVTVSS
GGGGSGGGGSGGGGSQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIG
GNIVSWYQQFPGTAPRLLTYADNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLA
ISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGVVFGGGTKLTVLGGGGSEVQLV
ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVAS
ITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
SSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRD
DKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFI
FGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 179)

圖 195

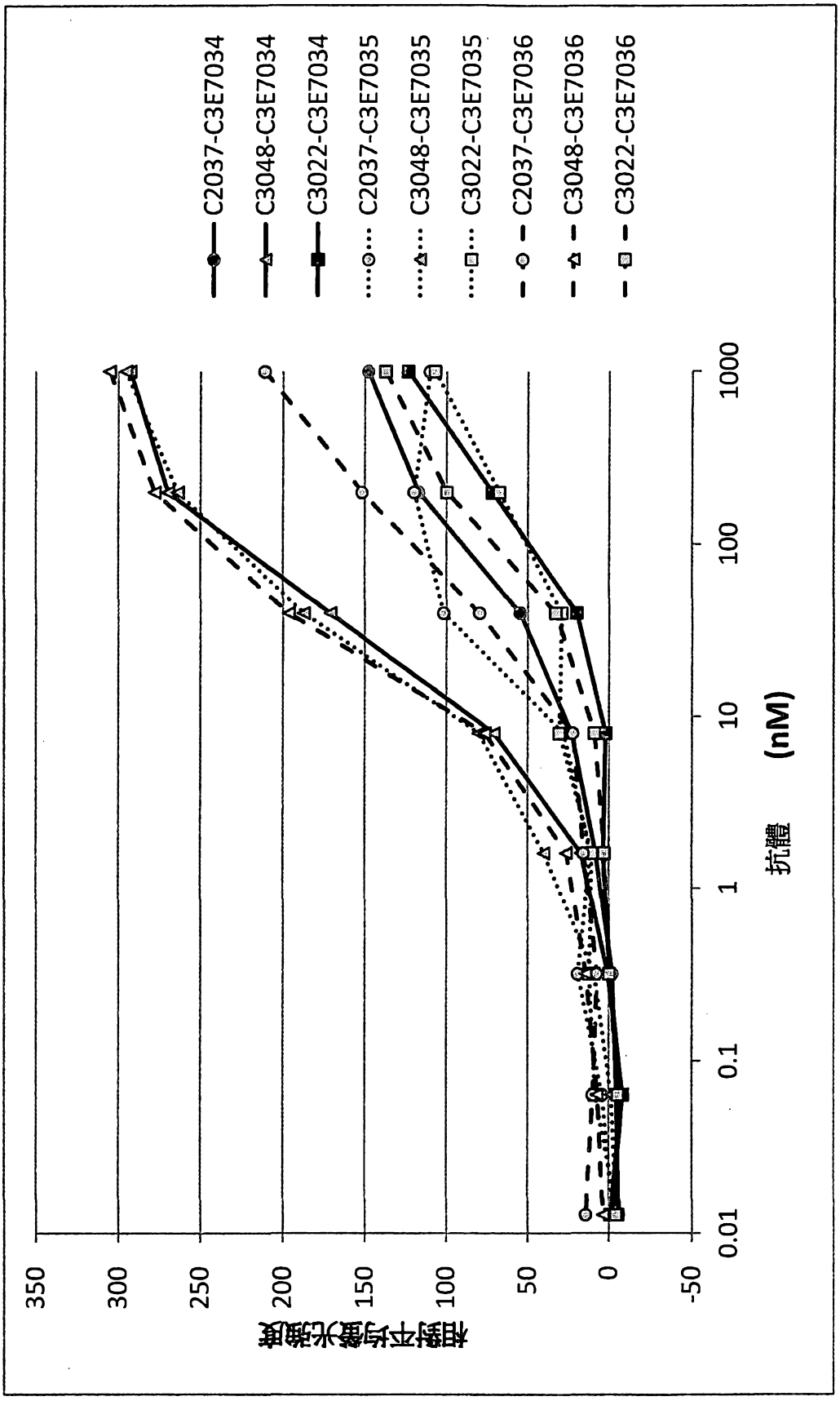

C2037-C3E7034
C3048-C3E7034
C3022-C3E7034
C2037-C3E7035
C3048-C3E7035
C3022-C3E7035
C2037-C3E7036
C3048-C3E7036
C3022-C3E7036
350
300
250
200
150
100
50
0
-50
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 196

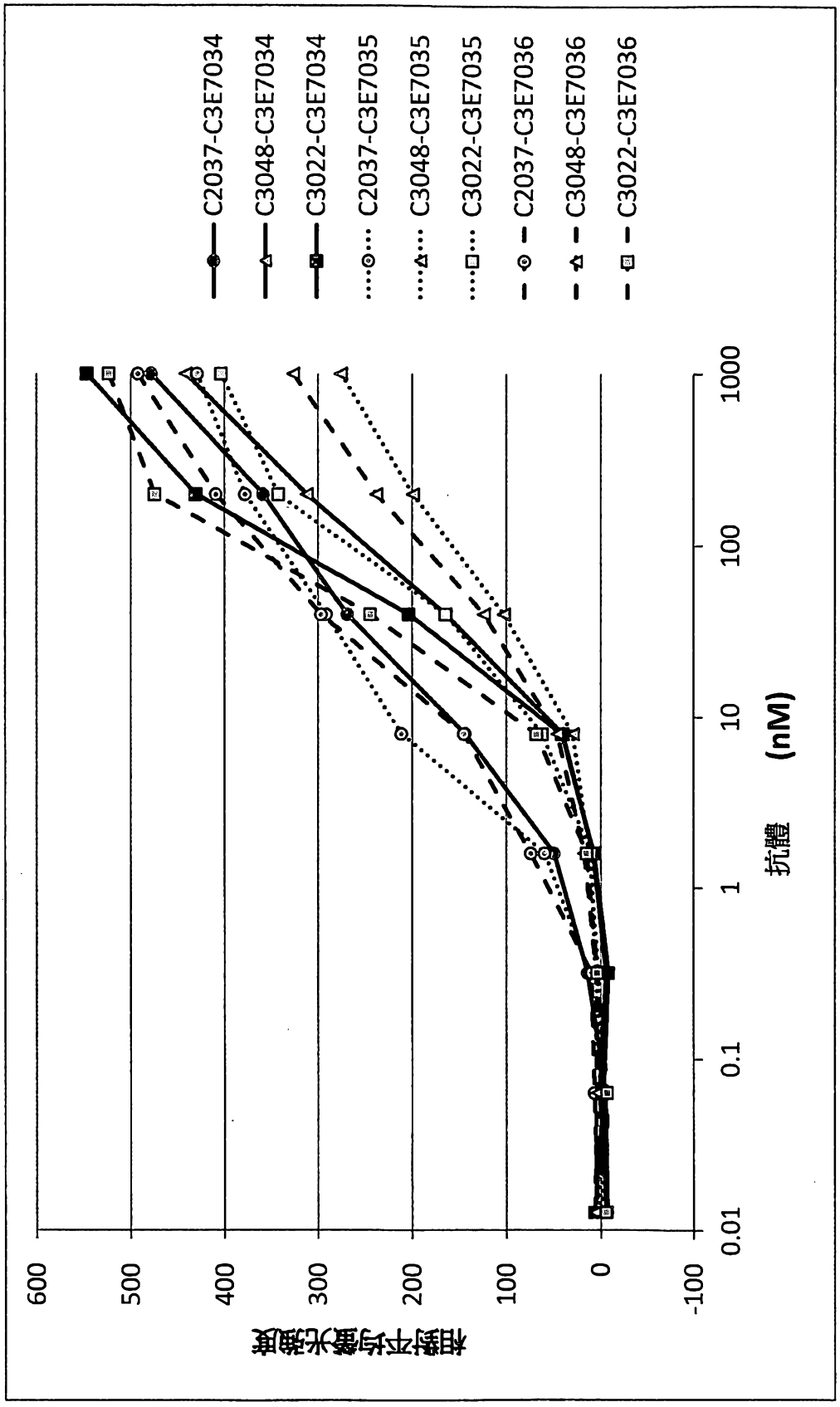

C2037-C3E7034
C3048-C3E7034
C3022-C3E7034
C2037-C3E7035
C3048-C3E7035
C3022-C3E7035
C2037-C3E7036
C3048-C3E7036
C3022-C3E7036
抗體 (nM)
0.01
0.1
1
10
100
1000
-100
0
100
200
300
400
500
600
相對平均螢光強度

圖 197

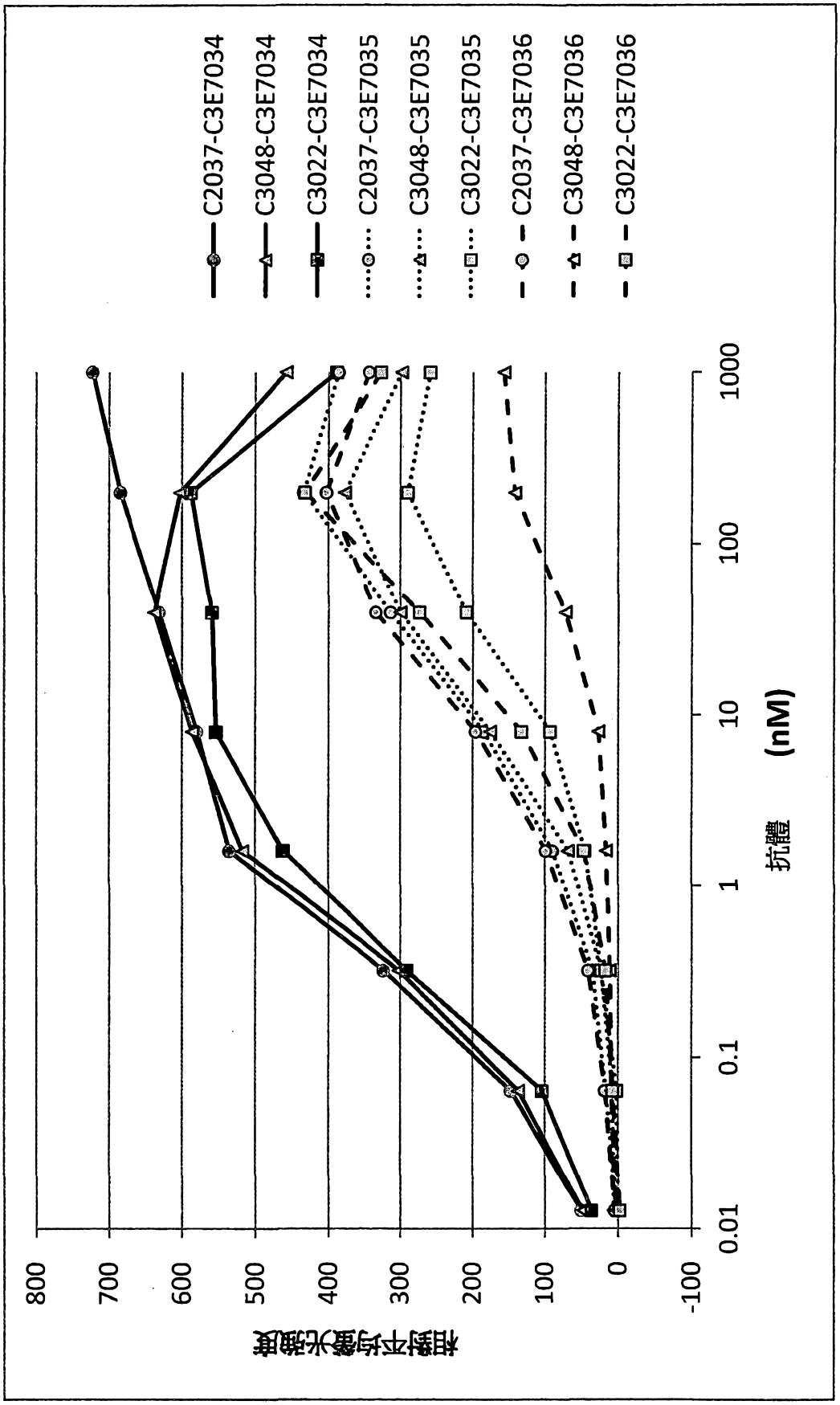

C2037-C3E7034
C3048-C3E7034
C3022-C3E7034
C2037-C3E7035
C3048-C3E7035
C3022-C3E7035
C2037-C3E7036
C3048-C3E7036
C3022-C3E7036
800
700
600
500
400
300
200
100
0
-100
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 198

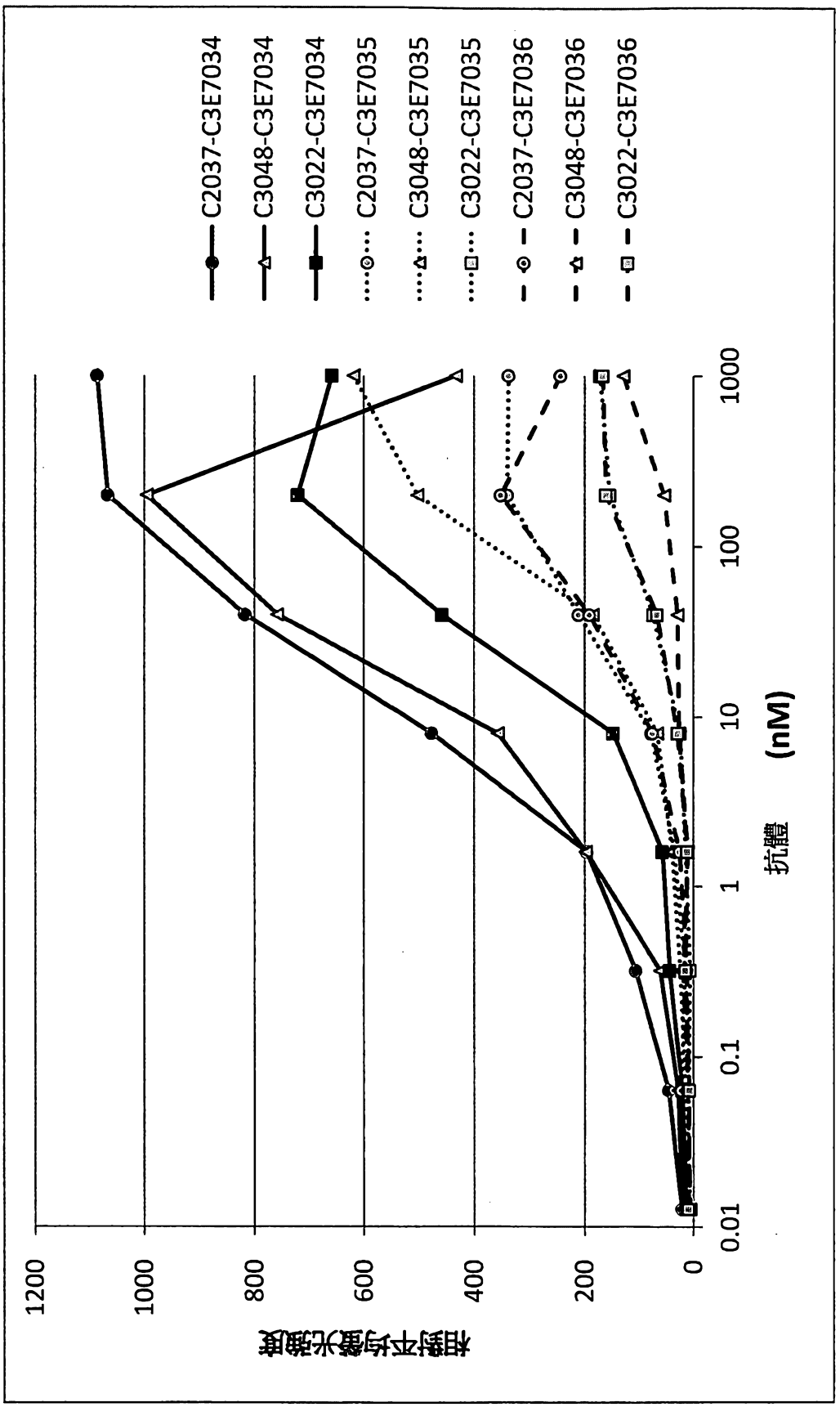

C2037-C3E7034
C3048-C3E7034
C3022-C3E7034
C2037-C3E7035
C3048-C3E7035
C3022-C3E7035
C2037-C3E7036
C3048-C3E7036
C3022-C3E7036
1200
1000
800
600
400
200
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 199

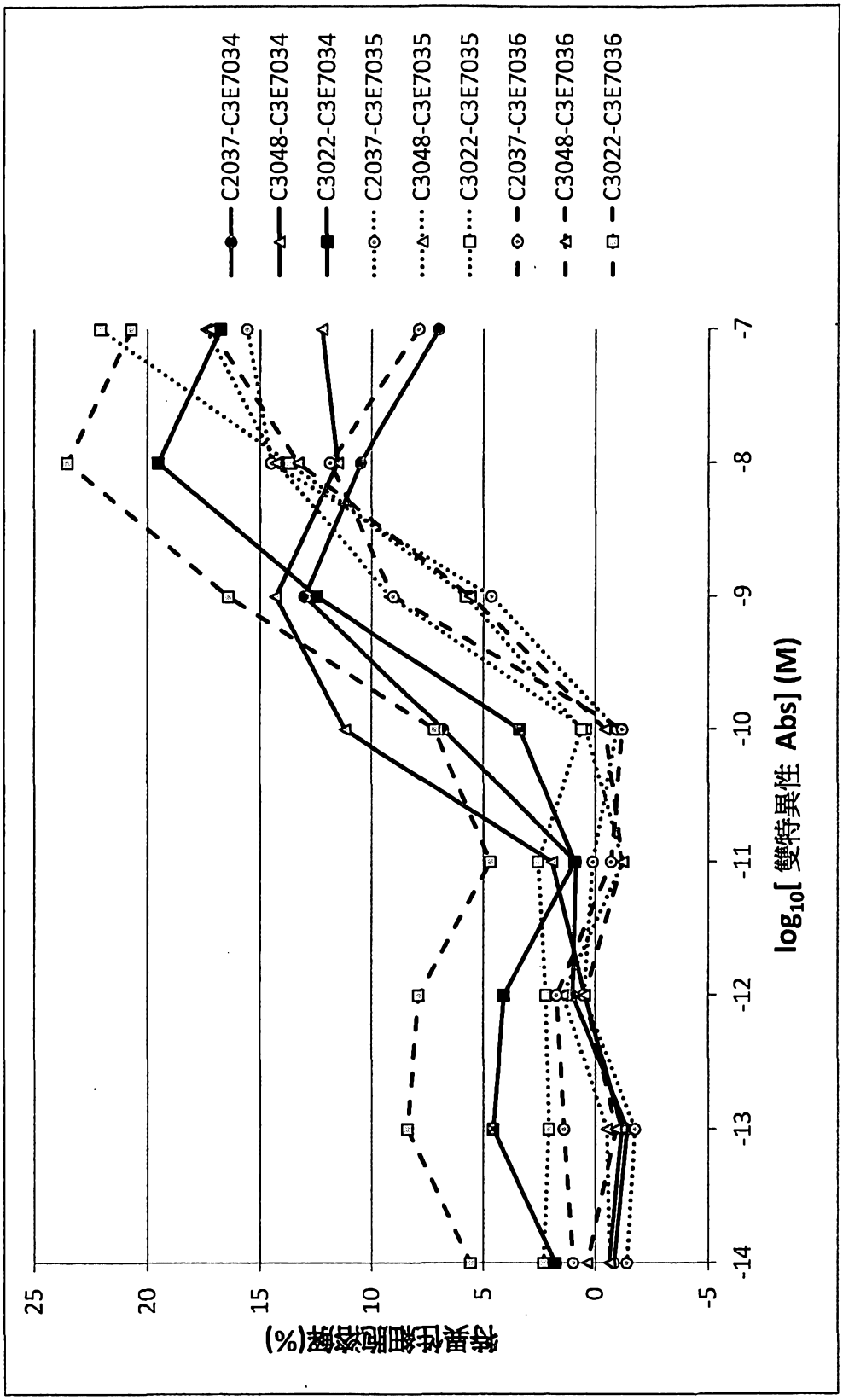

C2037-C3E7034
C3048-C3E7034
C3022-C3E7034
C2037-C3E7035
C3048-C3E7035
C3022-C3E7035
C2037-C3E7036
C3048-C3E7036
C3022-C3E7036
25
20
15
10
5
0
-5
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)

圖 200

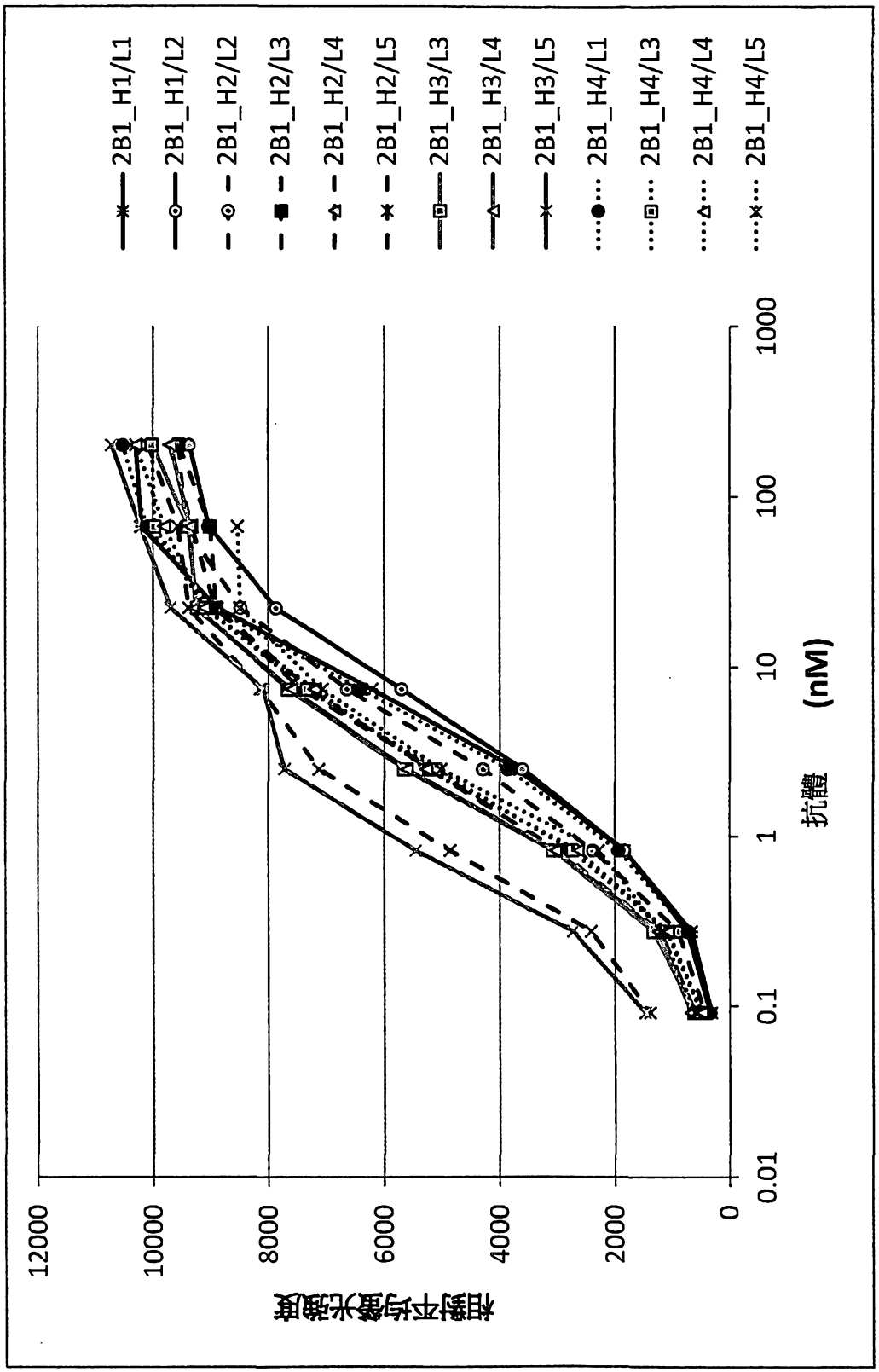

2B1_H1/L1
2B1_H1/L2
2B1_H2/L2
2B1_H2/L3
2B1_H2/L4
2B1_H2/L5
2B1_H3/L3
2B1_H3/L4
2B1_H3/L5
2B1_H4/L1
2B1_H4/L3
2B1_H4/L4
2B1_H4/L5
相對平均螢光強度
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 201

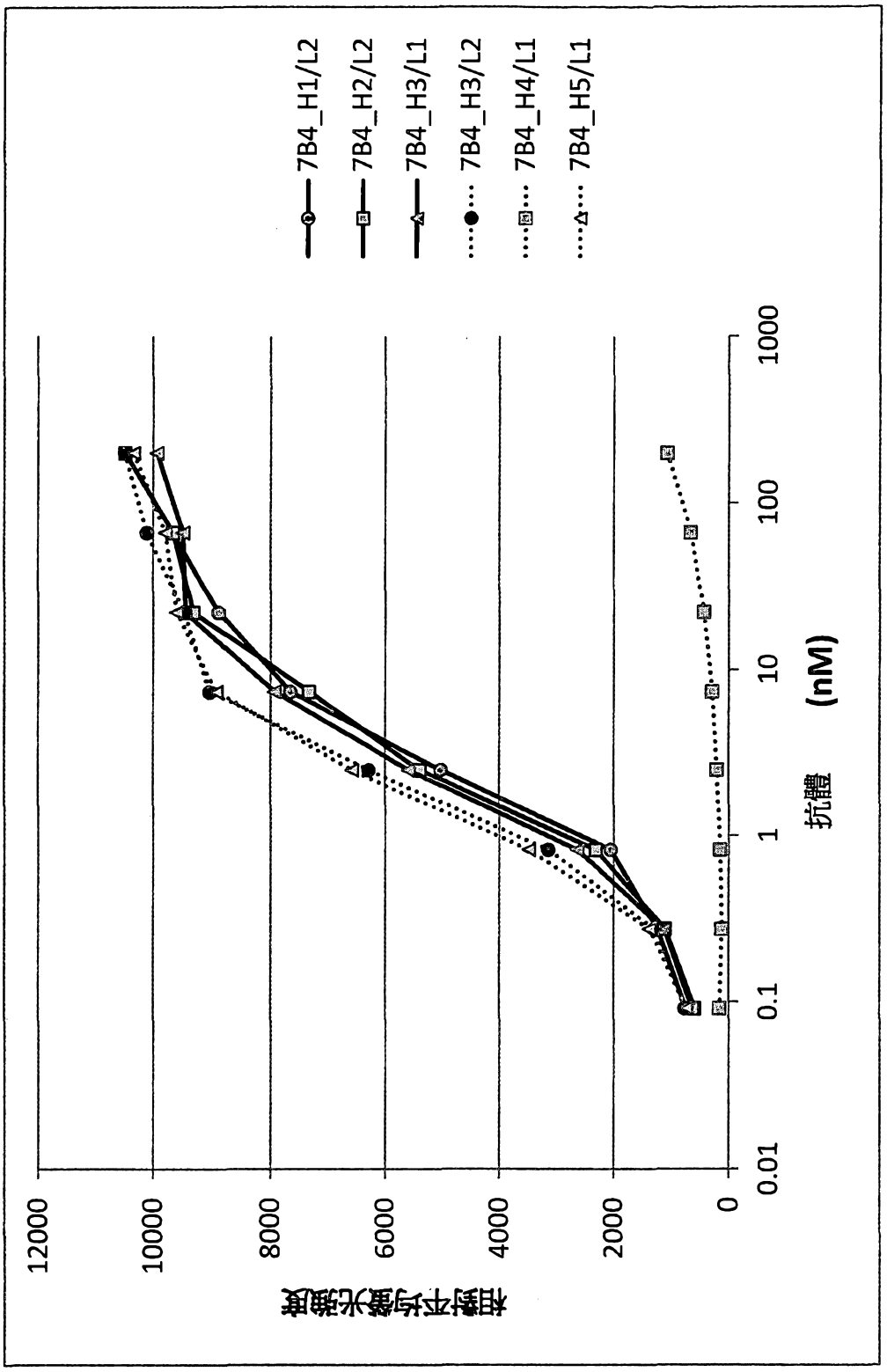

7B4_H1/L2
7B4_H2/L2
7B4_H3/L1
7B4_H3/L2
7B4_H4/L1
7B4_H5/L1
相對平均螢光強度
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)

圖 202

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRDDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 180)

圖 203

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSM
AQAVLTQPSSVSGVPGQRVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQLPGTA
PKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 181)

圖 204

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITNSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPK
LLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQS
YSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 182)

圖 205

GVTFNYYG

(序列表之序列識別號 183)

圖 206

ITNSGGRI

(序列表之序列識別號 184)

圖 207

TLDGRDGWVAY

(序列表之序列識別號 185)

圖 208

TGNIGSNY

(序列表之序列識別號 186)

圖 209

RDD

(序列表之序列識別號 187)

圖 210

QSYSSGFI

(序列表之序列識別號 188)

圖 211

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTV
ILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSEL
EQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVI
VDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERP
PPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

(序列表之序列識別號 189)

圖 212

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACC
GGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT
GAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTAT
GCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCC
ATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCGGGCTGAGATCTGACGAC
ACGGCCGTTTATTACTGTAAGAGTGGTAGTGTAAGGCCTCCCTGG
GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

(序列表之序列識別號 190)

圖 213

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGL
EWMGRINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDD
TAVYYCKSGSVRPPWGQGTLVTVSS

(序列表之序列識別號 191)

圖 214

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGG
CAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGGTCCAACATCGGA
GGTAATATTGTAAGTTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCC
AGACTCCTCACTTATCGGAATACTCGGCGGCCCTCAGGGGTCCCT
GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCC
ATCAGTGGCCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTATTATTGTGCA
GCATGGGATGACAGCCTGGGGGGTGTTGTGTTCGGAGGAGGCACC
AAGCTGACCGTCCTA

(序列表之序列識別號 192)

圖 215

QPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGGNIVSWYQQFPGTAP
RLLTYRNTRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCA
AWDDSLGGVVFGGGTKLTVL

(序列表之序列識別號 193)

圖 216

CAGGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGGC
AGCAGCGTGAAGGTGTCCTGCAAAGCTTCTGGCGGCACCCTGAGC
AGATACGCCATCTCTTGGGTTCGACAGGCCCCTGGACAAGGCCTG
GAATGGATGGGAGGCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTAC
GCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACCAGTCT
ACCAGAACCGCCTACATGGAGCTGGGCAGACTGAGAAGCGAGGAC
ACCGCCGTGTACTACTGTGCTCTGGAAGGCTTCCGGGACAGCCTG
AAGAGAAACCCCGTGGACATCTGGGGCAGAGGCACCATGGTTACA
GTGTCTAGC

(序列表之序列識別號 194)

圖 217

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSRYAISWVRQAPGQGL
EWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADQSTRTAYMELGRLRSED
TAVYYCALEGFRDSLKRNPVDIWGRGTMVTVSS

(序列表之序列識別號 195)

圖 218

CAATCTGTGGTCACACAGCCTCCAAGCGTGTCAGCTGCCCCAGGC
CAGAAAGTGACAATCCCTTGTAGCGGCGGCACCACCAACATCGGC
AGCAATTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGAACAGCCCCT
AAGTTCCTGATGTACGAGAACAACAAGCGGCCCAGCGGCATCCCC
GATAGATTTTCTGGCAGCAAGAGCGGCACCAGCGCCACACTGGCT
ATTACAGGACTGGAGACAGAGGACGAGGCCACCTACTACTGTAGC
ACCTGGGACAGCAGCCTGAACGCCGGACTTTTTGGAGGCGGCACA
GAGCTGACAGTTCTT

(序列表之序列識別號 196)

圖 219

QSVVTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGGTTNIGSNYVSWYQQLPGTAP
KFLMYENNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLAITGLETEDEATYYCS
TWDSSLNAGLFGGGTELTVL

(序列表之序列識別號 197)

圖 220

選殖株名	解離速率常數(M)
C3022	9.5×10^{-8}
E1018	3.2×10^{-12}
C3048	3.6×10^{-10}
D1012	2.2×10^{-10}

圖 221

ATGAGGCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCCGCCCGGGGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGTCCCTGACCTGC
ACATTCAGCGGCTTTTCCCTGAACACATACGATATGGGAGTGGGA
TGGATCAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAAC
ATCTGGTGGGACGATGACAAGTACTATAATCCCTCTCTGAAGAGC
AGAGTGACCATCTCTAAGGATACAAGCAACAATCAGGCCTCCCTG
AAGCTGAGCTCCGTGACCGCCGCCGACACAGCCGTGTACTATTGC
GCCAGGATCGAGACAGTGCGGGTGAGCCGGAAGGGATTCGCACAC
TGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAG
GGACCTAGCGTGTTCCCCACTGGCCCCTTCCTCTAAGTCCACCTCT
GGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTAGGGTGAAGGACTATTTCCCT
GAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGA
GTGCACACATTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACAGC
CTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCCATCCTCTAGCCTGGGCACCCAG
ACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAAGCAATACAAAGGTC
GACAAGCGGGTGGAGCCCAAGTCCTGTGACAAGACCCACACATGC
CCACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTC
CTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC
CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCT
GAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAAT
GCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGC
GTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC
AAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCT
ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCA
CAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAAT
CAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTAC
CTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTG
TATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT
GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTAC
ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC

(序列表之序列識別號 198)

圖 222

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTC
TFSGFSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKS
RVTISKDTSNNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAH
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCRVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(序列表之序列識別號 199)

圖 223

ATGAGGCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCCGCCCGGGGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGTCCCTGACCTGC
ACATTCAGCGGCTTTTCCCTGAACACATACGATATGGGAGTGGGA
TGGATCAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAAC
ATCTGGTGGGACGATGACAAGTACTATAATCCCTCTCTGAAGAGC
AGAGTGACCATCTCTAAGGATACAAGCAACAATCAGGCCTCCCTG
AAGCTGAGCTCCGTGACCGCCGCCGACACAGCCGTGTACTATTGC
GCCAGGATCGAGACAGTGCGGGTGAGCCGGAAGGGATTCGCACAC
TGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACCAAG
GGACCTAGCGTGTTCCCAGAGGCCCCTTCCTCTAAGTCCACCTCT
GGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGACCGACTATTTCCCT
GAGCCAGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGA
GTGCACACATTTCCTGCCGTGCTGGAGAGCTCCGGCCTGTACAGC
CTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCATCCTCTAGCCTGGGCACCCAG
ACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAAGCAATACAAAGGTC
GACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCTGTGACAAGACCCACACATGC
CCACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTC
CTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC
CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCT
GAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAAT
GCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGC
GTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC
AAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCT
ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCA
CAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAAT
CAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTAC
CTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTG
TATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT
GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTAC
ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC

(序列表之序列識別號 200)

圖 224

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTC
TFSGFSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKS
RVTISKDTSNNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAH
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPEAPSSKSTSGGTAALGCLVTDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLESSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(序列表之序列識別號 201)

圖 225

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCCGCCCGGGGGGCCACCAGAATGACACAGTCT
CCAAGCTCCTTTTCCGCCTCTACAGGCGACAGAGTGACCATCACA
TGCAAGGCCAGCCAGTCCGTGGGCATCAACGTGGATTGGTACCAG
CAGAAGCCTGGCAAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTATGGGGCCAGC
AATAGGCACACCGGCGTGCCTTCTCGCTTCTCTGGCAGCGGCTTC
GGCAGGGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGAGCGAGGAT
TTCGCCACCTACTATTGTCTGCAGCACGGCTCCATCCCCCCTACC
TTTGGCGGAGGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGAACAGTGGCGGCG
CCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAAGAGCTGAAGTCT
GGGACAGCCAGTGTGGACTGTTGGCTGAACAACTTCTACCCTAGA
GAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGA
AATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACC
TATTCCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
AAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGT
TCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC

(序列表之序列識別號 202)

圖 226

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGATRMTQSPSSFSASTGDRVTIT
CKASQSVGINVDWYQQKPGKSPKLLIYGASNRHTGVPSRFSGSGF
GRDFTLTISSLQSEDFATYYCLQHGSIPPTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEELKSGTASVDCWLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 203)

圖 227

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCGCCCGGGGGGCCACCAGAATGACACAGTCT
CCAAGCTCCTTTTCCGCCTCTACAGGCGACAGAGTGACCATCACA
TGCAAGGCCAGCCAGTCCGTGGGCATCAACGTGGATTGGTACCAG
CAGAAGCCTGGCAAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTATGGGGCCAGC
AATAGGCACACCGGCGTGCCTTCTCGCTTCTCTGGCAGCGGCTTC
GGCAGGGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGAGCGAGGAT
TTCGCCACCTACTATTGTCTGCAGCACGGCTCCATCCCCCCTACC
TTTGGCGGAGGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGAACAGTGGCGGCG
CCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCT
GGGACAGCCAGAGTGGGCTGTTGGCTGAACAACTTCTACCCTAGA
GAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGA
AATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACC
TATTCCCTGAGAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
AAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGT
TCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC

(序列表之序列識別號 204)

圖 228

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGATRMTQSPSSFSASTGDRVTIT
CKASQSVGINVDWYQQKPGKSPKLLIYGASNRHTGVPSRFSGSGF
GRDFTLTISSLQSEDFATYYCLQHGSIPPTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTARVGCWLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLRSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 205)

圖 229

ATGCGCCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCTGCCCGGGGCGGCGAGGTGCAGCTGGTGGAG
AGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTGCGGCTGAGC
TGCGCCGCCTCCGGCGTGACATTCAACTACTATGGCATGTCCTGG
ATCAGACAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTCTATC
ACCAATAGCGGCGGCAGGATCTACTATCCCGACTCCGTGAAGGGC
CGGTTTACAATCTCTAGAGAGAACACCCAGAAGACACTGTACCTG
CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGT
ACACTGGACGGCAGAGACGGATGGGTGGCATATTGGGGACAGGGC
ACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGCTAGCACTAAAGGCCCAAGCGTG
TTTCCTCTGGCTCCAAGCTCAAAAAGCACTTCCGGGGGGACCGCA
TGGCTGGGATGTGATGTGACCGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACC
GTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTT
CCAGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTATAGCCTGTCTAGCGTG
GTGACAGTGCCCTCCAGTAGCCTGGGCACTCAGACTTATATCTGT
AATGTCAACCACAAACCATCAAACACCAAAGTCGACAAGAAAGTG
GAGCCCAAGAGCTGTGATAAAACTCATACCTGCCCACCTTGTCCG
GCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCC
AAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCCGAAGTCACA
TGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAA
CCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTC
CTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAG
TGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACC
ATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTC
TACCCCCCCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTG
ACATGCCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCC
CCTGTCCTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTG
ACCGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGC
TCCGTCATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCC
CTGAGCCTGAGCCCTGGC

(序列表之序列識別號 206)

圖 230

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAWLGCDVTDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(序列表之序列識別號 207)

圖 231

ATGCGGCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCAGCCAGGGGCAACTTTATGCTGACCCAGCCC
CACAGCGTGTCCGAGTCTCCTGGCAAGACCGTGACAATCTCCTGC
AAGCGGAACACAGGCAATATCGGCTCTAACTACGTGAATTGGTAT
CAGCAGCACGAGGGCAGCTCCCCAACCACAATCATCTACCGGGAC
GATAAGCGGCCCGACGGCGTGTCTGATAGGTTCAGCGGCTCCATC
GACCGCTCTAGCAAGTCTGCCAGCCTGACCATCAGCAATCTGAAG
ACAGAGGACGAGGCCGATTACTTTTGTCAGTCCTATTCCTCTGGC
TTCATCTTTGGAGGAGGAACCAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCC
AAGGCGGCGCCCAGCGTGACTCTGTTTCCACCCAGCTCCGAGCAG
CTGCAGGCCAATAAGGCTAGACTGGTCTGTCTGATTTCCGACTTC
TACCCCGGGGCTGTGACAGTCGCATGGAAGGCCGATTCTAGTCCT
GTGAAAGCAGGAGTCGAGACCACAACTCCATCAAAGCAGAGCAAC
AACAAGTACGCAGCCTCAAGCTATCTGTCTCTGACACCTGAACAG
TGGAAAAGCCACCGGTCTTATAGTTGTCAGGTGACTCACGAGGGC
TCAACAGTGGAAAAGACAGTCGCACCCGCAGAATGCTCA

(序列表之序列識別號 208)

圖 232

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGNFMLTQPHSVSESPGKTVTISC
KRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRDDKRPDGVSDRFSGSI
DRSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGQP
KAAPSVTLFPPSSEQLQANKARLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSP
VKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG
STVEKTVAPAECS

(序列表之序列識別號 209)

圖 233

ATGCGCCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCTGCCCGGGGCGGCGAGGTGCAGCTGGTGGAG
AGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCTCTCTGCGGCTGAGC
TGCGCCGCCTCCGGCGTGACATTCAACTACTATGGCATGTCCTGG
ATCAGACAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTCTATC
ACCAATAGCGGCGGCAGGATCTACTATCCCGACTCCGTGAAGGGC
CGGTTTACAATCTCTAGAGAGAACACCCAGAAGACACTGTACCTG
CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGT
ACACTGGACGGCAGAGACGGATGGGTGGCATATTGGGGACAGGGC
ACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGCTAGCACTAAAGGACCAAGCGTG
TTTCCACTGGCTCCATCATCCAAAAGCACAAGCGGCGGGACTGCC
TGGCTGGGCTGTAAGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACC
GTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGAGTGCACACATTT
CCAGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTATAGCCTGTCTAGCGTG
GTGACAGTGCCCTCCTCAAGCCTGGGCACTCAGACCTATATTTGT
AATGTCAACCATAAACCTTCCAACACTAAAGTCGACAAGAAAGTG
GAGCCCAAGAGCTGTGATAAAACTCATACCTGCCCACCTTGTCCG
GCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCC
AAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCCGAAGTCACA
TGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTC
AACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAA
CCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTC
CTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAG
TGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCCGCTCCTATCGAGAAAACC
ATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTC
TACCCCCCCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTG
ACATGCCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAG
TGGGAAAGTAACGGCCAGCCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCC
CCTGTCCTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTG
ACCGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGC
TCCGTCATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCC
CTGAGCCTGAGCCCTGGC

(序列表之序列識別號 210)

圖 234

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAWLGCKVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYVYPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(序列表之序列識別號 211)

圖 235

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCTGCCAGGGGCAACTTTATGCTGACCCAGCCT
AGCTCCGTGAGCGGAGTGCCAGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGC
ACCGGCAACACAGGCAATATCGGCTCTAACTACGTGAATTGGTAT
CAGCAGCTGCCCGGCACAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGGAC
GATAAGCGGCCCAGCGGAGTGCCAGACAGGTTCTCCGGCTCTAAG
AGCGGCACCTCCGCCTCTCTGGCCATCACAGGCTTTCAGGCCGAG
GACGAGGCCGATTACTATTGTCAGTCCTATTCTAGCGGCTTCATC
TTTGGAGGAGGAACCAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCCAAGGCG
GCGCCCAGTGTCACACTGTTTCCCCCTAGCTCCGAGGAACTGCAG
GCTAACACCGCAACACTGGACTGTCTGATCAGCGACTTCTACCCT
GGAGCTGTGACTGTCGCCTGGAAGGCTGATTCTAGTCCAGTGAAA
GCAGGCGTCGAGACCACAACTCCCTCTAAGCAGAGTAACAACAAG
TACGCAGCCTCAAGCTATCTGTCACTGACCCCAGAACAGTGGAAG
AGCCACCGGAGCTATTCCTGCCAGGTCACTCACGAAGGCTCCACT
GTCGAGAAAACCGTCGCTCCCACCGAATGTTCA

(序列表之序列識別號 212)

圖 236

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISC
TGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSK
SGTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLGQPKA
APSVTLFPPSSEELQANTATLDCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVK
AGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST
VEKTVAPTECS

(序列表之序列識別號 213)

圖 237

ATGAGGCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCGCCCGGGGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGTCCCTGACCTGC
ACATTCAGCGGCTTTTCCCTGAACACATACGATATGGGAGTGGGA
TGGATCAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAAC
ATCTGGTGGGACGATGACAAGTACTATAATCCCTCTCTGAAGAGC
AGAGTGACCATCTCTAAGGATACAAGCAACAATCAGGCCTCCCTG
AAGCTGAGCTCCGTGACCGCCGCCGACACAGCCGTGTACTATTGC
GCCAGGATCGAGACAGTGCGGGTGAGCCGGAAGGGATTCGCACAC
TGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAG
GGACCTAGCGTGTTCCCACTGGCCCCTTCCTCTAAGTCCACCTCT
GGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCT
GAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGA
GTGCACACATTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACAGC
CTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCATCCTCTAGCCTGGGCACCCAG
ACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAAGCAATACAAAGGTC
GACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCTGTGACAAGACCCACACATGC
CCACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTC
CTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC
CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCT
GAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAAT
GCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGC
GTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC
AAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCT
ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCA
CAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAAT
CAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTAC
CTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTG
TATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT
GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTAC
ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC

(序列表之序列識別號 214)

圖 238

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTC
TFSGFSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKS
RVTISKDTSNNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAH
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

(序列表之序列識別號 215)

圖 239

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCGCCCGGGGGGCCACCAGAATGACACAGTCT
CCAAGCTCCTTTTCCGCCTCTACAGGCGACAGAGTGACCATCACA
TGCAAGGCCAGCCAGTCCGTGGGCATCAACGTGGATTGGTACCAG
CAGAAGCCTGGCAAGTCCCCCAAGCTGCTGATCTATGGGGCCAGC
AATAGGCACACCGGCGTGCCTTCTCGCTTCTCTGGCAGCGGCTTC
GGCAGGGACTTTACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGAGCGAGGAT
TTCGCCACCTACTATTGTCTGCAGCACGGCTCCATCCCCCCTACC
TTTGGCGGAGGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGAACAGTGGCGGCG
CCCAGTGTCTTCATTTTTCCCCCTAGCGACGAACAGCTGAAGTCT
GGGACAGCCAGTGTGGTCTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGA
GAGGCTAAAGTGCAGTGGAAGGTCGATAACGCACTGCAGTCCGGA
AATTCTCAGGAGAGTGTGACTGAACAGGACTCAAAAGATAGCACC
TATTCCCTGTCAAGCACACTGACTCTGAGCAAGGCCGACTACGAG
AAGCATAAAGTGTATGCTTGTGAAGTCACCCACCAGGGGCTGAGT
TCACCAGTCACAAAATCATTCAACAGAGGGGAGTGC

(序列表之序列識別號 216)

圖 240

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGATRMTQSPSSFSASTGDRVTIT
CKASQSVGINVDWYQQKPGKSPKLLIYGASNRHTGVPSRFSGSGF
GRDFTLTISSLQSEDFATYYCLQHGSIPPTFGGGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC

(序列表之序列識別號 217)

圖 241

ATGCGCCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCAGCCCGGGGCGGCGAGGTGCAGCTGGTGGAG
TCTGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCCTGCGGCTGTCC
TGCGCCGCCTCTGGCGTGACCTTCAACTACTATGGCATGAGCTGG
ATCAGACAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACCAATTCCGGCGGCAGGATCTACTATCCTGACTCTGTGAAGGGC
AGGTTTACAATCAGCCGCGAGAACACCCAGAAGACACTGTACCTG
CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGC
ACACTGGACGGCAGAGACGGATGGGTGGCATATTGGGGACAGGGC
ACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGGCGGCGGCGGCTCTGGAGGAGGA
GGCAGCGGCGGAGGAGGCTCCAACTTTATGCTGACCCAGCCCCAC
TCTGTGAGCGAGTCCCCTGGCAAGACCGTGACAATCTCCTGTAAG
AGAAACACAGGCAATATCGGCTCTAACTACGTGAATTGGTATCAG
CAGCACGAGGGCTCTAGCCCAACCACAATCATCTACCGGGACGAT
AAGCGGCCCGACGGCGTGAGCGATCGGTTCTCTGGCAGCATCGAC
AGATCCTCTAAGTCCGCCTCTCTGACCATCAGCAATCTGAAGACA
GAGGACGAGGCCGATTACTTTTGTCAGTCCTATAGCTCCGGCTTC
ATCTTTGGCGGCGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGCGGCCGAGCCT
AAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCA
GAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCT
AAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTG
GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGG
GAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACA
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAA
GTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCC
AAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCC
CCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGC
CTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAA
AGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTC
CTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTC
GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTC
ATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGC
CTGAGCCCTGGC

(序列表之序列識別號 218)

圖 242

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCK
RNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRDDKRPDGVSDRFSGSID
RSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEP
KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

(序列表之序列識別號 219)

圖 243

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCTGCCAGGGGCGGCGAGGTGCAGCTGGTGGAG
AGCGGCGGCGGCCTGGTGCAGCCTGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGC
TGCGCAGCCTCCGGCGTGACATTCAACTACTATGGCATGTCCTGG
ATCAGACAGGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTCTATC
ACCAATAGCGGCGGCAGAATCTACTATCCCGACTCCGTGAAGGGC
AGGTTTACAATCAGCCGGGAGAACACCCAGAAGACACTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGCGGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGC
ACACTGGACGGCAGAGATGGATGGGTGGCATATTGGGGACAGGGC
ACCCTGGTGACAGTGAGCTCCGGAGGAGGAGGCTCCGGCGGCGGA
GGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCAACTTTATGCTGACCCAGCCTTCT
AGCGTGAGCGGAGTGCCAGGACAGAGGGTGACAATCTCCTGTACC
GGCAACACAGGCAATATCGGCTCTAACTACGTGAATTGGTATCAG
CAGCTGCCAGGAACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACCGGGACGAT
AAGCGGCCCTCTGGAGTGCCAGACCGGTTCAGCGGCTCCAAGTCT
GGCACCAGCGCCTCCCTGGCCATCACAGGATTTCAGGCCGAGGAC
GAGGCCGATTACTATTGTCAGTCCTATTCCTCTGGCTTCATCTTT
GGCGGCGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGCGGCCGAGCCTAAAAGT
AGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCAGAGGCT
GCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGAC
ACACTGATGATTTCCCGAACCCCCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTG
TCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAA
CAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTG
CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGC
AATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCT
AAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCCCCATCA
AGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGCCTGGTC
AAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAC
GGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTCCTGGAC
TCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTCGATAAA
AGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCAC
GAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGCCTGAGC
CCTGGC

(序列表之序列識別號 220)

圖 244

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITNSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCT
GNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKS
GTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEPKS
SDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
SVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG

(序列表之序列識別號 221)

圖 245

ATGCGGCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCCGCCCCGGGGGGCCACCCCGCATGACACAGTCC
CCTAGCTCCTTTTCTGCCAGCACAGGCGATAGAGTGACCATCACA
TGCAAGGCCTCCCAGTCTGTGGGCATCAACGTGGACTGGTACCAG
CAGAAGCCTGGCAAGAGCCCCAAAGCTGCTGATCTATGGGGCCAGC
AATAGGCACACCGGAGTGCCATCTAGATTCAGCGGCTCCGGCTTC
GGCAGAGACTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGAGCGAGGAC
TTCGCCACATACTATTGCCTGCAGCACGGCTCCATCCCCCCTACC
TTTGGCGGAGGCACAAAGGTGGAGATCAAGGGAGGAGGAGGCTCC
GGCGGAGGAGGCTCTGGCGGCGGCGGCAGCGGCGGCGGCCAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCCTGGTGAAGCCAAGCCAGACC
CTGTCCCTGACCTGTACATTCTCTGGCTTTAGCCTGAACACATAC
GATATGGGAGTGGGATGGATCAGGCAGCCACCAGGCAAGGGCCTG
GAGTGGATCGGCAACATCTGGTGGGACGATGACAAGTACTATAAT
CCCTCCCTGAAGTCTCGCGTGACCATCTCTAAGGATACAAGCAAC
AATCAGGCCTCTCTGAAGCTGTCCTCTGTGACCGCCGCCGACACA
GCCGTGTACTATTGTGCAAGGATCGAGACAGTGCGGGTGAGCCGG
AAGGGATTTGCACACTGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGTGAGC
TCTGCGGCCGAGCCTAAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCC
CCCTGCCCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTG
TTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCC
GAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAA
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCC
AAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTC
GTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAA
GAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATC
GAGAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAG
GTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAATCAG
GTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACCTG
ACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTGTAT
TCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTG
TTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTACACT
CAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGC

(序列表之序列識別號 222)

圖 246

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGATRMTQSPSSFSASTGDRVTIT
CKASQSVGINVDWYQQKPGKSPKLLIYGASNRHTGVPSRFSGSGF
GRDFTLTISSLQSEDFATYYCLQHGSIPPTFGGGTKVEIKGGGGS
GGGGSGGGGSGGGGQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTCTFSGFSLNTY
DMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKSRVTISKDTSN
NQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAHWGQGTLVTVS
SAAEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYL
TWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG

(序列表之序列識別號 223)

圖 247

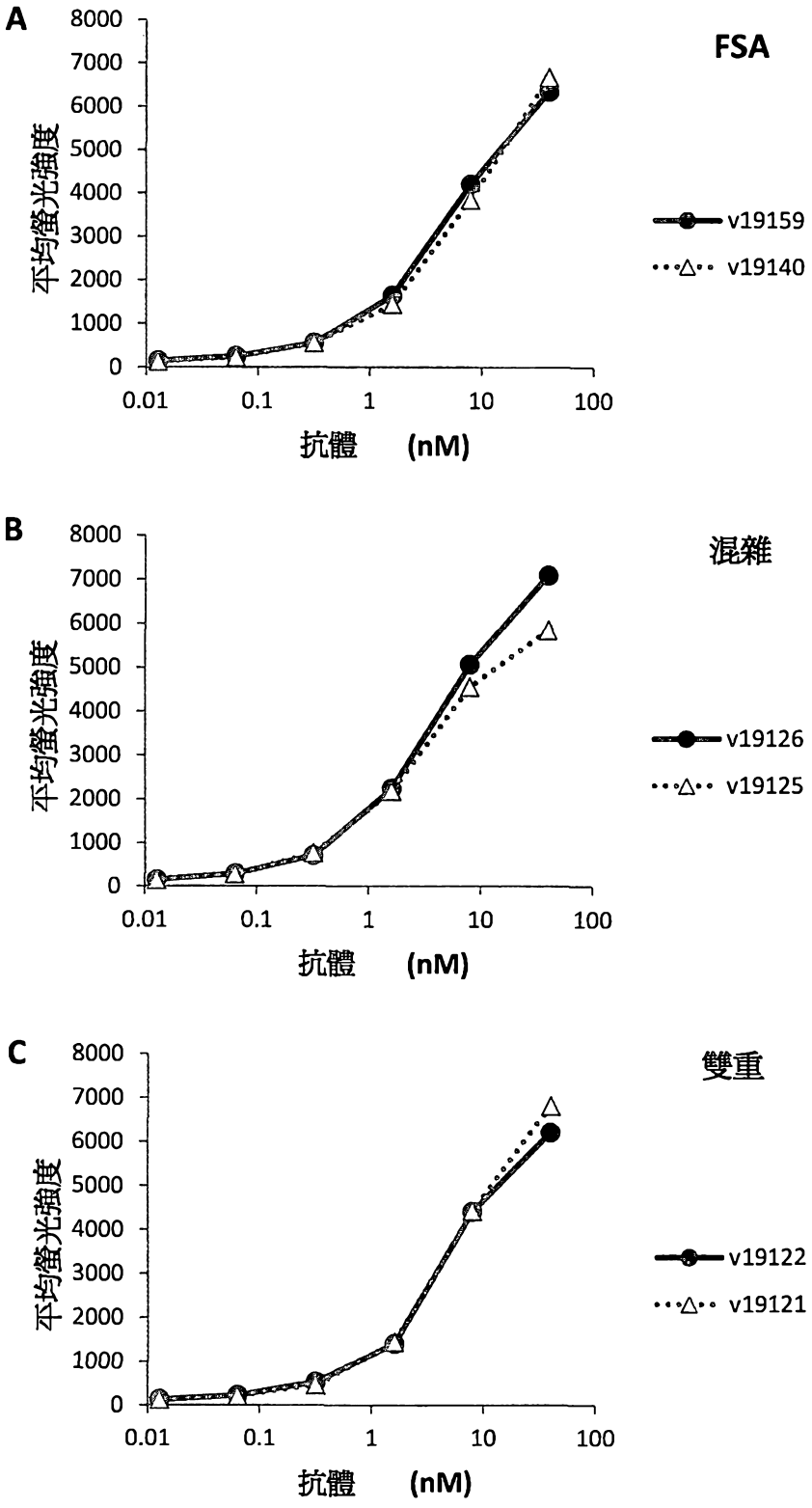

A
FSA
平均螢光強度
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.01
0.1
1
10
100
抗體 (nM)
v19159
v19140
B
混雜
平均螢光強度
抗體 (nM)
v19126
v19125
C
雙重
平均螢光強度
抗體 (nM)
v19122
v19121

圖 248

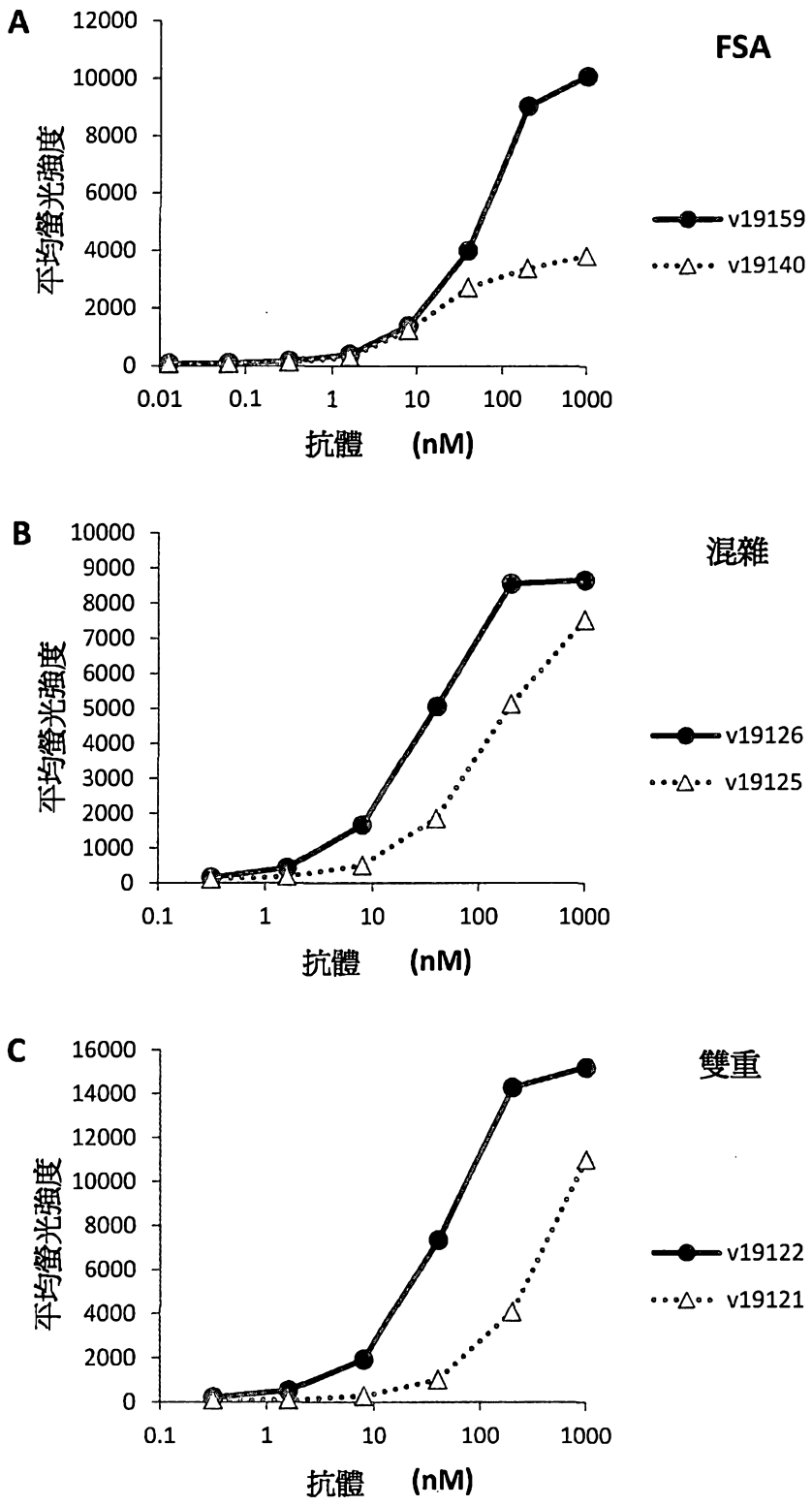

A
FSA
平均螢光強度
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
v19159
v19140
B
混雜
平均螢光強度
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
v19126
v19125
C
雙重
平均螢光強度
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
v19122
v19121

圖 249

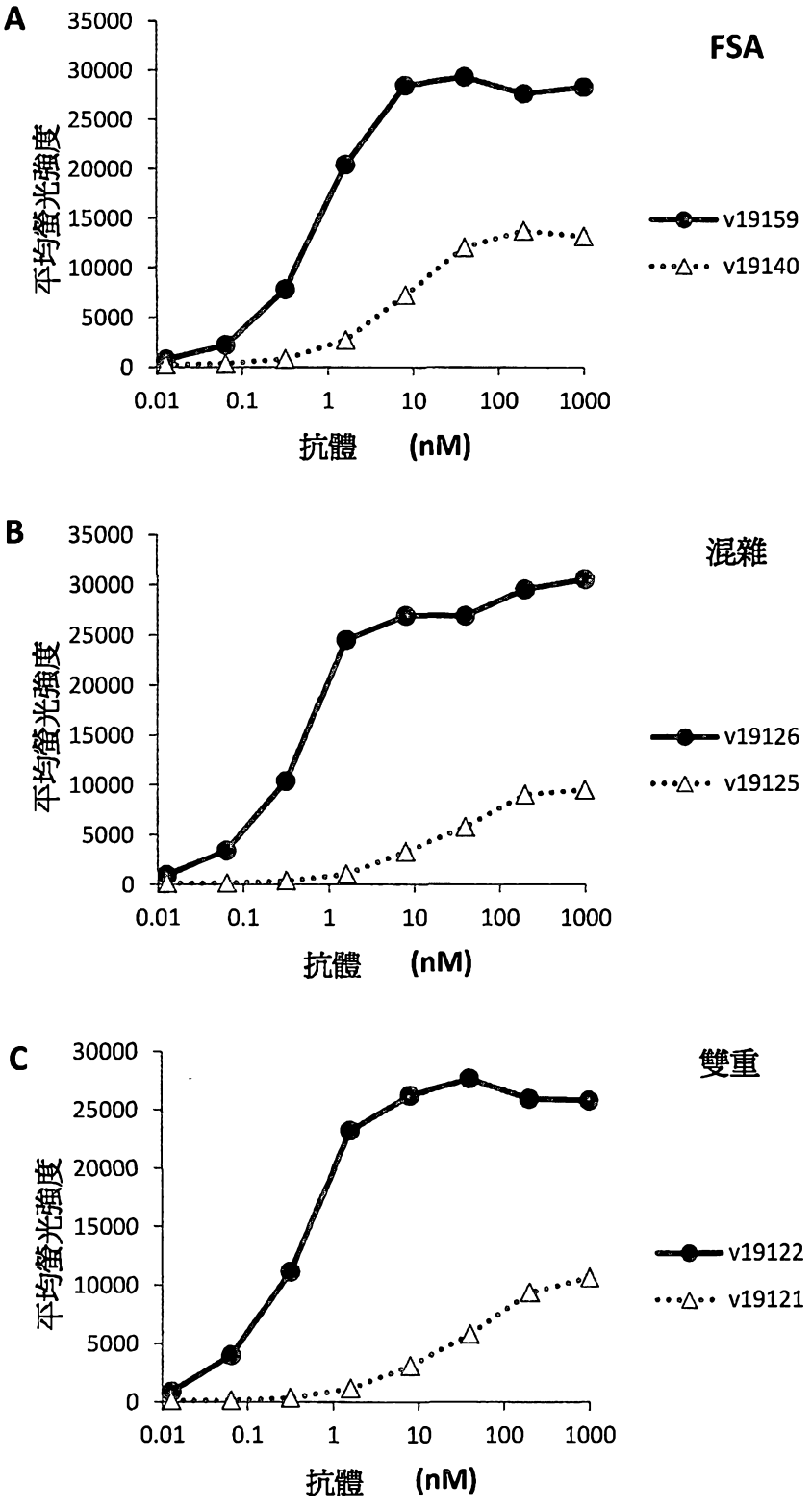

A
FSA
平均螢光強度
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
v19159
v19140
B
混雜
平均螢光強度
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
v19126
v19125
C
雙重
平均螢光強度
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
v19122
v19121

圖 250

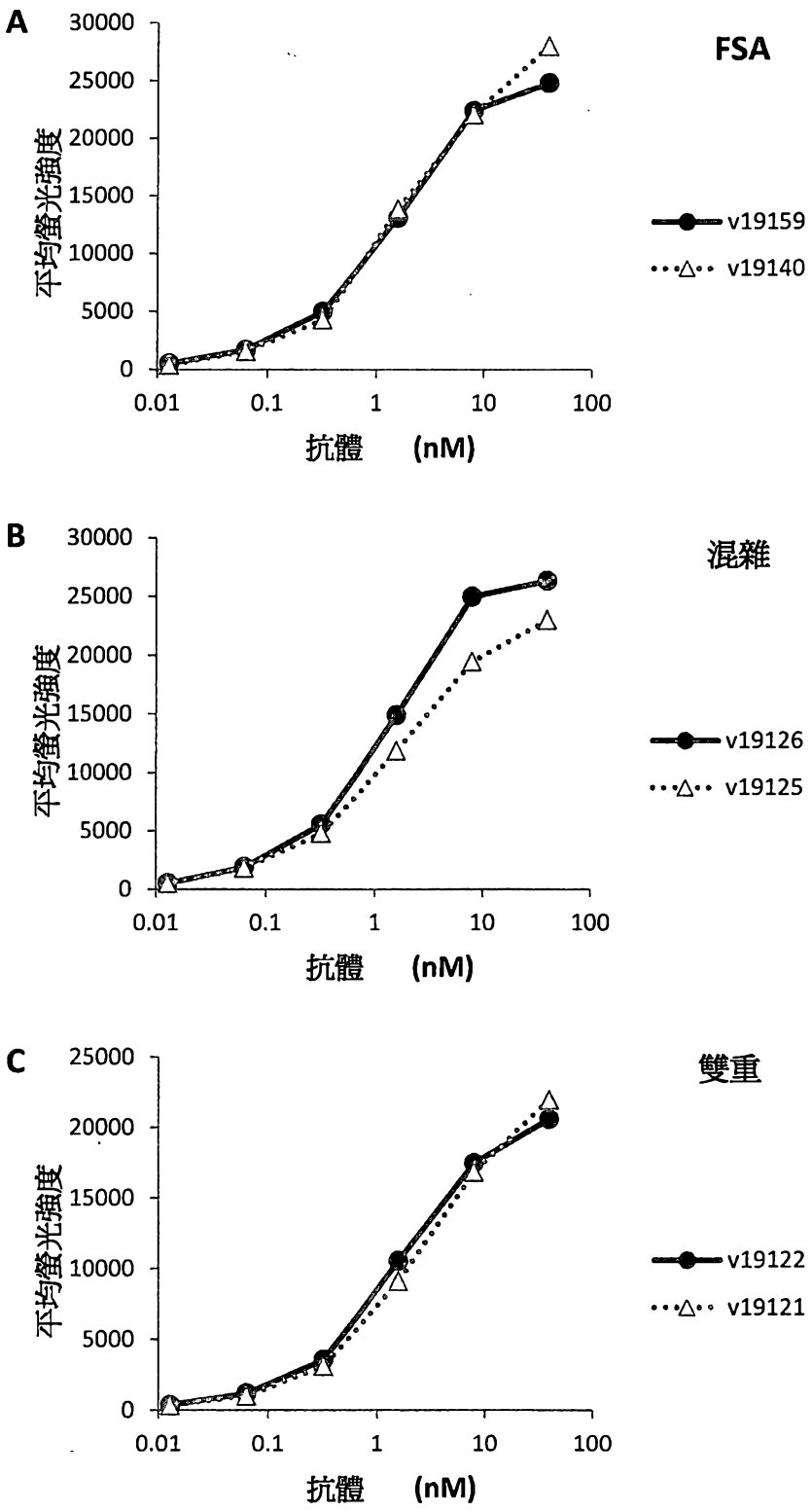

A
FSA
平均螢光強度
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
抗體 (nM)
v19159
v19140
B
混雜
平均螢光強度
抗體 (nM)
v19126
v19125
C
雙重
平均螢光強度
抗體 (nM)
v19122
v19121

圖 251

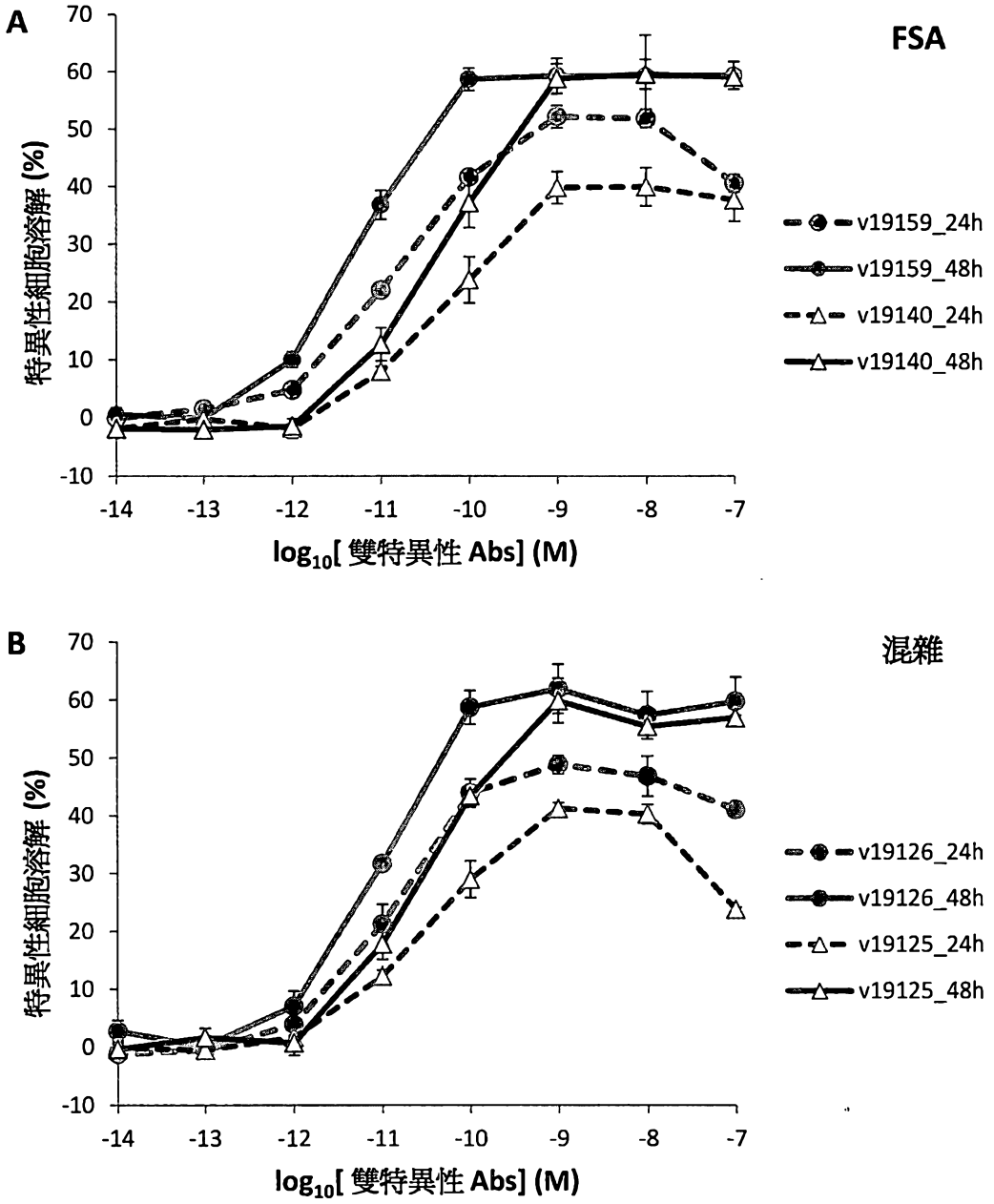

A
FSA
特異性細胞溶解 (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)
v19159_24h
v19159_48h
v19140_24h
v19140_48h
B
混雜
特異性細胞溶解 (%)
log10[雙特異性 Abs] (M)
v19126_24h
v19126_48h
v19125_24h
v19125_48h

圖 252-1

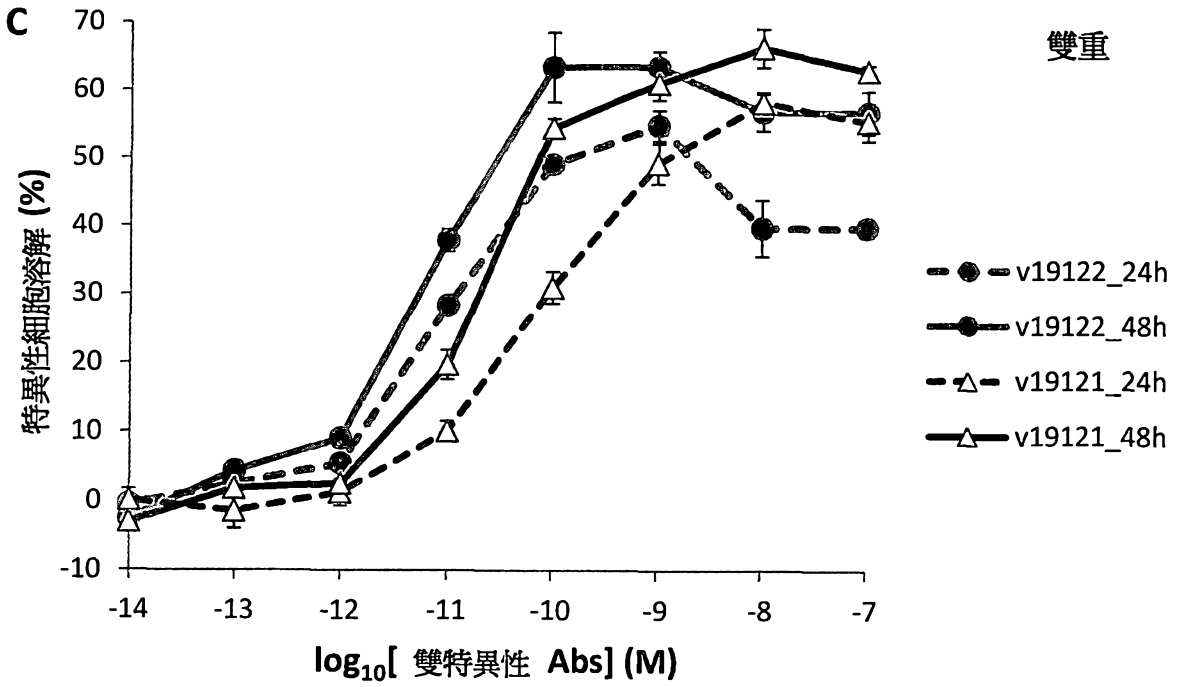

C
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
特異性細胞溶解 (%)
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)
雙重
v19122_24h
v19122_48h
v19121_24h
v19121_48h

圖 252-2

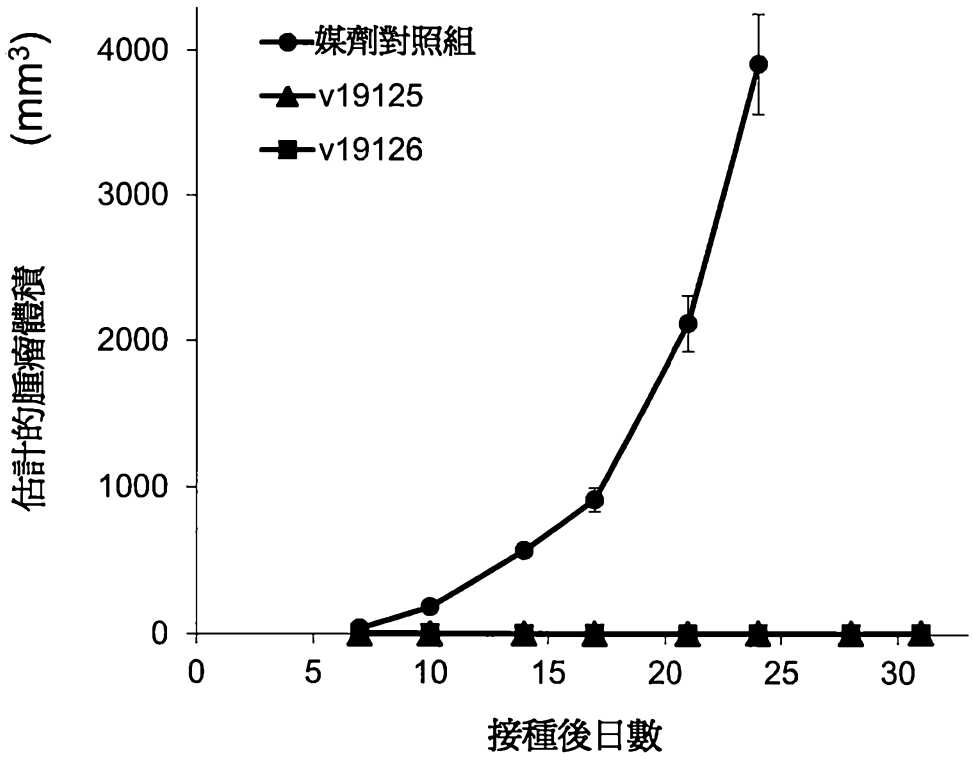

媒劑對照組
v19125
v19126
估計的腫瘤體積 (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
5
10
15
20
25
30
接種後日數

圖 253

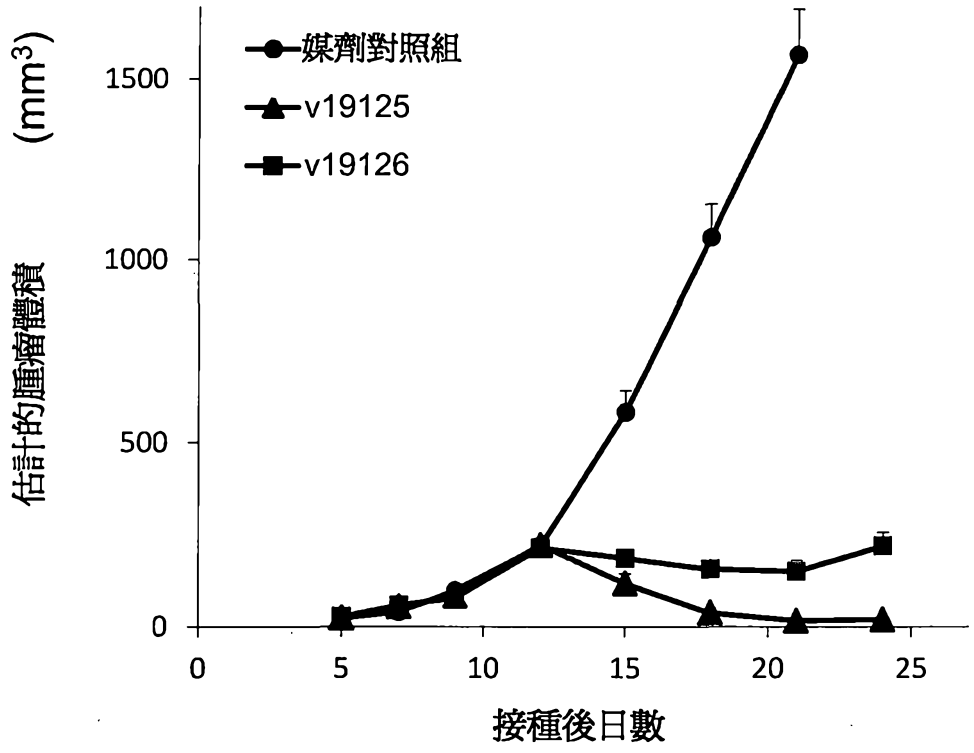

媒劑對照組
v19125
v19126
估計的腫瘤體積 (mm3)
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
接種後日數

圖 254

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCTGCCAGGGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAA
TCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGT
TGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGC
AGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGC
ACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGA
ACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGA
GGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCC
TCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACG
GGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAG
CAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGAC
AAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGC
GGTACTTCCGCTTCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGAT
GAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTC
GGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTGTTGGCGGCCGAGCCTAAAAGT
AGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCAGAGGCT
GCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGAC
ACACTGATGATTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTG
TCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAA
CAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTG
CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGC
AATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCT
AAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCCCCATCA
AGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGCCTGGTC
AAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAC
GGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTCCTGGAC
TCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTCGATAAA
AGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCAC
GAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGCCTGAGC
CCTGGC

(序列表之序列識別號 224)

圖 255

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCT
GNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKS
GTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEPKS
SDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
SVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG

(序列表之序列識別號 225)

圖 256

ATGCGCCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCAGCCCGGGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAA
TCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGT
TGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGC
AGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGC
ACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGA
ACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGA
GGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCCCAC
AGTGTGTCAGAGAGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGTAAA
AGGAACACCGGAAATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTATCAG
CAGCATGAAGGGTCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGAACGAT
AAGAGACCCGACGGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATCGAC
CGGTCAAGCAAGAGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAAACA
GAGGACGAAGCAGATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGCTTC
ATCTTTGGAGGCGGGACTAAACTGACCGTGCTGGCGGCCGAGCCT
AAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCA
GAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCT
AAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTG
GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGG
GAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACA
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAA
GTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCC
AAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCC
CCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGC
CTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAA
AGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTC
CTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTC
GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTC
ATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGC
CTGAGCCCTGGC

(序列表之序列識別號 226)

圖 257

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCK
RNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSID
RSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEP
KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

(序列表之序列識別號 227)

圖 258

ATGCGCCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCAGCCCGGGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAA
TCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGT
TGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACTTCTTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGC
AGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGC
ACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGA
ACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGA
GGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCCCAC
AGTGTGTCAGAGAGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGTAAA
AGGAACACCGGAAATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTATCAG
CAGCATGAAGGGTCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGAACGAT
AAGAGACCCGACGGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATCGAC
CGGTCAAGCAAGAGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAAACA
GAGGACGAAGCAGATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGCTTC
ATCTTTGGAGGCGGGACTAAACTGACCGTGCTGGCGGCCGAGCCT
AAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCTGCCCGGCGCCA
GAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCT
AAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTG
GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGG
GAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACA
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAA
GTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCC
AAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCC
CCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGC
CTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAA
AGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTC
CTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTC
GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTC
ATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGC
CTGAGCCCTGGC

(序列表之序列識別號 228)

圖 259

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITSSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCK
RNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSID
RSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEP
KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

(序列表之序列識別號 229)

圖 260

ATGCGGCCCACCTGGGCATGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCTGCCAGGGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAA
TCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGT
TGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGC
AGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGC
ACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGA
ACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGA
GGCAGTGGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTCACTCAGCCGTCC
TCTGTTTCTGGCGTACCTGGCCAACGGGTGACCATTAGCTGTACG
GGTAATACCGGGAATATCGGGTCTAACTACGTGAACTGGTATCAG
CAGCTTCCAGGGACAGCTCCCAAGTTGCTGATCTATCGCGACGAC
AAAAGACCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTTAGTGGCAGCAAAAGC
GGTACTTCCGCTTCCCCTGGCGATAACCGGCTTTCAGGCCGAAGAT
GAGGCAGACTACTATTGCCAGTCATATTCCAGCGGCTTCATCTTC
GGAGGCGGAACTAAGCTGACAGTGTTGGCGGCCGAGCCTAAAAGT
AGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCAGAGGCT
GCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGAC
ACACTGATGATTTCCCGAACCCCCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTG
TCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTG
GATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAA
CAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTG
CACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGC
AATAAGGCCCTGCCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCT
AAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCCCCATCA
AGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGCCTGGTC
AAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAAC
GGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTCCTGGAC
TCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTCGATAAA
AGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTCATGCAC
GAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGCCTGAGC
CCTGGCAAG

(序列表之序列識別號 230)

圖 261

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCT
GNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKS
GTSASLAITGFQAEDEADYYCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEPKS
SDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
SVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYPPS
RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PGK

(序列表之序列識別號 231)

圖 262

ATGCGCCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCAGCCCCGGGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAA
TCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGT
TGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACTAGGTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGC
AGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGC
ACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGA
ACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGA
GGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCCCAC
AGTGTGTCAGAGAGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGTAAA
AGGAACACCGGAAATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTATCAG
CAGCATGAAGGGTCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGAACGAT
AAGAGACCCGACGGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATCGAC
CGGTCAAGCAAGAGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAAACA
GAGGACGAAGCAGATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGCTTC
ATCTTTGGAGGCGGGACTAAACTGACCGTGCTGGCGGCCGAGCCT
AAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCA
GAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCT
AAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCCGAAGTCACATGCGTG
GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGG
GAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACA
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAA
GTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCC
AAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCC
CCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGC
CTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAA
AGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTC
CTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTC
GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTC
ATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGC
CTGAGCCCTGGCAAG

(序列表之序列識別號 232)

圖 263

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITRSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCK
RNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSID
RSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEP
KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

(序列表之序列識別號 233)

圖 264

ATGCGCCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCAGCCCGGGGCGGAGAAGTGCAGCTGGTGGAA
TCCGGGGGGGGCCTGGTGCAGCCTGGGGGGAGCCTGAGACTGAGT
TGTGCCGCCTCTGGGGTGACATTTAACTACTATGGCATGTCTTGG
ATCCGCCAGGCACCTGGAAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCAGCATC
ACTTCTTCCGGCGGGCGAATCTACTATCCCGACAGCGTCAAGGGC
AGGTTCACAATTTCCCGCGAGAACACACAGAAAACTCTGTACCTG
CAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAAGATACAGCTGTGTACTATTGC
ACTCTGGACGGCAGGGATGGGTGGGTCGCCTATTGGGGGCAGGGA
ACCCTGGTGACAGTCAGCTCCGGAGGAGGAGGATCTGGCGGAGGA
GGCAGTGGGGGAGGCGGGTCAAACTTTATGCTGACCCAGCCCCAC
AGTGTGTCAGAGAGCCCTGGCAAGACTGTCACCATCTCTTGTAAA
AGGAACACCGGAAATATTGGCAGTAACTACGTGAATTGGTATCAG
CAGCATGAAGGGTCTAGTCCAACCACAATCATCTACCGGAACGAT
AAGAGACCCGACGGGGTGTCCGATCGATTCTCCGGATCTATCGAC
CGGTCAAGCAAGAGTGCTTCACTGACCATTAGCAATCTGAAAACA
GAGGACGAAGCAGATTACTTTTGCCAGTCCTATTCCTCTGGCTTC
ATCTTTGGAGGCGGGACTAAACTGACCGTGCTGGCGGCCGAGCCT
AAAAGTAGCGATAAAACCCATACCTGCCCCCCCCTGCCCGGCGCCA
GAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCACCCAAGCCT
AAAGACACACTGATGATTTCCCGAACCCCCGAAGTCACATGCGTG
GTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCTGAAGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAATGCCAAGACTAAACCTAGG
GAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGCGTCGTGAGCGTCCTGACA
GTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAA
GTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAAACCATTTCC
AAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCACAGGTCTACGTCTACCCC
CCATCAAGAGATGAACTGACAAAAAATCAGGTCTCTCTGACATGC
CTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAA
AGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCCCCTGTC
CTGGACTCTGATGGGAGTTTCGCTCTGGTGTCAAAGCTGACCGTC
GATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTTAGCTGCTCCGTC
ATGCACGAAGCCCTGCACAATCACTACACACAGAAGTCCCTGAGC
CTGAGCCCTGGCAAG

(序列表之序列識別號 234)

圖 265

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS
CAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGLEWVASITSSGGRIYYPDSVKG
RFTISRENTQKTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQG
TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTVTISCK
RNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPTTIIYRNDKRPDGVSDRFSGSID
RSSKSASLTISNLKTEDEADYFCQSYSSGFIFGGGTKLTVLAAEP
KSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVYP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

(序列表之序列識別號 235)

圖 266

ATGAGGCCTACCTGGGCCTGGTGGCTGTTCCTGGTGCTGCTGCTG
GCCCTGTGGGCCCCCCGCCCGGGGCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCC
GGCGGCGGCCTGGTGAAGCCCAGCCAGACCCTGTCCCTGACCTGC
ACATTCAGCGGCTTTTCCCTGAACACATACGATATGGGAGTGGGA
TGGATCAGACAGCCACCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGATCGGCAAC
ATCTGGTGGGACGATGACAAGTACTATAATCCCTCTCTGAAGAGC
AGAGTGACCATCTCTAAGGATACAAGCAACAATCAGGCCTCCCTG
AAGCTGAGCTCCGTGACCGCCGCCGACACAGCCGTGTACTATTGC
GCCAGGATCGAGACAGTGCGGGTGAGCCGGAAGGGATTCGCACAC
TGGGGACAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCTAGCGCTAGCACAAAG
GGACCTAGCGTGTTCCCACTGGCCCCTTCCTCTAAGTCCACCTCT
GGAGGAACAGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCT
GAGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGGGCCCTGACCAGCGGA
GTGCACACATTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCCGGCCTGTACAGC
CTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCATCCTCTAGCCTGGGCACCCAG
ACATATATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAAGCAATACAAAGGTC
GACAAGAGAGTGGAGCCCAAGTCCTGTGACAAGACCCACACATGC
CCACCCTGTCCGGCGCCAGAGGCTGCAGGAGGACCAAGCGTGTTC
CTGTTTCCACCCAAGCCTAAAGACACACTGATGATTTCCCGAACC
CCCGAAGTCACATGCGTGGTCGTGTCTGTGAGTCACGAGGACCCT
GAAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCATAAT
GCCAAGACTAAACCTAGGGAGGAACAGTACAACTCAACCTATCGC
GTCGTGAGCGTCCTGACAGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGC
AAAGAATATAAGTGCAAAGTGAGCAATAAGGCCCTGCCCGCTCCT
ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCTAAAGGGCAGCCTCGCGAACCA
CAGGTCTACGTGCTGCCCCCTAGCCGCGACGAACTGACTAAAAAT
CAGGTCTCTCTGCTGTGTCTGGTCAAAGGATTCTACCCTTCCGAC
ATCGCCGTGGAGTGGGAAAGTAACGGCCAGCCCGAGAACAATTAC
CTGACCTGGCCCCCTGTGCTGGACTCTGATGGGAGTTTCTTTCTG
TATTCAAAGCTGACAGTCGATAAAAGCCGGTGGCAGCAGGGCAAT
GTGTTCAGCTGCTCCGTCATGCACGAAGCACTGCACAACCATTAC
ACTCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCACCTGGCAAG

(序列表之序列識別號 236)

圖 267

MRPTWAWWLFLVLLLALWAPARGQVQLVESGGGLVKPSQTLSLTC
TFSGFSLNTYDMGVGWIRQPPGKGLEWIGNIWWDDDKYYNPSLKS
RVTISKDTSNNQASLKLSSVTAADTAVYYCARIETVRVSRKGFAH
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYVLPPSRDELTKNQVSLLCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(序列表之序列識別號 237)

圖 268

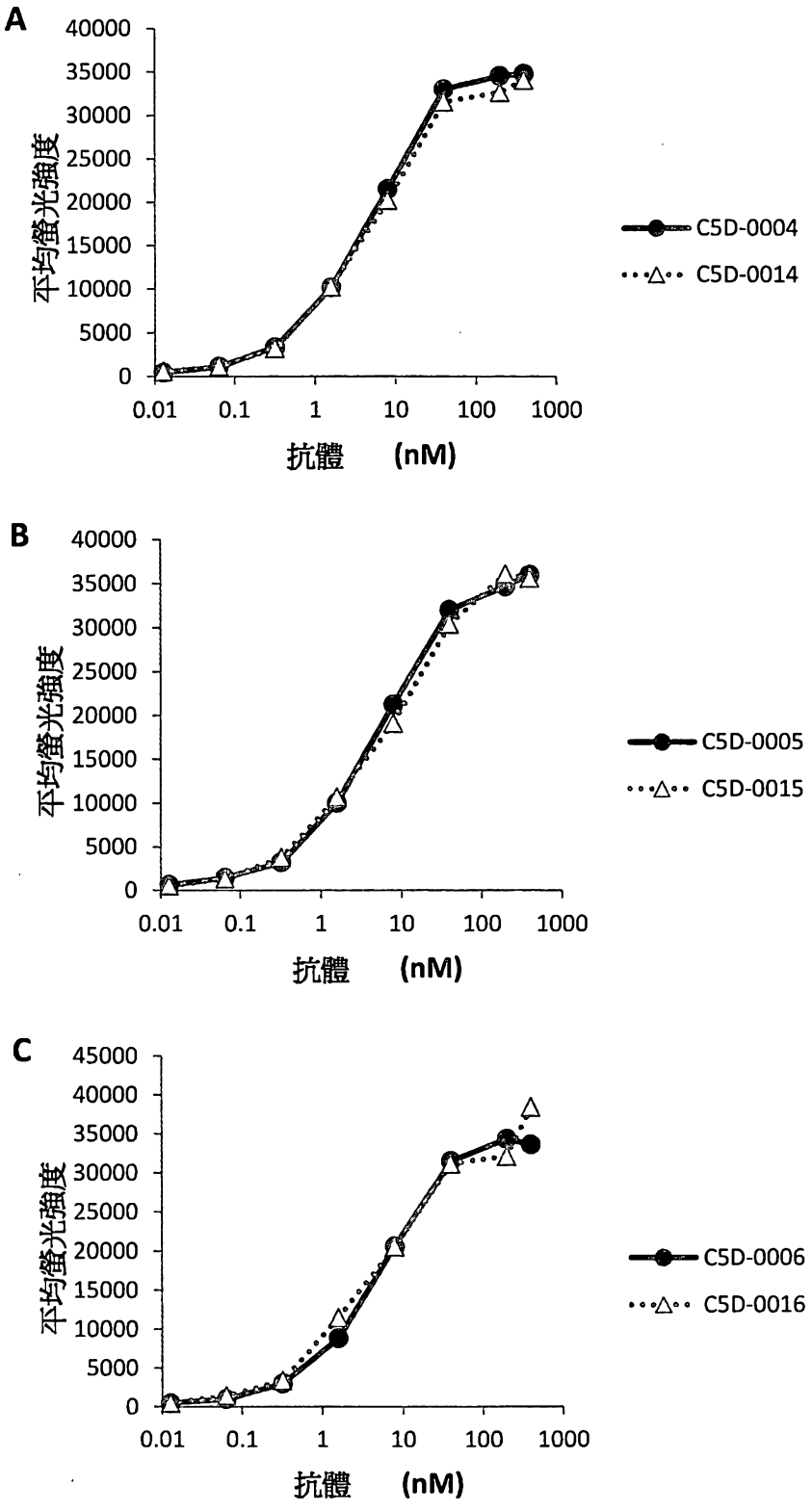

A
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0004
C5D-0014
B
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0005
C5D-0015
C
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0006
C5D-0016

圖 269

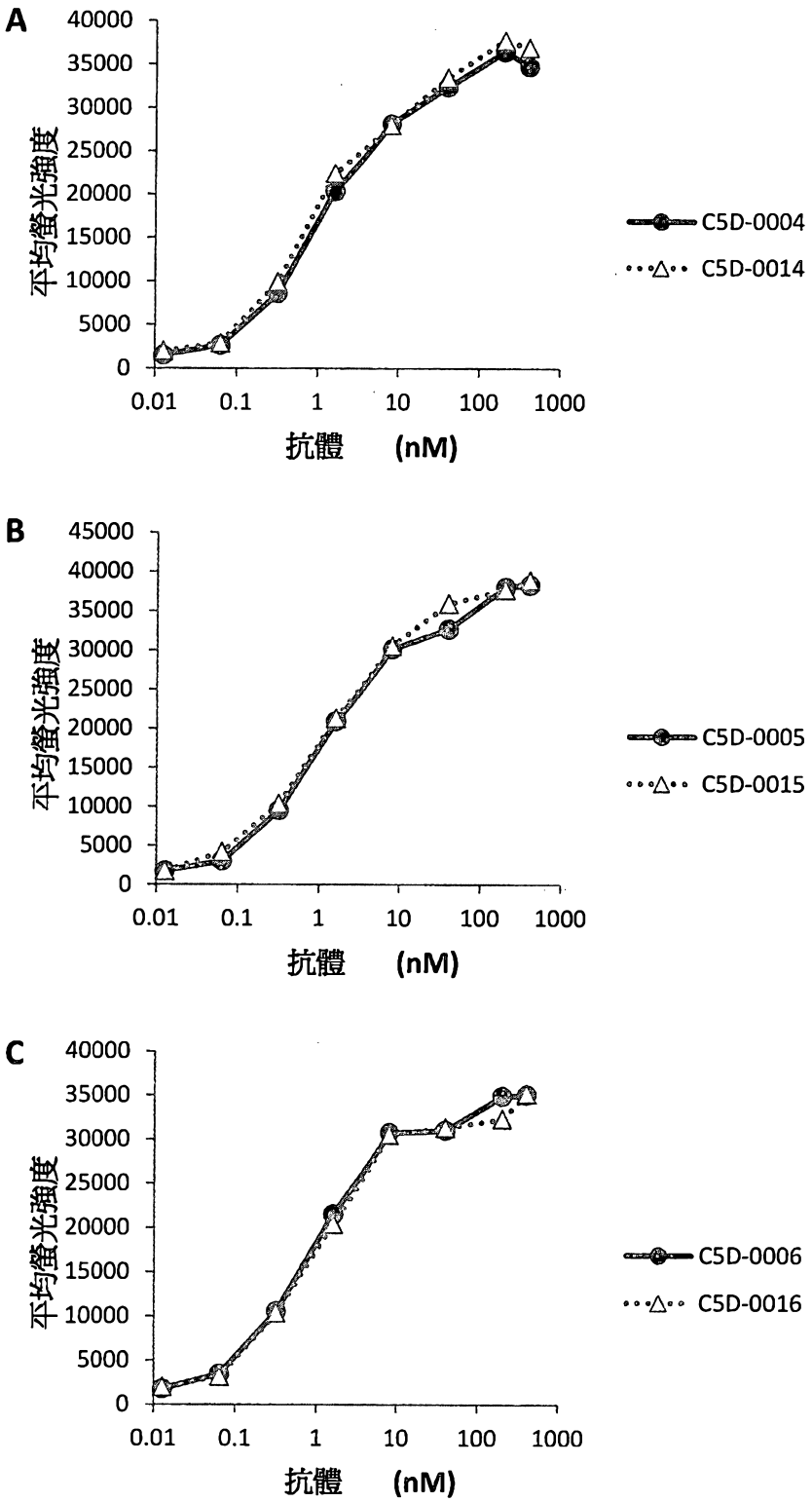

A
平均螢光強度
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0004
C5D-0014
B
平均螢光強度
45000
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0005
C5D-0015
C
平均螢光強度
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0006
C5D-0016

圖 270

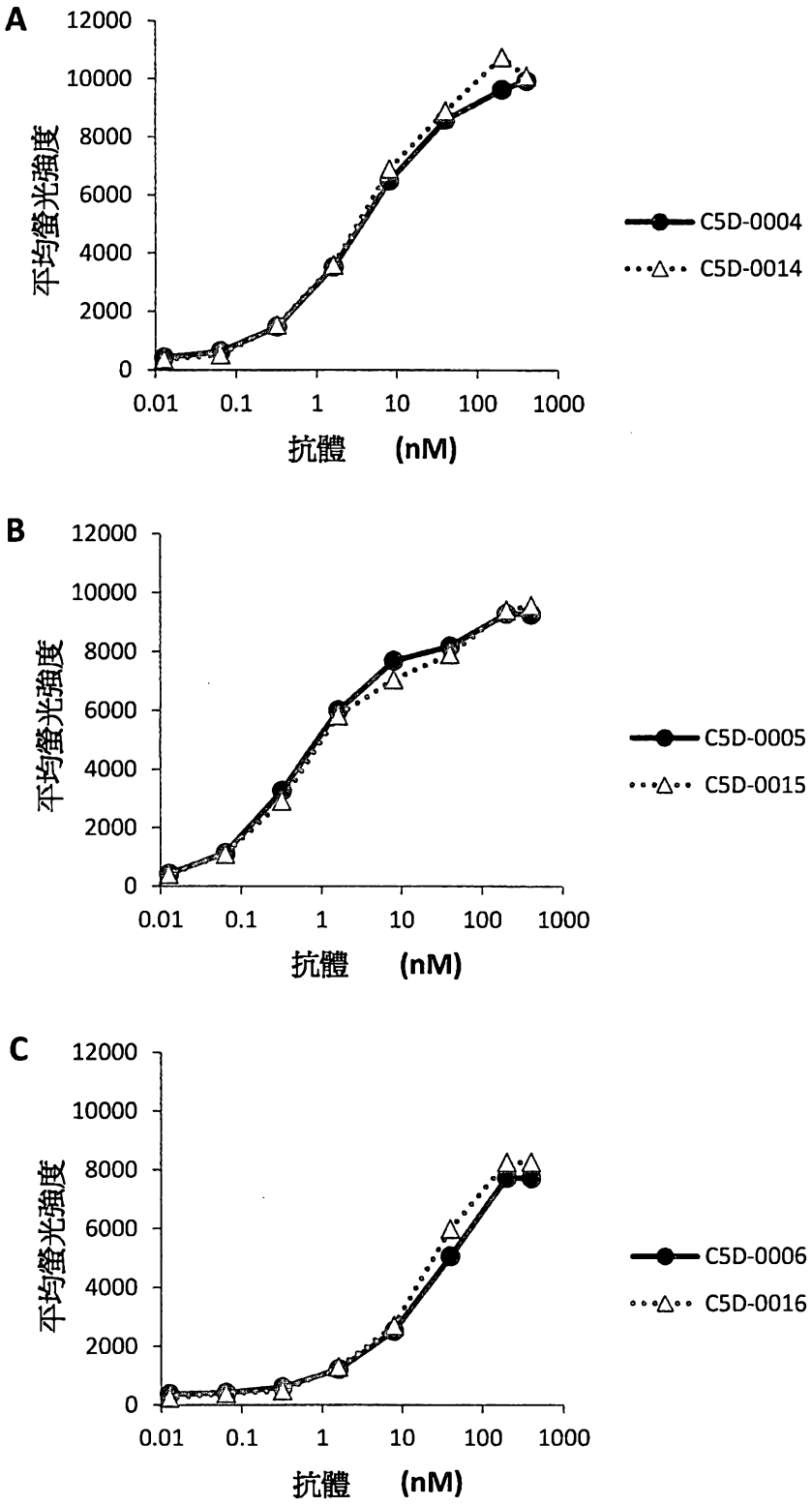

A
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0004
C5D-0014
B
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0005
C5D-0015
C
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0006
C5D-0016

圖 271

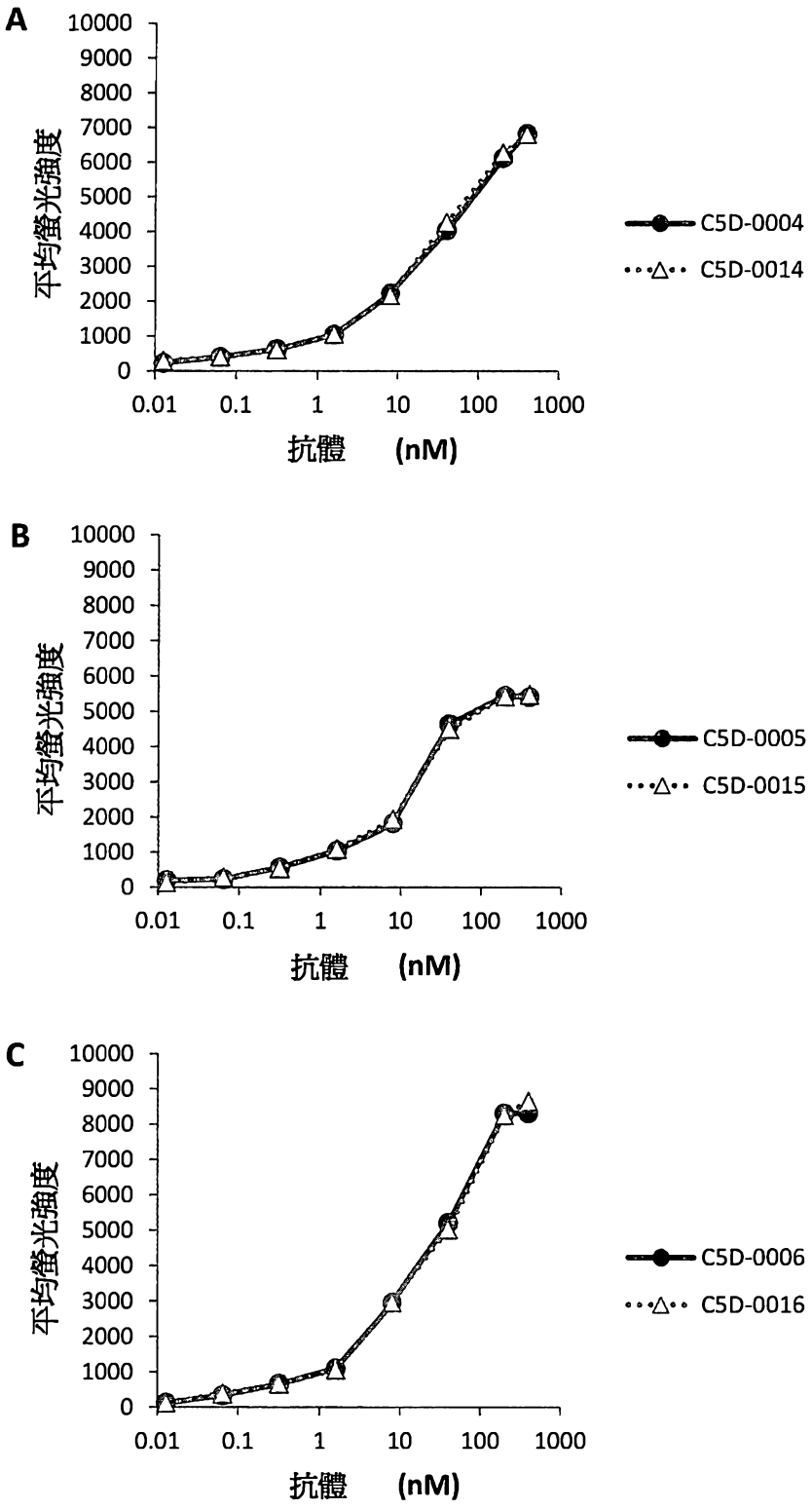

A
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0004
C5D-0014
B
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0005
C5D-0015
C
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
平均螢光強度
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗體 (nM)
C5D-0006
C5D-0016

圖 272

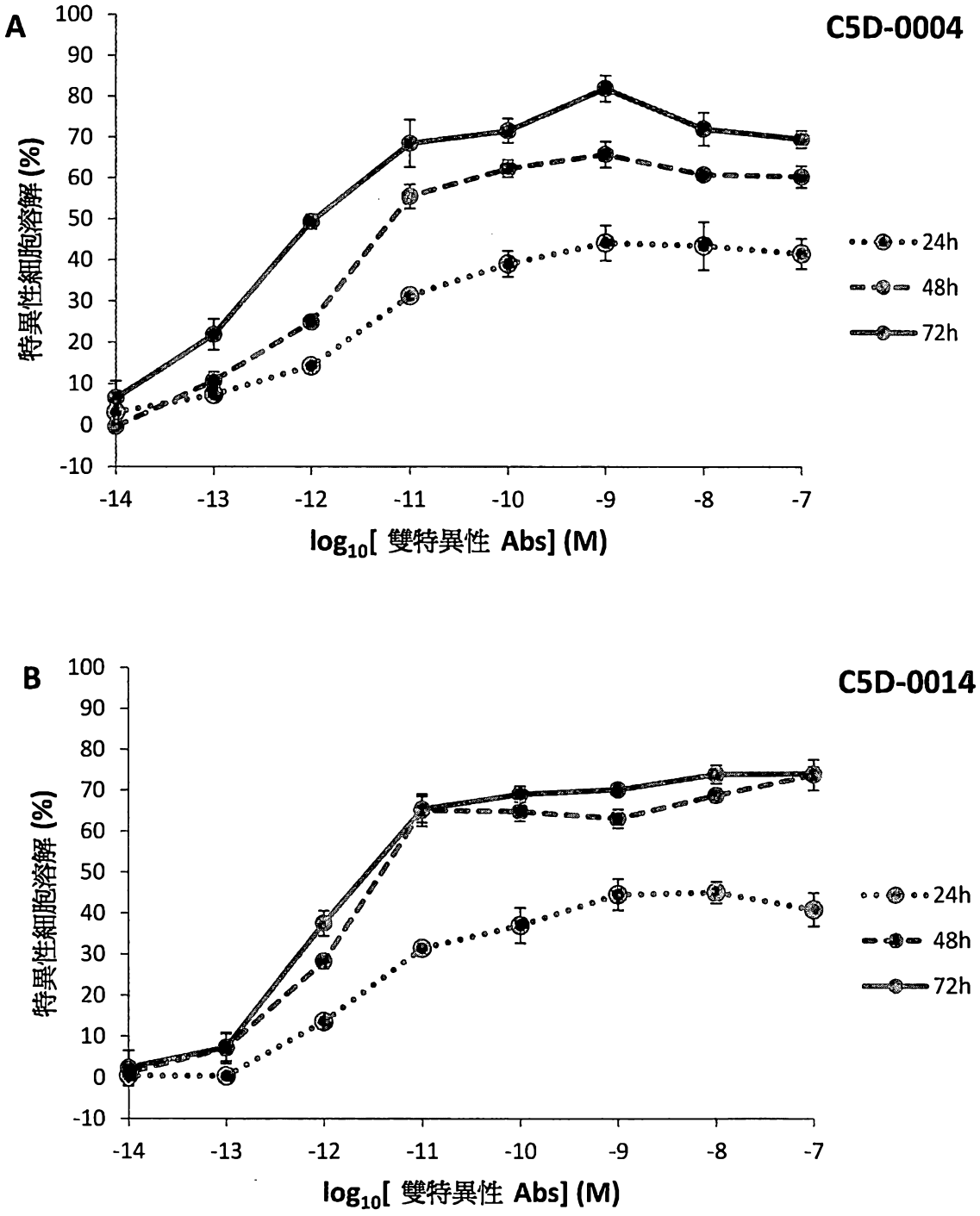
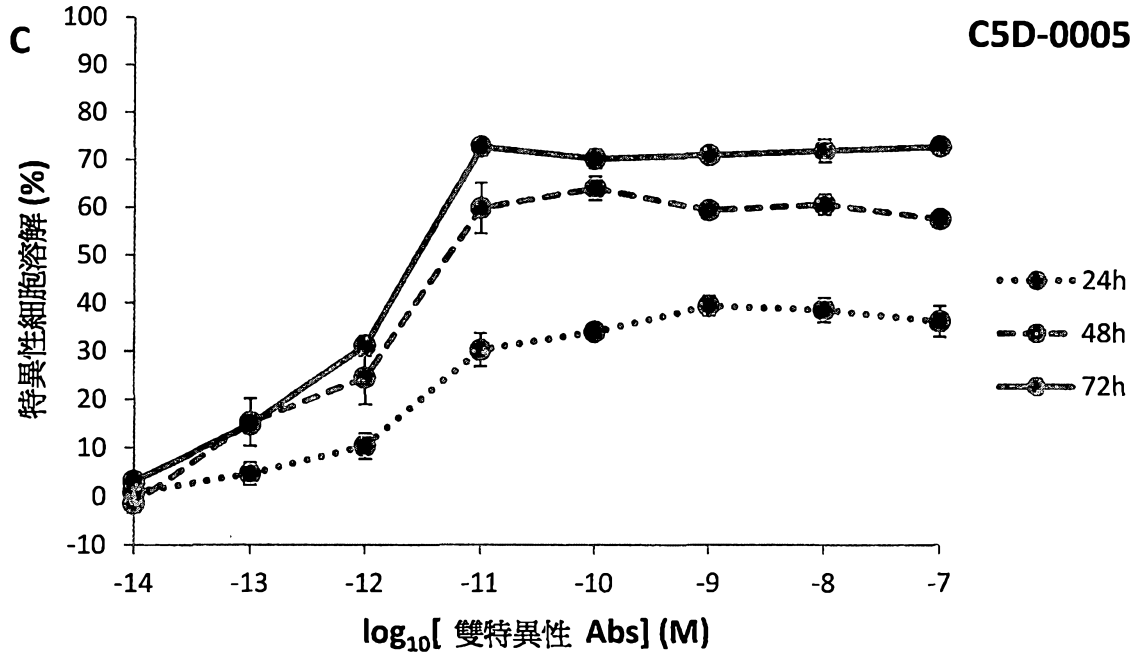

A
C5D-0004
特異性細胞溶解 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)
24h
48h
72h
B
C5D-0014
特異性細胞溶解 (%)
log10[雙特異性 Abs] (M)
24h
48h
72h

圖 273-1


C
C5D-0005
特異性細胞溶解 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)
24h
48h
72h

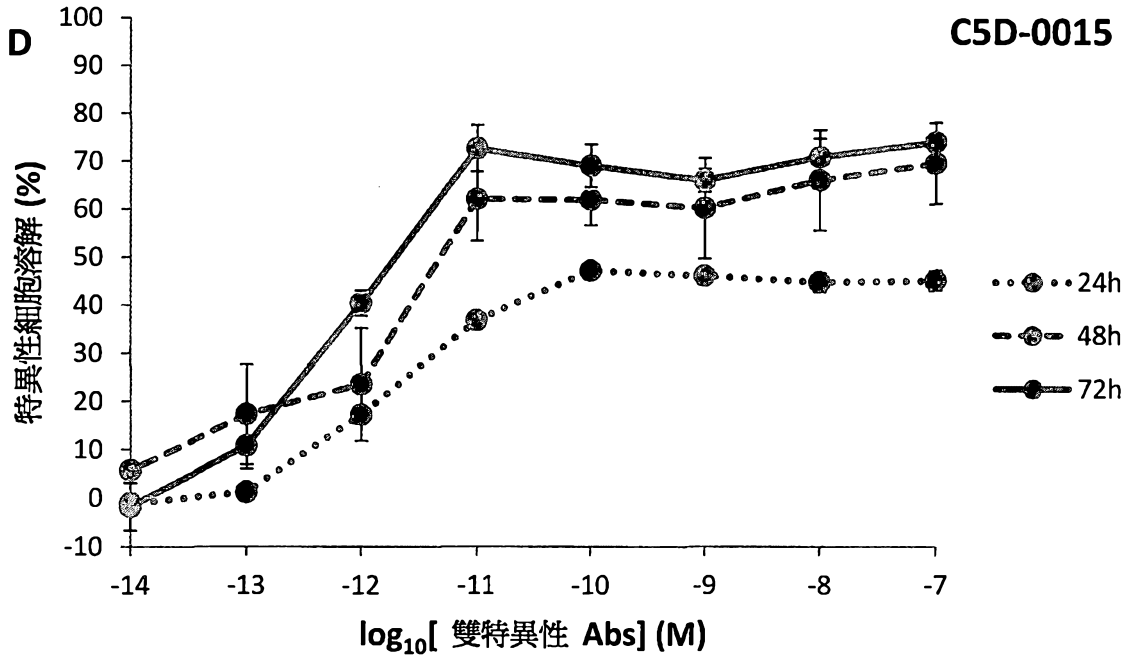

D
C5D-0015
特異性細胞溶解 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)
24h
48h
72h

圖 273-2

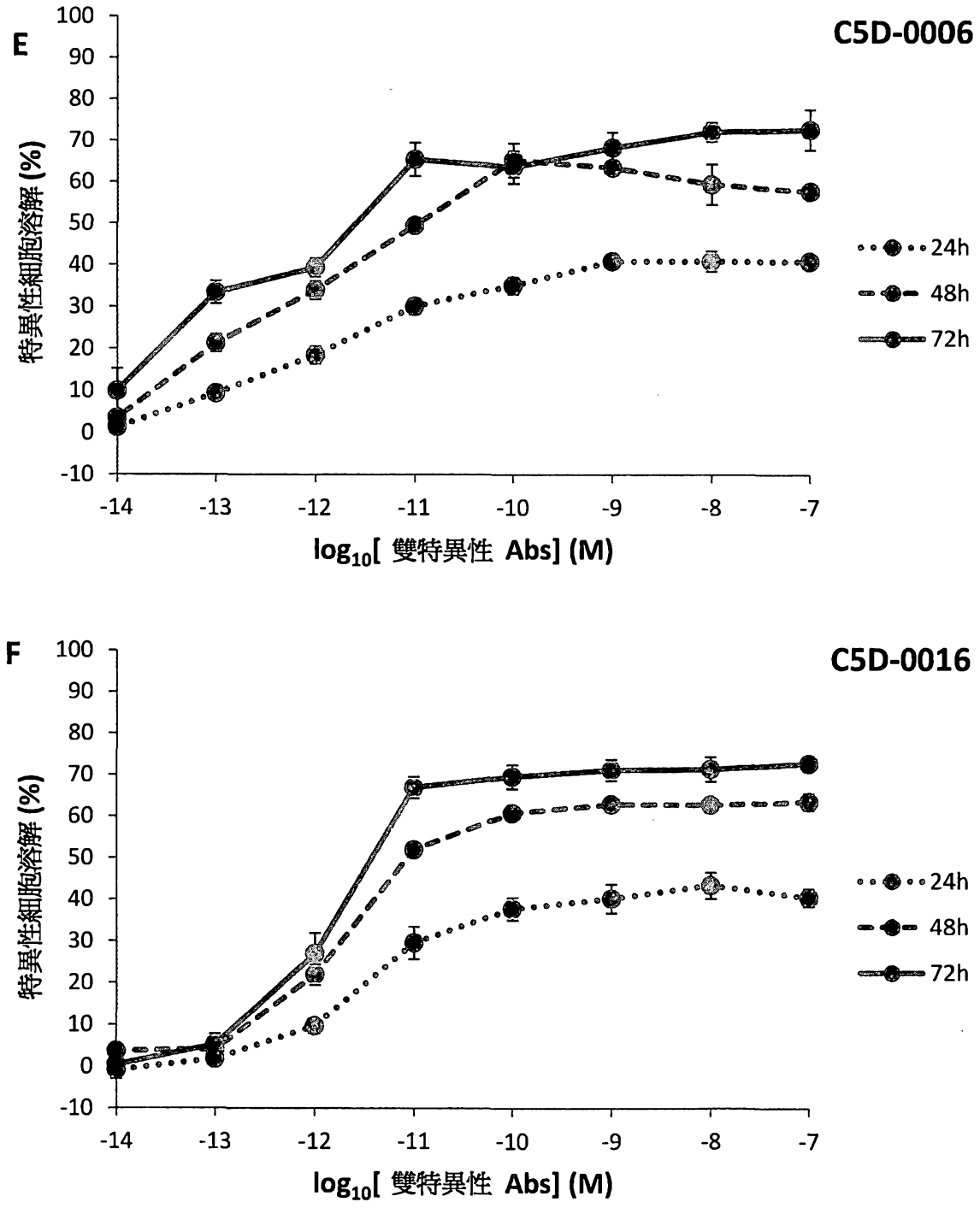

E
C5D-0006
特異性細胞溶解 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log10[雙特異性 Abs] (M)
24h
48h
72h
F
C5D-0016
特異性細胞溶解 (%)
log10[雙特異性 Abs] (M)
24h
48h
72h

圖 273-3

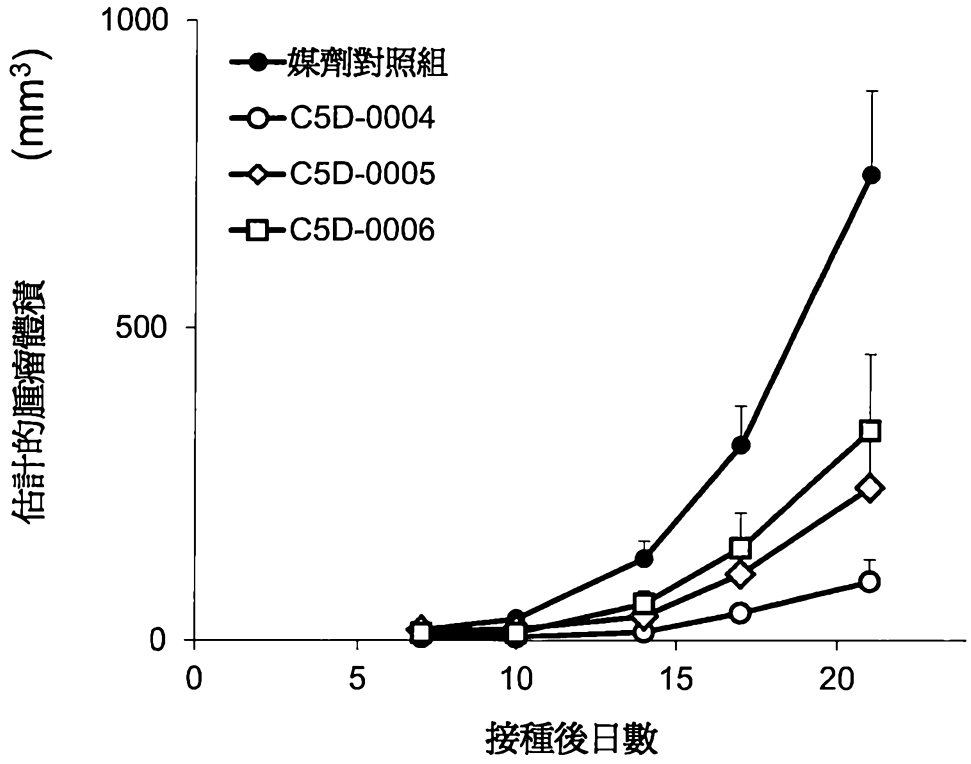
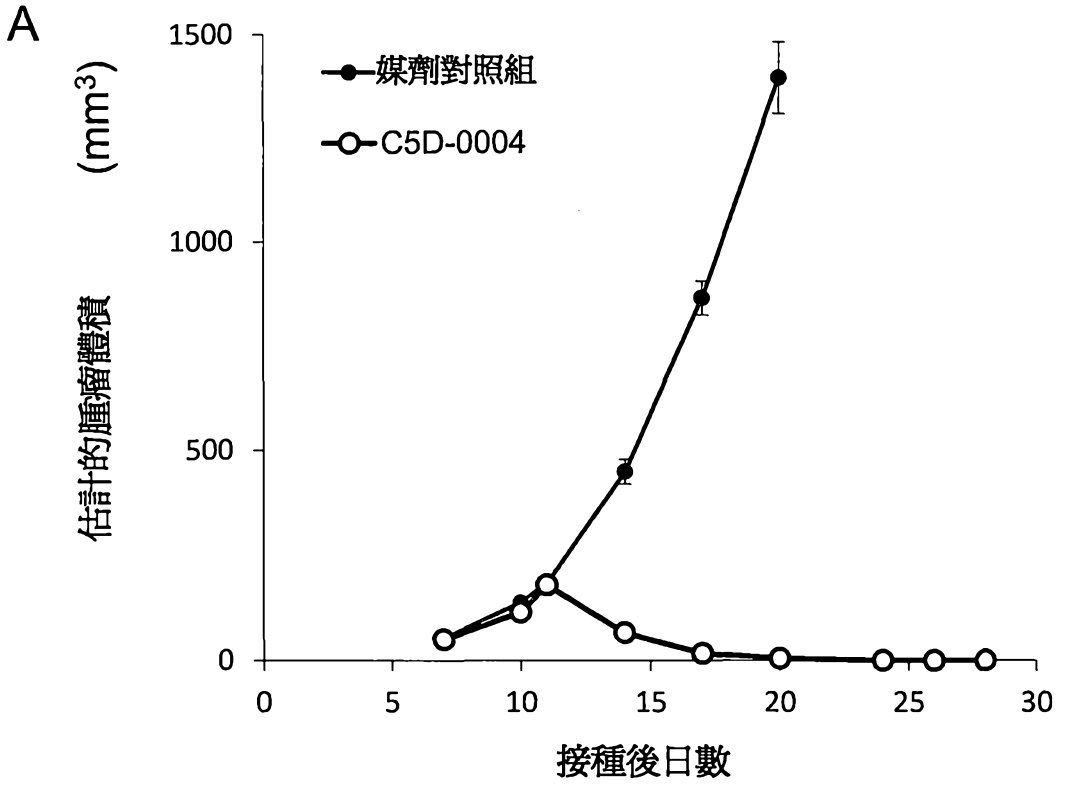

1000
500
0
0
5
10
15
20
估計的腫瘤體積 (mm3)
接種後日數
媒劑對照組
C5D-0004
C5D-0005
C5D-0006

圖 274


A
1500
1000
500
0
媒劑對照組
C5D-0004
估計的腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
25
30
接種後日數

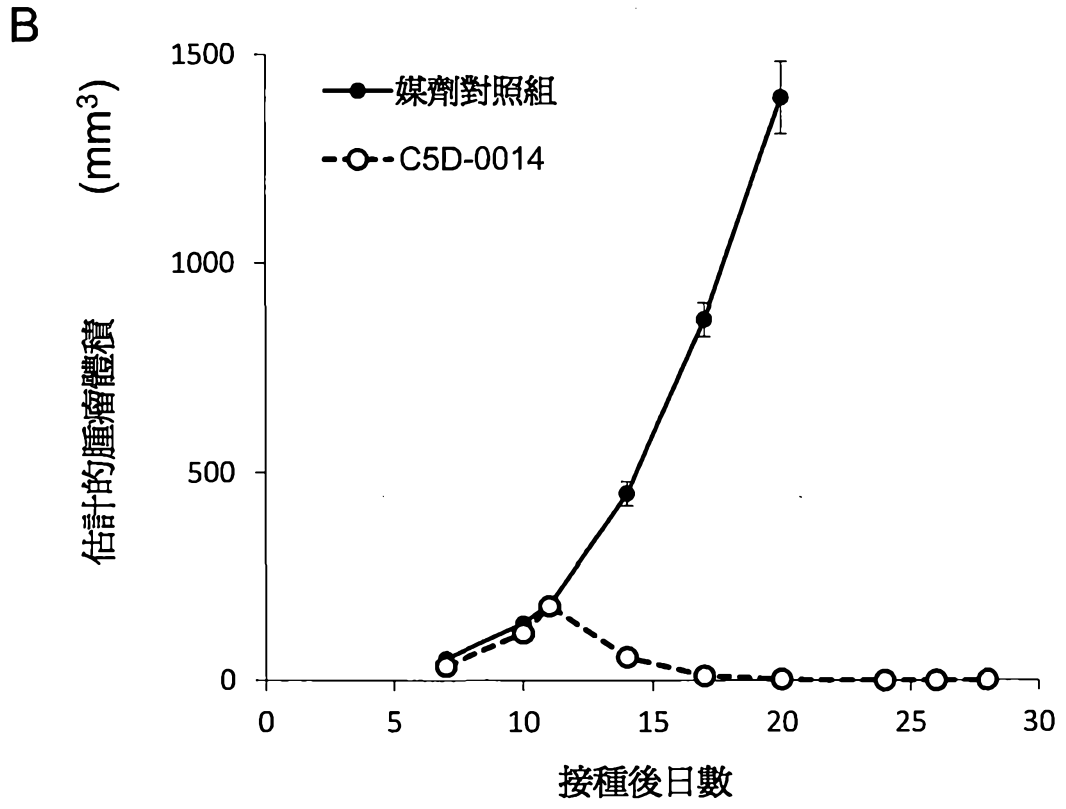

B
1500
1000
500
0
媒劑對照組
C5D-0014
估計的腫瘤體積 (mm3)
0
5
10
15
20
25
30
接種後日數

圖 275

ITXaaXaaGGRI
（Xaa爲任意之天然胺基酸）

(序列表之序列識別號 238)

圖 276

RXaaD
（Xaa爲任意之天然胺基酸）

(序列表之序列識別號 239)

圖 277

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKGL
EWVASITXaaXaaGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSL
RAEDTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSS
（Xaa爲任意之天然胺基酸）

(序列表之序列識別號 240)

圖 278

NFMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSP
TTIIYRXaaDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEAD
YFCQSYSSGFIFGGGTKLTVL
（Xaa爲任意之天然胺基酸）

(序列表之序列識別號 241)

圖 279

QAVLTQPSSVSGVPGQRVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAP
KLLIYRXaaDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYY
CQSYSSGFIFGGGTKLTVL
（Xaa爲任意之天然胺基酸）

(序列表之序列識別號 242)

圖 280

NFMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAP
KLLIYRXaaDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYY
CQSYSSGFIFGGGTKLTVL
（Xaa爲任意之天然胺基酸）

(序列表之序列識別號 243)

圖 281

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRDDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 244)

圖 282

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPSSVSGVPGQRVTISCTGNTGNIGSNYVNWYQQLPGTAPK
LLIYRDDKRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGFQAEDEADYYCQS
YSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 245)

圖 283

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRGDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 246)

圖 284

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRQDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 247)

圖 285

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRNDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 248)

圖 286

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRSDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 249)

圖 287

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITRSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRADKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 250)

圖 288

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITSSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRGDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 251)

圖 289

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITSSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRQDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 252)

圖 290

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITSSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRNDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 253)

圖 291

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITSSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRSDKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 254)

圖 292

GEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGVTFNYYGMSWIRQAPGKG
LEWVASITSSGGRIYYPDSVKGRFTISRENTQKTLYLQMNSLRAE
DTAVYYCTLDGRDGWVAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSN
FMLTQPHSVSESPGKTVTISCKRNTGNIGSNYVNWYQQHEGSSPT
TIIYRADKRPDGVSDRFSGSIDRSSKSASLTISNLKTEDEADYFC
QSYSSGFIFGGGTKLTVLGAAAGAGGDYKDDDDKGAAAHHHHHH

(序列表之序列識別號 255)

圖 293