



(21)申請案號：105133124

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 13 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

C07K16/30 (2006.01)

(30)優先權：2015/10/13 美國

62/240,624

(71)申請人：優瑞科生物技術公司 (美國) EUREKA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：劉宏 LIU, HONG (CN)；路經偉 LU, JINGWEI (CN)；楊智源 YANG, ZHIYUAN

(CN)；隆 力 LONG, LI (CA)；鄭 乃桓 CHENG, NEAL (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：15 共 379 頁

(54)名稱

對人類 CD19 具專一性之抗體藥劑及其用途

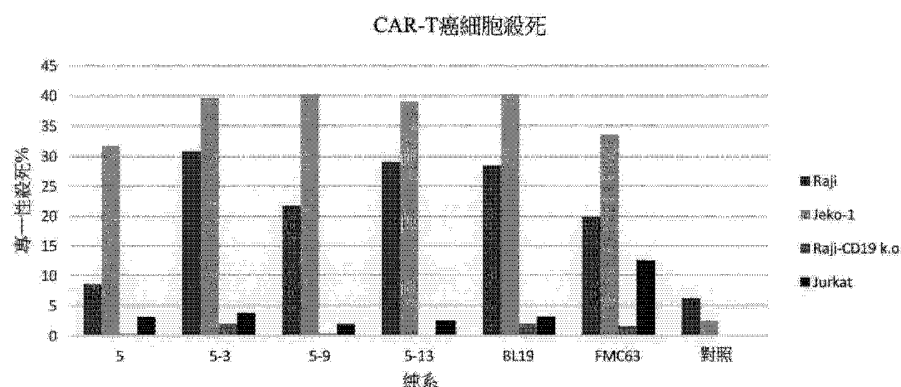
ANTIBODY AGENTS SPECIFIC FOR HUMAN CD19 AND USES THEREOF

(57)摘要

本文中描述專一性結合人類 CD19、尤其天然人類 CD19 之人類抗體藥劑及多專一性結合劑。本文亦提供使用其或其組合物偵測、預防及/或治療性處理以 CD19 表現為特徵之疾病、尤其 B 細胞淋巴瘤及白血病之方法。

Described herein are human antibody agents and multi-specific binding agents that specifically bind human CD19, in particular, native human CD19. Also provided herein are methods of using the same or compositions thereof for the detection, prevention and/or therapeutic treatment of diseases characterized by CD19 expression, in particular, B cell lymphomas and leukemias.

指定代表圖：



【圖8】

178,524個位元組。該序列表之全部內容以引用的方式併入本文中。

本發明尤其提供專一性結合CD19，特定言之人類CD19之人類抗體藥劑、多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)及嵌合抗原受體。在一些實施例中，與一或多種參考人類抗體藥劑、多專一性結合劑及/或嵌合抗原受體相比，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑及嵌合抗原受體展現對原生形式(例如在細胞表面上表現)之人類CD19之較高專一性。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)及嵌合抗原受體克服與用現有技術(例如工程改造之非人類動物、噬菌體呈現、由鼠來源之抗體產生之人類化抗體等)研發之基於抗體之抗CD19療法相關的次佳選擇性。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)及嵌合抗原受體有效介導以CD19表現為特徵之癌細胞(例如淋巴瘤及/或白血病)之殺死。

雖然本文深入論述使用含有人類序列(亦即包括人類CDR序列之人類重鏈及輕鏈可變區序列)之抗體藥劑之實施例，本發明亦提供非人類抗體藥劑。在一些實施例中，非人類抗體藥劑包含來自如本文所描述之抗體藥劑之人類CDR序列及非人類構架序列。在一些實施例中，非人類構架序列包括可用於使用一或多個如本文所描述之人類CDR序列產生合成重鏈及/或輕鏈可變區的任何序列，包括例如哺乳動物，例如小鼠、大鼠、兔、豬、牛(例如母牛、公牛、水牛)、鹿、綿羊、山羊、雞、貓、狗、雪貂、靈長類動物(例如狢猴、恆河猴)等。在一些實施例中，所提供之抗體藥劑包括藉由將如本文所描述之一或多個人類CDR序列移植至非人類構架序列(例如小鼠或雞構架序

列)上產生之抗體藥劑。在許多實施例中，所提供之抗體藥劑為人類抗體藥劑(例如人類單株抗體或其片段、人類抗原結合蛋白質或多肽、人類多專一性結合劑[例如人類雙專一性抗體]、具有人類免疫球蛋白多肽之一或多種結構組分的人類多肽)。

在一些實施例中，本發明提供專一性結合人類CD19之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含重鏈CDR1 (HC-CDR1)、重鏈CDR2 (HC-CDR2)及重鏈CDR3 (HC-CDR3)，及輕鏈CDR1 (LC-CDR1)、輕鏈CDR2 (LC-CDR2)及輕鏈CDR3 (LC-CDR3)，

其中該HC-CDR1包含G-X₁-X₂-F-X₃-S-X₄-X₅ (SEQ ID NO:291)，且其中X₁為F、G、Y或V，X₂為S或T，X₃為S或T，X₄為N或Y，且X₅為A、W或Y；

其中該HC-CDR2包含I-X₆-P-X₇-X₈-X₉-X₁₀-T (SEQ ID NO:292)，且其中X₆為S、D或Y，X₇為E、S、G或I，X₈為D、F或V，X₉為G或S，且X₁₀為K、E、Y、D或T；

其中該LC-CDR1包含S-S-N-X₁₁-G-X₁₂-X₁₃-X₁₄ (SEQ ID NO:293)或N-I-G-S-X₁₅-S (SEQ ID NO:294)，且其中X₁₁為I或V，X₁₂為N、S或T，X₁₃為N、H或K，X₁₄為Y、A或T，且X₁₅為K或E；及/或

其中該LC-CDR2包含X₁₆-X₁₇-X₁₈ (SEQ ID NO:295)，且其中X₁₆為D、E、S、R或Y，X₁₇為N或D，且X₁₈為N、Y、S或D。

在一些實施例中，本發明提供專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含一或多個各自具有與一或多個選自表2之重鏈CDR至少50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列的重鏈

CDR，及/或一或多個各自具有與一或多個選自表3之輕鏈CDR至少50%（例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%）一致的序列的輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕

鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93中所示之重鏈CDR1、重鏈

CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈

CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123中所示之重鏈CDR1、重鏈

CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75之重鏈CDR及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78之重鏈CDR及SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81之重鏈CDR及SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84之重鏈CDR及SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87之重鏈CDR及SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90之重鏈CDR及SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93之重鏈CDR及SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96之重鏈CDR及SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99之重鏈CDR及SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102之重鏈CDR及SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105之重鏈CDR及SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108之重鏈CDR及SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111之重鏈CDR及SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114之重鏈CDR及SEQ ID NO:220、SEQ ID

NO:221及SEQ ID NO:222之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117之重鏈CDR及SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120之重鏈CDR及SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123之重鏈CDR及SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231之輕鏈CDR。

在一些實施例中，本發明提供與包含以下之人類抗體藥劑競爭結合CD19之人類抗體藥劑：(a) SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75之重鏈CDR及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之輕鏈CDR；(b) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78之重鏈CDR及SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186之輕鏈CDR；(c) SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81之重鏈CDR及SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189之輕鏈CDR；(d) SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84之重鏈CDR及SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192之輕鏈CDR；(e) SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87之重鏈CDR及SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195之輕鏈CDR；(f) SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90之重鏈CDR及SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID

NO:198之輕鏈CDR；(g) SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93之重鏈CDR及SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201之輕鏈CDR；(h) SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96之重鏈CDR及SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204之輕鏈CDR；(i) SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99之重鏈CDR及SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207之輕鏈CDR；(j) SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102之重鏈CDR及SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210之輕鏈CDR；(k) SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105之重鏈CDR及SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213之輕鏈CDR；(l) SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108之重鏈CDR及SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216之輕鏈CDR；(m) SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111之重鏈CDR及SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219之輕鏈CDR；(n) SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114之重鏈CDR及SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222之輕鏈CDR；(o) SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117之重鏈CDR及SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225之輕鏈CDR；(p) SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120之重鏈CDR及SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228之輕鏈CDR；或(q) SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123之重鏈CDR及SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231之輕鏈CDR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑進一步包含一或多種在重鏈CDR及/或輕鏈CDR中之胺基酸取代。

在一些實施例中，人類抗體藥劑進一步包含至少一種或至多五種在重鏈CDR及/或輕鏈CDR中之胺基酸取代。

在一些實施例中，人類抗體藥劑進一步包含至少一種或至多三種在重鏈CDR及/或輕鏈CDR中之胺基酸取代。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含一或多種在重鏈構架及/或輕鏈構架中之胺基酸取代。在某些實施例中，人類抗體藥劑包含1-5種在重鏈構架及/或輕鏈構架中之胺基酸取代。

在某些實施例中，一或多種胺基酸取代(例如1-5種胺基酸取代)在構架區(亦即重鏈及/或輕鏈構架)及/或CDR (亦即重鏈及/或輕鏈CDR)內。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含表8中出現之一或多種胺基酸取代。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含表8中出現之在變異純系中發現之胺基酸取代。

在一些實施例中，本發明提供專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與表1中出現之重鏈可變區序列至少50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列的重鏈可變區，及具有與表1中出現之輕鏈可變區序列至少50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:2中出現

之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:2中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:4中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:4中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:6中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:6中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:8中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:8中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:10中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:10中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:12中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:12中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:14中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:14中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:16中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:16中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:18中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:18中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:20中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:20中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:22中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:22中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:24中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:24中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:26中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:26中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:28中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:28中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:30中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:30中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:32中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:32中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:34中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:34中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID

NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32及SEQ ID NO:34中之任一者中出現之重鏈及輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，本發明提供專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中與親本(或參考)人類抗體藥劑相比，該人類抗體藥劑包含一或多種胺基酸取代，且其中該人類抗體藥劑包含(a) SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125及SEQ ID NO:126之重鏈CDR及SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234之輕鏈CDR；(b) SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128及SEQ ID NO:129之重鏈CDR及SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236及SEQ ID NO:237之輕鏈CDR；(c) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131及SEQ ID NO:132之重鏈CDR及SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240之輕鏈CDR；(d) SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134及SEQ ID NO:135之重鏈CDR及SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242及SEQ ID NO:243之輕鏈CDR；(e) SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138之重鏈CDR及SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246之輕鏈CDR；(f) SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141之重鏈CDR及SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248及SEQ ID NO:249之輕鏈CDR；(g) SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144之重鏈CDR及SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252之輕鏈CDR；(h) SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147之重鏈CDR及SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254及SEQ ID NO:255之輕鏈CDR；(i) SEQ ID

NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150之重鏈CDR及SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258之輕鏈CDR；(j) SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152及SEQ ID NO:153之重鏈CDR及SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260及SEQ ID NO:261之輕鏈CDR；(k) SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156之重鏈CDR及SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID NO:264之輕鏈CDR；(l) SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159之重鏈CDR及SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266及SEQ ID NO:267之輕鏈CDR；(m) SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162之重鏈CDR及SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269及SEQ ID NO:270之輕鏈CDR；(n) SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164及SEQ ID NO:165之重鏈CDR及SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:272及SEQ ID NO:273之輕鏈CDR；(o) SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168之重鏈CDR及SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275及SEQ ID NO:276之輕鏈CDR；(p) SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:171之重鏈CDR及SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278及SEQ ID NO:279之輕鏈CDR；(q) SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174之重鏈CDR及SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281及SEQ ID NO:282之輕鏈CDR；(r) SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176及SEQ ID NO:177之重鏈CDR及SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284及SEQ ID NO:285之輕鏈CDR；或(s) SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180之重鏈CDR及SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287及SEQ ID NO:288之輕鏈CDR。在某些實施例中，與如本文所描述之親本(或參考)抗體藥劑相比，如本文所描述

之抗體藥劑包含1-5種胺基酸取代。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含在選自由10、16、25、34、52、54、68、69、72、75、93、95及其組合組成之群的胺基酸位置中之任一者處包含一或多種胺基酸取代之輕鏈可變區。在某些實施例中，一或多種胺基酸取代包括V10M、K16E、S25N、V34I、D52N、L54Q、N68T、T69M、L72M、S75N、S93T、D95E、D95G或其組合。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含在選自由3、12、16、17、25、26、32、63、69、97、102、106、108、109、113、116、117及其組合組成之群的胺基酸位置中之任一者處包含一或多種胺基酸取代之重鏈可變區。在某些實施例中，一或多種胺基酸取代包括Q3R、K12E、E16G、S17F、S25A、G26A、Y32F、S63F、T69A、A97V、T102S、M106L、Y108N、D109E、Q113L、L116M、M117L或其組合。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S75N之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代T69M之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代D52N及D95E之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代V10M及D95G之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S93T之輕鏈可變區及具有胺基酸取代S17F及T69A之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代N68T之輕鏈可變區及具有胺基酸取代S17F及Y108N之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基

酸取代S63F之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代Q3R、Y32F及A97V之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代K16E之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代M117L之重鏈可變區。

在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代L72M之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代S25A之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代T102S及L116M之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S25N及V34I之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代K12E及D109E之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代E16G之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代L54Q之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代M106L之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S25N之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代G26A及Q113L之重鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代L54Q之輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代T102S之重鏈可變區。

在一些實施例中，胺基酸取代選自表8。

在一些實施例中，本發明提供專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中與親本(或參考)人類抗體藥劑相比，該人類抗體藥劑包含一或多種胺基酸取代(例如1-5種胺基酸取代)，且其中該人類抗體藥劑包含 SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID

NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72中之任一者中出現之重鏈及輕鏈可變區序列。在某些實施例中，親本(或參考)抗體藥劑包含SEQ ID NO:30或SEQ ID NO:32之HCVR及LCVR。

在一些實施例中，人類抗體藥劑為人類單株抗體或其片段。

在一些實施例中，人類抗體藥劑為包含變異Fc區之人類單株抗體。在一些實施例中，與親本(或參考)Fc區相比，變異Fc區包含一或多種胺基酸取代。在一些實施例中，與包含野生型(或親本或參考)Fc區之親本人類單株抗體相比，人類單株抗體包含變異糖基化模式。在一些實施例中，人類單株抗體為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體。在某些實施例中，人類單株抗體為IgG1。

在一些實施例中，人類抗體藥劑與治療劑或偵測劑結合。

在一些實施例中，人類抗體藥劑與細胞毒性劑或部分結合。

在一些實施例中，人類抗體藥劑與放射性同位素結合。

在一些實施例中，人類抗體藥劑為或包含免疫球蛋白、Fab、F(ab')₂、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)或dAb。在某些實施例中，人類抗體藥劑為或包含scFv。在一些實施例中，scFv包含連接序列。在一些實施例中，scFv與治療劑或偵測劑結合。在一些實施例中，scFv為嵌合抗原受體之一部分。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑用於療法或診斷。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑用

於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑用於治療、預防或改善癌症。

在一些實施例中，本發明提供抗體-藥物結合物，其包含如本文所描述之人類抗體藥劑之一個抗原結合位點(或多個抗原結合位點)，及細胞毒性劑或部分。

在一些實施例中，細胞毒性劑或部分為或包含單甲基奧瑞他汀(auristatin) E (MMAE)、單甲基奧瑞他汀 F (MMAF)或美登素(maytansine)。

在一些實施例中，本發明提供雙專一性抗體，其包含來自(或基於)如本文所描述之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點，及第二抗原結合位點。

在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合位點係選自由免疫球蛋白分子、scFv、scFab、Fab、Fv及其組合組成之群。在一些實施例中，第一及第二抗原結合位點經組態使得其形成單個多肽鏈。在一些實施例中，第一及第二抗原結合位點為scFv。在一些實施例中，第一及第二抗原結合位點由肽連接子連接。在一些實施例中，第二抗原結合位點連接至第一抗原結合位點之C端。在一些實施例中，第二抗原結合位點連接至第一抗原結合位點之N端。

在一些實施例中，第一抗原結合位點由免疫球蛋白分子構成且第二抗原結合位點由scFv、scFab、Fab或Fv構成。

在一些實施例中，第二抗原結合位點結合選自由以下組成之群的免疫細胞：T細胞、NK細胞、B細胞、樹突狀細胞、單核細胞、巨

噬細胞、嗜中性白血球、間葉幹細胞及神經幹細胞。在一些實施例中，第二抗原結合位點結合T細胞上之CD3。

在一些實施例中，本發明提供雙專一性T細胞接合單株抗體，其包含如本文所描述之人類抗體藥劑之抗原結合位點。

在一些實施例中，本發明提供雙專一性抗體，其由專一性結合CD19之第一scFv及專一性結合T細胞上之CD3的第二scFv構成，其中第一scFv包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72中之任一者。

在一些實施例中，第一scFv之N端連接至第二scFv之C端。在一些實施例中，第一scFv之C端連接至第二scFv之N端。

在一些實施例中，第一scFv之N端經由連接序列連接至第二scFv之C端。在一些實施例中，第一scFv之C端經由連接序列連接至第二scFv之N端。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之雙專一性抗體用於療法或診斷。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之雙專一性抗體用於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

在一些實施例中，本發明提供嵌合抗原受體，其包含如本文所描述之人類抗體藥劑之抗原結合位點。在一些實施例中，嵌合抗原受體包含如本文所描述之人類抗體藥劑之抗原結合位點且進一步包含天然細胞受體之跨膜域及/或細胞內信號傳導域。在某些實施例中，天然細胞受體為T細胞受體(TCR)。在一些實施例中，嵌合抗原受體包含如本文所描述之人類抗體藥劑之抗原結合位點且進一步包含跨膜域及細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域包含CD3 (例如CD3 ζ)細胞內信號傳導序列及CD28細胞內信號傳導序列。

在一些實施例中，嵌合抗原受體之抗原結合位點為或包含scFv。

在一些實施例中，如本文所描述之嵌合抗原受體之抗原結合位點為或包含V_L區。在某些實施例中，V_L區包含以下之輕鏈CDR：(a) SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183；(b) SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186；(c) SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189；(d) SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192；(e) SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195；(f) SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198；(g) SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201；(h) SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204；(i) SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207；(j) SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210；(k) SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213；(l) SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及

SEQ ID NO:216 ; (m) SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219 ; (n) SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222 ; (o) SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225 ; (p) SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228 ; (q) SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231 ; (r) SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234 ; (s) SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236及SEQ ID NO:237 ; (t) SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240 ; (u) SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242及SEQ ID NO:243 ; (v) SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246 ; (w) SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248及SEQ ID NO:249 ; (x) SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252 ; (y) SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254及SEQ ID NO:255 ; (z) SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258 ; (ab) SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260及SEQ ID NO:261 ; (ac) SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID NO:264 ; (ad) SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266及SEQ ID NO:267 ; (ae) SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269及SEQ ID NO:270 ; (af) SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:272及SEQ ID NO:273 ; (ag) SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275及SEQ ID NO:276 ; (ah) SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278及SEQ ID NO:279 ; (ai) SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281及SEQ ID NO:282 ; (aj) SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284及SEQ ID NO:285 ; 或 (ak) SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287及SEQ ID NO:288。在某些實施例中，V_L區包含以下中之任一者中出現之序列：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID

NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72。

在一些實施例中，如本文所描述之嵌合受體之抗原結合位點為或包含V_H區。在某些實施例中，V_H區包含以下之重鏈CDR：(a) SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75；(b) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78；(c) SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81；(d) SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84；(e) SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87；(f) SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90；(g) SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93；(h) SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96；(i) SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99；(j) SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102；(k) SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105；(l) SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108；(m) SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111；(n) SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114；(o) SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117；(p) SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120；(q) SEQ ID

NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123；(r) SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125及SEQ ID NO:126；(s) SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128及SEQ ID NO:129；(t) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131及SEQ ID NO:132；(u) SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134及SEQ ID NO:135；(v) SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138；(w) SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141；(x) SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144；(y) SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147；(z) SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150；(ab) SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152及SEQ ID NO:153；(ac) SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156；(ad) SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159；(ae) SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162；(af) SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164及SEQ ID NO:165；(ag) SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168；(ah) SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:171；(ai) SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174；(aj) SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176及SEQ ID NO:177；或(ak) SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180。

在某些實施例中，V_H區包含以下中之任一者中出現之序列：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID

NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之嵌合抗原受體用於療法或診斷。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之嵌合抗原受體用於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

在一些實施例中，本發明提供表現如本文所描述之嵌合抗原受體(或抗體藥劑或雙專一性抗體)之免疫效應細胞。在一些實施例中，免疫效應細胞為T細胞(例如細胞毒性T細胞、輔助T細胞或自然殺手T細胞)或NK細胞。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之免疫效應細胞用於療法或診斷。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之免疫效應細胞用於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

在一些實施例中，本發明提供全部或部分編碼如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體之多肽鏈或雙專一性抗體或嵌合抗原受體之經分離核酸分子。在一些實施例中，經分離核酸序列包括經密碼子優化之序列。

在一些實施例中，經分離核酸序列為或包含以下中之任一者中出現的序列：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID

NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69及SEQ ID NO:71。

在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之經分離核酸分子的載體。在一些實施例中，載體為重組、表現、lent病毒或反轉錄病毒載體。

在一些實施例中，本發明提供包含載體或核酸分子，或表現如本文所描述之抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體之細胞。在一些實施例中，細胞選自細菌、酵母、昆蟲或哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物淋巴細胞(例如人類淋巴細胞)。

在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體、嵌合抗原受體、經分離核酸分子、載體或細胞的套組。

在一些實施例中，本發明提供用於診斷罹患CD19相關疾病或有其素因之個體，或用於提供個體之病狀之預後的套組，該套組包含用於偵測來自測試個體之樣品中存在之CD19之濃度的偵測構件，其中偵測構件包含各自視情況衍生之如本文所描述之人類抗體藥劑、如本文所描述之雙專一性結合劑、如本文所描述之嵌合抗原受體或如本文

所描述之免疫效應細胞之抗原結合位點，其中樣品中CD19之存在指示個體罹患CD19相關疾病。

在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之經分離核酸分子的疫苗。

在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體的組合物。在某些實施例中，如本文所描述之組合物之人類抗體藥劑或雙專一性抗體與細胞毒性劑或部分結合。

在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體、嵌合抗原受體或表現嵌合抗原受體之免疫細胞(或其群體)，且進一步包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

在一些實施例中，本發明提供產生如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之細胞)之方法，其包含在培養基中在允許表現人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之細胞)之條件下培養如本文所描述之細胞，且自培養基分離人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之細胞)之步驟。

在一些實施例中，本發明提供治療個體之以CD19表現為特徵之醫學病狀之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體、嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)、核酸分子或載體之步驟。

在一些實施例中，以CD19表現為特徵之醫學病狀為B細胞淋巴

瘤、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)或急性骨髓性白血病。

在一些實施例中，以CD19表現為特徵之醫學病狀為類風濕性關節炎(RA)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、糖尿病或硬皮病。

在一些實施例中，本發明提供治療癌症之方法，該方法包含向個體投與如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體、嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)、核酸分子或載體之步驟。

在一些實施例中，本發明提供抑制腫瘤生長之方法，該方法包含使腫瘤細胞與雙專一性抗體(或如本文所描述之人類抗體藥劑、如本文所描述之嵌合抗原受體或如本文所描述之免疫效應細胞、如本文所描述之核酸分子或如本文所描述之載體)接觸之步驟，該雙專一性抗體由基於如本文所描述之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成，接觸在足以使得觀測到腫瘤細胞殺死(或雙專一性抗體結合之免疫細胞抑制腫瘤細胞生長)之條件及時間下進行。

在一些實施例中，本發明提供殺死腫瘤細胞之方法，該方法包含使腫瘤細胞與雙專一性抗體(或如本文所描述之人類抗體藥劑、如本文所描述之嵌合抗原受體或如本文所描述之免疫效應細胞、如本文所描述之核酸分子或如本文所描述之載體)接觸之步驟，該雙專一性抗體由基於如本文所描述之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成，接觸在足以使得觀測到腫瘤細胞生長抑制(或雙專一性抗體結合之免疫細胞介導腫瘤細胞之殺死)之條

件及時間下進行。

在一些實施例中，本發明提供診斷個體之以CD19表現為特徵之醫學病狀之方法，該方法包含投與如本文所描述之抗體藥劑(或如本文所描述之雙專一性抗體或嵌合抗原受體)，且量測該抗體藥劑(或雙專一性抗體或嵌合抗原受體)與該個體中之表現CD19之細胞之結合的步驟。

在診斷醫學病狀之方法之一些實施例中，該方法進一步包含量測該個體之一或多個細胞之一或多種活性的步驟。在某些實施例中，一或多種活性包括細胞生長及/或細胞凋亡。

在一些實施例中，本發明提供由基於如本文所描述之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成的雙專一性抗體用於抑制腫瘤生長。

在一些實施例中，本發明提供由基於如本文所描述之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成的雙專一性抗體用於殺死腫瘤細胞。

在一些實施例中，免疫細胞為T細胞或NK細胞。

在一些實施例中，第一及第二抗原結合位點為scFv。

在一些實施例中，第二抗原結合位點結合T細胞上之CD3。

在一些實施例中，本發明提供引導T細胞殺死表現CD19之標靶細胞之方法，該方法包含使一或多個表現CD19之標靶細胞與一或多個T細胞及/或雙專一性抗體(或如本文所描述之人類抗體藥劑、如本文所描述之嵌合抗原受體或如本文所描述之免疫效應細胞)接觸之步驟，該雙專一性抗體包含如本文所描述之人類抗體藥劑之第一抗原結合位

點及結合T細胞上之CD3之第二抗原結合位點，接觸在足以使得雙專一性抗體結合之T細胞介導表現CD19之標靶細胞之殺死的條件及時間下進行。在某些實施例中，第一及第二抗原結合位點為scFv。

在一些實施例中，本發明提供由基於如本文所描述之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合T細胞上之CD3的第二抗原結合位點構成之雙專一性抗體用於引導T細胞殺死表現CD19之標靶細胞。

在各種實施例中，連接序列為或包含 $(G_4S)_n$ 序列。在一些實施例中，n等於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多。

在各種實施例中，連接序列為或包含SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA (SEQ ID NO:289)。

在各種實施例中，CD19為人類CD19。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)用於治療或偵測與CD19表現相關之病狀之用途。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)在製造用於藥物之藥劑中之用途。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)在製造用於診斷測試或分析之藥劑中之用途。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)在製造用於診斷或治療癌症之藥劑中之用途。

在一些實施例中，本發明提供如本文所描述之人類抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體(或表現嵌合抗原受體之免疫效應細胞)在製造用於診斷或治療以CD19表現為特徵之醫學病狀的藥劑中之用途。

【圖式簡單說明】

本文中包括之由以下諸圖構成之圖式僅出於說明之目的而非限制。

圖1顯示對於所選抗CD19人類抗體藥劑，對人類CD19之代表性噬菌體純系結合。**圖1A**顯示重組人類CD19-Fc之代表性噬菌體純系結合(以OD₄₅₀)。**圖1B**顯示在細胞表面表現之人類CD19之代表性噬菌體純系結合(以平均螢光強度，MFI)。對照1：非CD19結合噬菌體scFv抗體純系；對照2：市售小鼠抗人類CD19抗體(Biolegend)；對照3：僅二級抗體。

圖2顯示在流式細胞測量術分析中對於所選抗CD19人類抗體藥劑，人類CD19陽性Raji細胞(Raji)、CD19基因剔除Raji細胞(Raji-CD19 k.o.)及人類CD19陰性Jurkat細胞(Jurkat)之噬菌體純系結合之代表性平均螢光強度(MFI)。對照1：僅二級抗體，包括抗M13小鼠抗體及PE標記之抗小鼠抗體。

圖3顯示SDS-PAGE之代表性影像，其說明實例2中描述之所選雙專一性抗體。在凝膠影像之頂部指示泳道號。泳道1：標記物；泳道2：使用純系2之CD19×CD3雙專一性抗體；泳道3：使用純系3之CD19×CD3雙專一性抗體；泳道4：使用純系4之CD19×CD3雙專一性抗體；泳道5：使用純系37之CD19×CD3雙專一性抗體；泳道6：BL19

(比較雙專一性抗體；參見美國專利第7,635,472號之SEQ ID NO:30)。

圖4顯示隨時間(x軸，秒)例示性雙專一性抗體分子與重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白之結合(y軸，nm)之代表性octet結合/解離曲線。在各感測器圖譜上方指示動力學步驟(由垂直虛線隔開)。a：基線；b：經生物素標記之人類CD19-Fc (5 μ g/mL)；c：再平衡；d：與人類CD19-Fc結合之抗體(10 μ g/mL)；e：抗體解離。測試之雙專一性抗體包括基於噬菌體純系4、5、6、7、37之CD19 $\times$ CD3雙專一性抗體及BL19 (比較雙專一性抗體；參見美國專利第7,635,472號之SEQ ID NO:30)。

圖5A顯示用CD20 (y軸)及CD3 (x軸)染色之人類PBMC之代表性流式細胞測量術分析及用於分析圖5B中之雙專一性抗體結合的B細胞群體分選。

圖5B顯示基於純系4、5、6及37之例示性雙專一性抗體分子對各種細胞株之代表性癌細胞殺死(專一性細胞溶解%，y軸)。

圖6A顯示藉由所選親本抗體噬菌體純系之親和力成熟產生的例示性變異抗體噬菌體純系之代表性細胞結合(如藉由MFI在流式細胞測量術分析中所量測)。變異純系用連字符表示(亦即純系5-1、5-3、5-4等來源於親本純系5；純系6-1、6-2等來源於親本純系6)。星號：不測試純系5-13與Jeko-1、Raji-CD19 k.o.或Jurkat細胞株之結合。

圖6B顯示與各別親本純系與Raji細胞之結合相比，所選變異抗體噬菌體純系之代表性細胞結合。變異純系用連字符標註，即純系5-1、5-3、5-4等來源於親本純系5；純系6-1、6-2等來源於親本純系6。虛線指示在對應雙專一性抗體之競爭性結合下，各別親本純系之背景

結合。

圖7A顯示SDS-PAGE之代表性影像，其說明由實例4中描述之親和力成熟的抗體噬菌體純系構築之所選雙專一性抗體。在各泳道上方指示純系號。

圖7B顯示由親和力成熟的抗CD19人類抗體藥劑構築之所選雙專一性抗體分子對各種細胞株之代表性癌細胞殺死(專一性細胞溶解%，y軸)。

圖8顯示由抗CD19人類抗體藥劑產生之所選嵌合抗原受體表現T細胞(CAR-T)對各種細胞株之代表性癌細胞殺死(專一性細胞溶解%，y軸)。標靶細胞株(CD19⁺)包括Raji及Jeko-1；陰性對照細胞株(CD19⁻)包括Jurkat及Raji-CD19 k.o.細胞；BL19：基於美國專利第7,635,472號之 SEQ ID NO:30 的比較 CAR；FMC63：基於基因庫寄存號 DD064902，美國專利第7,446,179號之比較CAR；對照：模擬轉導的T細胞。

圖9顯示使用所選抗CD19 CAR-T或對照T細胞(模擬轉導)進行之各種癌細胞株之代表性CAR表現(上圖)及活體外細胞殺死(下圖)。CD19⁺細胞：Raji、CA46、Jeko-1及Daudi；CD19⁻細胞：Raji-CD19KO (亦即Raji-CD19 k.o.)、Jurkat、THP-1、HeLa、MDA-MB-231、MCF-7、SK-Hep-1及HepG2。

圖10顯示在與各種CD19⁺ (Raji、CA46)及CD19⁻ (Raji-K/O，即Raji-CD19 k.o.、Jurkat)細胞株共培養之後，模擬轉導之T細胞(模擬)或用抗CD19 CAR轉導之T細胞(Car，基於純系5-3)之代表性細胞因子釋放。

圖11顯示在NSG小鼠中活體內腫瘤生長藉由基於抗CD19人類抗體藥劑純系5-9之例示性抗CD19 CAR-T的代表性抑制。左邊：來自腫瘤攜帶NSG小鼠之光子發射之代表性動力學，由曲線下面積(AUC)呈現及分析；右邊：在第3週時來自各處理組之Raji-luc-GFP腫瘤攜帶小鼠之代表性光子發射影像。

圖12顯示3T3 (左邊)及Raji (右邊)衍生細胞株中之CD19表現之FAC直方圖。

圖13顯示來自用基於抗CD19人類抗體藥劑純系5-13之例示性抗CD19 CAR-T處理的NSG小鼠中之Raji淋巴瘤異種移植物的代表性源自腫瘤之生物發光。**圖13A**：來自用以下處理一次之NSG小鼠中之Raji淋巴瘤異種移植物的源自腫瘤之生物發光之代表性彩虹影像：磷酸鹽緩衝鹽水(媒劑，n=5)，在無CAR編碼構築體的情況下轉導之T細胞(模擬，n=6)，或用編碼抗CD19 CAR-T純系5-13之構築體轉導之T細胞(CAR-T 5-13，n=7；每隻小鼠 5×10^6 個CAR⁺T細胞；天數為在腫瘤植入後；在第5天進行給藥)。灰階轉換熱圖指示腫瘤位置處之總光子/秒，其以在小鼠影像上重疊之深色點顯現；**圖13B**：模擬及CAR-T 5-13處理組之腫瘤生長之代表性定量，其呈現為總通量(p/s)對在NSG小鼠中植入Raji淋巴瘤異種移植物後之天數；C：模擬及CAR-T 5-13處理組之腫瘤生長之代表性定量，其呈現為總通量(p/s)對在初始植入及處理(n=3，在初始植入後35天每隻小鼠注射 0.5×10^6 個Raji細胞)後七週在用腫瘤細胞再攻擊之NSG小鼠中再攻擊後之天數。在注射 1×10^6 個模擬轉導之T細胞作為對照後一天，向未處理小鼠(n=2)植入Raji細胞。

圖14顯示來自用基於抗CD19人類抗體藥劑純系5-13之例示性抗CD19 CAR-T處理的NSG小鼠中之NALM-6白血病異種移植物的代表性源自腫瘤之生物發光。**圖14A**：來自用以下處理一次之NSG小鼠中之NALM-6白血病異種移植物的源自腫瘤之生物發光之代表性彩虹影像：磷酸鹽緩衝鹽水(媒劑，n=6)，在無CAR編碼構築體的情況下轉導之T細胞(模擬，n=6)，或用編碼抗CD19 CAR-T純系5-13之構築體轉導之T細胞(CAR-T 5-13，n=6；每隻小鼠 5×10^6 個CAR⁺ T細胞；天數為在腫瘤植入後；在第5天進行給藥；)；**圖14B**：媒劑、模擬及CAR-T 5-13處理組之腫瘤生長之代表性定量，呈現為總通量(p/s)對在NSG小鼠中植入NALM-6白血病異種移植植物後之天數。

圖15顯示使用所選抗CD19 CAR-T或對照T細胞(模擬轉導)進行之各種癌細胞株之代表性CAR表現(下圖)及活體外細胞殺死(上圖)。CD19⁺細胞：Raji、IM9及Jeko-1；CD19⁻細胞：Raji-CD19KO (亦即Raji-CD19 k.o.)及THP-1。

【實施方式】

定義

本發明之範疇由所附申請專利範圍界定且不受本文中描述之特定實施例限制；熟習此項技術者閱讀本發明，將知道可等效於此類所描述之實施例，或以其他方式在申請專利範圍之範疇內的各種修改。

一般而言，除非另外明確指示，否則本文所用之術語係根據其在此項技術中所理解之含義。以下提供某些術語之明確定義；熟習此項技術者將自上下文瞭解此等及其他術語在特定情況下在本說明書通

篇中之含義。

為了使本發明可更易於理解，首先在下文對某些術語進行定義。以下術語及其他術語之額外定義貫穿本說明書闡述。

投藥：如本文所用，術語「投藥」係指向個體或系統(例如向細胞、器官、組織、生物體或其相關組分或一組組分)投與組合物。一般技術者將瞭解投藥途徑可例如視組合物投與之個體或系統、組合物之性質、投藥目的等而變化。舉例而言，在某些實施例中，向動物個體(例如向人類)投與可為支氣管(包括藉由支氣管滴注)、經頰、經腸、皮間、動脈內、皮內、胃內、肝內、髓內、肌肉內、鼻內、腹膜內、鞘內、瘤內、靜脈內、室內、經黏膜、經鼻、經口、經直腸、皮下、舌下、局部、氣管(包括藉由氣管內滴注)、經皮、經陰道及/或玻璃體。在一些實施例中，投藥可涉及間歇性給藥。在一些實施例中，投藥可涉及持續給藥(例如灌注)持續至少所選時間段。

親和力：如此項技術中已知，「親和力」為特定配位體與其搭配物之結合之緊密性之量度。親和力可以不同方式量測。在一些實施例中，親和力藉由定量分析量測。在一些此類實施例中，結合搭配物濃度可固定為超過配位體濃度以模擬生理條件。或者或另外，在一些實施例中，結合搭配物濃度及/或配位體濃度可變化。在一些此類實施例中，親和力可在可比條件(例如濃度)下與參考物進行比較。

親和力成熟(或親和力成熟抗體)：如本文所用，係指在其一或多個CDR (或在一些實施例中，構架區)中具有一或多種變化之抗體，與不具有彼等變化之親本抗體相比，該等變化引起抗體對抗原之親和力改良。在一些實施例中，親和力成熟抗體將對標靶抗原具有奈莫耳或

甚至皮莫耳之親和力。親和力成熟抗體可藉由此項技術中已知的多種程序中之任一者產生。Marks等人, 1992, BioTechnology 10:779-783描述藉由V_H及V_L域改組之親和力成熟。CDR及/或構架殘基之隨機突變誘發由以下描述: Barbas等人, 1994, Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A. 91:3809-3813; Schier等人, 1995, Gene 169: 147-155; Yelton等人, 1995, J. Immunol. 155:1994-2004; Jackson等人, 1995, J. Immunol. 154(7):3310-9; 及Hawkins等人, 1992, J. Mol. Biol. 226:889-896。具有改良之結合特性之結合劑之選擇由Thie等人, 2009, Methods Mol. Bio. 525:309-22描述。

藥劑: 如本文所用, 可指任何化學類別之化合物或實體, 包括(例如)多肽、核酸、醣、脂質、小分子、金屬或其組合。在一些實施例中, 藥劑為或包含天然產物, 因為其在自然界中發現及/或自自然界獲得。在一些實施例中, 藥劑為或包含一或多種人造實體, 因為其經由人工操作來設計、工程改造及/或產生及/或在自然界中未發現。在一些實施例中, 藥劑可以經分離或純形式利用; 在一些實施例中, 藥劑可以粗物質形式利用。在一些實施例中, 以集合或庫的形式提供潛在藥劑, 例如其可經篩選以鑑定或表徵其內之活性劑。可根據本發明利用之藥劑之一些特定實施例包括小分子、抗體、抗體片段、適體、核酸(例如siRNA、shRNA、DNA/RNA混合物、反義寡核苷酸、核糖核酸酶)、肽、肽模擬物等。在一些實施例中, 藥劑為或包含聚合物。在一些實施例中, 藥劑不為聚合物及/或實質上不含任何聚合物。在一些實施例中, 藥劑含有至少一個聚合部分。在一些實施例中, 藥劑缺乏或實質上不含任何聚合部分。

改善：如本文所用，係指預防、減少或緩和個體之病況，或改良病況。改善包括(但不要求)疾病、病症或病狀(例如輻射損傷)之完全恢復或完全預防。

胺基酸：如本文所用，術語「胺基酸」在其最廣泛意義上係指可併入多肽鏈中之任何化合物及/或物質。在一些實施例中，胺基酸具有通式結構 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$ 。在一些實施例中，胺基酸為天然存在之胺基酸。在一些實施例中，胺基酸為合成胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為d-胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為l-胺基酸。「標準胺基酸」係指通常發現於天然存在之肽中之二十種標準l-胺基酸中的任一者。「非標準胺基酸」係指除標準胺基酸以外的任何胺基酸，不管其以合成方式製備或獲自天然來源。如本文所用，「合成胺基酸」涵蓋經化學修飾之胺基酸，包括(但不限於)鹽、胺基酸衍生物(諸如醯胺)及/或取代物。胺基酸，包括肽中之羧基及/或胺基端胺基酸，可藉由甲基化、醯胺化、乙醯化、保護基及/或用可改變肽之循環半衰期而不會不利地影響其活性之其他化學基團進行的取代來修飾。胺基酸可參與二硫鍵。胺基酸可包含一或多種轉譯後修飾，諸如與一或多個化學實體(例如甲基、乙酸酯基、乙醯基、磷酸酯基、甲醯基部分、類異戊二烯基、硫酸酯基、聚乙二醇部分、脂質部分、碳水化合物部分、生物素部分等)結合。術語「胺基酸」可與「胺基酸殘基」互換使用，且可指游離胺基酸及/或肽之胺基酸殘基。將自使用術語之上下文顯而易見其係指游離胺基酸抑或肽之殘基。

動物：如本文所用係指動物界之任何成員。在一些實施例中，「動物」係指任一性別且處於任何發育階段之人類。在一些實施例

中，「動物」係指任何發育階段之非人類動物。在某些實施例中，非人類動物為哺乳動物(例如嚙齒動物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、貓、羊、牛、靈長類動物及/或豬)。在一些實施例中，動物包括(但不限於)哺乳動物、鳥類、爬行動物、兩棲動物、魚類、昆蟲及/或蠕蟲。在一些實施例中，動物可為轉殖基因動物、基因工程改造動物及/或純系。

抗體：如本文所用，具有其在技術中理解之含義且係指專一性結合至特定抗原之免疫球蛋白(Ig)。如一般技術者所已知，自然界中產生之抗體通常由四個多肽鏈，兩個重(H)鏈及兩個輕(L)鏈構成。各重鏈及輕鏈由可變區(本文中分別縮寫為HCVR或 V_H 及LCVR或 V_L)及恆定區構成。重鏈之恆定區包含 C_H1 、 C_H2 及 C_H3 域(及在IgM及IgE的情況下，視情況存在之 C_H4 域)。輕鏈之恆定區由一個域 C_L 構成。 V_H 及 V_L 區進一步含有高變區，稱為互補決定區(CDR)，穿插有稱為構架區(FR)之更保守區。各 V_H 及 V_L 由自胺基端至羧基端按以下順序排列之三個CDR及四個FR構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。免疫球蛋白分子可具有任何類型(例如IgM、IgD、IgG、IgA及IgE)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

抗體藥劑：如本文所用，術語「抗體藥劑」係指專一性結合至特定抗原之藥劑。在一些實施例中，該術語涵蓋任何具有足以賦予專一性結合之免疫球蛋白結構元件的多肽。在各種實施例中，適合之抗體藥劑可包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、人類化抗體、靈長類化抗體、嵌合抗體、人類抗體、雙專一性或多專一性抗體、單域抗體

(例如鯊魚單域抗體(例如IgNAR或其片段))、結合抗體(亦即與其他蛋白質、放射性標記、細胞毒素結合或融合之抗體)、小模組免疫藥物(「SMIPs™」)、單鏈抗體、駱駝科動物抗體、抗體片段等。在一些實施例中，該術語可指訂書肽。在一些實施例中，該術語可指抗體樣結合肽模擬物。在一些實施例中，術語可指抗體樣結合骨架蛋白質。在一些實施例中，術語可指單功能抗體或阿德奈汀(adnectin)。在許多實施例中，抗體藥劑為或包含胺基酸序列包括一或多個由熟習此項技術者識別為互補決定區(CDR)之結構元件的多肽；在一些實施例中，抗體藥劑為或包含胺基酸序列包括至少一個與在參考抗體(例如親本抗體)中發現之CDR實質上一致的CDR(例如至少一個重鏈CDR及/或至少一個輕鏈CDR)的多肽。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中其在序列上相同或如與參考CDR相比含有1-5個之間的胺基酸取代。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中其顯示與參考CDR之至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中其顯示與參考CDR之至少96%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中如與參考CDR相比所包括之CDR內的至少一個胺基酸缺失、添加或經取代，否則所包括之CDR具有與參考CDR一致之胺基酸序列。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中如與參考CDR相比所包括之CDR內的1-5個胺基酸缺失、添加或經取代，否則所包括之CDR具有與參考CDR一致之

胺基酸序列。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中如與參考CDR相比所包括之CDR內的至少一個胺基酸經取代，否則所包括之CDR具有與參考CDR一致之胺基酸序列。在一些實施例中，所包括之CDR與參考CDR實質上一致，其中如與參考CDR相比所包括之CDR內的1-5個胺基酸經取代，否則所包括之CDR具有與參考CDR一致之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體藥劑為或包含胺基酸序列包括由熟習此項技術者識別為免疫球蛋白可變域的結構元件的多肽。在一些實施例中，抗體藥劑為具有與免疫球蛋白-結合域同源或基本上同源之結合域的多肽蛋白質。在一些實施例中，抗體藥劑為或包含多肽，其包括在特定參考抗體鏈(例如重鏈及/或輕鏈)中發現之所有CDR。

抗體組分：如本文所用，係指專一性結合至抗原決定基或抗原且包括一或多個免疫球蛋白結構特徵之多肽元件(可為完整多肽，或較大多肽之一部分，諸如如本文所描述之融合多肽)。一般而言，抗體組分為胺基酸序列包括抗體結合區(例如抗體輕鏈或可變區或其一或多個互補決定區(「CDR」)，或抗體重鏈或可變區或其一或多個CDR，視情況在一或多個構架區存在下)所特有之元件的任何多肽。在一些實施例中，抗體組分為或包含全長抗體。在一些實施例中，抗體組分小於全長但包括至少一個結合位點(包含至少一個，且較佳至少兩個具有已知抗體「可變區」之結構的序列)。在一些實施例中，術語「**抗體組分**」涵蓋任何具有與免疫球蛋白-結合域同源或基本上同源之結合域的蛋白質。在特定實施例中，所包括之「**抗體組分**」涵蓋具有顯示與免疫球蛋白-結合域之至少99%一致性之結合域的多

肽。在一些實施例中，所包括之「*抗體組分*」為具有顯示與免疫球蛋白-結合域(例如參考免疫球蛋白-結合域)之至少70%、75%、80%、85%、90%、95%或98%一致性之結合域的任何多肽。所包括之「*抗體組分*」可具有與在天然來源中發現之抗體(或其一部分，例如其抗原結合部分)一致的胺基酸序列。抗體組分可為單專一性、雙專一性或多專一性。抗體組分可包括任何免疫球蛋白類別所特有之結構元件，該等類別包括以下人類類別中之任一者：IgG、IgM、IgA、IgD及IgE。已顯示抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段來進行。此類抗體實施例亦可為雙專一性、雙重專一性或多專一性形式；專一性結合至兩個或多於兩個不同抗原。術語抗體之「*抗原結合部分*」內涵蓋之結合片段之實例包括(i) Fab片段，其為由V_H、V_L、C_{H1}及C_L域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，其為包含兩個在鉸鏈區由二硫橋鏈連接之Fab片段的二價片段；(iii)由V_H及C_{H1}域組成之Fd片段；(iv)由抗體單臂之V_H及V_L域組成之Fv片段，(v) dAb片段(Ward等人, 1989, Nature 341:544-546)，其包含單一可變域；及(vi)經分離之互補決定區(CDR)。此外，雖然Fv片段之兩個域V_H及V_L由各別基因編碼，但其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該連接子能夠將其製成V_H及V_L區配對形成單價分子之單一蛋白質鏈(稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人, 1988, Science 242:423-426；及Huston等人, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879-5883)。在一些實施例中，如本文所描述之「*抗體組分*」為或包含此類單鏈抗體。在一些實施例中，「*抗體組分*」為或包含雙功能抗體。雙功能抗體為二價雙專一性抗體，其中V_H及V_L域在單一多肽鏈上表現，但使用過短而使在同一鏈上之兩個

域之間不配對的连接子，進而迫使域與另一鏈之互補域配對且產生兩個抗原結合位點(參見例如Holliger, P.,等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448 ; Poljak, R. J.,等人, 1994, Structure 2:1121-1123)。此類抗體結合部分在此項技術中已知(Kontermann及Dubel編, Antibody Engineering, 2001, Springer-Verlag. New York. 第790頁 ISBN 3-540-41354-5)。在一些實施例中，抗體組分為或包含單鏈「線抗體」，其包含一對串聯Fv區段($V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1}$)，該等區段連同互補輕鏈多肽一起形成一對抗原結合區(Zapata等人, 1995, Protein Eng. 8(10):1057-1062 ; 及美國專利第5,641,870號)。在一些實施例中，抗體組分可具有嵌合、人類化或人類抗體所特有之結構元件。一般而言，人類化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之互補決定區(CDR)的殘基經具有所要專一性、親和力及能力之來自非人類物種(供體抗體)(諸如小鼠、大鼠或兔)之CDR的殘基置換。在一些實施例中，抗體組分可具有人類抗體所特有之結構元件。在一些實施例中，抗體組分可包括於嵌合分子中，該嵌合分子進一步包含一或多個其他多肽或多肽片段(例如信號傳導組分、跨膜組分等)。

抗體片段：如本文所用，「*抗體片段*」包括完整抗體之一部分，諸如抗體之抗原結合或可變區。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；三功能抗體；四功能抗體；線抗體；單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多專一性抗體中包括之含CDR部分。熟習此項技術者應瞭解術語「*抗體片段*」不暗示且不限於任何特定產生模式。抗體片段可經由使用任何合適方法產生，包括(但不限於)裂解完整抗體、化學合成、重組產生等。

抗體多肽：如本文所用，可互換使用之術語「**抗體多肽**」或「**抗體**」或「**其抗原結合片段**」指能夠結合至抗原決定基之多肽。在一些實施例中，抗體多肽為全長抗體，且在一些實施例中，小於全長但包括至少一個結合位點(包含至少一個，且較佳至少兩個具有抗體「**可變區**」之結構的序列)。在一些實施例中，術語「**抗體多肽**」涵蓋任何具有與免疫球蛋白-結合域同源或基本上同源之結合域的蛋白質。在特定實施例中，「**抗體多肽**」涵蓋具有顯示與免疫球蛋白-結合域之至少99%一致性之結合域的多肽。在一些實施例中，「**抗體多肽**」為具有顯示與免疫球蛋白-結合域，例如參考免疫球蛋白-結合域之至少70%、80%、85%、90%或95%一致性之結合域的任何蛋白質。所包括之「**抗體多肽**」可具有與在天然來源中發現之抗體一致的胺基酸序列。根據本發明之抗體多肽可藉由任何可用方式製備，包括(例如)自天然來源或抗體庫分離、在宿主系統中或用宿主系統進行重組產生、化學合成等或其組合。抗體多肽可為單株或多株。抗體多肽可為任何免疫球蛋白類別之成員，該等類別包括以下人類類別中之任一者：IgG、IgM、IgA、IgD及IgE。在某些實施例中，抗體可為IgG免疫球蛋白類別之成員。如本文所用，術語「**抗體多肽**」或「**抗體之特徵部分**」可互換使用且指擁有結合至相關抗原決定基之能力的任何抗體衍生物。在某些實施例中，「**抗體多肽**」為保留全長抗體之專一性結合能力之至少顯著部分的抗體片段。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、Fv、dsFv雙功能抗體及Fd片段。或者或另外，抗體片段可包含多個例如藉由二硫鍵連接在一起之鏈。在一些實施例中，抗體多肽可為人類抗體。在一些實施例中，抗體多肽可

為人類化抗體。人類化抗體多肽包括/可為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或抗體多肽(諸如 Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗體之其他抗原結合子序列)。一般而言，人類化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之互補決定區(CDR)的殘基經具有專一性、親和力及能力之來自非人類物種(供體抗體)(諸如小鼠、大鼠或兔)之CDR的殘基置換。

抗原結合片段：如本文所用，術語「*抗原結合片段*」係指抗體之保留結合至抗原之能力之一或多個片段。已顯示抗體之抗原結合功能可由完整抗體之片段來進行。術語抗體之「*抗原結合片段*」內涵蓋之結合片段之實例包括(i) Fab片段，其為由V_L、V_H、C_L及C_H1域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，其為包含兩個在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之Fab片段的二價片段；(iii)由V_H及C_H1域組成之Fd片段；(iv)由抗體單臂之V_L及V_H域組成之Fv片段，(v) dAb片段(Ward等人, (1989) Nature 341:544-546)，其由V_H域組成；(vi)經分離之互補決定區(CDR)，例如包含或不包含額外序列(連接子、構架區等)之V_H CDR3；及(vii)兩個至六個包含或不包含額外序列(連接子、構架區等)之經分離CDR之組合。此外，雖然Fv片段之兩個域V_L及V_H由單獨基因編碼，其可使用重組方法藉由合成連接子接合，該連接子能夠將其製成V_L及V_H區配對形成單價分子之單一多肽鏈(稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如 Bird等人 (1988) Science 242:423-426；及 Huston等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883))。此類單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之「*抗原結合片段*」內。此外，抗原結合片段包括結合域免疫球蛋白融合蛋白，其包含(i)融合至免疫球蛋白鉸鏈區多肽

之結合域多肽(諸如重鏈可變區、輕鏈可變區或經由連接肽融合至輕鏈可變區之重鏈可變區)，(ii)融合至鉸鏈區之免疫球蛋白重鏈C_H2恆定區，及(iii)融合至C_H2恆定區之免疫球蛋白重鏈C_H3恆定區。鉸鏈區可藉由用絲胺酸殘基置換一或多個半胱胺酸殘基以便防止二聚來修飾。此類結合域免疫球蛋白融合蛋白進一步揭示於美國專利申請公開案第2003/0118592 A1號及美國專利申請公開案第2003/0133939 A1號中。使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得抗體片段，且以與完整抗體相同之方式篩選供使用的片段。此外，抗原結合片段包括二價(或雙價)單鏈可變片段(二scFv、雙scFv)或替代地，可藉由標準分子生物方式工程改造之所謂雙功能抗體。

生物活性：如本文所用，係指藉由相關藥劑或實體實現之可觀測的生物效果或結果。舉例而言，在一些實施例中，專一性結合相互作用為生物活性。在一些實施例中，生物路徑或事件之調節(例如誘導、增強或抑制)為生物活性。在一些實施例中，生物活性之存在或程度經由偵測藉由相關生物路徑或事件產生之直接或間接產物來評估。

雙專一性抗體：如本文所用，係指雙專一性結合劑，其中結合部分中之至少一者，且通常兩者為或包含抗體組分。多種不同雙專一性抗體結構在此項技術中已知。在一些實施例中，雙專一性抗體中為或包含抗體組分之各結合部分包括V_H及/或V_L區；在一些此類實施例中V_H及/或V_L區為在特定單株抗體中發現之彼等區。在一些實施例中，當雙專一性抗體含有兩個抗體組分-結合部分時，各包括來自不同單株抗體之V_H及/或V_L區。

雙專一性結合劑：如本文所用，係指具有兩個各別結合部分，其中之每一者結合不同標靶之多肽藥劑。在一些實施例中，雙專一性結合劑為單一多肽；在一些實施例中，雙專一性結合劑為或包含複數種肽，其在一些此類實施例中可例如藉由交聯彼此共價結合。在一些實施例中，雙專一性結合劑之兩個結合部分識別同一標靶(例如抗原)之不同位點(例如抗原決定基)；在一些實施例中，其識別不同標靶。在一些實施例中，雙專一性結合劑能夠同時結合至兩個具有不同結構之標靶。

載劑：如本文所用，係指與組合物一起投與之稀釋劑、佐劑、賦形劑或媒劑。在一些例示性實施例中，載劑可包括無菌液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及其類似物。在一些實施例中，載劑為或包括一或多種固體組分。

CDR：如本文所用，係指抗體可變區內之互補決定區。重鏈及輕鏈之可變區中各自存在三個CDR，對於各可變區，該等CDR命名為CDR1、CDR2及CDR3。「一組CDR」或「CDR組」係指一組三個或六個在能夠結合抗原之單一可變區中出現之CDR或能夠結合抗原之同源重鏈及輕鏈可變區之CDR。CDR之邊界已視系統而定不同地界定，其中數種在此項技術中已知(例如Kabat、Chothia、IMGT等)。

嵌合抗原受體(CAR)：本發明之抗體藥劑(包括單鏈可變片段(scFv))可用於製備嵌合抗原受體，其製備及使用在此項技術中大體上已知。嵌合抗原受體(CAR)通常為含有scFv或其他抗體藥劑之抗原結合域，連接至免疫細胞(例如T細胞或NK細胞)信號傳導域之人工構築

之混合蛋白質或多肽。CAR之特徵包括其以MHC限制(在TCR-模擬抗體之情況下)或非MHC限制(在針對細胞表面蛋白質之抗體的情況下)方式，利用單株抗體之抗原結合特性重新引導免疫細胞(例如T細胞或NK細胞)對所選標靶之專一性及反應性的能力。非MHC限制抗原識別給予表現CAR之免疫細胞(例如T細胞或NK細胞)識別與抗原處理無關之抗原的能力，因此略過腫瘤逃避之主要機制。

嵌合抗原受體(CAR)療法(或授受細胞療法)：如本文所用，係指使用嵌合抗原受體用於治療性處理，包括(例如)用於授受細胞療法。授受細胞療法為治療性方法，其通常包括分離及離體擴增及/或處理免疫細胞(例如NK細胞或T細胞)且隨後向患者投與此等細胞例如以便治療癌症。投與之細胞可為自體或同種異體。細胞可經處理來以已知方式中之任一者表現嵌合抗原受體，包括(例如)藉由使用RNA及DNA轉染、病毒轉導、電穿孔，其皆為此項技術中已知的技術。

相當：如本文所用，係指兩種或多於兩種藥劑、實體、情況、病狀組等可彼此不一致但充分類似以允許在其之間進行比較以使得可基於觀測之差異或類似性合理地得出結論。在一些實施例中，相當病狀組、情形、個體或群體之特徵在於複數個實質上一致之特徵及一個或少數不同特徵。一般技術者將在上下文中理解在任何給定情形中兩種或多於兩種此類藥劑、實體、情況、病狀組等視為相當所需要之一致性程度。舉例而言，一般技術者應瞭解，當藉由保證在不同情形組、個體或群體下或在該等情況下獲得之結果或觀測之現象中之差異由變化之彼等特徵之變化引起或表明該等變化的合理結論之足夠數目及類型之實質上一致特徵表徵時，情形組、個體或群體彼此相當。

對照：如本文所用，係指此項技術中理解之如下含義：「對照」為結果與其比較之標準物。通常，對照用於藉由分離變數以便得出關於此類變數之結論來強化實驗之完整性。在一些實施例中，對照為與測試反應或分析同時進行以提供比較之反應或分析。如本文所用，「對照」可指「對照抗體」。「對照抗體」可為如本文所描述之人類、嵌合、人類化、CDR移植、多專一性或雙專一性抗體；與本文所描述不同之抗體；抗體片段或抗體組分；或親本抗體。在一個實驗中，應用「測試」(亦即測試之變數)。在第二實驗中，不應用「對照」(測試之變數)。在一些實施例中，對照為歷史對照(亦即先前進行之測試或分析之對照，或先前已知的量或結果)。在一些實施例中，對照為或包含印刷或以其他方式保存之記錄。對照可為陽性對照或陰性對照。

對應於：如本文所用，表示胺基酸殘基在相關多肽中之位置/一致性。一般技術者將瞭解出於簡單性的目的，多肽中之殘基通常使用典型編號系統基於參考相關多肽命名，以使得「對應於」位置190處之殘基的胺基酸例如無需實際上為特定胺基酸鏈中之第190個胺基酸，而是對應於在參考多肽中之190處發現之殘基；一般技術者容易瞭解如何鑑定「對應」胺基酸。

偵測實體/偵測劑：如本文所用，係指可偵測之任何元件、分子、官能基、化合物、片段或部分。在一些實施例中，單獨提供或利用偵測實體。在一些實施例中，偵測實體與另一藥劑結合(例如與其接合)提供及/或利用。偵測實體之實例包括(但不限於)：各種配位體、放射性核種(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{135}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{64}Cu 、 ^{187}Re 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{177}Lu 、 ^{89}Zr 等)、螢光染料(關於專一

性例示性螢光染料，參見以下)、化學發光劑(諸如吡啶酯、穩定二氧雜環丁烷及其類似物)、生物發光劑、光譜可解析無機螢光半導體奈米晶(亦即量子點)、金屬奈米粒子(例如金、銀、銅、鉑等)奈米簇、順磁金屬離子、酶(關於酶之特定實例，參見以下)、比色標籤(諸如染料、膠態金及其類似物)、生物素、洋地黃毒苷、半抗原及可獲得免疫血清或單株抗體之蛋白質。

效應功能：如本文所用，指由抗體Fc區與Fc受體或配位體之相互作用引起之生物化學事件。效應功能包括(但不限於)抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)及補體介導之細胞毒性(CMC)。在一些實施例中，效應功能為在結合抗原之後操作之功能，獨立於抗原結合操作之功能，或兩者。

效應細胞：如本文所用，係指介導一或多種效應功能之免疫系統細胞。在一些實施例中，效應細胞可包括(但可不限於)以下中之一或多者：單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、樹突狀細胞、嗜伊紅血球、肥大細胞、血小板、大顆粒淋巴細胞、蘭格漢氏細胞(Langerhans' cell)、自然殺手(NK)細胞、T淋巴細胞、B淋巴細胞且可來自任何生物體，包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、兔及猴。

工程改造：如本文所用，一般指已經人工處理之態樣。舉例而言，在一些實施例中，當兩個或多於兩個不以自然界中之順序連接在一起之序列經人工處理以在工程改造聚核苷酸中彼此直接連接時，該聚核苷酸可視為經「工程改造」。在一些特定此類實施例中，工程改造聚核苷酸可包含發現本質上與第一編碼序列可操作結合但不與第二編碼序列可操作結合，藉由人工連接以使得其與第二編碼序列可操作

地結合的調節序列。或者或另外，在一些實施例中，各編碼多肽元件或域之本質上彼此不連接之第一及第二核酸序列可在單一工程改造聚核苷酸中彼此連接。類似地，在一些實施例中，若細胞或生物體已經處理以使得其基因資訊改變(例如已經引入先前不存在之新穎遺傳物質或先前存在之遺傳物質已經改變或移除)，則其可視為經「工程改造」。作為慣例且如一般技術者所理解，工程改造聚核苷酸或細胞之後代通常仍稱為「工程改造」，即使實際處理係對先前實體進行。此外，如熟習此項技術者將瞭解，可使用多種可實現如本文所描述之「工程改造」的方法。舉例而言，在一些實施例中，「工程改造」可涉及經由使用經編程以執行分析或比較或另外分析、推薦及/或選擇序列、變化等之電腦系統來選擇或設計(例如選擇或設計核酸序列、多肽序列、細胞、組織及/或生物體)。或者或另外，在一些實施例中，「工程改造」可涉及使用活體外化學合成方法及/或重組核酸技術，諸如核酸擴增(例如經由聚合酶鏈反應)、雜交、突變、轉形、轉染等，及/或多種控制配對方法中之任一者。如熟習此項技術者將瞭解，多種現有此類技術(例如對於重組DNA，寡核苷酸合成，及組織培養及轉形(例如電穿孔、脂質體轉染等))在此項技術中熟知且描述於在本發明通篇引用及/或論述之各種通用及更特定參考文獻中。參見例如Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版，Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989)。

抗原決定基：如本文所用，包括由免疫球蛋白(例如抗體或受體)結合組分專一性識別之任何部分。在一些實施例中，抗原決定基由抗

原上之複數個化學原子或基團構成。在一些實施例中，當抗原採用相關三維構形時此類化學原子或基團經表面曝露。在一些實施例中，當抗原採用此類構形時，此類化學原子或基團在空間中以物理方式彼此接近。在一些實施例中，當抗原採用替代構形(例如線性化)時，至少一些此類化學原子或基團以物理方式彼此分離。

賦形劑：如本文所用，係指可包括於醫藥組合物中例如以提供或促成所需稠度或穩定效果之非治療劑。適合之醫藥賦形劑包括例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻穀、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、水、乙醇及其類似物。

Fc配位體：如本文所用，係指來自任何生物體之結合至抗體之Fc區以形成Fc-配位體複合物的分子，較佳地多肽。Fc配位體包括(但不限於) FcγRIIA (CD32A)、FcγRIIB (CD32B)、FcγRIIIA (CD16A)、FcγRIIIB (CD16B)、FcγRI (CD64)、FcεRII (CD23)、FcRn、Clq、C3、葡萄球菌蛋白質A、鏈球菌蛋白質G及病毒FcγR。Fc配位體可包括未發現的結合Fc之分子。

構架或構架區：如本文所用，係指可變區減CDR之序列。因為CDR序列可藉由不同系統確定，同樣地構架序列相對應地有不同解釋。六個CDR將重鏈及輕鏈上之構架區分成各鏈上之四個子區(FR1、FR2、FR3及FR4)，其中CDR1位於FR1與FR2之間，CDR2位於FR2與FR3之間，且CDR3位於FR3與FR4之間。在不將特定子區指定為FR1、FR2、FR3或FR4的情況下，如由其他提及之構架區代表單一、天然存在之免疫球蛋白鏈之可變區內的組合FR。如本文所用，FR代

表四個子區中之一者，例如FR1代表最接近可變區之胺基端及相對於CDR1之5'的第一構架區，且FR代表構成構架區之子區中之兩者或多於兩者。

宿主細胞：如本文所用，係指已引入外源DNA（重組或以其他方式）的細胞。一般技術者在閱讀本發明後應理解此類術語不僅指特定個體細胞，而且指此類細胞之後代。由於某些修飾可能因突變或環境影響而於後代中發生，該子代可能實際上不與親本細胞相同，但仍包括於如本文中所用之術語「**宿主細胞**」之範疇內。在一些實施例中，宿主細胞包括選自適用於表現外源DNA（例如重組核酸序列）之生物界中之任一者的原核及真核細胞。例示性細胞包括以下之彼等：原核細胞及真核細胞（單細胞或多細胞）、細菌細胞（例如大腸桿菌（*E. coli*）、芽孢桿菌屬（*Bacillus* spp.）、鏈黴菌屬等（*Streptomyces* spp）之菌株）、分枝桿菌細胞、真菌細胞、酵母細胞（例如釀酒酵母（*S. cerevisiae*）、粟酒裂殖酵母（*S. pombe*）、巴斯德畢赤酵母（*P. pastoris*）、甲醇畢赤酵母（*P. methanolica*）等）、植物細胞、昆蟲細胞（例如SF-9、SF-21、感染桿狀病毒之昆蟲細胞、粉紋夜蛾（*Trichoplusia ni*）等）、非人類動物細胞、人類細胞或細胞融合物，諸如融合瘤或四源雜交瘤（quadroma）。在一些實施例中，宿主細胞為人類、猴、猿、倉鼠、大鼠或小鼠細胞。在一些實施例中，宿主細胞為真核且選自以下細胞：CHO（例如CHO K1、DXB-1 1 CHO、Veggie-CHO）、COS（例如COS-7）、視網膜細胞、Vero、CV1、腎臟（例如HEK293、293 EBNA、MSR 293、MDCK、HaK、BHK）、HeLa、HepG2、WI38、MRC 5、Colo205、HB 8065、HL-60（例如BHK21）、Jurkat、Daudi、A431（表皮）、CV-1、

U937、3T3、L細胞、C127細胞、SP2/0、NS-0、MMT 060562、塞特利氏細胞(Sertoli cell)、BRL 3 A細胞、HT1080細胞、骨髓瘤細胞、腫瘤細胞及來源於前述細胞之細胞株。在一些實施例中，宿主細胞包含一或多種病毒基因，例如表現病毒基因之視網膜細胞(例如PER.C6™細胞)。

人類抗體：如本文所用，意欲包括具有自人類免疫球蛋白序列產生(或組裝)之可變及恆定區的抗體。在一些實施例中，即使其胺基酸序列例如在一或多個CDR且詳言之CDR3中包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列(例如包括序列變異體，例如其可能(最初)已經藉由活體外隨機或位點專一性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入)編碼之殘基或元件，抗體(或抗體組分)可仍視為「人類」。

人類化：如此項技術中已知，術語「人類化」常用於指如下抗體(或抗體組分)，其胺基酸序列包括來自在非人類物種(例如小鼠)中產生之參考抗體的V_H及V_L區序列，而且包括相對於參考抗體之在彼等序列中之修飾，該等修飾意欲使其更「像人類」，即更類似於人類生殖系可變序列。在一些實施例中，「人類化」抗體(或抗體組分)為免疫專一性地結合至相關抗原且具有實質上具有如人類抗體之胺基酸序列的構架(FR)區，及實質上具有如非人類抗體之胺基酸序列的互補決定區(CDR)的抗體。人類化抗體實質上包含所有至少一個且通常兩個可變域(Fab、Fab'、F(ab')₂、FabC、Fv)，其中所有或實質上所有CDR區對應於非人類免疫球蛋白(亦即，供體免疫球蛋白)之CDR區且所有或實質上所有構架區為具有人類免疫球蛋白共同序列之構架區。在一些實施例中，人類化抗體亦包含至少一部分免疫球蛋白恆定區

(Fc)，通常至少一部分人類免疫球蛋白恆定區。在一些實施例中，人類化抗體含有輕鏈以及至少重鏈之可變域。抗體亦可包括重鏈恆定區之 C_{H1} 、鉸鏈、 C_{H2} 、 C_{H3} 及視情況， C_{H4} 區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化 V_L 區。在一些實施例中，人類化抗體僅含有人類化 V_H 區。在某些實施例中，人類化抗體含有人類化 V_H 及 V_L 區。

親水性：如本文所用，術語「親水性」及/或「極性」係指與水混合或容易地溶解於水中之趨勢。

疏水性：如本文所用，術語「疏水性」及/或「非極性」係指排斥水、不與水組合或不能容易地溶解於水中之趨勢。

改良、增加或減少：如本文所用，或其語法等效物，指示相對於基線量測值之值，諸如在開始本文中描述之治療之前同一個體之量測值，或在不存在本文中描述之治療的情況下對照個體(或多名對照個體)之量測值。「對照個體」為罹患與治療個體相同之形式的疾病或損傷之個體。

活體外：如本文所用，係指在人工環境中，例如在試管或反應容器中，在細胞培養物中等，而非在多細胞生物體內發生之事件。

活體內：如本文所用，係指在多細胞生物體(諸如人類及非人類動物)內發生之事件。在基於細胞之系統的情況下，該術語可用於指在活細胞(相較於例如活體外系統)內發生之事件。

經分離：如本文所用，係指如下物質及/或實體：已經(1)與最初產生時與其結合的至少一些組分分離(無論在自然界中及/或在實驗環境中)，及/或(2)藉由人工經設計、產生、製備及/或製造。經分離物質及/或實體可與約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、

約 70%、約 80%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%或多於 99%的與其最初結合之其他組分分離。在一些實施例中，經分離藥劑為約 80%、約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%或大於約 99%純。如本文所用，若物質實質上不含其他組分，則其為「純的」。在一些實施例中，如熟習此項技術者將理解，在已與某些其他組分(諸如一或多種載劑或賦形劑(例如緩衝劑、溶劑、水等)組合之後，物質可仍視為「經分離」或甚至「純的」；在此類實施例中，物質之分離或純度%在不包括此類載劑或賦形劑的情況下計算。僅給出一個實例，在一些實施例中，當 a)藉助於其衍生起源或來源，不與在自然界中在其天然狀態中伴隨其之組分中的一些或全部結合；b)其實質上不含與在自然界中產生其之物種相同的物種之其他多肽或核酸；c)由來自不為在自然界中產生其之物種的細胞或其他表現系統的組分表現或另外與該等組分結合時，自然界中存在之生物聚合物(諸如多肽或聚核苷酸)視為「經分離」。因此，舉例而言，在一些實施例中，化學合成或在與在自然界中產生其之系統不同的細胞系統中合成的多肽視為「經分離」多肽。或者或另外，在一些實施例中，已經受一或多種純化技術之多肽可在其已與 a)在自然界中與其結合；及/或 b)在最初產生時與其結合之其他組分分離的程度上視為「經分離」多肽。

K_D ：如本文所用，係指結合劑(例如抗體藥劑或其結合組分)自其與其搭配物(例如抗體藥劑或其結合組分結合的抗原決定基)之複合物解離之常數。

$k_{\text{離}}$ ：如本文所用，係指用於將結合劑(例如抗體藥劑或其結合組分)自其與其搭配物(例如抗體藥劑或其結合組分結合之抗原決定基)之複合物解離的解離速率常數。

$k_{\text{合}}$ ：如本文所用，係指用於將結合劑(例如抗體藥劑或其結合組分)與其搭配物(例如抗體藥劑或其結合組分結合之抗原決定基)結合的結合速率常數。

連接子：如本文所用，用以指多元件多肽之將不同元件彼此連接的部分。舉例而言，一般技術者瞭解結構包括兩個或多於兩個功能或組織域的多肽通常包括在將其彼此連接之域之間的一段胺基酸。在一些實施例中，包含連接子元件之多肽具有通式S1-L-S2之整體結構，其中S1及S2可相同或不同且表示藉由連接子彼此結合之兩個域。在一些實施例中，連接子長度為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多個胺基酸。在一些實施例中，連接子之特徵在於其趨向於不採用剛性三維結構，而是向多肽提供可撓性。可適當地在工程改造多肽(例如融合多肽)時使用之多種不同連接子元件在此項技術中已知(參見例如Holliger, P.,等人, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448 ; Poljak, R. J.等人, 1994, Structure 2:1121-1123)。

多價結合劑(或多專一性結合劑)：如本文所用，指能夠結合至兩種或多於兩種可在同一分子上或在不同分子上之抗原的結合劑。在一些實施例中，如本文所描述之多價結合劑經工程改造以具有兩個或多

於兩個抗原結合位點，且通常不為天然存在之蛋白質。如本文所描述之多價結合劑指能夠結合兩個或多於兩個相關或不相關標靶之結合劑。多價結合劑可由單一抗體組分之多個複本或不同抗體組分之多個複本構成。此類結合劑能夠結合至兩種或多於兩種抗原且為四價或多價結合劑。多價結合劑可另外包含治療劑，諸如免疫調節劑、毒素或RNA酶。在一些實施例中，如本文所描述之多價結合劑能夠同時結合至至少兩個具有不同結構之標靶，例如兩種不同抗原、同一抗原上之兩個不同抗原決定基或半抗原及/或抗原或抗原決定基。在許多實施例中，本發明之多價結合劑為經工程改造以具有如本文所描述之多價結合劑之特徵的蛋白質。本發明之多價結合劑可為單專一性(能夠結合一種抗原)或多專一性(能夠結合兩種或多於兩種抗原)，且可由兩個重鏈多肽及兩個輕鏈多肽構成。在一些實施例中，各結合位點由每個抗原結合位點，具有總共六個參與抗原結合之CDR的重鏈可變域及輕鏈可變域構成。

核酸：如本文所用，在其最廣泛意義上，係指任何可併入寡核苷酸鏈中之化合物及/或物質。在一些實施例中，核酸為經由磷酸二酯鍵併入或可併入寡核苷酸鏈中之化合物及/或物質。如將自上下文瞭解，在一些實施例中，「核酸」係指個別核酸殘基(例如核苷酸及/或核苷)；在一些實施例中，「核酸」係指包含個別核酸殘基之寡核苷酸鏈。在一些實施例中，「核酸」為或包含RNA；在一些實施例中，「核酸」為或包含DNA。在一些實施例中，核酸為、包含一或多個天然核酸殘基或由一或多個天然核酸殘基組成。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種核酸類似物或由一或多種核酸類似物組成。在一些

實施例中，核酸類似物與核酸之不同在於其不利用磷酸二酯主鏈。舉例而言，在一些實施例中，核酸為、包含一或多種「**肽核酸**」或由一或多種「**肽核酸**」組成，該等肽核酸在此項技術中已知且在主鏈中具有肽鍵而非磷酸二酯鍵，視為在本發明之範疇內。或者或另外，在一些實施例中，核酸具有一或多個硫代磷酸酯及/或5'-N-胺基磷酸酯鍵而非磷酸二酯鍵。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種天然核苷(例如腺苷、胸苷、鳥苷、胞嘧啶核苷、尿苷、脫氧腺苷、脫氧胸苷、脫氧鳥苷及脫氧胞嘧啶核苷)或由一或多種天然核苷組成。在一些實施例中，核酸為、包含一或多種核苷類似物(例如2-胺基腺苷、2-硫代胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶核苷、C-5丙炔基-胞嘧啶核苷、C-5丙炔基-尿苷、2-胺基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞嘧啶核苷、C5-甲基胞嘧啶核苷、2-胺基腺苷、7-脫氫腺苷、7-脫氫鳥苷、8-側氧基腺苷、8-側氧基鳥苷、0(6)-甲基鳥嘌呤、2-硫代胞嘧啶核苷、甲基化鹼基、插入鹼基及其組合)或由一或多種核苷類似物組成。在一些實施例中，如與天然核酸中之彼等糖相比，核酸包含一或多種經修飾之糖(例如2'-氟核糖、核糖、2'-脫氧核糖、阿拉伯糖及己糖)。在一些實施例中，核酸具有編碼功能性基因產物(諸如RNA或蛋白質)的核苷酸序列。在一些實施例中，核酸包括一或多個內含子。在一些實施例中，核酸藉由以下中之一或多者製備：自天然來源分離、藉由基於互補模板聚合進行酶合成(活體內或活體外)、在重組細胞或系統中複製及化學合成。在一些實施例中，核酸長度為至少3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、

80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000或更多個殘基。在一些實施例中，核酸為單股；在一些實施例中，核酸為雙股。在一些實施例中核酸具有包含至少一個元件的核苷酸序列，該元件編碼對多肽編碼之序列或為該序列之補體。在一些實施例中，核酸具有酶活性。

可操作地連接：如本文所用，係指所描述之組分處於准許其以其預期方式作用的關係中的併接。「可操作地連接」至編碼序列之控制序列係以使編碼序列之表現在與控制序列相容之條件下達成的方式接合。「可操作地連接」之序列包括與相關基因相鄰之表現控制序列及以反式起作用或在一定距離起作用以控制該相關基因之表現控制序列。如本文所用，術語「表現控制序列」係指實現所接合之編碼序列的表現及加工所需之聚核苷酸序列。表現控制序列包括適當轉錄起始、終止、啟動子及強化子序列；有效RNA加工信號，諸如剪接及聚腺苷酸化信號；使細胞質mRNA穩定之序列；增強轉譯效率之序列（亦即科紫克共同序列(Kozak consensus sequence)）；增強蛋白質穩定性之序列；及必要時增強蛋白質分泌之序列。此類控制序列之性質視宿主生物體而不同。舉例而言，在原核細胞中，此類控制序列大體上包括啟動子、核糖體結合位點及轉錄終止序列，而在真核生物中，此類控制序列通常包括啟動子及轉錄終止序列。術語「控制序列」意欲包括其存在對表現及加工而言至關重要之組分，且亦可包括其存在有利之額外組分，例如前導序列及融合搭配物序列。

肽：術語「肽」係指藉由肽鍵或經修飾肽鍵彼此接合之兩個或多於兩個胺基酸。在特定實施例中，「肽」係指長度為小於約100個胺基酸、小於約50個胺基酸、小於20個胺基酸或小於10個胺基酸的多肽。

生理條件：如本文所用，具有其在此項技術中理解之參考細胞或生物體生存及/或再生之條件的含義。在一些實施例中，該術語係指可在自然界中存在之用於生物體或細胞系統之外部或內部環境條件。在一些實施例中，生理條件為存在於人類或非人類動物身體內之彼等條件，尤其存在於手術部位處及/或內之彼等條件。生理條件通常包括例如20-40°C之溫度範圍、1之大氣壓、6-8之pH、1-20 mM之葡萄糖濃度、常壓水準下之氧濃度及如在地球上遇到之重力。在一些實施例中，實驗室中之條件經處理及/或維持在生理條件下。在一些實施例中，在生物體中遇到生理條件。

多肽：如本文所用，係指胺基酸之任何聚合鏈。在一些實施例中，多肽具有自然界中存在之胺基酸序列。在一些實施例中，多肽具有在自然界中不存在之胺基酸序列。在一些實施例中，多肽具有經工程改造之胺基酸序列，因為其經由人工操作設計及/或產生。在一些實施例中，多肽可包含天然胺基酸、非天然胺基酸或兩者或由天然胺基酸、非天然胺基酸或兩者組成。在一些實施例中，多肽可僅包含天然胺基酸或僅包含非天然胺基酸或僅由天然胺基酸或僅由非天然胺基酸組成。在一些實施例中，多肽可包含D-胺基酸、L-胺基酸或兩者。在一些實施例中，多肽可僅包含D-胺基酸。在一些實施例中，多肽可僅包含L-胺基酸。在一些實施例中，多肽可包括一或多個側基或其他

修飾，例如在多肽之N端、在多肽之C端修飾或連接至一或多個胺基酸側鏈，或其任何組合。在一些實施例中，此類側基或修飾可選自由以下組成之群：乙醯化、醯胺化、脂質化、甲基化、聚乙二醇化等，包括其組合。在一些實施例中，多肽可為環狀及/或可包含環狀部分。在一些實施例中，多肽不為環狀及/或不包含任何環狀部分。在一些實施例中，多肽為線性。在一些實施例中，多肽可為或包含訂書多肽。在一些實施例中，術語「多肽」可附加至參考多肽、活性或結構之名稱；在此等情況下其在本文中用於指共有相關活性或結構之多肽且因此可視為同一多肽類別或家族之成員。對於各此類類別，本發明提供及/或熟習此項技術者將知道在胺基酸序列及/或功能已知的類別內之例示性多肽；在一些實施例中，此類例示性多肽為多肽類別之參考多肽。在一些實施例中，一種多肽類別或家族之成員與該類別之一種參考多肽顯示顯著序列同源性或一致性，共有共同序列基元(例如特徵序列元件)，及/或共有共同活性(在一些實施例中在相當水準或在指定範圍內)；在一些實施例中，係與該類別內之所有多肽。舉例而言，在一些實施例中，一種成員多肽顯示與一種參考多肽之序列同源性或一致性之整體程度為至少約30至40%，且通常大於約50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大及/或包括至少一個區(亦即在一些實施例中可為或包含特徵序列元件的保守區)顯示極高序列一致性，通常大於90%或甚至95%、96%、97%、98%或99%。此保守區通常涵蓋至少三至四個且通常多達20或更多個胺基酸；在一些實施例中，保守區涵蓋至少一個具有至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、

15或更多個相鄰胺基酸的片段。在一些實施例中，適用多肽可包含親本多肽之片段或由親本多肽之片段組成。在一些實施例中，適用多肽可包含複數個片段或由複數個片段組成，各片段發現在同一親本多肽中之相互空間排列與在相關多肽中所發現不同(例如在親本中直接連接之片段可能在相關多肽中空間分離或反之亦然，及/或片段可以與親本中不同的順序存在於相關多肽中)，因此相關多肽為親本多肽之衍生物。

預防(prevent或prevention)：如本文所用，當與疾病、病症及/或病狀之發生結合使用時，係指降低發生該疾病、病症及/或病狀之風險及/或延遲該疾病、病症或病狀之一或多種特徵或症狀之發作。當疾病、病症或病狀之發作已經延遲預定時間段時，預防可視為完成。

重組體：如本文所用，意欲指藉由重組方式設計、工程改造、製備、表現、產生或分離之多肽(例如本文所述之抗體或抗體組分，或多專一性結合劑)，諸如使用轉染至宿主細胞中之重組表現載體表現之多肽，自重組、組合人類多肽庫分離之多肽(Hoogenboom H.R., 1997, TIB Tech. 15:62-70 ; Azzazy H.,及Highsmith W.E., 2002, Clin. Biochem. 35:425-45 ; Gavilondo J.V., 及 Larrick J.W., 2002, BioTechniques 29:128-45 ; Hoogenboom H., 及 Chames P., 2000, Immunol. Today 21:371-8)，自轉殖人類免疫球蛋白基因之動物(例如小鼠)分離的抗體(參見例如Taylor, L.D.,等人, 1992, Nucl. Acids Res. 20:6287-95 ; Kellermann S-A.,及Green L.L., 2002, Curr. Opin. Biotech. 13:593-7 ; Little, M.等人, 2000, Immunol. Today 21:364-70 ; Murphy, A.J.等人, 2014, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111(14):5153-8)，或藉由

涉及所選序列元件相互剪接之任何其他方式製備、表現、產生或分離的多肽。在一些實施例中，在自然界中發現此類所選序列元件中之一或多者。在一些實施例中，此類所選序列元件中之一或多者經計算機設計。在一些實施例中，一或多個此類所選序列元件由例如來自天然或合成來源之已知序列元件的突變誘發(例如活體內或活體外)產生。舉例而言，在一些實施例中，重組抗體多肽由在相關源生物體(例如人類、小鼠等)之生殖系中發現之序列構成。在一些實施例中，重組抗體具有由突變誘發(例如活體外或活體內，例如在轉殖基因動物中)產生之胺基酸序列，以使得重組抗體之 V_H 及 V_L 區之胺基酸序列為當源自生殖系 V_H 及 V_L 序列及與其相關時，可不活體內天然存在於生殖系抗體譜系內的序列。

參考物：如本文所用，描述標準物、對照或如本文所描述與其進行比較之其他合適參考物。舉例而言，在一些實施例中，參考物為標準或對照藥劑、動物、個體、群體、樣品、序列、一系列步驟、一組條件或值，相關藥劑、動物、個體、群體、樣品、序列、一系列步驟、一組條件或值與其進行比較。在一些實施例中，參考物實質上與相關測試或測定同時測試及/或測定。在一些實施例中，參考物為視情況在有形介質中實施之歷史參考物。通常，如熟習此項技術者將理解，參考物在與相關評估中利用之彼等條件類似的條件下測定或表徵。

專一性結合：如本文所用，係指結合劑在發生結合之環境中區別可能的搭配物之能力。當存在其他潛在標靶時與一種特定標靶相互作用之結合劑稱為「專一性結合」至與其相互作用之標靶。在一些實

施例中，專一性結合藉由偵測或測定結合劑與其搭配物之間的結合程度來評估；在一些實施例中，專一性結合藉由偵測或測定結合劑-搭配物複合物之解離程度來評估；在一些實施例中，專一性結合藉由偵測或測定結合劑競爭其搭配物與另一實體之間的替代相互作用之能力來評估。在一些實施例中，藉由在一系列濃度下進行此類偵測或測定來評估專一性結合。在一些實施例中，藉由測定同源與非同源標靶之間的結合親和力差異評估專一性結合。舉例而言，結合劑對同源標靶之結合親和力可為對非同源標靶之結合親和力的約3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍或更多倍。

專一性：如此項技術中已知，「專一性」為特定配位體將其結合搭配物與其他潛在結合搭配物區分之能力之量度。

個體：如本文所用，意謂任何哺乳動物，包括人類。在本發明之某些實施例中，個體為成人、青年或嬰兒。在一些實施例中，使用術語「個體(individual)」或「患者」且意欲可與「個體(subject)」互換。本發明亦涵蓋醫藥組合物之投與及/或子宮內治療方法之效能。

實質上：如本文所用，術語「實質上」係指展示相關特徵或特性之全部或接近全部界限或程度的定性病狀。生物技術中之一般技術者應理解，生物及化學現象很少(若曾有)進行完全及/或繼續進行至完全或達成或避免絕對結果。因此本文中使用的術語「實質上」以獲得許多生物及化學現象中所固有的完整性之潛在缺乏。

實質上序列同源性：如本文所用，片語「實質上同源性」係指胺基酸或核酸序列之間的比較。如一般技術者將瞭解，若兩個序列在對應位置中含有同源殘基，則其大體上視為「實質上同源」。同源殘

基可為一致殘基。替代地，同源殘基可為具有適當類似之結構及/或功能特性之不一致殘基。舉例而言，如一般技術者所熟知，某些胺基酸通常分類為「疏水性」或「親水性」胺基酸，及/或分類為具有「極性」或「非極性」側鏈。用一種胺基酸取代另一相同類型可通常視為「同源」取代。典型胺基酸分類如下概述：

丙胺酸	Ala	A	非極性	中性	1.8
精胺酸	Arg	R	極性	陽性	-4.5
天冬醯胺	Asn	N	極性	中性	-3.5
天冬胺酸	Asp	D	極性	陰性	-3.5
半胱胺酸	Cys	C	非極性	中性	2.5
麩胺酸	Glu	E	極性	陰性	-3.5
麩醯胺酸	Gln	Q	極性	中性	-3.5
甘胺酸	Gly	G	非極性	中性	-0.4
組胺酸	His	H	極性	陽性	-3.2
異白胺酸	Ile	I	非極性	中性	4.5
白胺酸	Leu	L	非極性	中性	3.8
離胺酸	Lys	K	極性	陽性	-3.9
甲硫胺酸	Met	M	非極性	中性	1.9
苯丙胺酸	Phe	F	非極性	中性	2.8
脯胺酸	Pro	P	非極性	中性	-1.6
絲胺酸	Ser	S	極性	中性	-0.8
蘇胺酸	Thr	T	極性	中性	-0.7
色胺酸	Trp	W	非極性	中性	-0.9
酪胺酸	Tyr	Y	極性	中性	-1.3
纈胺酸	Val	V	非極性	中性	4.2

多義胺基酸	3字母	1字母
天冬醯胺或天冬胺酸	Asx	B
麩醯胺酸或麩胺酸	Glx	Z
白胺酸或異白胺酸	Xle	J
未規定或未知的胺基酸	Xaa	X

如此項技術中所熟知，胺基酸或核酸序列可使用多種演算法中

之任一者比較，包括彼等可在市售電腦程式中獲得的演算法，諸如用於核苷酸序列之BLASTN，及用於胺基酸序列之BLASTP、有間隙的BLAST及PSI-BLAST。例示性此類程式描述於以下中：Altschul等人，1990, J. Mol. Biol., 215(3):403-410；Altschul等人，1996, Meth. Enzymology 266:460-480；Altschul等人，1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；Baxevanis等人，Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley, 1998；及Misener,等人，(編), Bioinformatics Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, 第132卷), Humana Press, 1999。除鑑定同源序列以外，上文所提及之程式通常提供同源性程度之指示。在一些實施例中，若兩個序列之對應殘基中之至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或更多在相關殘基片段上同源，則其視為實質上同源。在一些實施例中，相關片段為完整序列。在一些實施例中，相關片段為至少10、至少15、至少20、至少25、至少30、至少35、至少40、至少45、至少50、至少55、至少60、至少65、至少70、至少75、至少80、至少85、至少90、至少95、至少100、至少125、至少150、至少175、至少200、至少225、至少250、至少275、至少300、至少325、至少350、至少375、至少400、至少425、至少450、至少475、至少500或更多個殘基。

實質上一致性：如本文所用，片語「**實質上一致性**」係指胺基酸或核酸序列之間的比較。如一般技術者將瞭解，若兩個序列在對應

位置中含有一致殘基，則其大體上視為「實質上一致」。如此項技術中所熟知，胺基酸或核酸序列可使用多種演算法中之任一者比較，包括彼等可在市售電腦程式中獲得的演算法，諸如用於核苷酸序列之BLASTN，及用於胺基酸序列之BLASTP、有間隙的BLAST及PSI-BLAST。例示性此類程式描述於以下中：Altschul,等人, 1990, J. Mol. Biol., 215(3):403-410, 1990；Altschul等人, 1996, Methods in Enzymology 266:460-480；Altschul等人, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；Baxevanis等人, Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Wiley, 1998；及Misener,等人, (編), Bioinformatics Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology, 第132卷), Humana Press, 1999。除鑑定一致序列以外，上文所提及之程式通常提供一致性程度之指示。在一些實施例中，若兩個序列之對應殘基中之至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多在相關殘基片段上一致，則其視為實質上一致。在一些實施例中，相關片段為完整序列。在一些實施例中，相關片段為至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500或更多個殘基。在CDR的情況下，提及「實質上一致性」通常係指具有與參考CDR之序列至少80%、較佳至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%一致的胺基酸序列之CDR。

表面電漿子共振：如本文所用，係指允許例如經由在生物感測

器矩陣內偵測蛋白質濃度之變化(諸如藉由使用 BIAcore 系統 (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden及Piscataway, N.J.)即時地分析專一性結合相互作用的光學現象。關於進一步描述，參見 Jonsson, U.等人, 1993, Ann. Biol. Clin. 51:19-26；Jonsson, U.等人, 1991, Biotechniques 11:620-627；Johnsson, B.等人, 1995, J. Mol. Recognit. 8:125-131；及 Johnsson, B.等人, 1991, Anal. Biochem. 198:268-277。

治療劑：如本文所用，大體上係指當向生物體投與時引發所需藥理學效果之任何藥劑。在一些實施例中，若藥劑在合適群體中展現統計顯著效果，則其視為治療劑。在一些實施例中，合適群體可為模型生物體之群體。在一些實施例中，合適群體可由各種準則定義，諸如某一年齡組、性別、遺傳背景、先前存在的臨床病狀等。在一些實施例中，治療劑為可用以緩解、改善、減輕、抑制、預防疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀或特徵、延遲症狀或特徵之發作、降低症狀或特徵之嚴重性及/或降低症狀或特徵之發生率的物質。在一些實施例中，「治療劑」為在可出售以向人類投與之前已經或需要經政府機構批准之藥劑。在一些實施例中，「治療劑」為醫學處方所需要以用於向人類投與之藥劑。

治療有效量：如本文所用，意謂產生投與所期望之效果的量。在一些實施例中，該術語係指當根據治療給藥方案向罹患或易患疾病、病症及/或病狀之群體投與時足以治療該疾病、病症及/或病狀的量。在一些實施例中，治療有效量為降低疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀之發生率及/或嚴重性，及/或延遲其發作的量。一般技術

者將瞭解術語「治療有效量」實際上不需要在特定個體中實現成功治療。確切而言，治療有效量可為當向需要此類治療之患者投與時在顯著數目之個體中提供特定所需藥理學反應的該量。在一些實施例中，提及治療有效量可為提及如在一或多種特定組織(例如受疾病、病症或病狀影響之組織)或流體(例如血液、唾液、血清、汗液、淚液、尿液等)中量測之量。一般技術者將瞭解，在一些實施例中，治療有效量之特定藥劑或療法可以單次劑量調配及/或投與。在一些實施例中，治療有效之藥劑可以複數個劑量，例如作為給藥方案之一部分調配及/或投與。

轉形：如本文所用，係指將外源DNA引入宿主細胞中之任何方法。轉形可在天然或人工條件下使用此項技術中熟知之各種方法來進行。轉形可依賴於將外來核酸序列插入原核或真核宿主細胞中之任何已知方法。在一些實施例中，基於轉形之宿主細胞選擇特定轉形方法，且可包括(但不限於)病毒感染、電穿孔、配對、脂質體轉染。在一些實施例中，「轉形」細胞為穩定轉形，因為插入之DNA能夠作為自主複製質體或作為宿主染色體之一部分進行複製。在一些實施例中，轉形細胞短暫表現引入之核酸持續有限時段。

治療：如本文所用，術語「治療(treatment)」(亦「治療(treat/treating)」)在其最廣泛意義上係指部分或完全減輕、改善、緩解、抑制特定疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀、特徵及/或病因、延遲其發作、降低其嚴重性及/或降低其發生率之任何物質(例如所提供組合物)投與。在一些實施例中，此類治療可向不展示相關疾病、病症及/或病狀之徵象之個體及/或僅展示疾病、病症及/或病狀之

早期徵象之個體投與。或者或另外，在一些實施例中，治療可向展示相關疾病、病症及/或病狀之一或多種已確立徵象之個體投與。在一些實施例中，治療可為對已診斷為罹患相關疾病、病症及/或病狀之個體的治療。在一些實施例中，治療可為對已知具有一或多種在統計學上與相關疾病、病症及/或病狀發展風險增加相關的易感性因素之個體的治療。

變異體：如本文所用，術語「變異體」係指顯示與參考實體之顯著結構一致性，但與參考實體結構上的不同之處在於與參考實體相比，一或多個化學部分之存在或水準之實體。在許多實施例中，變異體亦在功能上與其參考實體不同。一般而言，特定實體是否恰當地視為參考實體之「變異體」係基於其與參考實體之結構一致性的程度。如熟習此項技術者將瞭解，任何生物或化學參考實體都具有某些特徵結構元件。根據定義，變異體為共有一或多種此類特徵結構元件的不同化學實體。僅給出一些實例，多肽可具有由複數個在線性或三維空間中具有相對於彼此之指定位置及/或促成特定生物功能的胺基酸構成之特徵序列元件，核酸可具有由複數個在線性或三維空間中具有相對於彼此之指定位置的核苷酸殘基構成之特徵序列元件。舉例而言，變異體多肽可因胺基酸序列中之一或多種差異及/或共價連接於多肽主鏈之化學部分(例如碳水化合物、脂質等)中之一或多種差異而不同於參考多肽。在一些實施例中，變異體多肽顯示與參考多肽至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%或99%之總體序列一致性。或者或另外，在一些實施例中，變異體多肽並不與參考多肽共有至少一種特徵序列元件。在

一些實施例中，參考多肽具有一或多種生物活性。在一些實施例中，變異體多肽共有參考多肽之生物活性中的一或多者。在一些實施例中，變異體多肽缺乏參考多肽之生物活性中的一或多者。在一些實施例中，變異體多肽與參考多肽相比顯示一或多種生物活性水準降低。在許多實施例中，若相關多肽之胺基酸序列與親本或參考多肽之胺基酸序列一致但在特定位置有少量序列變化，則相關多肽視為該親本之「變異體」。通常，與親本相比，變異體中少於20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%之殘基經取代。在一些實施例中，與親本相比，變異體具有10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個經取代之殘基。變異體通常具有極少數目(例如少於5、4、3、2或1個)之經取代功能殘基(即參與特定生物活動之殘基)。此外，如與親本相比，變異體通常具有不超過5、4、3、2或1個插入或缺失，且通常不具有插入或缺失。此外，任何添加或缺失通常少於約25、約20、約19、約18、約17、約16、約15、約14、約13、約10、約9、約8、約7、約6，且通常少於約5、約4、約3或約2個殘基。在一些實施例中，親本或參考多肽為在自然界中發現的多肽。如一般技術者將理解，特定相關多肽之複數種變異體可通常在自然界中發現，尤其當相關多肽為感染物多肽時。

載體：如本文所用，係指能夠輸送其已連接之另一核酸的核酸分子。一種載體類型為「質體」，其係指可接合額外DNA區段之環形雙股DNA環。另一類型之載體為病毒載體，其中額外DNA區段可接合至病毒基因組中。某些載體能夠在引入其之宿主細胞中自主複製(例如，具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他

載體(例如非游離型哺乳動物載體)在引入至宿主細胞中後可整合至宿主細胞之基因組中，且藉此與宿主基因組一起複製。另外，某些載體能夠導引其可操作地連接之基因的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

野生型：如本文所用，術語「野生型」具有其在此項技術中所瞭解之含義，係指具有如自然界中在「正常」(相對於突變、變異、患病、更改等而言)狀態或情況下所發現的結構及/或活性的實體。一般技術者將瞭解，野生型基因及多肽常常以多種不同形式(例如，對偶基因)存在。

本發明部分地基於以下認識：可將對CD19，特定言之人類CD19具有較高專一性之人類抗體藥劑(例如人類單株抗體)製成具有與原生形式之(亦即形成為在細胞表面上表現) CD19之較佳結合。另外，與優先結合至重組或固定形式之CD19 (例如盤結合CD19)的抗體藥劑相比，此類人類抗體藥劑大體上與較好活體內特性相關。本發明亦基於以下認識：自未處理譜系研發之人類抗體藥劑可能在一些實施例中不提供對臨床相關抗原決定基具有專一性之人類抗體藥劑。僅給出一個實例，本發明特別展現本文中描述之抗CD19人類抗體藥劑，特定言之，使用由自自體免疫疾病個體獲得之序列產生的抗體庫研發之人類抗體藥劑展現與在細胞表面上表現之CD19之結合，但在融合蛋白的情況下不與重組人類CD19結合。因此，所提供之人類抗體藥劑可在一些實施例中以對天然人類CD19而非潛在地具有極少治療相關性至無治療相關性之非天然形式之人類CD19的較高專一性為特徵。

本發明尤其展現結合在數種癌細胞株及初級人類B細胞之表面上

表現之人類CD19的多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)之成功產生。特定言之，本發明特別提供以CD19-專一性方式結合數種癌細胞株且介導高效標靶細胞溶解之多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)。此類多專一性結合劑之特徵在於在細胞毒性分析中之高專一性及效能。

本發明亦展現嵌合抗原受體(CAR)之成功產生，其係使用所提供之人類抗體藥劑及隨後在轉導T細胞中表現，藉此產生工程改造之CAR-T細胞(CAR-T)。特定言之，本發明提供專一性識別在各種癌細胞株之表面上表現之人類CD19的CAR-T。如本文所描述，所提供之抗CD19 CAR-T展現在一些實施例中，優於由其他抗CD19抗體組分產生之CAR-T的高效標靶細胞殺死。另外，如本文所描述，所提供之抗CD19 CAR-T有效自植入有人類淋巴瘤異種移植物之動物根除腫瘤。因此，本發明至少在一些實施例中，包涵研發對天然人類CD19具有較高專一性之人類抗體藥劑用於癌症診斷及治療，且提供抗體組分來源以產生用於人類之多專一性結合劑及表現CAR之免疫細胞。

CD19

分化簇19或CD19為在B細胞，特定言之許多除漿細胞外之B細胞譜系上表現之跨膜醣蛋白。CD19亦在許多惡性B細胞上表現。在調節抗原-BCR相互作用之刺激臨限值中CD19在B細胞表面上充當共受體。CD19亦與細胞表面上之其他分子(諸如CD21、CD81及CD82)相互作用。CD19之活化(亦即細胞質域之磷酸化)觸發涉及各種激酶(例如Src-家族)之各種信號轉導路徑且引起各種免疫細胞過程。CD19已牽涉各種癌症及自體免疫疾病。實際上，CD19已作為研發用於治療癌症之基於抗體之療法的標靶經頻繁研究(參見例如Hammer, 2012,

mAbs 4:5, 571-577 ; Reichert, J.M. 及 E. Dhimolea, 2012, Drug Discovery Today 17(17/18):954-963 ; Suresh, T.等人, 2014, J. Hematol. 7:58) ; 然而，大多數此類基於抗體之療法為鼠抗體之人類化及/或嵌合形式。理想地，全人類抗體藥劑對於治療人類患者而言較佳。人類CD19之胺基酸序列在以下闡述(信號序列加底線)。

人類CD19多肽 (SEQ ID NO:290)	<u>MPPPRLLFLLFLTPMEVR</u> PEEPLVVKVEEGDNAVLQCLKGT SDGPTQQLTWSRESPLKPFLLKLSLGLPGLGIHMRPLAIWLFIF NVSQQMGGFYLCQPGPPSEKAWQPGWTVNVEGSGELFRW NVSDLGGLGCGLKNRSSEGPSSPSGKLMSPKLYVWAKDRPE IWEGEPPCLPPRDSLNSLSQDLTMAPGSTLWLSCGVPPDSV SRGPLSWTHVHPKGPKSLLSLELKDDRPARDMWVMETGLL LPRATAQDAGKYYCHRGNTMSFHLEITARPVLWHWLLRT GGWKVSAVTLAYLIFCLCSLVGILHLQRALVLRKRKRMTD PTRRFFKVTPPPGSGPQNQYGNVLSLPTPTSGLGRAQRWAA GLGGTAPSYGNPSSDVQADGALGSRPPGVGPEEEEGEGYE EPDSEEDSEFYENDSNLGQDQLSQDGSQGYENPEDEPLGPED EDSFSNAESYENEDEELTQPVARTMDFLSPHGSADWDPSREAT SLGSQSYEDMRGILYAAPQLRSIRGQPGPNHEEDADSYENM DNPDPDPAWGGGGGRMGWTR

抗CD19抗體藥劑

雖然抗CD19抗體已知且已顯示作為治療劑用於在人類中治療癌症及自體免疫病症之前景，但許多為鼠來源。在此情形下使用人類抗體藥劑尤其較佳，因為其降低對所投與抗體之免疫反應之可能性。因此，本發明提供全人類抗體藥劑(例如人類單株抗體及其片段)，其由展現對人類CD19之較高專一性，且在一些實施例中克服與非人類來源(例如鼠)抗體之現有人類化及/或嵌合形式相關之限制的人類B細胞庫研發。

本發明提供基於投與抗CD19人類抗體藥劑(例如單株抗體)及在

一些實施例中，具有結合人類CD19之第一抗原結合位點及結合免疫細胞(例如T細胞)之第二抗原結合位點的多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)來治療CD19相關疾病、病症及病狀及相關惡性病之方法及組合物。

本發明特別提供結合人類CD19，且尤其結合至其天然形式(亦即在細胞表面上表現)之某些人類抗體序列，以及某些親和力成熟的抗體序列。舉例而言，本文中尤其例示的為包括含有本文中描述之序列元件的多肽之人類抗體藥劑(例如全長抗體、其片段、單鏈抗體、雙專一性抗體或如本文所描述或另外在此項技術中已知之其他抗體藥劑形式)。

結合人類CD19之例示性人類抗體藥劑(例如scFv)呈現在表1中(輕鏈可變區序列(DNA及胺基酸)呈現為粗體文字；重鏈可變區序列(DNA及胺基酸)呈現為斜體文字；連接序列呈現為加底線文字)。

表1

9 DNA

CAGACTGTGGTGACTCAGGAGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGT
CACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGG
TACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATTTATGACAATAATAAGC
GACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCA
CCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAA
CATGGGATAGCAGCCTGAGTGCTGGTGTCTTCGGAACTGGGACCAAGCTGACCG
TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGGAGACTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGG
GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTG
GTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAA

GAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT
GCGCGCTACTACTACTCTCGTCTGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTC
A (SEQ ID NO:1)

9 胺基酸

QTVVTQEPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSG
IPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLRAGVFGTGTKLTVLGSRRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYYSRLDYWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO:2)

23 DNA

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGT
CACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTGG
TACCGGCAACTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGAAAATAATAAGC
GACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCA
CCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAA
CATGGGATAGCAGCCTGCGTGCTGGGGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCG
TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGG
GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT
GGGTCCGCCAGGCTCCGGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTGCTAGTGGT
GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCA
AGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT
GCGCGCTACTACCTGTCTCAGATCGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCT
CA (SEQ ID NO:3)

23 胺基酸

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYRQLPGTAPKLLIYENNNKRPSGI
PDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLRAGVFGTGTKVTVLGSRRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG
LEWVSGISASGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYLSQIDSWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO:4)

31 DNA

CAGTCTGTGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGT
 CACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAACTGG
 TACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATAGTAATAATCAGC
 GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAG
 CATGGGATGACAGCCTGAATGGCCATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGA
 CCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTG
GATCCCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCT
 GGGGCTACAGTGAAAATCTCTGCAAGGTTTCTGGATACACCTTCACCGACTACTACATGCA
 CTGGGTGCAACAGGCCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGACTTGTTGATCCTGAAGA
 TGGTGAAACAATATACGCAGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCT
 ACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACT
 GTGCAACCGGAATCTATAGCAGACCTCTGGGCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG
 TCTCCTCA (SEQ ID NO:5)

31 胺基酸

QSVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSG
 VPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGHVVFGGGTKLTVLGSRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGATVKISKVSGYTFDYYMHVWVQQAPG
 KGLEWMGLVPEDGETIYAEKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDYVYYCATGIYSRPLGY
 WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:6)

35 DNA

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC
 ACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTCATACTGTAACTGGT
 ACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCG
 GCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC
 CCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGC
 ATGGGATGACAGCCTGAATGGTTATGTCTTCGGAAGTGGGACCAAGGTCACCGT
 CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGATC
CCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGACTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGG
 GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCT
 GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTG
 GTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAA
 GAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT

GCGCGCTCTGACGGTAAACATTTCTGGCAGCAGTACGATGCTTGGGGTCAAGGTACTCTGG
TGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:7)

35 氨基酸

SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSHTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSG
VPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTKVTVLGSRRGG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG
LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSDGKHFQQY
DAWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:8)

36 DNA

GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATATGTGGGAGACAGAG
TCACCATCACTTGTTCGGGCGAGTCAGGGCATTACCAATTCTTTAGCCTGGTATCA
GCAGAAGCCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGCTACATGCTGCATCCAGATTGGA
GTCTGGGGTCCCATCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGATTGTTGGGACGGATTCACTCT
CACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAACACTAT
TTAGGTACCCCGTACTCTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTTCTA
GAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGG
CCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGA
CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGGTTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTA
CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCATGAACA
TCGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:9)

36 氨基酸

DIQLTQSPSSLSAYVGDRVITICRASQGITNSLAWYQQKPGKAPKLLLHAASRLESGV
PSRFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQHLYLGTTPYSFGQGTKVEIKRSRRGGGSG
GGSGGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWV
SAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMNIDYWGQGLVTVS
S (SEQ ID NO:10)

37 DNA

GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
TCACCATCTCTTGCCGGGCAAGTCAGAGCGTTAGCAGATTTTAAATTGGTATCA

GCAGAAACCGGGTAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGTATCCACTTTGGAA
 CGTGGGGTCCCTTCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTC
 ACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAAGAGAGTT
 ACATTATCCCGCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTTCTAG
AGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGC
CGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGGCCCGGGGAGTCTCTGACGA
 TCTCCTGTAAAGGTTCTGAATACAGCTTTGCCAGCTACTGGATCACCTGGGTGCGCCAGAT
 GCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGAGGATTGATCCTAGTGACTCTTATACCAACTAC
 AGCCCGTCCTTCCAAGGCCACGTCACCATCTCAGCTGACAAGTCCATCAGCACTGCCTACT
 TGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATATATTACTGTGCGAGACCTTTTCA
 GTACGACTACGGTGGTIACTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC
 GTCTCTTCA (SEQ ID NO:11)

37 胺基酸

EIVLTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQSVSRFLNWDYQQKPGKAPKLLIYGVSSTLERGV
 PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQESYIPLTFGGGTKLEIKRSRGGGGSGGG
GSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKRPGESLTISCKGSEYSFASYWITWVRQMPGKGLEWMGRI
 DPSDSYTNYSFSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAIYYCARPFQYDYGYSDAFDIWGQ
 GTMVTVSS (SEQ ID NO:12)

40 DNA

GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGAGAGCCG
 GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCTTGGACAGCAATGGATTCAACT
 CTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAACCTCCTGATCCATT
 AGGTTCTGATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCAG
 GCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTA
 TACTGCATGCAGTCTCTACAAATTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA
 AATCAAACGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGG
ATCCCTCGAGATGGCCAGATGCAGCTGGTGCATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGGCTG
 GGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCGAGACTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTCTAGTGTC
 CTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGAATCATCCCTATCGT
 TGGAACACCAAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGACAGAGTCACGATTACCGCGGTCTGAATCC
 ACCTTTACAGCCTACATGGAGCTGAGCGGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTTTATTACT
 GTGCGCGGGGGGGATATCGCGACTATATGGATGTCTGGGGCAGAGGGACCACGGTCACCG
 TCTCCTCA (SEQ ID NO:13)

40 胺基酸

EIVMTQSPLSLSVTPGEPASISCRSSQSLLDSNGFNSLDWYLQKPGQSPQLLIHLGSDR
 ASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGIYYCMQSLQIPTFGQGKVEIKRSRGGG
SGSGGSGSGGGSLEMAQMLVQSGAEVKKAGSSVKVSCETSGGTFSSSSVNWVRQAPGQGL
 EWMGGIPIVGTPNYAQKFQDRVTITAVESTFTAYMELSGLRSEDVAVYYCARGGYRDYMDVWG
 RGTTVTVSS (SEQ ID NO:14)

43 DNA

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTC
 ACCATCTCTTGTCTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATACTGGT
 ACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCATCTATAGGAATAATCAGCG
 GCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC
 CCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGC
 ATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGT
 CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATC
CCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGG
GGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGGTTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTATAGCGGTGGTAG
 CACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC
 ACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGA
 GGGGGGGGTTTGGAGCTGAATTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT
 CA (SEQ ID NO:15)

43 胺基酸

SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSG
 VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLGSRRGG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKG
 LEWVSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGF GA EFDYWG
 QGTLVTVSS (SEQ ID NO:16)

54 DNA

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCCGTGTCCCCAGGACAGACAGCC
 AGCATCACCTGCTCTGGAGATAAATTGGGGGATAAATATGCTTCCTGGTATCAGC
 AGAAGCCAGGCCAGTCCCCTGTACTGGTCATCTATCAAGATAACAAGCGGCCCT

CAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACAGCCACTCTGA
 CCATCAGCGGGACCCAGGCTATGGATGAGGCTGACTTACTGTCAGGCGTGGG
 ACAGCAGCACTGAGGATGTCTTCGGACCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTT
CTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGA
TGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGATCCAGCCTGGGGGGTCCCTG
 AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGGTTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCC
 AGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTA
 CGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
 CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGTGGTA
 TTTCGGACGATTACTATGGTTCGGGGAGTTATGATAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC
 CGTCTCCTCA (SEQ ID NO:17)

54 胺基酸

SYVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYASWYQQKPGQSPVLVIYQDNKRPSGIP
 ERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWDSSTEDVFGPGTKVTVLGSRRGGGGS
GGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEW
VSVIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGISDDYYGSGSYDN
 WGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:18)

61 DNA

GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA
 GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATC
 AGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGC
 AAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTC
 TCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAG
 TTACAGTACCCCCTTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTTCT
AGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATG
GCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGA
 GACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCGTCAGTAGCAACTACATGAGCTGGGTCCGCCA
 GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGTTATTTATAGCGGTGGTAGCACATACTAC
 GCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC
 TTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAAGGGG
 GATGGGATATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA (SEQ ID
 NO:19)

61 胺基酸

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
 SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGGGTKVEIKRSRGGGGSGGG
GSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVI
 YSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARERGMGYAFDIWGQGTMV
 TVSS (SEQ ID NO:20)

1 DNA

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG
 TCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTGGCAGTTATTTAGCCTGGTATCA
 GCAAAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAACTCCTGATCTATCCTGCATCCACGTTGCAA
 AGTGGGGTCCCATCAAGATTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTC
 ACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAACCTTA
 ATAGTCTCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGTTCTAGAGGTGGTGG
TGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCAGCTGCAG
CTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCTCT
GTCTCTGGTGTCTCCATGAGTGAAAATACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAG
CGACTGGAGTGGATTGGGTGTGCCCATTACACTGGGGACACCCACTACAACCCCTCCCTCA
AGGGTCGAGTCACCATATCACTAGACACGTCCATGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAACTCT
GTGACCGCTGCGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGTTATCATCCCTTTAACTACTGGGG
CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:21)

1 胺基酸

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGIGSYLAWYQQKPGKAPKLLIYPASTLQSGV
 PSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSLFGQGTRLEIKRSRGGGGSGGGGS
GGGGGSLEMAQLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCSVSGVSMSENYSWIRQPPGKRLEWIGCAHY
TGDTHYNPSLKGRVTISLDTSMNQFSLRLNSVTAADTAVYYCASYHPFNYWGQGLVTVSS (SEQ
 ID NO:22)

2 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGT
 CACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAACTAAACTGTAACTGG
 TATCAGGTGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATAGTAATTATCGCC
 GGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGACGATGAGGCTGATTATTACTGTGCACT

ATGGGATGACAGCCTGGATGGTTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGT
 CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATC
 CCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAGGCCTGGG
 GCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGATACACCTTCAACGACTTCTACTTACACTGG
 GTGCGACAGGCCCCCTGGAAAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGTATTGATCCTGAAGATGGT
 AAAACAAGATATGCAGAGAAGTTCCAGGGCAGACTCACCATTACCGCGGACACGTCTACAG
 ACACTCTTTACATGCAACTGGGCGGCCTGACATCTGACGACACGGCCGTCTATTACTGTACA
 ACTGATTGGGGCTATAGCAGTTCCTACGTGAGGAGGACATCTGGTACGACTGCTGGGGCC
 AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:23)

2 胺基酸

QAVLTQPPSASGTPGQRTVISCSSSNIGTKTVNWKYQVLPGTAPKLLIYSNYRRPSG
 VPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSDDEADYYCALWDDSLDGYVFGTGTKVTVLGSRRGG
 GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVRRPGATVKISCKVSGYTFNDFYLHWVRQAPGKG
 LEWMGRIDPEDGKTRYAEKFQGRLLITADTSTDLYMQLGGLTSDDTAVYYCTTDWGYSSSLRE
 EDIWIYDCWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:24)

3 DNA

TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCC
 AGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAG
 CAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCTGTGCTGGTCATCTATTATGATAGCGACCGGCCCC
 TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTG
 ACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGG
 GATAGTAGTAGTGATCATTATGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAG
 GTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCG
 AGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCG
 GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGC
 GACAGGCCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAG
 CAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCA
 CAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAG
 AGATTATGGGTACGGTGACTACGGTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCA
 CCGTCTCTTCA (SEQ ID NO:25)

3 胺基酸

SYELTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLYYYDSDRPSGIP

ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHYVFGTGTKVTVLGSSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW
MGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYGYGDYGDAFDIW
GQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:26)

4 DNA

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCC
 AGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAG
 CAGAGGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCC
 TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGAAACACGGCCACCCTG
 ACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTCCTGTCAGGTGTGG
 GATAGCAGTAGTGATCATTATGTCTTCGGACCTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAG
GTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCG
AGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCT
CTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
GTTGTTGGTACTATCTACTCTATGCAGTACGATGTTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGT
CTCCTCA (SEQ ID NO:27)

4氨基酸

SYVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQRPGQAPVLVVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYSCQVWDSSSDHYVFGPGTKVTVLGSSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGIIPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVVGTIYSMQYDVW
GQGTLVTVSS (SEQ ID NO:28)

5 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
 CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
 GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
 CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCT
 GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
 GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA

GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGTAAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:29)

5 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGHYPGDS TRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:30)

6 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAACTGG
TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGC
TGTCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTC
TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC
AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT
GCGCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGT
GACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:31)

6 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNVGNNAVNWWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSSG
VSDRFGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRGG

GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWSSTWDSMYM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:32)

7 DNA

CAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGTGTGAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
 CAGGATCACCTGTGGAGGAAACAACATTGGAAGTGAAAGTGTGCACTGGTACCA
 GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTATGGTGGTCATCTATTATGATAGCAACCGGCCC
 TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTG
 ACCGTCAGCAGGGTCTGAAGCCGAGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGG
 AATAGTAGTAGTGATCATCGAGGAGTGTTCTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTC
 CTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCC
CTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCCGGGA
GTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGG
GTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCT
GATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCA
GCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTG
CGCGCGTTACTTACTCTATGGACTCTTACTACTTCGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGA
 CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:33)

7氨基酸

QPVLTPPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSESVHWYQQKPGQAPMVVIYYDSNRPSGI
 PERFSGSNSGNTATLTISRVEAEDEADYYCQVWNSSSDHRGVFGGGTKLTVLGSRRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARVTYSMDSYFD
 SWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:34)

5-1 DNA

CTGCCTGTGCTTACTCAGCCACCCTCGGTGTGAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCC
 AGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAG
 CAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCCC
 TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGAACACGGCCACCCTG
 ACCATCAACAGGGTCTGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGG
 GATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG
GTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCG

AGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCTGGGGAGTCT
CTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACTGTCTCCTCA (SEQ ID NO:35)

5-1 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTINRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGIHYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:36)

5-10 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTCTGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGC GGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGCAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTTCTGGATCGGCTGGGTG
CGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA
CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC
CGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCGATGTATTACTGTGTGCG
CCAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGAT
TCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTAACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:37)

5-10 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVRVLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSFWIGWVRQMPGKGLE

WMGIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCVRQVWGWQGGMYP
RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:38)

5-11 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAGAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCAGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGTAAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:39)

5-11 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGETARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:40)

5-13 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGCGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC

TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACA ACTTGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:41)

5-13 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRRGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
RSNWWYNLDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:42)

5-15 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCA ACTCTGGGAACACGGCCACCAT
GACCATCAGCAGGGTCTGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTGCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTG
CGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATA
CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC
CGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCG
CCAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACA ACATGGAT
TCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:43)

5-15 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATMTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRRGGG
GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGAGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL
EWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMY

PRSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:44)

5-2 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACATGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCGGGAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA CTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:45)

5-2 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNMATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTGLTLVLGSRGGG
GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL
EWMGIHYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARQVWGWQGGMY
PRSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:46)

5-3 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCAACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
GACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGAGTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCT
AGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCT
CGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGT
CTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTG

CGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA
CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC
CGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCG
TCAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGAT
TCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:47)

5-3 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSNRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSEYVVFGGGTKLTVLGSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
RSNWWYNMDSWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:48)

5-4 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGATGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGCC
AGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCAG
CAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGGCCC
TCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTG
ACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGG
GATAGTAGTAGTGGTTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:49)

5-4 胺基酸

LPVLTQPPSMSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGI
PERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSGYVVFGGGTKLTVLGSRGGG
GSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGL
EWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMY
PRSNWWYNMDSWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:50)

5-5 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
 CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
 GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTTCGTCTACGATGATAGCGACCGGCC
 CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCT
 GACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
 GGATAGTACTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTT
 TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTG
 CGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATA
 CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTGCGCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC
 CGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCG
 CCAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGAT
 TCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:51)

5-5 胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVYDDSDRPSGIP
 ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSTSDYVVFGGGTKLTVLGSRGGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGEFLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
 WMGIIYPGDS DTRYSPSFQGVVAISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
 RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:52)

5-7 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
 CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
 GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
 CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGACCACTGCCACCCT
 GACCATCAGCAGGGTTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
 GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTAGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
 TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTG
 GCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCCGATA

CCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCAC
CGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCG
CCAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGAACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGAT
TCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:53)

5-7胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGTTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRRGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMNP
RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:54)

5-9 DNA

CTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGAAAGACGGC
CAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACATTGGAAGTAAAAGTGTGCACTGGTACCA
GCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTATGATGATAGCGACCGGCC
CTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCTT
GACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGGGATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTG
GGATAGTAGTAGTGATTATGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
GGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGTGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTC
GAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC
TCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGGTGC
GCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTCTGATAC
CAGATACAGCCCGTTCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACC
GCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGCGCGC
CAGGTTTGGGGTTGGCAGGGTGGTATGTACCCGCGTTCTAACTGGTGGTACAACATGGATT
CTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:55)

5-9胺基酸

LPVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLLVYDDSDRPSGIP
ERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDYVVFGGGTKLTVLGSRRGGG
SGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLE
WMGHIYPGDS DTRYSPFFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARQVWGWQGGMYP
RSNWWYNMDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:56)

6-1 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
 CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAACTGG
 TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGC
 TGTCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
 CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
 TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
 GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
 GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA
 TGATACCAGATACAGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC
 AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT
 GCGCGCTGGTCTTCTTCTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTATGGT
 GACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:57)

6-1 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNVGNNAVNWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSSG
 VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVGFGGGTKLTVLGSRRGG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
 LEWMGIHYPGSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWSSSWDSMYM
 DYWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:58)

6-2 DNA

CAGGCTGTGCTTACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGTCT
 ACCATCTCCTGTTCTGGAACAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTATAAACTGGT
 ACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGCT
 GTCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTC
 CCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAGCA
 TGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCT
 CTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGATCC
CTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGGAAAAAGCCCGGGGA
 GTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTGGG
 TCGGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA
 CTCTG

ATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCAG
CACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTGC
GCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTATGTACATGGAATACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGA
CCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:59)

6-2 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGNSSNVGNNAINWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSSG
VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVEKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWSSTWDSMYM
EYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:60)

6-4 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAAACTGG
TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGC
TGTCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
GGGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTC
TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC
AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT
GCGCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGT
GACCGTCTCCTCAA (SEQ ID NO:61)

6-4 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRVTISCSGSSSNVGNNAVNWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSSG
VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGGSLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWSSTWDSMYM
DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:62)

6-5 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
 CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAACTGG
 TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCTCATCTATTATGATGATCAGC
 TGTCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
 CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
 TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA
CTC
 TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC
 AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT
 GCGCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTTTGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGT
 GACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:63)

6-5 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNVGNNAVNWYQQVPGKAPKLLIYYDDQLSSG
 VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVGFGGGTKLTVLGSRRGG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGDS
 TRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWSSTWDSLYMD
 YWGQGLVTVSS (SEQ ID NO:64)

6-6 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
 CACCATCTCCTGTTCTGGAACAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAACTGG
 TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCTCATCTATTATGATGATCTGC
 TGTCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
 CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
 TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGA
CTC
 TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC

AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT
GCGCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGT
GACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:65)

6-6 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTVISCSSGNSSNVGNNAVNWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSS
GVSDRFGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGK
GLEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARWSSTWDSMY
MDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:66)

6-7 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCCGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAACTGG
TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGC
TGTCCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGTT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTACAGCTGGTGCAGTCAGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
GAATCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGCATACAGCTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTC
TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC
AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT
GCGCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCTAGGTACTCTGGT
GACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:67)

6-7 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTVISCSSSSNVGNNAVNWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSSG
VSDRFGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRRG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSAYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCARWSSTWDSMYM
DYWGLGLTVTVSS (SEQ ID NO:68)

6-8 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAACCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
 CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGAAATAATGCTGTAACTGG
 TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCAGC
 TGTCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
 CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
 TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGGGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
 GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
 GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTC
 TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTTACCATCTCAGCCGACAAGTCCATCA
 GCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGTG
 CGCGCTGGTCTTCTACTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTA
 ACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:69)

6-8 胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNVGNNAVNWWYQQVPGKAPKLLIYYDDQLSSG
 VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRGG
GGSGGGGSGGGGSLGMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
 LEWMGHIYPGDS DTRYSPSFQGVQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARWSSTWDSMYM
 DYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:70)

6-9 DNA

CAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTGAAGCCCCCAGGCAGAGGGT
 CACCATCTCCTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACGTCGGTAATAATGCTGTAACTGG
 TACCAGCAGGTCCCAGGAAAGGCTCCCAAACCTCCTCATCTATTATGATGATCTGC
 TGTCTCAGGGGTCTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCT
 CCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCCGATTATTATTGTGCAG
 CATGGGATGACAGCCTGAATGGTCCGGTATTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCG
 TCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGAT
CCCTCGAGATGGCCGAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGG
 GAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
 GGTGCGCCAGATGCCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGACTC
 TGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAGCCGACAAGTCCATC
 AGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCGGACACCGCCATGTATTACTGT

GCGCGCTGGTCTTCTTCTTGGGACTCTATGTACATGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGT
GACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:71)

6-9胺基酸

QAVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNVGNNAVNWWYQQVPGKAPKLLIYYDDLSSG
VSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGPVFGGGTKLTVLGSRRGG
GGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG
LEWMGHIYPGSDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWSSSWDSMYM
DYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:72)

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由重鏈及輕鏈可變區構成，其中重鏈可變區具有與表1中出現之重鏈可變區至少約50%（例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%）一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由重鏈及輕鏈可變區構成，其中重鏈可變區具有與表1中出現之重鏈可變區實質上一致或一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由重鏈及輕鏈可變區構成，其中輕鏈可變區具有與表1中出現之輕鏈可變區至少約50%（例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%）一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由重鏈及輕鏈可變區構成，其中輕鏈可變區具有與表1中出現之輕鏈可變區實質上一致或一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由重鏈及輕鏈可變區構成，該重鏈可變區具有與表1中出現之重鏈可變區至少約50%（例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、

90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列，且該輕鏈可變區具有與表1中出現之輕鏈可變區至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由重鏈及輕鏈可變區構成，該重鏈可變區具有與表1中出現之重鏈可變區實質上一致或一致的序列，且該輕鏈可變區具有與表1中出現之輕鏈可變區實質上一致或一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑由選自表1中出現之重鏈及輕鏈可變區序列的重鏈及輕鏈可變區構成。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑為或包含單鏈可變片段(scFv)，該scFv包含與表1中出現之scFv至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑為或包含單鏈可變片段(scFv)，該scFv包含與表1中出現之scFv實質上一致或一致的序列。

在各種實施例中，根據本發明之抗CD19人類抗體藥劑為或包含單鏈可變片段(scFv)，該scFv選自表1。

可藉由任何可用方式產生所提供之抗體藥劑，包括抗體及/或其特徵部分，或編碼其之核酸。舉例而言，用於抗體產生之方案由Harlow及Lane,, Antibodies: A Laboratory Manual, (1988)描述。產生抗體(例如單株抗體及/或多株抗體)之技術為此項技術中熟知。應瞭解各

種動物物種可用於產生免疫血清，包括兔、小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠或山羊。動物之選擇可根據處理之容易性、成本或血清之所需要決定，如熟習此項技術者將已知。應瞭解抗體藥劑亦可轉基因地經由產生轉殖相關免疫球蛋白重鏈及輕鏈序列之哺乳動物或植物(例如轉殖人類免疫球蛋白重鏈及輕鏈基因之轉殖基因嚙齒動物)來產生。結合哺乳動物中之轉殖基因產生，抗體可在山羊、母牛或其他哺乳動物之乳汁中產生且自其回收(參見例如美國專利第5,827,690號、第5,756,687號、第5,750,172號及第5,741,957號；其以全文引用的方式併入本文中)。通常，抗體可在小鼠、大鼠、天竺鼠、倉鼠、駱駝、駱馬、鯊魚或其他合適宿主中產生。替代地，抗體可在雞中製得，產生IgY分子(Schade等人，1996, ALTEX 13(5):80-85)。在一些實施例中，適用於本發明之抗體為類人靈長類動物抗體。舉例而言，在狒狒中產生治療學上適用之抗體的通用技術可見於例如國際專利申請公開案第1991/11465號中及Losman等人，1990, Int. J. Cancer 46:310中。在一些實施例中，單株抗體可使用融合瘤方法製備(Milstein及Cuello, 1983, Nature 305(5934):537-40)。在一些實施例中，單株抗體亦可藉由重組方法製得(參見例如美國專利第4,166,452號)。

許多與藉由B細胞永生生化產生單株抗體相關之困難可藉由在大腸桿菌(或酵母)中使用噬菌體呈現工程改造及表現抗體片段來克服。為了確保回收高親和力單株抗體，組合免疫球蛋白庫必須通常含有較大譜系尺寸。典型策略利用自免疫小鼠之淋巴細胞或脾細胞獲得之mRNA來使用逆轉錄酶合成cDNA。重鏈及輕鏈基因單獨地藉由PCR擴增且接合至噬菌體選殖載體中。產生兩個不同庫，一個含有重鏈基

因且一個含有輕鏈基因。庫可為未處理或其可為半合成，其中合成重鏈CDR3，所有胺基酸(除半胱胺酸之外)同等可能地存在於重鏈CDR3區中之任何給定位置。自各庫分離噬菌體DNA，且將重鏈及輕鏈序列接合在一起且封裝以形成組合庫。各噬菌體含有一對隨機重鏈及輕鏈cDNA且在感染大腸桿菌後導引感染細胞中抗體鏈之表現。為了鑑定出識別相關抗原(例如CD19)之抗體，接種噬菌體庫，且將斑塊中存在之抗體分子轉移至過濾器。過濾器與放射性標記之抗原一起培育且隨後洗滌以移除過量未結合的配位體。自動放射攝影上之放射性斑點鑑定含有結合抗原之抗體的斑塊。替代地，鑑定出識別相關抗原(例如CD19)之抗體可藉由將噬菌體反覆結合至與固體載體(例如珠粒或哺乳動物細胞)結合之抗原，接著移除未結合噬菌體且藉由溶離專一性結合之噬菌體來實現。在此類實施例中，首先使抗原生物素化以固定至例如抗生蛋白鏈菌素結合之Dynabeads M-280上。將噬菌體庫與細胞、珠粒或其他固體載體一起培育且藉由洗滌移除未結合之噬菌體。選擇結合相關抗原之抗體噬菌體純系且測試以便進一步表徵。

一旦選擇，即藉由間接流式細胞測量術測試陽性scFv純系與在活細胞表面上表現之相關抗原之結合。簡言之，將噬菌體純系與表現或不表現抗原之細胞(例如工程改造以表現相關抗原，或天然表現抗原之彼等細胞)一起培育。洗滌細胞且隨後用小鼠抗M13鞘蛋白單株抗體標記。再次洗滌細胞且在流式細胞測量術之前用螢光結合二級抗體(例如FITC-山羊(Fab)₂抗小鼠IgG)標記。可例如自Stratagene選殖系統(La Jolla, CA)獲得適用於產生人類免疫球蛋白噬菌體庫之選殖及表現載體。

可採用類似策略獲得高親和力scFv (參見例如Vaughn等人, 1996, Nat. Biotechnol., 14:309-314)。可藉由使用對應於所有已知V_H、V_κ及V_λ基因家族的PCR引子自未免疫的人類供體分離V基因來構築具有較大譜系之scFv庫。在擴增之後, 合併V_κ及V_λ池以形成一個池。將此等片段接合至噬菌粒載體中。隨後將scFv連接子(例如(G₄S)_n)接合至V_L片段上游(或若需要V_H片段上游)之噬菌粒中。將V_H及連接子-V_L片段(或V_L及連接子-V_H片段)擴增及組裝在J_H區上。將所得V_H-連接子-V_L (或V_L-連接子-V_H)片段接合至噬菌粒載體中。噬菌粒庫可使用過濾器如上文所描述或使用免疫管(Nunc; Maxisorp)淘選。可藉由自免疫兔之淋巴細胞或脾細胞構築組合免疫球蛋白庫及藉由在巴斯德畢赤酵母中表現scFv構築體來實現類似結果(參見例如Ridder等人, 1995, Biotechnology, 13:255-260)。另外, 在分離合適scFv之後, 具有較高結合親和力及較慢解離速率之抗體片段可經由親和力成熟方法, 諸如CDR3突變誘發及鏈改組(參見例如Jackson等人, 1998, Br. J. Cancer, 78:181-188); Osbourn等人, 1996, Immunotechnology, 2:181-196)獲得。

抗體片段之另一形式為編碼單一CDR之肽。CDR肽(「最小識別單位」)可藉由構築編碼相關抗體之CDR的基因獲得。此類基因例如藉由使用聚合酶鏈反應自產抗體細胞之RNA合成可變區來製備(參見例如Larrick等人, 1991, Methods: A Companion to Methods in Enzymology 2:106; Courtenay-Luck, 「Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies」, Monoclonal Antibodies: Production, Engineering And Clinical Application, Ritter等人, 編, 第166-179頁,

Cambridge University Press 1995 ; 及 Ward 等人 , 「 *Genetic Manipulation and Expression of Antibodies* 」 , Monoclonal Antibodies: Principles And Applications, Birch等人, 編, 第137-185頁, Wiley-Liss, Inc. 1995) 。

人類抗體可使用各種技術產生, 包括噬菌體呈現庫(Hoogenboom等人, 1991, Mol. Immunol. 28(9):1027-37 ; Marks等人, 1991, J. Mol. Biol. 222(3):581-97)及人類單株抗體之製備(Reisfeld及 Sell, 1985, Cancer Surv. 4(1):271-90)。類似地, 可採用將人類Ig基因引入至內源Ig基因已經部分或完全失活之轉殖基因動物中來合成人類抗體(參見例如Fishwild等人, 1996, Nat. Biotechnol. 14(7):845-51 ; Lonberg等人, 1994, Nature 368(6474):856-9 ; Lonberg及 Huszar, 1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93 ; Taylor, L.D., 等人, 1992, Nucl. Acids Res. 20:6287-95 ; Kellermann S-A., 及 Green L.L., 2002, Curr. Opin. Biotechnol. 13:593-7 ; Little, M.等人, 2000, Immunol. Today 21:364-70 ; Murphy, A.J. 等人, 2014, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 111(14):5153-8)。在攻擊後, 觀測人類抗體產生。在一些實施例中, 抗CD19人類抗體藉由使經工程改造以製造對人類CD19之抗原攻擊反應之人類抗體的非人類動物免疫製得。

可例如藉由利用經工程改造以表現本發明抗體編碼核酸之宿主細胞系統產生所提供之人類抗體藥劑(包括抗體及/或特徵部分)。或者或另外, 可部分或完全地藉由化學合成(例如使用自動化肽合成儀或基因合成編碼抗體藥劑之核酸)製備所提供之人類抗體藥劑。

可使用任何合適載體表現相關人類抗體藥劑。多種載體(例如病

毒載體)在此項技術中已知；已引入此類載體之細胞(或此類細胞之後代)可如此項技術中已知培養(例如使用持續或分批進料培養系統)。在一些實施例中，細胞可經基因工程改造；基因工程改造細胞表現工程改造多肽(例如抗體藥劑多肽，如本文所描述)之技術為此項技術中熟知(參見例如 Ausabel 等人，編，1990, *Current Protocols in Molecular Biology* (Wiley, New York))。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑可視需要使用過濾、離心及/或多種層析技術(諸如HPLC或親和性層析法)純化。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑之片段藉由包括用酶(諸如胃蛋白酶或番木瓜蛋白酶)消化之方法及/或藉由經由化學還原裂解二硫鍵獲得。

在一些實施例中，如本文所描述，所提供之人類抗體藥劑可為或包括例如多株抗體；單株抗體或其抗原結合片段；經修飾抗體，諸如親和力成熟的抗體、變異抗體(例如與參考抗體相比具有一或多種胺基酸取代)或其片段(例如Fab'、Fab、F(ab')₂)；或生物合成抗體，例如單鏈抗體、單域抗體(DAB)、Fv、單鏈Fv (scFv)、多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)、嵌合抗原受體(CAR)或其類似物。

應瞭解所提供之人類抗體藥劑可以使得改良抗體藥劑之特徵及/或活性的方式經工程改造、產生及/或純化。舉例而言，所提供之抗體藥劑之特徵改良尤其包括(但不限於)穩定性增加、結合親和力及/或親合力改良、結合專一性增加、產生增加、聚集減少、非專一性結合減少。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑可包含一或多種改良

蛋白質穩定性、抗原結合、表現水準或為治療、診斷或偵測劑之結合提供位點或位置的胺基酸取代(例如在免疫球蛋白或其片段[例如scFv]的情況下在構架區中)。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑為或包含免疫球蛋白(亦即抗體)，其為選自由IgG、IgM、IgA、IgD、IgE或其片段組成之群的抗體類別(亦即同型)之成員。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑包括包含變異Fc區之人類單株抗體，其中該變異Fc區相對於參考Fc區(或親本Fc區)包含至少一種胺基酸修飾。在此類實施例中，包含變異Fc區之人類抗體藥劑可展現改變之對Fc受體(例如Fc γ R)之親和力，其限制條件為基於Fc-Fc受體相互作用(諸如由Sondermann等人, 2000, Nature, 406:267-273所揭示之彼等相互作用)之結晶及結構分析，該變異Fc區不在與Fc受體直接接觸之位置具有取代。Fc區內與Fc受體(諸如Fc γ R)直接接觸之位置之實例為胺基酸234-239 (鉸鏈區)、胺基酸265-269 (B/C環)、胺基酸297-299 (C'/E環)及胺基酸327-332 (F/G)環。在一些實施例中，本發明之包含變異Fc區之所提供人類抗體藥劑包含基於結構及結晶分析與Fc γ R直接接觸之至少一個殘基的修飾。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑為抗CD19人類單株抗體，其具有與參考Fc區(或親本Fc區)相比，具有一或多種胺基酸修飾之變異Fc區。Fc區中產生變異Fc區之例如改變對活化及/或抑制受體之親和力，引起改良之效應功能(諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC))，增加對C1q之結合親和力，減少或消除FcR結合，增加半衰期的胺基酸修飾在此項技術中已知(參

見例如美國專利第9,051,373號、第9,040,041號、第8,937,158號、第8,883,973號、第8,883,147號、第8,858,937號、第8,852,586號、第8,809,503號、第8,802,823號、第8,802,820號、第8,795,661號、第8,753,629號、第8,753,628號、第8,735,547號、第8,735,545號、第8,734,791號、第8,697,396號、第8,546,543號、第8,475,792號、第8,399,618號、第8,394,925號、第8,388,955號、第8,383,109號、第8,367,805號、第8,362,210號、第8,338,574號、第8,324,351號、第8,318,907號、第8,188,231號、第8,124,731號、第8,101,720號、第8,093,359號、第8,093,357號、第8,088,376號、第8,084,582號、第8,039,592號、第8,012,476號、第7,799,900號、第7,790,858號、第7,785,791號、第7,741,072號、第7,704,497號、第7,662,925號、第7,416,727號、第7,371,826號、第7,364,731號、第7,335,742號、第7,332,581號、第7,317,091號、第7,297,775號、第7,122,637號、第7,083,784號、第6,737,056號、第6,538,124號、第6,528,624號及第6,194,551號)。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑為抗CD19人類單株抗體，其具有與親本Fc區相比，具有變異糖基化(例如去糖基化)之Fc區。在一些實施例中，變異糖基化由在工程改造細胞株中表現引起(參見例如Umana, P.等人，1999, Nat. Biotechnol. 17(2):176-80；Yamane-Ohnuki, N. 等人，2004, Biotechnol. Bioeng. 87(5):614-22；von Horsten, H.H. 等人，2010, Glycobiol. 20(12):1607-18；Beck, A.等人，2010, Expert Opin. Drug Discov. 5(1):95-111；及美國專利第8,080,415號及第8,084,222號；其皆以引用之方式併入本文中)。在一

些實施例中，本發明提供多專一性結合劑，其具有包含變異Fc區之人類抗CD19抗體組分。在一些實施例中，所提供之多專一性結合劑包括如與可衍生組分之親本抗體相比，顯示變異糖基化(例如經去糖基化)之抗體組分。

在一些實施例中，本發明提供及/或利用包含變異Fc區(亦即相對於合適參考Fc，Fc區包括一或多種添加、缺失及/或取代)之抗體或抗體藥劑，其特徵在於相對於參考Fc，改變(例如增加及/或減少)效應功能及/或對FcR之親和力增強或減弱。此等變異在技術者之技術內。

因此，本發明尤其提供包含以較大親和力結合至一或多種FcγR之變異Fc區的抗體藥劑及多專一性結合劑(例如抗體藥劑)。此類藥劑較佳地如下文所論述更有效地介導效應功能。在一些實施例中，本發明提供包含以較弱親和力結合至一或多種FcγR之變異Fc區的抗體藥劑及多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)。減少或消除效應功能在某些情況下為理想的，例如在作用機制涉及阻斷或拮抗但不殺死攜帶標靶抗原之細胞的抗體的情況下。另外，在一些實施例中，當製備如下文所論述之雙專一性抗體時，消除效應功能為理想的。減少或消除效應功能將在效應功能將阻斷效應細胞中之FcγR活化受體的自體免疫疾病(此類型的功能將存在於宿主細胞中)之情況下理想的。一般而言，可將增加之效應功能導向至表現外來抗原之腫瘤及細胞；在一些實施例中，可導向效應功能離開腫瘤細胞。

根據本發明使用之Fc變異體可與其他Fc修飾組合，包括(例如)改變效應功能之修飾。本發明包括組合如本文所描述之Fc變異體與其他Fc修飾以在抗體或Fc融合物中提供附加、協同或新穎特性。在一些此

類實施例中，Fc變異體可增強與其組合之修飾之表型。舉例而言，若Fc變異體與已知以比包含野生型Fc區之類似分子高的親和力結合FcγRIIIA之突變體組合，則與突變體之組合引起FcγRIIIA親和力之較大倍數增強。

在一些實施例中，根據本發明，將如本文所描述之Fc變異體併入抗體或Fc融合體中以產生將一或多種Fc糖型(亦即與一或多種碳水化合物共價連接之一或多種Fc多肽)包含至包含Fc區之分子中的工程改造藥劑，其中糖型之碳水化合物組成與包含Fc區之母體分子化學地不同。

在一些實施例中，如本文所描述之多專一性結合劑(例如抗體藥劑)可包括顯示變異糖基化之Fc變異體及/或可在缺乏糖基化之細胞株中表現使得產生與合適參考Fc區(例如親本Fc區)或在不缺乏糖基化之細胞株中表現之Fc區相比，缺乏糖基化之藥劑Fc區。

在一些實施例中，根據本發明利用之抗體可相對於結合至相關抗原(例如CD19)之合適參考抗體具有經修飾糖基化位點，較佳地其不改變抗體之功能，例如對抗原之結合活性。如本文所用，「糖基化位點」包括抗體中寡醣(亦即含有兩種或多於兩種連接在一起之單糖的碳水化合物)將專一性及共價連接之任何專一性胺基酸序列。寡醣側鏈通常經由N或O-鍵連接至抗體之主鏈。N連接之糖基化係指寡醣部分連接至天冬醯胺殘基之側鏈。O連接之糖基化係指寡醣部分連接至羥基胺基酸，例如絲胺酸、蘇胺酸。舉例而言，缺乏某些寡醣(包括海藻糖及末端N-乙醯基葡萄糖胺)的Fc糖型可在特別CHO細胞中產生且展示增強之ADCC效應功能。

在一些實施例中，本發明涵蓋藉由添加或刪除糖基化位點來修改如本文所描述之抗體之碳水化合物含量之方法。修改抗體之碳水化合物含量之方法在此項技術中熟知且包括在本發明內(參見例如美國專利第6,218,149號、第6,472,511號；美國專利公開案第2003-0115614 A1 號、第2002-0028486 A1 號；國際專利申請公開案 WO 2003/035835；歐洲專利第0 359 096 B1號)。在一些實施例中，本發明提供藉由使抗體之一或多個內源碳水化合物部分缺失來修改抗體(或其相關部分或組分)之碳水化合物含量之方法。

經工程改造之糖型可適用於多種目的，包括(但不限於)增強或降低效應功能。經工程改造之糖型可藉由熟習此項技術者已知的任何方法產生，例如藉由使用經工程改造或變異型表現株系、藉由與一或多種酶(例如N-乙醯胺基葡萄糖轉移酶I (GnTI))共表現、藉由在各種生物體或來自各種生物體之細胞株中表現包含Fc區(或變異Fc區)之分子或藉由在包含Fc區之分子已表現之後修飾碳水化合物。產生經工程改造之糖型之方法在此項技術中已知，且包括(但不限於)以下中描述之彼等方法：Umana等人，1999, Nat. Biotechnol. 17:176-180；Davies等人，2001, Biotechnol. Bioeng. 74:288-294；Shields等人，2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740；Shinkawa等人，2003, J. Biol. Chem. 278:3466-3473；美國專利第6,602,684號；美國專利公開申請案第2003-0157108 A1號、第2003-0003097 A1號；國際專利公開案第WO 2000/61739號、第WO 2001/292246號、第WO 2002/311140號及第WO 2002/30954號；POTILLEGENT™技術(Biowa, Inc. Princeton, N.J.)；GLYCOMAB™糖基化工程改造技術(GLYCART biotechnology AG,

Zurich, Switzerland)。參見例如 Okazaki 等人, 2004, JMB, 336:1239-49; 美國專利公開案第 2003-0115614 A1 號; 國際專利公開案第 WO 2000/061739 號。

特定例示性實施例-免疫球蛋白重鏈及輕鏈組合

在一些實施例中, 本發明之人類抗體藥劑包括 SEQ ID NO:2 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或 SEQ ID NO:2 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中, 人類抗體藥劑為包括 SEQ ID NO:2 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及 SEQ ID NO:2 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中, 本發明之人類抗體藥劑包括 SEQ ID NO:4 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或 SEQ ID NO:4 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中, 人類抗體藥劑為包括 SEQ ID NO:4 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及 SEQ ID NO:4 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中, 本發明之人類抗體藥劑包括 SEQ ID NO:6 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或 SEQ ID NO:6 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中, 人類抗體藥劑為包括 SEQ ID NO:6 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及 SEQ ID NO:6 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中, 本發明之人類抗體藥劑包括 SEQ ID NO:8 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或 SEQ ID NO:8 中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中, 人類抗體藥劑為包括 SEQ ID NO:8 中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及 SEQ ID NO:8 中出現之免疫球蛋白輕鏈

可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:10中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:10中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:10中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:10中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:12中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:12中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:12中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:12中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:14中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:14中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:14中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:14中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:16中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:16中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:16中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:16中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:18中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:18中出現之免疫球蛋白

白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:18中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:18中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:20中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:20中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:20中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:20中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:22中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:22中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:22中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:22中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:24中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:24中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:24中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:24中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:26中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:26中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:26中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:26中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:28中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:28中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:28中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:28中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:30中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:30中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:30中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:30中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:32中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:32中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:32中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:32中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括SEQ ID NO:34中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及/或SEQ ID NO:34中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，人類抗體藥劑為包括SEQ ID NO:34中出現之免疫球蛋白重鏈可變區及SEQ ID NO:34中出現之免疫球蛋白輕鏈可變區的抗體。

特定例示性實施例-特定胺基酸取代

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在胺基酸位置3、12、16、17、25、26、32、63、69、97、102、106、108、109、

113、116、117及其組合中之任一者處包含一或多種胺基酸取代的免疫球蛋白重鏈可變區。在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在構架及/或CDR區中包含至少一種及至多五種胺基酸取代的免疫球蛋白重鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在選自由SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32及34組成之群的SEQ ID NO.中出現，且在胺基酸位置3、12、16、17、25、26、32、63、69、97、102、106、108、109、113、116、117及其組合中之任一者處進一步包含一或多種胺基酸取代的免疫球蛋白重鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括包含一或多種選自由Q3R、K12E、E16G、S17F、S25A、G26A、Y32F、S63F、T69A、A97V、T102S、M106L、Y108N、D109E、Q113L、L116M、M117L及其組合組成之群的取代的免疫球蛋白重鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括與參考免疫球蛋白重鏈可變區相比包含一或多種取代的免疫球蛋白重鏈可變區，且該免疫球蛋白重鏈可變區具有SEQ ID NO:36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70及72中之任一者中出現的序列。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在胺基酸位置10、16、25、34、52、54、68、69、72、75、93、95及其組合中之任一者處包含一或多種胺基酸取代的免疫球蛋白輕鏈可變區。在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在構架及/或CDR區中包含至少

一種及至多五種胺基酸取代的免疫球蛋白輕鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在選自由SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32及34組成之群的SEQ ID NO.中出現，且在胺基酸位置10、16、25、34、52、54、68、69、72、75、93、95及其組合中之任一者處進一步包含一或多種胺基酸取代的免疫球蛋白輕鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括包含一或多種選自由V10M、K16E、S25N、V34I、D52N、L54Q、N68T、T69M、L72M、S75N、S93T、D95E、D95G及其組合組成之群的取代的免疫球蛋白輕鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括與參考免疫球蛋白輕鏈可變區相比包含一或多種取代之免疫球蛋白輕鏈可變區，且該免疫球蛋白輕鏈可變區具有SEQ ID NO:36、38、40、42、44、46、48、50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70及72中之任一者中出現之序列。

在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括在構架及/或CDR區中一起包含至少一種及至多五種胺基酸取代的免疫球蛋白重鏈及輕鏈可變區。

本發明尤其展現本發明之抗CD19人類抗體藥劑中此類胺基酸取代之存在相對於親本人類抗體藥劑，增加人類抗體藥劑對人類CD19之結合親和力及/或專一性。亦即，將此類胺基酸取代引入至抗CD19人類抗體藥劑中改良其對CD19，且尤其對天然CD19 (亦即在細胞表面上表現)之結合親和力。

熟習此項技術者知道多種在此項技術中已知用於實現此類引入或用於另外製備、提供或製造含有此類序列之多肽的技術。就此而言適用之例示性技術例如提供於Green及Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press 2012中。

特定例示性實施例-專一性CDR

如此項技術中大體上已知，單株抗體由兩條重鏈及兩條輕鏈製成，各包含可變區及恆定區。重鏈可變區通常包含三個CDR，其在本文中標識為HCDR1、HCDR2及HCDR3，由構架區側接(參見例如William E. Paul, *Fundamental Immunology* (第7版), Lippincott Williams & Wilkins 2013)。輕鏈可變區通常包含三個互補決定區(CDR)，其在本文中標識為LCDR1、LCDR2及LCDR3，由構架區側接。

本發明提供包括表2 (HCDR)及3 (LCDR)中所示之呈任何可能組合之CDR的人類抗體藥劑。舉例而言(其不意謂限制)，本發明包括人類抗體藥劑，其包括分別為SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3。

具有所需CDR及/或構架區之抗體之製造在此項技術中大體上已知且描述於例如Strohl及Strohl, *Therapeutic Antibody Engineering*, Woodhead Publishing Limited 2012中。

表2

純系	HCDR1	HCDR2	HCDR3
9	GFTFSSYA (SEQ ID NO:73)	ISGSGGST (SEQ ID NO:74)	ARYYY SRLDY (SEQ ID NO:75)
23	GFTFSSYA	ISASGGST	ARYYLSQIDS

	(SEQ ID NO:76)	(SEQ ID NO:77)	(SEQ ID NO:78)
31	GYTFTDYY (SEQ ID NO:79)	VDPEDGET (SEQ ID NO:80)	ATGIYSRPLGY (SEQ ID NO:81)
35	GFTFSSYA (SEQ ID NO:82)	ISGSGGST (SEQ ID NO:83)	ARSDGKHFWQQYDA (SEQ ID NO:84)
36	GFTVSSNY (SEQ ID NO:85)	ISGSGGST (SEQ ID NO:86)	ARMNIDY (SEQ ID NO:87)
37	EYSFASYW (SEQ ID NO:88)	IDPSDSYT (SEQ ID NO:89)	ARPFQYDYGGYSDAFDI (SEQ ID NO:90)
40	GGTFSSSS (SEQ ID NO:91)	IPIVGTP (SEQ ID NO:92)	ARGGYRDYMDV (SEQ ID NO:93)
43	GFTVSSNY (SEQ ID NO:94)	IYSGGST (SEQ ID NO:95)	ARGGFGEAFDY (SEQ ID NO:96)
54	GFTVSSNY (SEQ ID NO:97)	IYSGGST (SEQ ID NO:98)	ARGGISDDYYGSGSYDN (SEQ ID NO:99)
61	GFTVSSNY (SEQ ID NO:100)	IYSGGST (SEQ ID NO:101)	ARERGMGYAFDI (SEQ ID NO:102)
1	GVSMSENY (SEQ ID NO:103)	AHYTGDT (SEQ ID NO:104)	ASYHPFNY (SEQ ID NO:105)
2	GYTFNDFY (SEQ ID NO:106)	IDPEDGKT (SEQ ID NO:107)	TTDWGYSSSLREEDIWYDC (SEQ ID NO:108)
3	GGTFSSYA (SEQ ID NO:109)	IPIFGTA (SEQ ID NO:110)	ARDYGYGDYGDFAFDI (SEQ ID NO:111)

4	GYSFTSYW (SEQ ID NO:112)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:113)	ARVVGTIYSMQYDV (SEQ ID NO:114)
5	GYSFTSYW (SEQ ID NO:115)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:116)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:117)
6	GYSFTSYW (SEQ ID NO:118)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:119)	ARWSSTWDSMYMDY (SEQ ID NO:120)
7	GYSFTSYW (SEQ ID NO:121)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:122)	ARVTYSMDSYYFDS (SEQ ID NO:123)
5-1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:124)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:125)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:126)
5-2	GYSFTSYW (SEQ ID NO:127)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:128)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:129)
5-3	GYSFTSYW (SEQ ID NO:130)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:131)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:132)
5-4	GYSFTSYW (SEQ ID NO:133)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:134)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:135)
5-5	GYSFTSYW (SEQ ID NO:136)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:137)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:138)
5-7	GYSFTSYW (SEQ ID NO:139)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:140)	ARQVWGWQGGMNPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:141)
5-9	GYSFTSYW (SEQ ID NO:142)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:143)	ARQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:144)
5-10	GYSFTSFV (SEQ ID NO:145)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:146)	VRQVWGWQGGMYPNRSNWWYNMDS (SEQ ID NO:147)

5-11	GYSFTSYW (SEQ ID NO:148)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:149)	ARQVWGWQGGMYP RSNWWYNMDS (SEQ ID NO:150)
5-13	GYSFTSYW (SEQ ID NO:151)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:152)	ARQVWGWQGGMYP RSNWWYNLDS (SEQ ID NO:153)
5-15	GYSFTSYW (SEQ ID NO:154)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:155)	ARQVWGWQGGMYP RSNWWYNMDS (SEQ ID NO:156)
6-1	GYSFTSYW (SEQ ID NO:157)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:158)	ARWSSSWDSMYMDY (SEQ ID NO:159)
6-2	GYSFTSYW (SEQ ID NO:160)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:161)	ARWSSTWDSMYMEY (SEQ ID NO:162)
6-4	GYSFTSYW (SEQ ID NO:163)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:164)	ARWSSTWDSMYMDY (SEQ ID NO:165)
6-5	GYSFTSYW (SEQ ID NO:166)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:167)	ARWSSTWDSLYMDY (SEQ ID NO:168)
6-6	GYSFTSYW (SEQ ID NO:169)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:170)	ARWSSTWDSMYMDY (SEQ ID NO:171)
6-7	AYSFTSYW (SEQ ID NO:172)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:173)	ARWSSTWDSMYMDY (SEQ ID NO:174)
6-8	GYSFTSYW (SEQ ID NO:175)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:176)	ARWSSTWDSMYMDY (SEQ ID NO:177)
6-9	GYSFTSYW (SEQ ID NO:178)	IYPGDSDT (SEQ ID NO:179)	ARWSSSWDSMYMDY (SEQ ID NO:180)

表3

純系	LCDR1	LCDR2	LCDR3
09	SSNIGNNY (SEQ ID NO:181)	DNN (SEQ ID NO:182)	GTWDSSLSAGV (SEQ ID NO:183)
23	SSNIGNNY (SEQ ID NO:184)	ENN (SEQ ID NO:185)	GTWDSSLRAGV (SEQ ID NO:186)
31	SSNIGSNT (SEQ ID NO:187)	SNN (SEQ ID NO:188)	AAWDDSLNGHVV (SEQ ID NO:189)
35	SSNIGSHT (SEQ ID NO:190)	SNN (SEQ ID NO:191)	AAWDDSLNGYV (SEQ ID NO:192)
36	QGITNS (SEQ ID NO:193)	AAS (SEQ ID NO:194)	QHLYLGTPYS (SEQ ID NO:195)
37	QSVSRF (SEQ ID NO:196)	GVS (SEQ ID NO:197)	QESYIPLT (SEQ ID NO:198)
40	QSL LDSNGFNS (SEQ ID NO:199)	LGS (SEQ ID NO:200)	MQSLQIPT (SEQ ID NO:201)
43	SSNIGSNY (SEQ ID NO:202)	RNN (SEQ ID NO:203)	AAWDDSLSGYV (SEQ ID NO:204)
54	KLGDKY (SEQ ID NO:205)	QDN (SEQ ID NO:206)	QAWDSSTEDV (SEQ ID NO:207)
61	QSISSY (SEQ ID NO:208)	AAS (SEQ ID NO:209)	QQSYSTPFT (SEQ ID NO:210)
1	QGIGSY (SEQ ID NO:211)	PAS (SEQ ID NO:212)	QQLNSL (SEQ ID NO:213)

2	SSNIGTKT (SEQ ID NO:214)	SNY (SEQ ID NO:215)	ALWDDSLDGYV (SEQ ID NO:216)
3	NIGSKS (SEQ ID NO:217)	YDS (SEQ ID NO:218)	QVWDSSSDHYV (SEQ ID NO:219)
4	NIGSKS (SEQ ID NO:220)	DDS (SEQ ID NO:221)	QVWDSSSDHYV (SEQ ID NO:222)
5	NIGSKS (SEQ ID NO:223)	DDS (SEQ ID NO:224)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:225)
6	SSNVGNNA (SEQ ID NO:226)	YDD (SEQ ID NO:227)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:228)
7	NIGSES (SEQ ID NO:229)	YDS (SEQ ID NO:230)	QVWNSSSDHRGV (SEQ ID NO:231)
5-1	NIGSKS (SEQ ID NO:232)	DDS (SEQ ID NO:233)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:234)
5-2	NIGSKS (SEQ ID NO:235)	DDS (SEQ ID NO:236)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:237)
5-3	NIGSKS (SEQ ID NO:238)	DDS (SEQ ID NO:239)	QVWDSSSEYVV (SEQ ID NO:240)
5-4	NIGSKS (SEQ ID NO:241)	DDS (SEQ ID NO:242)	QVWDSSSGYVV (SEQ ID NO:243)
5-5	NIGSKS (SEQ ID NO:244)	DDS (SEQ ID NO:245)	QVWDSTSDYVV (SEQ ID NO:246)
5-7	NIGSKS (SEQ ID NO:247)	DDS (SEQ ID NO:248)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:249)

5-9	NIGSKS (SEQ ID NO:250)	DDS (SEQ ID NO:251)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:252)
5-10	NIGSKS (SEQ ID NO:253)	DDS (SEQ ID NO:254)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:255)
5-11	NIGSKS (SEQ ID NO:256)	DDS (SEQ ID NO:257)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:258)
5-13	NIGSKS (SEQ ID NO:259)	DDS (SEQ ID NO:260)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:261)
5-15	NIGSKS (SEQ ID NO:262)	DDS (SEQ ID NO:263)	QVWDSSSDYVV (SEQ ID NO:264)
6-1	SSNVGNNA (SEQ ID NO:265)	YDD (SEQ ID NO:266)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:267)
6-2	SSNVGNNA (SEQ ID NO:268)	YDD (SEQ ID NO:269)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:270)
6-4	SSNVGNNA (SEQ ID NO:271)	YDD (SEQ ID NO:272)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:273)
6-5	SSNVGNNA (SEQ ID NO:274)	YDD (SEQ ID NO:275)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:276)
6-6	SSNVGNNA (SEQ ID NO:277)	YDD (SEQ ID NO:278)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:279)
6-7	SSNVGNNA (SEQ ID NO:280)	YDD (SEQ ID NO:281)	AAWDDSLNGPV (SEQ ID NO:282)
6-8	SSNVGNNA	YDD	AAWDDSLNGPV

(SEQ ID NO:283) (SEQ ID NO:284) (SEQ ID NO:285)

6-9	SSNVGNNA	YDD	AAWDDSLNGPV
	(SEQ ID NO:286)	(SEQ ID NO:287)	(SEQ ID NO:288)

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括表2中出現之HCDR中之至少一者及/或表3中出現之LCDR中之至少一者。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括表2中出現之HCDR中之至少兩者及/或表3中出現之LCDR中之至少兩者。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括表2中出現之任何三個HCDR及/或表3中出現之任何三個LCDR。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括表2中出現之一組三個HCDR及/或表3中出現之一組對應三個LCDR。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括三個HCDR，該三個HCDR各自具有與表2中出現之三個HCDR至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括三個LCDR，該三個LCDR各自具有與表3中出現之三個LCDR至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括三個HCDR及三個LCDR，該三個HCDR各自具有與表2中出現之三個HCDR至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列，且該三個LCDR各自具有與表3中出現之三個LCDR至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、

70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致的序列。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑包括三個HCDR及/或三個LCDR，該HCDR及LCDR各自具有分別與表2及3中出現之HCDR及LCDR實質上一致或一致的序列。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑為或包含免疫球蛋白(例如單株抗體)，其包含分別選自表2及3之HCDR及LCDR。

單鏈Fv (scFv)

單鏈Fv (scFv)在此項技術中廣泛已知及使用。單鏈Fv為免疫球蛋白之重鏈(V_H)及輕鏈(V_L)可變區之融合蛋白，其有時由短連接肽連接(參見例如Benny K. C. Lo (編), Antibody Engineering - Methods and Protocols, Humana Press 2004，及其中引用之參考文獻)。

本發明提供專一性結合人類CD19之單鏈Fv (scFv)，且在一些實施例中，提供含有連接序列之scFv。在一些實施例中，本文提供之scFv之V_H及V_L區包括連接序列，其為或包含SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA (SEQ ID NO:289)。在一些實施例中，連接序列為或包含(G₄S)_n序列，其中n等於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大。

在一些實施例中，連接子長度為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多個胺基酸。在一些實施例中，連接子之特徵在於其趨向於不採用剛性三維結構，而是向多肽(例如第一

及/或第二結合組分)提供可撓性。

在一些實施例中，所提供之scFv多肽包含在以下中之任一者中出現的序列：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑為或包含單鏈可變片段(scFv)，該scFv包含分別選自表2及3之HCDR及LCDR。

在各種實施例中，本發明之人類抗體藥劑為或包含單鏈可變片段(scFv)，該scFv包含表1中出現之重鏈及/或輕鏈可變區序列。

在一些實施例中，所提供之scFv多肽結合至治療或偵測劑。

如熟習此項技術者已知，根據本發明，scFv之產生及其修飾在此項技術中已知(參見例如Benny K. C. Lo (編), Antibody Engineering - Methods and Protocols, Humana Press 2004，及其中引用之參考文獻)。

多專一性結合劑

如熟習此項技術者所知道，多專一性結合劑為包括專一性結合

於兩個或多於兩個標靶(例如抗原決定基)之結合組分的分子實體或複合物。此類多專一性結合劑在此項技術中有多種用途，包括治療性用途。僅給出一個實例，如熟習此項技術者所知道，多專一性結合劑已經工程改造以藉由將細胞毒性T細胞導引(或募集)至腫瘤部位來促進腫瘤細胞之殺死。腫瘤抗原之實例包括(但不限於) α 胎蛋白(AFP)、CA15-3、CA27-29、CA19-9、CA-125、鈣網膜蛋白、癌胚抗原、CD34、CD99、CD117、染色顆粒素、細胞角蛋白、結蛋白、上皮膜蛋白質(EMA)、因子VIII、CD31 FL1、膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液體蛋白(GCDFP-15)、HMB-45、人絨膜促性腺激素(hCG)、抑制素、角蛋白、CD45、淋巴細胞標記物、MART-1 (Melan-A)、Myo D1、肌肉專一性肌動蛋白(MSA)、神經絲、神經元專一性烯醇酶(NSE)、胎盤鹼性磷酸酶(PLAP)、前列腺專一性抗原、S100蛋白質、平滑肌肌動蛋白(SMA)、突觸素、甲狀腺球蛋白、甲狀腺轉錄因子-1、腫瘤M2-PK及波形蛋白。

在一些實施例中，根據本發明使用之多專一性結合劑為雙專一性結合劑。在許多實施例中，此類雙專一性結合劑能夠結合至腫瘤細胞。在許多實施例中，雙專一性結合劑能夠結合至CD19⁺細胞或在細胞表面上表現CD19多肽之細胞(例如腫瘤細胞)。

在一些實施例中，本文提供之多專一性結合劑(例如雙專一性結合劑)為或包含抗體組分。在此項技術中已知多種用於設計、構築及/或產生包含抗體組分之多專一性結合劑的技術。

舉例而言，已構築利用完整免疫球蛋白構架(例如IgG)、單鏈可變片段(scFv)或其組合之多專一性結合劑。由兩個串聯之scFv單元構

成之雙專一性結合劑已顯示為臨床上成功之雙專一性抗體形式。在抗腫瘤免疫療法的情況下，包含兩個串聯之單鏈可變片段(scFv)之雙專一性結合劑已經設計使得結合腫瘤抗原之scFv與藉由結合CD3（例如CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 ζ 等）接合T細胞之scFv連接。以此方式，將T細胞募集至腫瘤部位，希望其可藉由某些T細胞所具有之細胞毒性特性介導腫瘤細胞之殺死。已製得靶向CD19及CD3以用於淋巴瘤之此類雙專一性結合劑之實例(稱為雙專一性T細胞接合，或BiTE；例如參見Dreier等人，2003, J. Immunol. 170:4397-4402；Wolf, E.等人，2005, Drug Discovery Today 10(18):1237-1244；Molhoj, M.等人 2007, Mol. Immunol. 44:1935-43；Bargou等人，2008, Science 321:974-977；Baeuerle, P.A.及C. Reinhardt, 2009, Cancer Res. 69(12):4941-44；Hoffman, L.M及L. Gore, Frontiers in Oncol. 4(Art. 63), 5頁)，其在動物異種移植研究中已成功防止腫瘤生長。在人類研究中，此雙專一性結合劑展現客觀腫瘤反應，包括五種部分及兩種完全緩解。

例示性雙專一性結合劑包括具有對腫瘤抗原(例如CD19)具有專一性之第一抗體組分及對免疫細胞(例如T細胞、NK細胞等)具有專一性之第二抗體組分的彼等結合劑。雙專一性結合劑可例如藉由組合識別同一或不同抗原之不同抗原決定基的重鏈及/或輕鏈製得。在一些實施例中，藉由分子功能，雙專一性結合劑在其兩個結合臂中之一者(一對V_H/V_L)上結合一種抗原(或抗原決定基)，且在其第二臂(一對不同V_H/V_L)上結合不同抗原(或抗原決定基)。藉由此定義，雙專一性結合劑具有兩個不同抗原結合臂(在專一性及CDR序列兩者中)，且對於其結合之各抗原為單價。

在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑之特徵在於同時結合兩個具有不同結構之標靶的能力。在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑具有至少一種專一性結合至例如B細胞、T細胞、骨髓、血漿或肥大細胞抗原或抗原決定基之組分及至少一種專一性結合CD19，特定言之在細胞表面上表現之CD19的其他組分。

在各種實施例中，根據本發明之雙專一性結合劑(例如雙專一性抗體)由第一結合組分及第二結合組分構成。在許多實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一及第二結合組分各由以不同專一性為特徵之抗體組分構成。在許多實施例中，抗體組分係選自表1。

在各種實施例中，根據本發明之雙專一性結合劑包含第一結合組分及第二結合組分。在各種實施例中，根據本發明之雙專一性結合劑包含第一結合組分、第二結合組分及連接至第一及第二結合組分兩者(例如位於第一與第二結合組分之間)的連接子。

在各種實施例中，如本文所描述之第一及/或第二結合組分包含或為抗體組分。在各種實施例中，如本文所描述之第一及/或第二結合組分包含連接序列或經由連接序列連接。

在一些實施例中，連接子長度為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多個胺基酸。在一些實施例中，連接子之特徵在於其趨向於不採用剛性三維結構，而是向多肽(例如第一及/或第二結合組分)提供可撓性。在一些實施例中，基於賦予雙專一性結合劑之特定特性(諸如聚集減少及/或穩定性增加)，在本文中描述

之雙專一性結合劑中採用連接子。在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑包含G₄S連接子。在某些實施例中，本發明之雙專一性結合劑包含(G₄S)_n連接子，其中n為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更大。

在一些實施例中，如本文所描述之第一及/或第二結合組分為或包含免疫球蛋白(例如IgGs)。在一些實施例中，如本文所描述之第一及/或第二結合組分為或包含抗體片段(例如scFvs)。在一些實施例中，如本文所描述之第一結合組分為或包含抗體片段且第二結合組分為或包含免疫球蛋白。在一些實施例中，如本文所描述之第一結合組分為或包含免疫球蛋白且第二結合組分為或包含抗體片段。在某些實施例中，第一結合組分為免疫球蛋白且第二結合組分為抗體片段。在某些實施例中，第一結合組分為IgGs且第二結合組分為scFvs。

在某些實施例中，根據本發明之雙專一性結合劑包含第一及第二scFv。在某些實施例中，第一scFv連接至第二scFv之C端。在某些實施例中，第二scFv連接至第一scFv之C端。在某些實施例中，scFv經由連接序列彼此連接。在某些實施例中，scFv在無連接序列的情況下彼此連接。

在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑包括兩個不同重鏈或重鏈可變區及兩個不同輕鏈或輕鏈可變區。

在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑具有兩種專一性，其中之一者結合人類CD19且另一者結合T細胞上之CD3 (例如CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 ζ 等)。

在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑包含一或多個序列

與表1中出現之一或多個序列至少約50% (例如至少約55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%)一致。

在一些實施例中，本發明之雙專一性結合劑包含一或多個序列與表1中出現之一或多個序列實質上一致或一致。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一結合組分包含一或多個HCDR及一或多個LCDR，該一或多個HCDR各具有與表2中出現之一或多個HCDR至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列，且該一或多個LCDR各具有與表3中出現之一或多個LCDR至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一結合組分包含三個HCDR及三個LCDR，該三個HCDR各具有與表2中出現之三個HCDR至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列，且該三個LCDR各具有與表3中出現之三個LCDR至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一結合組分包含一組三個HCDR及一組三個LCDR，該組三個HCDR各自具有

與表2中出現之一組三個HCDR至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列，且該組三個LCDR各自具有與表3中出現之一組三個LCDR至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一結合組分包含表2中出現之一組三個HCDR及表3中出現之一組三個LCDR。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一結合組分包含具有與表1中出現之抗體組分至少50% (例如50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更多)一致的序列的抗體組分。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第一結合組分包含具有與表1中出現之抗體組分實質上一致或一致的序列的抗體組分。

在各種實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第二結合組分包含結合T細胞之抗體組分。可用作如本文所描述之雙專一性結合劑之第二結合組分之標靶的例示性T細胞標記物包括CD3 (例如CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD3 ζ 等)、CD4、CD8、CD28、OX40 (TNFRSF4或CD134)、GITR (TNFRSF18或CD357)、CD137 (TNFRSF9或4-1BB)、CD27 (TNFRSF7)、CD40L (TNFSF5或CD154)、HVEM (TNFRSF14或CD270)等。在一些實施例中，如本文所描述之雙專一

性結合劑之第二結合組分包含結合CD3之抗體組分。在某些實施例中，如本文所描述之雙專一性結合劑之第二結合組分包含結合CD3 ϵ 之抗體組分。可在本發明之雙專一性結合劑中採用之例示性抗CD3抗體組分在此項技術中已知且可見於例如以下中：Routledge等人，1991, Eur. J. Immunol. 21:2717-25；Adair等人，1994, Hum. Antibodies Hybridomas 5:41-7；Norman等人，2000, Clin. Transplant. 70(12):1707-12；Chatenoud, 2003, Nat. Rev. Immunol. 3(2):123-32；Cheadle, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8(1):62-8；Herold等人，2009, Clin. Immunol. 132:166-73；Heiss及Murawa, 2010, Int. J. Cancer 127(9):2209-21；Keymeulen等人，2010, Diabetologia, 53: 614-23；Silke及Gires, 2011, MAbs, 3(1):31-7；Cioffi, M.等人，2012, Clin. Cancer Res. 18:465-474；Dean等人，2012, Swiss Med. Wkly. 142:w13711；Labrijn等人，2013, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 110(13):5145-50；Portell等人，2013, Clin. Pharmacol. 5:5-11；美國專利第7,112,324號、第7,575,923號、第8,076,459號、第8,101,722號，其皆以全文引用的方式併入本文中。

替代地，現有非人類(例如鼠)抗CD3抗體組分提供抗體組分之有價值的來源以在本發明之雙專一性結合劑中使用(參見例如EMBL寄存號 A22259.1 GL641464 中之鼠 OKT3 輕鏈及 EMBL 寄存號 A22261.1 GL21727144 下之鼠 OKT3 重鏈)。雖然此類非人類抗體組分適用，但其人類化形式在治療人類個體中較佳，因為其尤其降低對所投與抗體(或雙專一性結合劑)之免疫反應之可能性。製備人類化抗體之方法在此項技術中大體上已知。

嵌合抗原受體

本發明亦提供嵌合抗原受體，其包含如本文所描述之人類抗體藥劑及/或多專一性結合劑。CAR可藉由此項技術中已知之方法構築(參見例如國際專利申請公開案第2012/079000號、第2013/126726號、第2015/177789號及第2015/080981號；美國專利申請公開案第2012/0213783 A1號、美國專利第7,446,179號及第5,912,172號；Milone, M.C.等人，2009, *Mol. Therapy* 17(8):1453-64；Kochenderfer, J.N.等人，2010, *Blood* 116(19):3875-86；2011, *N. Engl. J. Med.* 365(20):1937-9；Grupp, S.A.等人，2013, *N. Engl. J. Med.* 368(16):1509-18；Romas, C.A.等人，2014, *Cancer J.* 20(2):112-18；Singh, H.等人，2014, *Immunol. Rev.* 257(1):181-90；Fujiwara, H., 2014, *Pharmaceuticals* 7:1049-68；Maude, S.L.等人，2015, *Blood* 125(26):4017-23；其皆以引用的方式併入本文中)。免疫效應細胞(例如T細胞、NK細胞等)可經工程改造以表現含有如本文所描述之抗體組分的嵌合抗原受體，藉此產生克服由癌細胞採用以逃避偵測之免疫系統之監督機制的抗腫瘤免疫效應細胞。在一些實施例中，本發明提供表現嵌合抗原受體之免疫細胞，該嵌合抗原受體包含如本文所描述之人類抗體藥劑或多專一性結合劑之一或多個抗原結合位點。在一些實施例中，免疫細胞包括經工程改造以表現本文中描述之人類抗體藥劑之抗原結合位點的T細胞。在一些實施例中，抗原結合位點為或包含如本文所描述之抗體組分。

在一些實施例中，免疫細胞包括作為人類受體及/或經人工而工程改造(例如包括一或多種胺基酸取代)之嵌合抗原受體。在一些實施例中，嵌合抗原受體包含一種、兩種、三種、四種、五種或更多種組

分(例如抗體組分、結合組分、信號傳導組分等)。在一些實施例中，嵌合抗原受體包含跨膜組分及/或細胞內信號傳導組分。在一些實施例中，嵌合抗原受體包含產自於表現該嵌合抗原受體之免疫細胞的組分(例如天然免疫細胞受體)。在一些實施例中，嵌合抗原受體包含T細胞受體(TCR)多肽之一或多種跨膜及/或一或多種細胞內組分。

如本文所用，術語「*T細胞受體*」或「*TCR*」係指由在T細胞表面上配對之 $\alpha\beta$ 或 $\gamma\delta$ 鏈構成的雜二聚受體。各 α 、 β 、 γ 及 δ 鏈由兩個Ig樣域構成：經由TCR之CDR賦予抗原識別之可變域(V)，接著藉由連接肽及跨膜(TM)區錨定至細胞膜之恆定域(C)，其又連接至細胞質序列/細胞內組分。TM區與CD3信號傳導設備之恆定次單位結合。TCR V域中之每一者具有三個CDR。此等CDR與結合於主要組織相容性複合物(pMHC)編碼之蛋白質的抗原肽之間的複合物相互作用(參見例如Davis及Bjorkman,1988, Nature 334:395-402；Davis等人, 1998, Annu. Rev. Immunol. 16:523-44；Murphy, Kenneth P. Janeway's Immunobiology. 第8版. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC, 2012. Print. 第5及6章)。TCR V域及CDR序列通常極不同於抗體V域及CDR序列。

在一些實施例中，所提供之嵌合抗原受體(CAR)由第一及第二多肽之雜二聚體構成，第一多肽包含如本文所描述之抗CD19重鏈可變區及TCR γ 鏈之TM區，且第二多肽包含如本文所描述之抗CD19輕鏈可變區及TCR δ 鏈之TM區。在一些實施例中，CAR雜二聚體之第一多肽包含如本文所描述之抗CD19重鏈可變區及TCR δ 鏈之TM區，且第二多肽包含如本文所描述之抗CD19輕鏈可變區及TCR γ 鏈之TM區。

在一些實施例中，所提供之嵌合抗原受體包含TCR $\alpha\beta$ 鏈之TM區。在一些實施例中，所提供之嵌合抗原受體包含TCR之細胞內域。在特定實施例中，所提供之嵌合抗原受體包含TCR之TM區及細胞內區兩者。

在一些實施例中，如本文所描述之嵌合抗原受體之組分促進免疫細胞與CD19⁺細胞之結合。在一些實施例中，如本文所描述之嵌合抗原受體包含作為或基於如本文所描述之抗體藥劑的抗體組分。在一些實施例中，如本文所描述之嵌合抗原受體包含結合人類CD19之抗體組分，且進一步全部或部分包含一或多個細胞質信號傳導域，及全部或部分包含一或多個共刺激分子。在一些實施例中，如本文所描述之嵌合抗原受體之抗體組分為或包含scFv；在某些實施例中，scFv選自表1。

標靶

本發明尤其涵蓋以下認識：多專一性結合劑(及/或嵌合抗原受體)，且尤其雙專一性結合劑(諸如雙專一性抗體)尤其適用於及/或有效促進細胞殺死。特定言之，本發明展現專一性結合於標靶細胞相關抗原決定基(例如癌細胞上之CD19)及淋巴細胞相關抗原決定基(例如T細胞表面蛋白質)兩者之多專一性結合劑之活性可為用於B細胞相關疾病及惡性病之有效免疫療法。

舉例而言，在本發明之一些實施例中，多專一性結合劑專一性結合至腫瘤細胞相關抗原決定基及T細胞抗原決定基。根據此類實施例，多專一性結合劑可促進藥劑與其標靶抗原決定基中之一者或兩者之結合及/或可增強如由標靶T細胞介導之標靶腫瘤細胞之殺死。僅給

出另一實例，在本發明之一些實施例中，嵌合抗原受體結合癌細胞上之CD19。根據此類實施例，在嵌合抗原受體與其標靶抗原決定基接合之後，免疫細胞可促進CD19⁺細胞之殺死。

在一些實施例中，將殺死之標靶細胞包括例如表現CD19之細胞(例如淋巴瘤或白血病細胞)。一般技術者將知道如本文所描述之多專一性結合劑合乎需要地結合之在此類細胞上之合適標靶抗原決定基。

在一些實施例中，可介導如本文所描述之標靶細胞之殺死的淋巴細胞包括T細胞(例如CD8⁺ T細胞)、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、粒細胞及抗體依賴性細胞毒性細胞。一般技術者將知道如本文所描述之多專一性結合劑合乎需要地結合之在此類淋巴細胞上之合適標靶抗原決定基。代表性此類抗原決定基可在抗原上發現，諸如IgG之Fc受體(例如FcγRIIB)、CD1d、CD3 (例如CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD3ζ等)、CD4、CD7、CD8、CD13、CD14、CD16、CD27、CD28、CD31、CD38、CD40L、CD56、CD68、MAC-1/MAC-3、IL-2Ra、OX40、GITR、HVEM、Ly49及CD94、CD137。

核酸構築及表現

如本文所描述之人類抗體藥劑(例如人類單株抗體、scFv等)、多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)及嵌合抗原受體可使用此項技術已知之分子生物方法由核酸分子產生。將核酸分子插入當引入合適宿主細胞中時能夠表現融合蛋白之載體中。合適宿主細胞包括(但不限於)細菌、酵母、昆蟲及哺乳動物細胞。可使用熟習此項技術者已知用於將DNA片段插入至載體中之方法中之任一者來在轉錄/轉譯控制信號之控制下構築編碼本發明之融合蛋白的表現載體。此等方法可包括活

體外重組DNA及合成技術及活體內重組(參見 Sambrook 等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory; Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, 等人編, Greene Publ. Assoc., Wiley-Interscience, NY)。

根據本發明之核酸分子之表現可藉由第二核酸序列調節以使得分子在用重組DNA分子轉形之宿主中表現。舉例而言, 本發明之核酸分子之表現可藉由在此項技術中已知的啟動子及/或強化子元件控制。

核酸構築體包括編碼由抗體及/或抗體組分產生之多專一性結合蛋白(或嵌合抗原受體)之區。通常, 此類多專一性結合蛋白(或嵌合抗原受體)將由 V_H 及/或 V_L 區產生。在鑑定及選擇展示所需結合及/或功能特性之抗體之後, 各抗體之可變區經分離、擴增、選殖及定序。可對 V_H 及 V_L 核苷酸序列進行修飾, 包括添加編碼胺基酸及/或攜帶限制位點之核苷酸序列、使編碼胺基酸之核苷酸序列缺失或取代編碼胺基酸之核苷酸序列。抗體及/或抗體組分可由人類、非人類(例如啮齒動物)、人類化或嵌合抗體產生。

藉由此項技術已知之方法將本發明之核酸構築體插入表現載體或病毒載體中, 且核酸分子可操作地連接至表現控制序列。

適當時, 編碼如本文所描述之人類抗體藥劑、多專一性結合劑及嵌合抗原受體之核酸序列可經修飾以包括經優化以便在特定細胞類型或生物體(例如參見美國專利第5,670,356號及第5,874,304號)中表現之密碼子。經密碼子優化之序列為合成序列, 且較佳地編碼由未經密碼子優化之親本聚核苷酸編碼的一致多肽(或全長多肽之具有與全長

多肽實質上相同之活性的生物活性片段)。在一些實施例中，編碼遺傳物質之抗體組分之編碼區全部或部分可包括改變的序列以針對特定細胞類型(例如真核或原核細胞)優化密碼子使用。舉例而言，如本文所描述之人類重(或輕)鏈可變區之編碼序列可經優化以便在細菌細胞中表現。替代地，編碼序列可經優化以便在哺乳動物細胞(例如CHO)中表現。此類序列可描述為經密碼子優化之序列。

將含有核酸分子之表現載體轉形為適合之宿主細胞以允許產生由核酸構築體編碼之蛋白質。例示性宿主細胞包括原核細胞(例如大腸桿菌)及真核生物(例如COS或CHO細胞)。用表現載體轉形之宿主細胞在允許產生本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體之條件下生長，接著回收人類單株抗體、多專一性結合劑或嵌合抗原受體。在一些實施例中，宿主細胞包括在一或多種表現多肽中展示變異糖基化模式之彼等細胞(參見例如美國專利第8,080,415號及第8,084,222號)。

本發明之人類抗體藥劑及/或多專一性結合劑可藉由任何允許隨後形成穩定抗體或結合劑分子之技術純化。舉例而言，不希望受理論束縛，人類抗體藥劑及/或多專一性結合劑可以可溶多肽或以包涵體形式自細胞回收，自其中其可藉由8M鹽酸胍及透析定量地提取。為了進一步純化本發明之人類抗體藥劑及/或多專一性結合劑，可使用習知離子交換層析法、疏水性相互作用層析、逆相層析法或凝膠過濾。本發明之人類抗體藥劑及/或多專一性結合劑亦可在自真核或原核細胞分泌之後自改良性培養基回收。

可藉由此項技術中已知之方法獲得在免疫細胞表面上表現之嵌

合抗原受體。通常，將攜帶編碼嵌合抗原受體多肽之核酸序列的表現載體轉形為宿主細胞以用於表現。如上文所描述，此類宿主細胞可為細胞株或初級人類細胞分離物，諸如來自PBMC之T細胞。表現載體亦可包括編碼信號肽及/或跨膜域及/或信號傳導域之序列以使得嵌合抗原受體之表現靶向細胞膜。此類信號肽為熟習此項技術者已知。藉由此項技術中已知之方法將編碼嵌合抗原受體多肽之表現載體引入宿主細胞中，該等方法包括例如DNA轉染、電穿孔、轉染及感染(例如用病毒，諸如腺病毒或逆轉錄病毒)。

在一些實施例中，編碼如本文所描述之嵌合抗原受體的核酸分子提供在T細胞中之表現，藉此產生嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)。編碼嵌合抗原受體之核酸分子可包括於一或多個載體(例如慢病毒或逆轉錄病毒載體)中以便在宿主免疫效應細胞(諸如T細胞)中表現。例示性免疫細胞包括T細胞、自然殺手(NK)細胞、細胞毒性T淋巴細胞(CTL)及調節T細胞。產生編碼嵌合抗原受體之核酸分子及包括此類嵌合抗原受體之T細胞的方法在此項技術中已知(參見例如Till, B.G.等人, 2008, Blood 112(6):2261-71; Brentjens, R.等人, 2010, Molecular Therapy 18(4):666-8; Morgan, R.A.等人, 2010, Molecular Therapy 18(4):843-51; Park, T.S.等人, 2011, Trends Biotechnol. 29(11):550-7; Grupp, S.A.等人, 2013, N. Engl. J. Med. 368(16):1509-18; Han, E.Q.等人, 2013, J. Hematol. Oncol. 6:47; WO 2012/079000、WO 2013/126726; 及美國專利申請公開案第2012/0213783號)。

結合物

在此項技術中已知數種用於將治療或偵測劑與抗體藥劑連接或

結合之技術。一些連接技術涉及使用連接至抗體之金屬螯合錯合物，其利用例如有機螯合劑，諸如二伸乙三胺五乙酸酐(DTPA)；伸乙三胺四乙酸；N-氯-對甲苯磺醯胺；及/或四氯-3 α -6 α -二苯基甘脲-3 (參見例如美國專利第4,472,509號及第4,938,948號)。所提供之人類抗體藥劑亦可在偶合劑(諸如戊二醛或過碘酸鹽)存在下與酶反應。帶有螢光素標記物之結合物例如在此等偶合劑存在下或藉由與異硫氰酸鹽反應來製備。

在一些實施例中，如本文所描述之人類抗體藥劑與酬載實體結合。在一些實施例中，酬載實體為或包含治療劑；在一些實施例中，酬載實體為或包含偵測劑。

保護基

本發明之人類抗體藥劑(或多專一性結合劑或嵌合抗原受體)可提供有此項技術中已知的保護基。不希望受任何特定理論束縛，添加保護基在一些實施例中，可改良添加其之多肽或肽之一或多種特性，諸如穩定性及/或功效。在一些實施例中，本文中描述之人類抗體藥劑(或多專一性結合劑或嵌合抗原受體)可帶有一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個或超過五個)保護基。保護基可偶合至如本文所描述之人類抗體藥劑(或多專一性結合劑或嵌合抗原受體)之多肽或多肽鏈之N端及/或C端。適用於根據本發明之用途的保護基包括以引用之方式併入本文中的美國臨時專利申請案第62/131,128號中描述之彼等保護基。

治療劑

治療劑可為或包含任何類別之化學實體，包括(例如) (但不限於)

蛋白質、碳水化合物、脂質、核酸、小有機分子、非生物聚合物、金屬、離子、放射性同位素等。在一些實施例中，根據本發明使用之治療劑可具有與治療癌症之一或多種症狀或病因有關之生物活性。在一些實施例中，根據本發明使用之治療劑可具有與調節免疫系統及/或增強T細胞介導之細胞毒性有關之生物活性。在一些實施例中，根據本發明使用之治療劑具有一或多種其他活性。

在一些實施例中，結合治療劑為放射性同位素、藥物結合物、奈米粒子、免疫毒素或任何其他治療酬載。

偵測劑

偵測劑包含例如由於其特定功能特性及/或化學特徵而可使用分析偵測之任何部分。此類試劑之非限制性實例包括酶、放射性標記、半抗原、螢光標記、磷光分子、化學發光分子、發色團、發光分子、光親和性分子、著色粒子或配位體(諸如生物素)。

許多偵測劑在此項技術中已知，用於將其連接至抗體之系統亦已知(參見，例如美國專利第5,021,236號、第4,938,948號及第4,472,509號)。此類偵測劑之實例尤其包括順磁離子、放射性同位素、螢光染料、NMR可偵測物質、X射線顯影劑。舉例而言，在一些實施例中，順磁離子為以下中之一或多者：鉻(III)、錳(II)、鐵(III)、鐵(II)、鈷(II)、鎳(II)、銅(II)、釹(III)、釷(III)、鐿(III)、釷(III)、釷(II)、鉍(III)、鐿(III)、釷(III)、鉕(III)、鐿(III)、金(III)、鉛(II)及/或鉍(III)。

放射性同位素可為以下中之一或多者：鈾-225、砒-211、鉍-212、碳-14、鉻-51、氯-36、鈷-57、鈷-58、銅-67、鎢-152、鎂-67、

氫-3、碘-123、碘-124、碘-125、碘-131、銥-111、鐵-59、鉛-212、鐳-177、磷-32、鐳-223、鐳-224、銻-186、銻-188、硒-75、硫-35、鎔-99m、釷-227、釷-90及鎔-89。放射性標記之人類抗體藥劑可根據此項技術中之熟知技術產生。舉例而言，單株抗體可藉由與碘化鈉及/或碘化鉀及化學氧化劑(諸如次氯酸鈉)或酶氧化劑(諸如乳過氧化酶)接觸而碘化。所提供之人類抗體藥劑可藉由配位體交換方法用鎔-99m標記，例如藉由用亞錫溶液還原高鎔酸鹽，將還原之鎔螯合至葡聚糖凝膠管柱上且將抗體施加至此管柱上。在一些實施例中，使用直接標記技術，例如藉由培育高鎔酸鹽、還原劑(諸如 SnCl_2)、緩衝溶液(諸如鄰苯二甲酸鈉-鉀溶液)及抗體來標記所提供之人類抗體藥劑。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑可結合至中間官能基。中間官能基通常用於將以金屬離子形式存在之放射性同位素結合至抗體。放射性同位素可藉由例如劑量測定法來偵測。

螢光標記尤其可為或可包含以下中之一或多者：Alexa 350、Alexa 430、AMCA、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、級聯藍(Cascade Blue)、Cy3、Cy5,6-FAM、異硫氰酸螢光素、HEX、6-JOE、俄勒岡綠(Oregon Green) 488、俄勒岡綠500、俄勒岡綠514、太平洋藍(Pacific Blue)、REG、若丹明綠(Rhodamine Green)、若丹明紅、腎造影劑(Renographin)、ROX、TAMRA、TET、四甲基若丹明及/或德克薩斯紅(Texas Red)。

在一些實施例中，結合偵測劑為診斷或顯影劑。

篩選、偵測及治療方法

本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑及/或嵌合抗原受體亦可用於活體外或活體內篩選方法中，其中需要偵測及/或量測一或多個細胞之一或多種活性(例如細胞凋亡或細胞生長)。篩選方法為此項技術所熟知且包括無細胞分析、基於細胞之分析及動物分析。活體外分析可為固態或可溶標靶分子偵測可以此項技術已知之多種方式實現，包括使用能夠鑑定與標靶分子(例如細胞表面抗原)結合之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體的標記或可偵測基團。可偵測標記可與使用本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體之分析結合使用。

本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑及/或嵌合抗原受體展示對CD19之高親和力及/或專一性之能力使其在治療學上適用於有效地靶向表現CD19之細胞(例如淋巴瘤或白血病細胞)。因此，在一些實施例中，可能需要增加人類抗體藥劑或多專一性結合劑對一種標靶抗原(例如CD19)而非亦由多專一性結合劑結合之另一標靶抗原(或在人類單株抗體的情況下，Fc受體)之親和力。舉例而言，在腫瘤殺死的情況下，某些病狀可受益於對腫瘤抗原(例如CD19)而非對能夠介導腫瘤殺死之細胞(例如T細胞)表面上之抗原的親和力增加。因此，可有益的為經由使用如本文所描述之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體增加具有表現腫瘤抗原之腫瘤的患者中人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體對腫瘤抗原之結合親和力及/或專一性。

本發明提供如本文所描述之作為治療劑之人類抗體藥劑、多專一性結合劑及/或嵌合抗原受體，其用於治療具有腫瘤之患者，該腫

瘤表現能夠由其結合之抗原。此類人類抗體藥劑、多專一性結合劑及/或嵌合抗原受體可用於治療人類或動物身體之方法中或診斷方法中。

在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體適用於藥物中。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體適用(例如作為預防劑)於治療或預防CD19相關疾病或惡性病。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體適用於治療展示與CD20相關疾病或惡性病相關或關聯之負面後果(例如低效內化)的患者。在一些實施例中，所提供之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體適用於治療應用，例如在罹患或易罹患CD19相關疾病或惡性病之個體中。

投藥

本發明提供向需要治療之個體投與有效量之在本文中描述之治療活性劑(例如人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體)之方法。

如本文所描述之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體可經由此項技術中已知之用於治療性遞送藥劑之各種方法投與，諸如蛋白質或核酸可用於治療性遞送人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體或編碼本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體之核酸以殺死個體之標靶細胞或抑制其生長，例如細胞轉染、基因療法、用遞送媒劑或醫藥學上可接受之載劑直接投與、藉由提供包含編碼本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受

體之核酸的重組細胞來間接遞送。

各種遞送系統已知且可用於投與本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體，例如囊封在脂質體、微粒、微囊、能夠表現該抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體之重組細胞中、受體介導之內飲作用(參見例如 Wu 及 Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32)、構築核酸作為逆轉錄病毒或其他載體之一部分等。投與途徑可為經腸或非經腸且包括(但不限於)靜脈內、皮下、肌肉內、非經腸、經皮或經黏膜(例如經口或經鼻)。在一些實施例中，靜脈內投與本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體。在一些實施例中，皮下投與本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體。在一些實施例中，本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體連同一或多種生物活性劑一起投與。

醫藥組合物

本發明進一步提供包含本發明之人類抗體藥劑、多專一性結合劑或嵌合抗原受體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑的醫藥組合物。視需要組合物亦可含有一或多種其他治療活性物質。

在一些實施例中，包含嵌合抗原受體之醫藥組合物可以用於感染自個體分離之自體T細胞的病毒(例如慢病毒或逆轉錄病毒)形式提供。在此類實施例中，自體T細胞感染有已經工程改造以表現如本文所描述之嵌合抗原受體的病毒，藉此產生嵌合抗原受體T細胞以再輸注至個體(例如人類患者)中。

在一些實施例中，可向包含嵌合抗原受體之醫藥組合物提供表現該嵌合抗原受體之宿主細胞(或其群體)及醫藥學上可接受之載劑。

例示性宿主細胞包括T細胞或NK細胞且可為自體或同種異體。因此，表現如本文所描述之嵌合抗原受體的宿主細胞可調配成醫藥組合物以便向個體(例如人類)投與。此類醫藥組合物可包含表現相同或不同(兩種、三種、四種等)之如本文所描述之嵌合抗原受體的宿主細胞群體。替代地，包含表現如本文所描述之嵌合抗原受體的宿主細胞的醫藥組合物可進一步包含一或多種其他醫藥活性劑或藥物，諸如化學治療劑，例如天冬醯胺酶、硫酸布他卡因(busulfan)、卡鉑、順鉑、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、羥基脲、甲胺喋呤(methotrexate)、太平洋紫杉醇、利妥昔單抗(rituximab)、長春鹼、長春新鹼等。在各種實施例中，包含如本文所描述之嵌合抗原受體的醫藥組合物以表現該嵌合抗原受體之宿主細胞或其群體形式提供。

儘管本文提供之醫藥組合物的描述大體上涉及適用於依據處方投與人類之醫藥組合物，熟習此項技術者應瞭解，此類組合物一般適合於向所有類型之動物投與。應充分理解，為使組合物適用於向各種動物投與，對適用於向人類投與之醫藥組合物進行修改，且一般獸醫藥理學家可僅用一般實驗(若存在)設計及/或進行此類修改。

醫藥組合物可以無菌可注射形式(例如適用於皮下注射或靜脈內輸注之形式)提供。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物以適用於注射之液體劑型提供。在一些實施例中，醫藥組合物視情況在真空下以散劑(例如凍乾及/或滅菌)形式提供，其在注射之前用水性稀釋劑(例如水、緩衝液、鹽溶液等)復原。在一些實施例中，醫藥組合物在水、氯化鈉溶液、乙酸鈉溶液、苯甲醇溶液、磷酸鹽緩衝鹽水等中稀

釋及/或復原。在一些實施例中，散劑應與水性稀釋劑輕輕地混合(例如不震盪)。

本文中描述之醫藥組合物之調配物可藉由藥理學技術中已知或此後開發之任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括使活性成分與稀釋劑或另一賦形劑及/或一或多種其他附屬成分結合，且隨後必要及/或需要時，使產物成形及/或封裝成所需單劑量或多劑量單位之步驟。

本發明之醫藥組合物可以散裝、以單一單位劑量及/或以複數個單一單位劑量形式製備、封裝及/或出售。如本文所用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組合物的個別量。活性成分之量通常等於將向個體投與之活性成分之劑量及/或此劑量之適宜部分，諸如此劑量之一半或三分之一。

本發明之醫藥組合物中活性成分、醫藥學上可接受之賦形劑及/或任何其他成分之相對量將視治療之個體之身分、體型及/或病狀且進一步視將投與組合物之途徑而變化。舉例而言，組合物可包含0.1%與100%(w/w)之間的活性成分。

醫藥調配物可另外包含醫藥學上可接受之賦形劑，其如本文所用，包括任何及所有適合於所需特定劑型之溶劑、分散介質、稀釋劑或其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠或乳化劑、防腐劑、固體黏結劑、潤滑劑及其類似物。Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)揭示在調配醫藥組合物中使用之各種賦形劑及用於其製備之已知技術。除非任何習知賦形劑介質

與物質或其衍生物不相容(諸如藉由產生任何非所需生物效果或另外以有毒方式與醫藥組合物之任何其他組分相互作用)，其使用涵蓋為在本發明之範疇內。

在一些實施例中，醫藥學上可接受之賦形劑為至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%純。在一些實施例中，賦形劑經批准在人類中使用。在一些實施例中，賦形劑經批准用於獸醫用途。在一些實施例中，賦形劑經美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)批准。在一些實施例中，賦形劑為醫藥級。在一些實施例中，賦形劑滿足美國藥典(USP)、歐洲藥典(EP)、英國藥典及/或國際藥典之標準。

在製造醫藥組合物中使用之醫藥學上可接受之賦形劑包括(但不限於)惰性稀釋劑、分散及/或成粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏結劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。此類賦形劑可視情況包括於醫藥調配物中。根據調配者之判斷，賦形劑(諸如可可脂及栓劑蠟、著色劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及/或芳香劑)可存在於組合物中。

在一些實施例中，所提供之醫藥組合物包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(例如防腐劑、惰性稀釋劑、分散劑、表面活性劑及/或乳化劑、緩衝劑等)。在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種防腐劑。在一些實施例中，醫藥組合物不包含防腐劑。

在一些實施例中，醫藥組合物以可冷凍及/或凍結之形式提供。在一些實施例中，醫藥組合物以無法冷凍及/或凍結之形式提供。在一些實施例中，在復原之後復原溶液及/或液體劑型可儲存某一時間

段(例如2小時、12小時、24小時、2天、5天、7天、10天、2週、一個月、兩個月或更長)。在一些實施例中，儲存基於抗體之組合物大於指定時間引起基於抗體之實體降解。

在投與之前液體劑型及/或復原溶液可包含顆粒物質及/或變色。在一些實施例中，若變色或混濁及/或若顆粒物質在過濾之後仍然存在，則不應使用溶液。

調配及/或製造藥劑中之一般考慮因素可見於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy 第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005中。

套組

本發明進一步提供醫藥封裝或套組，其包含一或多個填充有至少一種如本文所描述之人類抗體藥劑、多專一性結合劑(例如雙專一性抗體)或嵌合抗原受體(或嵌合抗原受體免疫效應細胞)之容器。套組可用於任何可適用之方法，包括(例如)在診斷上。視情況與此類容器相關的可為呈由管理藥劑或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構規定之形式的說明，該說明反映(a)經該機構批准製造、使用或銷售以用於人類投與，(b)使用說明，或兩者。

本發明之其他特徵在例示性實施例的以下描述中將變得顯而易知，該等例示性實施例為了說明本發明而給出且不欲對其進行限制。本文中引用之所有專利及非專利文獻以全文引用的方式併入本文中。

實例

提供以下實例以便向一般技術者描述如何產生及使用本發明之方法及組合物，且不意欲限制本發明者視為其發明的內容之範疇。除

非另外指示，否則溫度以攝氏度指示，且壓力為或接近大氣壓。

實例1.產生及選擇對人類CD19具有專一性之人類抗體藥劑

此實例展現對人類CD19具有專一性之人類抗體藥劑之產生。特定言之，此實例展現專一性結合原生形式之人類CD19的人類單鏈可變片段(scFv)之產生。使用自正常供體及/或自體免疫疾病供體研發之未處理或半合成人類抗體庫研發本文中描述之人類抗體藥劑且基於對人類CD19之高專一性經由在於細胞表面表現之呈其天然構形之人類CD19上淘選來選擇。因此，此類人類抗體藥劑提供抗體組分之有價值的來源以便尤其構築可另外自在自然界中發現之譜系缺失的全長IgG、多專一性結合劑及嵌合抗原受體。

簡言之，研發抗人類CD19抗體藥劑之例示性概述闡述在表4中。方法以鑑定來自Eureka ALPHA™噬菌體庫之人類CD19專一性及生物活性抗體藥劑開始。前幾種抗體藥劑候選物經歷親和力成熟以產生具有對標靶癌細胞之改良之結合親和力及較好細胞毒性的抗體藥劑。

在Eureka Therapeutics構築之名為ALPHA™噬菌體庫之人類scFv抗體噬菌體呈現庫之集合(分集= 10×10^{10})用於選擇對人類CD19具有專一性之人類抗體藥劑。ALPHA™噬菌體庫包括由完全未處理人類重鏈及輕鏈譜系組成之未處理庫，及含有完全未處理人類輕鏈譜系及具有完全隨機分佈之重鏈CDR3區之半合成重鏈的半合成庫。未處理抗體譜系選殖於健康供體之PBMC及脾或自體免疫疾病供體(諸如全身性紅斑性狼瘡症及類風濕性關節炎)之PBMC。scFv庫在對重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白及包括Raji及3T3-CD19細胞之人類CD19陽性細胞(下文描述)進行淘選中使用。對於蛋白質淘選，將Fc融合蛋白直

接塗佈至96孔盤上且與人類scFv噬菌體庫混合。在用PBS緩衝液延長洗滌之後，溶離結合純系且用於感染大腸桿菌XL1-Blue。對於細胞淘選，首先將3T3-CD19或Raji細胞與人類scFv噬菌體庫混合。在用PBS延長洗滌之後，快速離心具有結合scFv抗體噬菌體之細胞。結合之純系接著經溶離且用於感染大腸桿菌XL1-Blue細胞。噬菌體純系在細菌中表現及經純化。進行三至四輪淘選以富集專一性結合人類CD19之胞外區的scFv噬菌體純系。

如表5 (ALPHATM噬菌體呈現概述)中所示，當在淘選步驟中包括蛋白質淘選且針對重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白之ELISA結合用作初級噬菌體純系篩選方法時，在自淘選富集噬菌體池篩選762個噬菌體純系之後僅單一獨特抗體純系經鑑定為細胞-表面人類CD19結合劑。本發明者隨後僅進行細胞淘選且在FACS分析中使用人類CD19陽性細胞株作為初級篩選方法。自使用此淘選操作篩選之690個純系鑑定結合細胞表面人類CD19之七個其他獨特純系。

對於ELISA分析，分別用人類CD19 ECD-Fc或陰性對照901-Fc塗佈標準ELISA盤。在經塗佈盤中培育來自富集噬菌體呈現淘選池之個別噬菌體純系。噬菌體純系之結合藉由HRP結合之抗M13抗體偵測且使用HRP受質顯影。在450 nm處讀取吸光度。鑑定多個人類CD19 ELISA-專一性噬菌體純系且例示性純系顯示於圖1A中。在篩選之762個噬菌體純系當中，如藉由ELISA分析所測定，認為85個獨特抗體純系為hCD19專一性。

隨後藉由流式細胞測量術使用人類CD19-陽性Raji及3T3-hCD19細胞株及人類CD19陰性Jurkat及3T3細胞株測試ELISA-陽性噬菌體純

系之細胞-表面人類CD19結合(圖1B)。細胞首先用純化scFv噬菌體純系染色，接著與小鼠抗M13單株抗體混合，且最後與R-PE結合之馬抗小鼠IgG (Vector Labs)混合。各染色步驟在30-60分鐘之間於冰上進行且細胞在染色之間洗滌兩次。一個獨特純系37經鑑定為專一性結合人類CD19⁺ Raji及3T3-CD19細胞且不結合hCD19⁻ Jurkat及3T3 (圖1B)。

在不利用ELISA結合篩選的情況下針對細胞表面人類CD19結合直接測試僅藉由細胞淘選選擇噬菌體純系之第二篩選的命中。如圖2中所示，例示性純系4、5及6展現對Raji細胞之專一性結合，而純系7亦展現對Raji-CD19基因剔除細胞之一些可偵測結合。

如此實例中所示，人類CD19抗體之噬菌體淘選效率極低，因為在自初級篩選鑑定之1452個個別噬菌體純系當中僅鑑定八個專一性及獨特(依據序列)純系。由自體免疫疾病未處理庫產生一個純系(37)，且由自正常供體B細胞製成之未處理或半合成人類抗體庫產生七個其他純系。

表4

階段	方法
用ALPHA TM 噬菌體庫進行初級淘選	蛋白質及細胞淘選 噬菌體純系之ELISA及/或FACs篩選
純系表徵	標靶癌細胞殺死 人類B細胞結合
親和力成熟	親和力成熟噬菌體庫構築 細胞淘選 噬菌體純系之FACs篩選
純系表徵	K _D 量測 標靶癌細胞殺死

表5

	蛋白質/細胞淘選		細胞淘選
純系數 (ELISA篩選)	762	純系數 (FACS篩選)	690
結合細胞-表面CD19之純系	1	結合細胞-表面CD19之純系	7

實例2.使用人類CD19抗體藥劑產生雙專一性抗體構築體

此實例展現使用對人類CD19具有專一性之人類scFv片段構築多專一性結合劑。特定言之，此實例特別展現構築具有結合原生形式(在細胞表面上表現)之人類CD19的第一抗原結合位點及結合T細胞上之CD3的第二抗原結合位點之雙專一性抗體。因此，本發明實例說明在一些實施例中，使用含有如本文所描述之抗體組分的多專一性結合劑，可導引T細胞殺死表現人類CD19之標靶細胞。

使用人類CD19-專一性噬菌體純系之scFv序列產生雙專一性抗體。使用在N端包含人類CD19-專一性噬菌體純系之V_L-V_H scFv序列且在C端包含抗人類CD3 ϵ 小鼠單株scFv之單鏈形式構築雙專一性抗體(例如參見Brischwein, K. 等人, *Mol. Immunol.* 43:1129-1143, 2006)。藉由Genewiz或Genscript合成編碼人類CD19 scFv及抗人類CD3 ϵ scFv之DNA片段且使用標準重組DNA技術次選殖至哺乳動物表現載體pQD-T (Eureka Therapeutics, Inc.)中。六組胺標籤插入C端以用於純化及偵測。HEK293細胞用雙專一性抗體表現載體轉染且培養七天以用於雙專一性抗體產生。藉由FPLC AKTA系統使用HisTrap HP管柱(GE Healthcare)自HEK293細胞上清液純化雙專一性抗體。HEK293細胞培養物經澄清且在低咪唑濃度(20 mM)下裝載至管柱上，且隨後等度高

咪唑濃度溶離緩衝液(500 mM)用於溶離結合之雙專一性抗體。在非還原條件下藉由凝膠電泳量測經純化人類CD19雙專一性抗體之分子量。蛋白質(4 μ g)與2.5 μ L NuPAGE LDS 樣品緩衝液(Life Technologies, NP0008)混合且藉由去離子水使其達至10 μ L。加熱樣品至70°C持續10分鐘且裝載至凝膠上。在180 V下進行凝膠電泳1小時。在凝膠上觀測到呈主要物質之對應於雙專一性抗體之條帶(約55 kD)(圖3)。

綜合而言，此實例展現具有對在細胞表面上表現(亦即原生形式)之人類CD19具有專一性之第一抗原結合位點及對CD3具有專一性之第二抗原結合位點的雙專一性分子之成功構築。此類雙專一性分子之進一步表徵描述於以下實例中。

實例3.人類CD19雙專一性抗體之表徵

此實例展現所選雙專一性分子之CD19結合概況。特定言之，此實例特別描述在溶液中所選雙專一性抗體分子對重組人類CD19 (亦即人類CD19 ECD-Fc)之結合概況。

與重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白結合.使用Fortebio Octet測試鑑定為對細胞表面人類CD19具有專一性之結合劑的噬菌體純系在溶液中與重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白之結合。將經生物素標記之人類CD19 ECD-Fc融合蛋白(5 μ g/mL)裝載至抗生蛋白鏈菌素生物感測器上。在洗掉過量抗原之後，在10 μ g/mL下在PBS緩衝液中測試雙專一性抗體之結合及解離。識別細胞表面表現之人類CD19的測試純系中無一者展現與重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白(包括純系37，其為ELISA-陽性純系)之結合。圖4顯示例示性純系及BL19 (比較抗CD19

雙專一性抗體)之Octet hCD19結合資料。因此，本發明者推論與天然人類CD19 (亦即在細胞表面上)以及ELISA-盤結合人類CD19相比，重組hCD19蛋白質可具有不同結構構形。用重組人類CD19塗佈ELISA盤可迫使形成模擬天然hCD19但具有極低效率之某一構形。85個人類CD19 ELISA-專一性抗體純系中僅一個展現對細胞-表面人類CD19之專一性。用表現人類CD19之細胞進行細胞淘選產生更多對細胞表面表現之人類CD19具有專一性的陽性抗體純系。

與初級人類B細胞結合.藉由用PerCP-結合之抗人類CD20抗體、APC-標記之抗人類CD3抗體及抗CD19雙專一性抗體將人類PBMC共染色來測試人類B細胞之抗CD19抗體結合。在用PBS緩衝液進行一輪短暫洗滌之後，向混合物中添加FITC-標記之抗His標籤抗體作為二級抗體以偵測雙專一性抗體。對於流式細胞測量術分析，藉由陽性CD20染色及陰性CD3染色分選人類B細胞(參見圖5A中之方框)。評估抗CD19雙專一性抗體識別在此等CD20⁺CD3⁻細胞上表現之人類CD19之能力。

藉由FITC通道中之平均螢光強度(MFI)量測抗CD19與CD20⁺CD3⁻細胞之結合之水準。如表6中所示，陰性對照雙專一性抗體(NC-ET901)不結合人類B細胞。相比之下，測試之所有抗人類CD19雙專一性抗體純系均識別人類B細胞且展現正結合信號。

T細胞殺死分析.使用LDH細胞毒性分析(Promega)來分析腫瘤細胞毒性。人類T細胞(AllCells)或來自全血之Ficoll純化細胞(Blood Centers of the Pacific)用CD3/CD28 Dynabeads (Invitrogen)根據製造商之說明活化及擴增。活化T細胞在具有10% FBS加100 U/mL IL-2之

RPMI1640培養基中培養及維持，且在活化後第7-14天使用。藉由FACS分析，T細胞為> 99% CD3⁺。活化T細胞及標靶細胞以5:1比率與雙專一性抗體共培養16小時。藉由在培養物上清液中量測LDH活性測定細胞毒性。

如圖5B中所示，基於純系4、5及6之在0.2 µg/ml下之雙專一性抗體分子以人類CD19-專一性方式有效介導癌細胞之殺死。此外，基於純系37之雙專一性抗體分子展示對CD19陰性細胞株(Jurkat及THP-1)之一些可偵測殺死。在scFv之情況下，藉由流式細胞測量術，純系37未展現與Jurkat細胞之結合(圖1B)。

表6

CD19×CD3 雙專一性抗體純系	FITC通道中之平均螢光 強度(MFI)
4	545
5	1271
6	2195
7	1880
37	2083
NC-ET901	144
(NC-ET901：對照)	

實例4.抗人類CD19抗體藥劑之親和力成熟

此實例展現抗人類CD19抗體藥劑之親和力成熟。特定言之，此實例特別展現藉由將隨機突變併入至所選抗人類CD19抗體藥劑(純系4、5及6)中接著篩選及表徵抗體變異體來產生一系列抗體變異體。

產生變異噬菌體庫.編碼抗人類CD19 scFv之DNA使用GeneMorph II隨機突變誘發套組(Agilent Technologies)根據製造商之說明經受隨機突變誘發。在突變誘發之後，將DNA序列選殖至表現scFv之噬菌粒

載體中以構建變異抗體噬菌體庫。單獨地構建各抗人類CD19專一性純系之突變庫。各突變庫含有約 5×10^8 個獨特噬菌體純系。平均而言，與每個scFv序列，在1至4個核苷酸突變範圍內之親本抗人類CD19純系相比，變異純系具有兩個核苷酸突變。在親本純系4、5及6上構建三個庫(表7)。與各別親本純系相比之在所選親和力成熟抗人類CD19抗體藥劑之 V_H 及 V_L 區中之例示性突變闡述在表8中。

測試來自富集噬菌體淘選池之名為變異純系之個別噬菌體純系與其各別親本純系相比，與細胞表面人類CD19之增強之結合。如圖6A中所示，多個變異噬菌體純系專一性識別人類CD19陽性癌細胞株，包括Raji及Jeko-1細胞。純系中無一者展現與人類CD19陰性細胞株(諸如Raji-CD19 k.o.或Jurkat細胞)之結合。值得注意地，多個純系展現與各別親本純系相比，與Raji及Jeko-1細胞之結合增強。

進行競爭細胞-結合分析以比較與親本純系相比，變異純系之結合親和力(圖6B)。簡言之，將變異噬菌體純系與已與其對應親本雙專一性抗體純系一起預培育之Raji細胞混合，接著用抗M13小鼠抗體及PE結合之抗小鼠抗體染色。

與其親本純系相比，變異純系5-1、5-3、5-4、5-9、5-13及6-1展現改良之標靶結合。在親本純系雙專一性抗體存在下，此等噬菌體純系展示與親本噬菌體純系，純系5或6相比，與Raji細胞之結合增加。藉由雙專一性抗體滴定流式細胞測量術獲得抗體結合親和力之較準確量測值(參見下表9)。

表7

親本純系	噬菌體庫名稱	庫尺寸	突變率(每1000個bp)
4	ET190-4AM	$3.25E+08$	4.0

5	ET190-5AM	4.50E+08	3.1
6	ET190-6AM	5.70E+08	3.3

表8

純系	V _L							V _H						
	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
5-1					S75N									
5-2					T69M									
5-3					D52N	D95E								
5-4	V10M					D95G								
5-5					S93T		S17F				T69A			
5-7					N68T								Y108N	
5-9											S63F			
5-10								Q3R	Y32F				A97V	
5-11	K16E													
5-13													M117L	
5-15					L72M		S25A							
6-1													T102S	L116M
6-2	S25N		V34I					K12E					D109E	
6-4								E16G						
6-5					L54Q								M106L	
6-6	S25N													
6-7								G26A						Q113L
6-8					L54Q									
6-9													T102S	

實例5.基於抗人類CD19抗體藥劑變異體之雙專一性抗體分子之產生及表徵

此實例展現使用對人類CD19具有專一性之變異人類scFv片段構築多專一性結合劑。特定言之，此實例特別展現構築具有結合原生形式(在細胞表面上表現)之人類CD19的第一抗原結合位點及結合T細胞

上之CD3的第二抗原結合位點之雙專一性抗體。因此，本發明實例說明在一些實施例中，使用含有如本文所描述之抗體組分的多專一性結合劑，可導引T細胞殺死表現人類CD19之標靶細胞。

產生變異純系雙專一性抗體.如實例2中所描述產生來源於親和力改良之變異抗體純系的雙專一性抗體。大多數純系在SDS-PAGE上以>90%純度展現單一條帶(圖7A)。

變異雙專一性抗體之結合親和力測定.親本抗體及其衍生物(變異純系)均不識別重組人類CD19，儘管其均結合於細胞表面表現之人類CD19。因此本發明者經由抗體滴定流式細胞測量術使用人類CD19陽性癌細胞測定與親本抗體相比，變異純系之相對結合親和力(表9)。

將連續稀釋濃度下之雙專一性抗體純系與相同量之Raji細胞混合。基於流式細胞測量術結合信號計算抗體EC₅₀及表觀K_D。如表9中所示，除純系5-4之外，許多基於親本純系5之變異純系展現略微增加之親和力(較低EC₅₀及表觀K_D)。對於基於親本純系6之變異純系，純系6-1及6-4亦展現與其各別親本純系相比，增加之親和力(較低EC₅₀及表觀K_D)。

T細胞殺死分析.使用LDH細胞毒性分析(Promega)測定腫瘤細胞毒性。人類T細胞用CD3/CD28 Dynabeads (Invitrogen)根據製造商之說明活化及擴增。活化T細胞在具有10% FBS加100 U/mL IL-2之RPMI1640培養基中培養及維持，且在活化後第7-14天使用。藉由FACS分析，T細胞為> 99% CD3⁺。活化T細胞及標靶細胞以5:1比率與雙專一性抗體共培養16小時。藉由在培養物上清液中量測LDH活性測定細胞毒性(圖7B)。

如圖8中所示，測試之變異純系維持如其親本抗體之最初結合專一性。對於圖11中所示之細胞殺死分析，例示性變異純系與純系37 (用作陽性對照雙專一性抗體，因為此純系展現對人類CD19-陰性細胞、Raji-CD19 k.o.、Jurkat及THP-1之可偵測的非專一性細胞毒性)一起測試。與其各別親本純系相比，測試之多個變異純系展現對人類CD19陽性細胞系(Raji及Jeko-1)中之一者或兩者的相等或增加之細胞殺死效率。

表9

純系	EC ₅₀ (μg/mL)	表觀K _D (nM)
5號	0.101	1.9
5-1	0.097	1.9
5-3	0.081	1.6
5-4	0.124	2.4
5-9	0.075	1.4
5-10	0.097	1.9
5-13	0.089	1.7
6號	0.214	4.1
6-1	0.116	2.2
6-2	4.02	77.3
6-4	0.156	3.0
6-7	0.242	4.7
NC-ET901	不可偵測	-
(NC-ET901：對照)		

實例6.表現抗人類CD19嵌合抗原受體之T細胞(CAR-T)之表徵

此實例展現使用先前實例中描述之抗人類CD19抗體藥劑構築嵌合抗原受體(CAR)。特定言之，此實例特別展現構築包括CD19人類抗體藥劑之抗原結合位點且在T細胞表面上表現之CAR。另外，由T細

胞表現之CAR在針對人類淋巴瘤異種移植模型之細胞毒性分析中採用。因此，本發明實例說明在一些實施例中，使用包括來自本文中描述之人類抗體藥劑的抗原結合位點之CAR適用於殺死表現人類CD19之標靶細胞(例如淋巴瘤)。

人類CD19轉導之T細胞之活體外細胞毒性.藉由用CAR載體轉染293T細胞產生含有人類CD19專一性嵌合抗原受體(CAR)之慢病毒。人類T細胞用於在用CD3/CD28珠粒(Dynabeads®, Invitrogen)刺激一天之後在100 U/mL下之IL-2存在下進行轉導。將濃縮慢病毒塗覆至含T細胞之經Retronectin (Takara)塗佈之6孔盤持續72小時。使用LDH細胞毒性分析進行轉導T細胞(CD19/CAR-T細胞)之功能評估。效應比標靶細胞比率為5:1。代表性結果闡述在圖8中。

如圖8中所示，三個基於變異抗體純系(純系5-3、5-9及5-13)之CAR展現與親本純系5相比，對Raji及Jeko-1細胞株兩者之癌細胞殺死效率顯著增加。此實驗中使用之效應比標靶比率為5:1。如由人類CD19陰性細胞(Raji-CD19 k.o.及Jurkat)之殺死之低水準所指示，殺死專一性確認為CD19-專一性。另外，使用本文中描述之人類抗體藥劑產生之表現CAR之T細胞展現與用其他抗CD19抗體(BL19、FMC63)產生之CAR-T類似或較高之細胞殺死效率。

在類似實驗中，使用一大組CD19陽性及陰性癌細胞株測試人類CD19 CAR-T (上文所描述)。簡言之，用所選編碼抗CD19抗體之CAR模擬轉導(模擬)或轉導初級T細胞。藉由FACS使用抗myc抗體分析轉導T細胞以偵測CAR構築體之細胞外域中之myc-標籤。

結果展現由如上文所描述之人類抗體藥劑產生之抗CD19 CAR-T

細胞具有約80%轉導效率(圖9，頂部)。在5:1之效應比標靶比率下測試CAR-T細胞專一性殺死表現CD19之癌細胞之能力。如圖9 (底部)中所示，測試之表現兩種抗CD19純系之CAR-T細胞專一性殺死CD19⁺細胞(Raji、CA46、Jeko-1及Daudi)，但不殺死CD19⁻細胞(Raji-CD19 k.o.、Jurkat、THP-1、HeLa、MDA-MB-231、MCF-7、SK-Hep-1及HepG2)。

在另一類似實驗中，使用一組如上文所描述之CD19陽性及陰性癌細胞株測試由本文中描述之所選人類抗體藥劑及非人類(例如鼠)抗體產生之CAR-T。簡言之，初級T細胞用編碼本文中描述之抗人類CD19 scFv的所選CAR (CAR-T 5、CAR-T 5-9或CAR-T 5-13)或編碼具有來自抗人類CD19鼠抗體mAb FMC63之可變區序列的抗人類CD19 scFv之CAR模擬轉導(模擬)或轉導(Zola, H.等人, 1991, Immunol. Cell Biol. 69(Pt 6):411-22)。以下提供具有V_L-連接子-V_H之形式的鼠抗CD19 scFv序列。藉由FACs如上文所描述分析轉導T細胞。

鼠抗CD19 scFv (SEQ ID NO:296)	DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQ GNTLPYTFGGGTKLEITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGP GLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVW GSETTYYN SALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVTVSS

SEQ ID NO:296中所示之鼠抗CD19 scFv之CDR序列為：

LC-CDR1 QDISKY (SEQ ID NO:297)

LC-CDR2 HTS (SEQ ID NO:298)

LC-CDR3 QQGNTLPYT (SEQ ID NO:299)

HC-CDR1 GVSLPDYG (SEQ ID NO:300)

HC-CDR2 IWGSETT (SEQ ID NO:301)

HC-CDR3 AKHYYYGGSYAMDY (SEQ ID NO:302)

結果顯示與由鼠抗CD19抗體產生之抗CD19 CAR-T細胞相比，由人類scFv純系5及兩種親和力成熟變異體(5-9、5-13)產生之抗CD19 CAR-T細胞展現較高轉導效率及顯著較高CD19-專一性癌細胞溶解(圖15)。

在另一實驗中，測定活化人類CD19 CAR-T細胞之例示性細胞因子釋放曲線。模擬轉導之T細胞(模擬)或所選抗CD19 CAR-T (所示純系5-3)與標靶細胞共培育。使用Magpix多路系統(Luminex)藉由Bio-plex Pro人類細胞因子8重分析(BioRad)量測在活體外殺死之後IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、GM-CSF、IFN- γ 及TNF- α 向培養基中之釋放。在減去自培養基、單獨標靶細胞及單獨純系5-3轉導之T細胞之釋放之後，使用已知標準曲線測定細胞因子濃度。代表性結果闡述在圖10中。

如圖10中所示，僅當抗CD19 CAR-T細胞與CD19⁺細胞(Raji及CA46)，但不與CD19⁻細胞(Raji-CD19 k.o.及Jurkat)共培育時，偵測到細胞因子釋放。與CD19⁺癌細胞共培養之模擬轉導T細胞僅釋放最少量之細胞因子。類似地，僅當抗CD19 CAR-T細胞與CD19⁺細胞(Raji及JeKo-1)，但不與CD19⁻細胞(Raji-CD19 k.o.)共培育時，基於純系5-13之活化人類CD19 CAR-T細胞之細胞因子釋放曲線展現細胞因子(IL-2、GM-CSF、IFN- γ 及TNF- α)之釋放。此外，與CD19⁺癌細胞共培養之模擬轉導T細胞釋放最少細胞因子至不釋放細胞因子。

CD19 CAR-T細胞在人類淋巴瘤異種移植物中之活體內功效.在

NOD SCID γ (NSG)小鼠中在CD19-陽性人類淋巴瘤異種移植物模型中測試例示性CAR-T細胞(基於純系5-9)之活體內抗腫瘤活性。簡言之，自Comparative Biosciences, Inc. (Sunnyville, California 94085)購買Raji-luc-GFP細胞且在RPMI培養基+10% FBS及1% L-麩醯胺酸中在37°C下在潮濕氛圍中在5% CO₂下培養。在用編碼螢火蟲螢光素酶(luc)及綠色螢光蛋白兩者之雙重報導基因穩定轉染(其產生可活體內使用生物發光成像追蹤之細胞)之後，自CD19-陽性伯基特淋巴瘤細胞株Raji衍生Raji-luc-GFP細胞。自傑克遜實驗室(Jackson Laboratories) (Bar Harbor, ME USA 04609)購買NSG小鼠且在實驗之前適應至少7天。將Raji-luc-GFP細胞再懸浮於PBS中且經由尾靜脈以 1×10^6 個細胞/100 μ L/小鼠靜脈內(i.v.)植入至NSG小鼠中。植入後五天，使用Xenogen IVIS成像系統將動物成像以便評估腫瘤負荷。在 6.7×10^5 個光子之平均光子發射下基於光子發射將小鼠隨機分成三組(每組n=6隻小鼠)：(i)無處理，(ii)模擬(來自CAR-T細胞之相同供體之未轉導活化人類T細胞)，及(iii) 5-9 CAR-T。緊接在隨機化之後在每隻小鼠 10^7 個T細胞之劑量(對於群組(iii)，包含每個劑量 $6-8 \times 10^6$ 個CAR⁺ T細胞)下用模擬或純系5-9 CAR-T細胞靜脈內處理動物，每兩週一次持續3個劑量。在給藥之後密切監測動物。一週一次使用Xenogen IVIS系統進行生物發光成像。將具有以下狀況之動物安樂死且記錄為「條件性死亡」：(i)體重損失大於25%初始體重及(ii)影響小鼠運動之四肢麻痺。代表性結果闡述在圖11中。

在目前劑量及時程下模擬及5-9 CAR-T細胞兩者均具有良好耐受性(圖11)。在整個研究中未觀測到給藥相關之不利健康效果。用模擬

T細胞處理減緩Raji-luc-GFP腫瘤之生長($p < 0.05$)，然而用CAR-T 5-9處理顯著抑制腫瘤生長($p < 0.05$ ；圖11，右邊)。

在類似實驗中，在NSG小鼠中在CD19-陽性人類淋巴瘤異種移植模型(Raji)中測試另一例示性CAR-T細胞(基於純系5-13)之活體內抗腫瘤活性。除了僅向各小鼠投與一種劑量之抗CD19 CAR-轉導T細胞(5×10^6 個基於純系5-13之CAR⁺ T細胞)外，如上文針對純系5-9所描述進行實驗。代表性結果闡述在圖13中。

如圖13A中所示，雖然腫瘤在來自媒劑及模擬處理組之小鼠中快速生長，用抗CD19 CAR 5-13-轉導T細胞處理之NSG小鼠展現腫瘤生長抑制。實際上，處理組之間的腫瘤生長之顯著差異早在第11天即可偵測($p < 0.0001$ ，鄧尼特檢驗(Dunnett's test)，圖13B)。另外，用抗CD19 CAR5-13-轉導T細胞處理之NSG小鼠直至植入後45天展現腫瘤消退。

在腫瘤植入後35天，藉由靜脈內植入 5×10^5 個Raji淋巴瘤細胞再攻擊來自抗CD19 CAR 5-13-轉導T細胞處理組之三隻代表性小鼠以判定抗CD19-CAR-轉導T細胞是否存留及維持對抗原(CD19)起反應之能力。在注射 1×10^6 個模擬轉導T細胞(在第34天注射)作為對照後一天向未處理NSG小鼠(亦即未植入Raji淋巴瘤細胞或在先前用T細胞處理之小鼠， $n=2$)植入 5×10^5 個Raji淋巴瘤細胞。本發明者推論此類模擬轉導T細胞將模擬在植入Raji淋巴瘤細胞之前，小鼠中之低含量循環T細胞之狀況。藉由螢光素酶活性(如上文所描述)量測各組中之腫瘤負荷。代表性結果闡述在圖13C中。

如圖13C中所示，腫瘤在模擬處理組中快速生長。相比之下，用

抗CD19 CAR 5-13-轉導T細胞預先處理防止在用Raji淋巴瘤細胞再攻擊之後腫瘤生長($p<0.01$)。因此，此等資料指示甚至在植入後35天時抗CD19-CAR-轉導T細胞存留在此等小鼠中，且維持對CD19起反應及殺死CD19⁺-腫瘤細胞之能力，藉此提供對抗復發腫瘤負荷之保護。

在另一類似實驗中，在NSG小鼠中在CD19陽性人類白血病異種移植模型(NALM)中測試例示性CAR-T細胞(基於純系5-13)之活體內抗腫瘤活性。在用編碼螢火蟲螢光素酶(luc)及綠色螢光蛋白(GFP)兩者之雙重報導基因穩定轉染，產生可活體內使用生物發光成像追蹤之細胞之後，自CD19-陽性急性淋巴母細胞白血病細胞株NALM-6衍生NALM-6-luc-GFP細胞(Memorial Sloan Kettering Cancer Center之Eric Smith博士惠贈)。

簡言之，在RPMI培養基+10% FBS中在37°C下在潮濕氛圍中在5% CO₂下培養NALM-6-luc-GFP。自傑克遜實驗室(Bar Harbor, ME USA 04609)購買NSG小鼠且在實驗之前適應至少三天。將NALM-6-luc-GFP細胞再懸浮於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中且經由尾靜脈注射以 5×10^5 個細胞/100 μ L/小鼠靜脈內(i.v.)植入至雌性NSG小鼠中($n=20$ ，6-8週齡)。在植入後四天時，使用Xenogen IVIS成像系統將動物成像以用於腫瘤負荷評估。基於光子發射將NSG小鼠隨機分成三組：(i)媒劑(PBS， $n=6$)；(ii) 10^7 個模擬轉導人類T細胞($n=6$)；及(iii) 5×10^6 個純系5-13抗CD19 CAR轉導T細胞(CAR-T 5-13， $n=8$)。在如上文所描述植入及給與T細胞或媒劑之後密切監測動物。代表性結果闡述在圖14中。

如圖14，圖A及B中所示，媒劑及模擬處理組展現NALM-6腫瘤

生長之快速進程。相比之下，用抗CD19 CAR-T細胞(基於純系5-13)處理早在第11天顯著($p<0.0001$)抑制且甚至逆轉腫瘤生長。此等資料確定CAR-T 5-13細胞活體內靶向及溶解CD19⁺ NALM-6腫瘤，藉此展現本文所提供之呈例示性CAR形式之抗CD19抗體在多種癌症模型中抑制腫瘤生長之功效。

綜合而言，此實例展現基於根據先前實例製得之抗CD19人類抗體藥劑的表現嵌合抗原受體(CAR)之T細胞之成功產生及使用。另外，此類抗CD19 CAR-T細胞展現以CD19-專一性方式對各種癌細胞株進行高效細胞殺死。因此，本文中描述之人類抗體藥劑可用於治療及診斷各種B細胞疾病及惡性病、尤其以CD19表現為特徵之彼等疾病。

方法

自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection)獲得細胞株Raji、Jeko-1、Jurkat、THP-1及NIH/3T3。Raji為CD19陽性伯基特氏淋巴瘤細胞株(ATCC CCL-86)。Jeko-1為CD19陽性套細胞淋巴瘤細胞株(ATCC CRL-3006)。Jurkat為自T細胞白血病衍生之人類T淋巴細胞株，且為CD19陰性。急性單核細胞性白血病細胞株THP-1亦為CD19陰性(ATCC TIB-202)。NIH/3T3為小鼠胚胎纖維母細胞株(ATCC CRL-1658)。Raji-CD19基因剔除細胞株(Raji-CD19 k.o.)藉由使用市售CRISPR-Cas9載體(Origene)將CD19基因剔除產生。Raji-CD19 k.o.細胞藉由定序及藉由FACS (圖12)，使用市售小鼠抗人類CD19抗體(Biolegend)確認為CD19陰性。藉由用表現人類CD19 (hCD19)之產生hCD19之細胞表面表現之較高水準的哺乳動物載體轉導NIH/3T3細

胞株產生3T3-CD19 (圖16)。在CAR-T殺死分析中測試之其他細胞株，諸如CA46、Daudi、Hela、HepG2、SK-Hep1、MDA-MB-231及MCF7，亦購自ATCC。在補充有10% FBS之RPMI 1640或DMEM中在37°C/5% CO₂下培養細胞株。

針對噬菌體M13之小鼠單株抗體購自GE (Cat 27-9421-01)。PE標記之抗小鼠IgG二級抗體購自Vector labs (Cat EI-2007)。PE結合之小鼠抗hCD19抗體購自Biolegend (Cat 302208)。901-Fc及NC-ET901雙專一性抗體為分別具有人類IgG1及雙專一性抗體之形式的，在Eureka Therapeutics, Inc產生之陰性對照抗體。抗體不識別任何人類抗原。FITC標記之抗His抗體購自Thermo Fisher Scientific (Cat MA1-81891)以用於偵測在C端具有6×His標籤之雙專一性抗體。PerCP-結合之抗人類CD20抗體購自BD (9Cat 302208)以用於偵測人類B細胞。

重組人類CD19 ECD-Fc融合蛋白包括融合至人類IgG1之缺乏C_H1域及包括鉸鏈區之Fc的人類CD19之細胞外域。HEK293 (Invitrogen)細胞藉由脂染胺3000 (Invitrogen)用編碼人類CD19 ECD-Fc融合蛋白之載體轉染。藉由蛋白質A親和性層析法自培養物上清液純化融合蛋白。

特定列舉態樣

本發明亦提供以下經編號態樣：

1. 一種專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含一或多個各自具有與一或多個選自表2之重鏈CDR至少95%一致的序列之重鏈CDR，及/或一或多個各自具有與一或多個選自表3之輕鏈CDR至少95%一致的序列之輕鏈CDR。

2. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

3. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

4. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

5. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84中所示之重鏈

CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

6. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

7. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

8. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:199、

SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

9. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

10. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

11. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2

及輕鏈CDR3。

12. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

13. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

14. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

15. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具

有與SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

16. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

17. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

18. 如態樣1之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含各自具有與SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123中所示之重鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的重

鏈CDR1、重鏈CDR2及重鏈CDR3，及各自具有與SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231中所示之輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3中之每一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR1、輕鏈CDR2及輕鏈CDR3。

19. 如態樣2之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75之重鏈CDR，及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之輕鏈CDR。

20. 如態樣3之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78之重鏈CDR，及SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186之輕鏈CDR。

21. 如態樣4之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81之重鏈CDR及SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189之輕鏈CDR。

22. 如態樣5之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84之重鏈CDR及SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192之輕鏈CDR。

23. 如態樣6之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87之重鏈CDR及SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195之輕鏈CDR。

24. 如態樣7之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90之重鏈CDR及SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198之輕鏈CDR。

25. 如態樣8之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID

NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93之重鏈CDR及SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201之輕鏈CDR。

26. 如態樣9之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96之重鏈CDR及SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204之輕鏈CDR。

27. 如態樣10之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99之重鏈CDR及SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207之輕鏈CDR。

28. 如態樣11之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102之重鏈CDR及SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210之輕鏈CDR。

29. 如態樣12之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105之重鏈CDR及SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213之輕鏈CDR。

30. 如態樣13之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108之重鏈CDR及SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216之輕鏈CDR。

31. 如態樣14之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111之重鏈CDR及SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219之輕鏈CDR。

32. 如態樣15之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114之重鏈CDR及SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222之輕鏈CDR。

33. 如態樣16之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117之重鏈CDR及SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225之輕鏈CDR。

34. 如態樣17之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120之重鏈CDR及SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228之輕鏈CDR。

35. 如態樣18之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123之重鏈CDR及SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231之輕鏈CDR。

36. 一種人類抗體藥劑，其與包含以下之人類抗體藥劑競爭結合CD19：(a) SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75之重鏈CDR及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之輕鏈CDR；(b) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78之重鏈CDR及SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186之輕鏈CDR；(c) SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81之重鏈CDR及SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189之輕鏈CDR；(d) SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84之重鏈CDR及SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192之輕鏈CDR；(e) SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87之重鏈CDR及SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195之輕鏈CDR；(f) SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90之重鏈CDR及SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198之輕鏈CDR；(g) SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93之重鏈CDR及SEQ ID

NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201之輕鏈CDR；(h) SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96之重鏈CDR及SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204之輕鏈CDR；(i) SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99之重鏈CDR及SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207之輕鏈CDR；(j) SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102之重鏈CDR及SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210之輕鏈CDR；(k) SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105之重鏈CDR及SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213之輕鏈CDR；(l) SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108之重鏈CDR及SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216之輕鏈CDR；(m) SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111之重鏈CDR及SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219之輕鏈CDR；(n) SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114之重鏈CDR及SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222之輕鏈CDR；(o) SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117之重鏈CDR及SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225之輕鏈CDR；(p) SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120之重鏈CDR及SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228之輕鏈CDR；或(q) SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123之重鏈CDR及SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231之輕鏈CDR。

37. 如態樣1至36中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑進一步包含一或多種在重鏈CDR及/或輕鏈CDR中之胺基酸取

代。

38. 如態樣37之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑進一步包含至少一種或至多五種在重鏈CDR及/或輕鏈CDR中之胺基酸取代。

39. 如態樣38之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑進一步包含至少一種或至多三種在重鏈CDR及/或輕鏈CDR中之胺基酸取代。

40. 一種專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與表1中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與表1中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

41. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:2中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:2中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

42. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:4中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:4中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

43. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:6中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區，及具有與SEQ ID NO:6中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

44. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:8中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可

變區及具有與SEQ ID NO:8中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

45. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:10中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:10中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

46. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:12中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:12中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

47. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:14中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:14中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

48. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:16中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:16中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

49. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:18中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:18中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

50. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與

SEQ ID NO:20中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:20中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

51. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:22中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:22中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

52. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:24中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:24中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

53. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:26中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:26中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

54. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:28中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:28中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

55. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:30中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:30中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

56. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:32中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:32中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

57. 如態樣40之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有與SEQ ID NO:34中出現之重鏈可變區序列至少95%一致的序列的重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:34中出現之輕鏈可變區序列至少95%一致的序列的輕鏈可變區。

58. 如態樣40至57中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32及SEQ ID NO:34中之任一者中出現之重鏈及輕鏈可變區序列。

59. 一種專一性結合人類CD19之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑與親本人類抗體藥劑相比包含一或多種胺基酸取代，且其中該人類抗體藥劑包含(a) SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125及SEQ ID NO:126之重鏈CDR及SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234之輕鏈CDR；(b) SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128及SEQ ID NO:129之重鏈CDR及SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236及SEQ ID NO:237之輕鏈CDR；(c) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131及SEQ ID NO:132之重鏈CDR及SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240之輕鏈CDR；(d) SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134及SEQ ID

NO:135之重鏈CDR及SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242及SEQ ID NO:243之輕鏈CDR；(e) SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138之重鏈CDR及SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246之輕鏈CDR；(f) SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141之重鏈CDR及SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248及SEQ ID NO:249之輕鏈CDR；(g) SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144之重鏈CDR及SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252之輕鏈CDR；(h) SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147之重鏈CDR及SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254及SEQ ID NO:255之輕鏈CDR；(i) SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150之重鏈CDR及SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258之輕鏈CDR；(j) SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152及SEQ ID NO:153之重鏈CDR及SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260及SEQ ID NO:261之輕鏈CDR；(k) SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156之重鏈CDR及SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID NO:264之輕鏈CDR；(l) SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159之重鏈CDR及SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266及SEQ ID NO:267之輕鏈CDR；(m) SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162之重鏈CDR及SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269及SEQ ID NO:270之輕鏈CDR；(n) SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164及SEQ ID NO:165之重鏈CDR及SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:272及SEQ ID NO:273之輕鏈CDR；(o) SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168之重鏈CDR及SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275及SEQ ID

NO:276之輕鏈CDR；(p) SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:171之重鏈CDR及SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278及SEQ ID NO:279之輕鏈CDR；(q) SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174之重鏈CDR及SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281及SEQ ID NO:282之輕鏈CDR；(r) SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176及SEQ ID NO:177之重鏈CDR及SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284及SEQ ID NO:285之輕鏈CDR；或(s) SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180之重鏈CDR及SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287及SEQ ID NO:288之輕鏈CDR。

60. 如態樣59之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含在選自由10、16、25、34、52、54、68、69、72、75、93、95及其組合組成之群的胺基酸位置中之任一者處包含一或多種胺基酸取代之輕鏈可變區。

61. 如態樣60之人類抗體藥劑，其中該一或多種胺基酸取代包括V10M、K16E、S25N、V34I、D52N、L54Q、N68T、T69M、L72M、S75N、S93T、D95E、D95G或其組合。

62. 如態樣59至61中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含在選自由3、12、16、17、25、26、32、63、69、97、102、106、108、109、113、116、117及其組合組成之群的胺基酸位置中之任一者處包含一或多種胺基酸取代之重鏈可變區。

63. 如態樣62之人類抗體藥劑，其中該一或多種胺基酸取代包括Q3R、K12E、E16G、S17F、S25A、G26A、Y32F、S63F、T69A、A97V、T102S、M106L、Y108N、D109E、Q113L、L116M、M117L

或其組合。

64. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S75N之輕鏈可變區。

65. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代T69M之輕鏈可變區。

66. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代D52N及D95E之輕鏈可變區。

67. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代V10M及D95G之輕鏈可變區。

68. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S93T之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代S17F及T69A之重鏈可變區。

69. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代N68T之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代S17F及Y108N之重鏈可變區。

70. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S63F之重鏈可變區。

71. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代Q3R、Y32F及A97V之重鏈可變區。

72. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代K16E之輕鏈可變區。

73. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代M117L之重鏈可變區。

74. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代L72M之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代S25A之重鏈可變區。

75. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代T102S及L116M之重鏈可變區。

76. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S25N及V34I之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代K12E及D109E之重鏈可變區。

77. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代E16G之重鏈可變區。

78. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代L54Q之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代M106L之重鏈可變區。

79. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代S25N之輕鏈可變區。

80. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代G26A及Q113L之重鏈可變區。

81. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代L54Q之輕鏈可變區。

82. 如態樣59至63中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含具有胺基酸取代T102S之重鏈可變區。

83. 如態樣59至82中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑包含SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID

NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72中之任一者中出現之重鏈及輕鏈可變區序列。

84. 如態樣1至83中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑為包含變異Fc區之人類單株抗體。

85. 如態樣84之人類抗體藥劑，其中該人類單株抗體與包含野生型Fc區之親本人類單株抗體相比，包含變異糖基化模式。

86. 如態樣1至85中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑結合至治療劑或偵測劑。

87. 如態樣1至85中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑結合至細胞毒性劑或部分。

88. 如態樣1至85中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑結合至放射性同位素。

89. 如態樣1至88中之任一者之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑為或包含免疫球蛋白、Fab、F(ab')₂、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)或dAb。

90. 如態樣89之人類抗體藥劑，其中該人類抗體藥劑為或包含scFv。

91. 如態樣90之人類抗體藥劑，其中該scFv包含連接序列。

92. 如態樣90或91之人類抗體藥劑，其中該scFv結合至治療劑或偵測劑。

93. 如態樣90或91之人類抗體藥劑，其中該scFv為嵌合抗原受體之一部分。

94. 如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑，其用於療法或診斷中。

95. 如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑，其用於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

96. 一種如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑之用途，其用於治療、預防或改善癌症。

97. 一種經分離核酸分子，其編碼如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑。

98. 如態樣97之經分離核酸分子，其中該經分離核酸分子包括經密碼子優化之序列。

99. 如態樣97之經分離核酸分子，其中該經分離核酸分子為或包含以下中之任一者中出現之序列：SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:29、SEQ ID NO:31、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:41、SEQ ID NO:43、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:47、SEQ ID NO:49、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:53、SEQ ID NO:55、SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:65、SEQ ID NO:67、SEQ ID NO:69及SEQ ID NO:71。

100.一種載體，其包含如態樣97至99中之任一者之經分離核酸分子。

101.一種細胞，其包含如態樣100之載體。

102.一種套組，其包含如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑、如態樣97至99中之任一者之經分離核酸分子、如態樣100之載體或如態樣101之細胞。

103.一種疫苗，其包含如態樣97至99中之任一者之經分離核酸分子。

104.一種產生如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的方法，其包含在培養基中在允許表現人類抗體藥劑之條件下培養如態樣101之細胞，及自培養基分離人類抗體藥劑之步驟。

105.一種組合物，其包含如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑。

106.如態樣105之組合物，其中該人類抗體藥劑結合至細胞毒性劑或部分。

107.一種醫藥組合物，其包含如態樣105或106之組合物或如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑，且進一步包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

108.一種治療個體之以CD19表現為特徵之醫學病狀之方法，其包含向該個體投與治療有效量之如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑之步驟。

109.如態樣108之方法，其中以CD19表現為特徵之該醫學病狀為B細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、伯基

特淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

110.如態樣108之方法，其中以CD19表現為特徵之該醫學病狀為類風濕性關節炎(RA)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、糖尿病或硬皮病。

111.一種治療癌症之方法，該方法包含向個體投與如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑之步驟。

112.一種如態樣1至93中之任一者之抗體藥劑之用途，其用於治療或偵測與CD19表現相關之病狀。

113.一種雙專一性抗體，其包含來自如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點，及第二抗原結合位點。

114.如態樣113之雙專一性抗體，其中第一及第二抗原結合位點為scFv。

115.如態樣113之雙專一性抗體，其中第一抗原結合位點由免疫球蛋白分子構成且第二抗原結合位點由scFv、scFab、Fab或Fv構成。

116.如態樣113至115中之任一者之雙專一性抗體，其中第二抗原結合位點結合選自由以下組成之群的免疫細胞：T細胞、NK細胞、B細胞、樹突狀細胞、單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、間葉幹細胞及神經幹細胞。

117.如態樣116之雙專一性抗體，其中第二抗原結合位點結合T細胞上之CD3。

118.一種雙專一性T細胞接合單株抗體，其包含如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的抗原結合位點。

119.如態樣113至118中之任一者之雙專一性抗體，其用於療法或

診斷中。

120.一種經分離核酸分子，其全部或部分編碼如態樣113至118中之任一者之雙專一性抗體的多肽鏈。

121.如態樣120之經分離核酸分子，其中該核酸分子包括經密碼子優化之序列。

122.一種載體，其包含如態樣120或121之核酸序列。

123.一種細胞，其包含如態樣122之載體。

124.一種套組，其包含如態樣113至118中之任一者之雙專一性抗體、如態樣120或121之經分離核酸分子、如態樣122之載體或如態樣123之細胞。

125.一種組合物，其包含如態樣113至118中之任一者之雙專一性抗體。

126.一種醫藥組合物，其包含如態樣125之組合物或如態樣113至118中之任一者之雙專一性抗體，且進一步包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

127.一種嵌合抗原受體，其包含如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑之抗原結合位點。

128.如態樣127之嵌合抗原受體，其中該抗原結合位點為或包含scFv。

129.如態樣127之嵌合抗原受體，其中該抗原結合位點為或包含V_L區。

130.如態樣129之嵌合抗原受體，其中該V_L區包含以下之輕鏈CDR：(a) SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183；(b)

SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186；(c) SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189；(d) SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192；(e) SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195；(f) SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198；(g) SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201；(h) SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204；(i) SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207；(j) SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210；(k) SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213；(l) SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216；(m) SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219；(n) SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222；(o) SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225；(p) SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228；(q) SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231；(r) SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234；(s) SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236及SEQ ID NO:237；(t) SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240；(u) SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242及SEQ ID NO:243；(v) SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246；(w) SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248及SEQ ID NO:249；(x) SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252；(y) SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254及SEQ ID NO:255；(z) SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258；(ab) SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260及SEQ ID NO:261；(ac) SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID

NO:264 ; (ad) SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266及SEQ ID NO:267 ;
(ae) SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269及SEQ ID NO:270 ; (af) SEQ ID
NO:271、SEQ ID NO:272及SEQ ID NO:273 ; (ag) SEQ ID NO:274、
SEQ ID NO:275及SEQ ID NO:276 ; (ah) SEQ ID NO:277、SEQ ID
NO:278及SEQ ID NO:279 ; (ai) SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281及
SEQ ID NO:282 ; (aj) SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284及SEQ ID
NO:285 ; 或(ak) SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287及SEQ ID NO:288。

131.如態樣129之嵌合抗原受體，其中該V_L區包含以下中之任一者中出現之序列：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72。

132.如態樣127之嵌合抗原受體，其中該抗原結合位點為或包含V_H區。

133.如態樣132之嵌合抗原受體，其中該V_H區包含以下之重鏈CDR：(a) SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75；(b) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78；(c) SEQ ID NO:79、SEQ

ID NO:80及SEQ ID NO:81 ; (d) SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84 ; (e) SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87 ; (f) SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90 ; (g) SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93 ; (h) SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96 ; (i) SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99 ; (j) SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102 ; (k) SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105 ; (l) SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108 ; (m) SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111 ; (n) SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114 ; (o) SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117 ; (p) SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120 ; (q) SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123 ; (r) SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125及SEQ ID NO:126 ; (s) SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128及SEQ ID NO:129 ; (t) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131及SEQ ID NO:132 ; (u) SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134及SEQ ID NO:135 ; (v) SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138 ; (w) SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141 ; (x) SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144 ; (y) SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147 ; (z) SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150 ; (ab) SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152及SEQ ID NO:153 ; (ac) SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156 ; (ad) SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159 ; (ae) SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162 ;

(af) SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164及SEQ ID NO:165；(ag) SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168；(ah) SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:171；(ai) SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174；(aj) SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176及SEQ ID NO:177；或(ak) SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180。

134.如態樣132之嵌合抗原受體，其中該V_H區包含以下中之任一者中出現之序列：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72。

135.如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體，其用於療法或診斷中。

136.如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體，其用於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

137.一種經分離核酸分子，其編碼如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體。

138.如態樣137之經分離核酸分子，其中該核酸分子包括經密碼子優化之序列。

139.一種免疫效應細胞，其表現如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體。

140.如態樣139之免疫效應細胞，其中該細胞為T細胞或NK細胞。

141.如態樣139或140之免疫效應細胞，其用於療法或診斷中。

142.如態樣139或140之免疫效應細胞，其用於治療、預防或改善以CD19表現為特徵之疾病。

143.一種套組，其包含如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體、如態樣137或138之經分離核酸分子或如態樣139或140之免疫效應細胞。

144.一種如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體之用途，其用於治療或偵測與CD19表現相關之醫學病狀。

145.一種抑制腫瘤生長之方法，該方法包含使腫瘤細胞與雙專一性抗體接觸之步驟，該雙專一性抗體由基於如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成，該接觸在足以使得觀測到腫瘤細胞殺死之條件及時間下進行。

146.一種殺死腫瘤細胞之方法，該方法包含使腫瘤細胞與雙專一性抗體接觸之步驟，該雙專一性抗體由基於如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成，該接觸在足以使得觀測到腫瘤細胞生長抑制之條件及時間

下進行。

147.如態樣145或146之方法，其中該免疫細胞為T細胞或NK細胞。

148.如態樣145至147中之任一者之方法，其中第一及第二抗原結合位點為scFv。

149.如態樣148之方法，其中第二抗原結合位點結合T細胞上之CD3。

150.一種雙專一性抗體，其由基於如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成，其用於抑制腫瘤生長。

151.一種雙專一性抗體，其由基於如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合免疫細胞之第二抗原結合位點構成，其用於殺死腫瘤細胞。

152.一種導引T細胞殺死表現CD19之標靶細胞之方法，該方法包含使一或多個表現CD19之標靶細胞與雙專一性抗體接觸之步驟，該雙專一性抗體包含如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合T細胞上之CD3的第二抗原結合位點，該接觸在雙專一性抗體結合之T細胞介導表現CD19之標靶細胞之殺死所足夠的條件及時間下進行。

153.如態樣152之方法，其中第一及第二抗原結合位點為scFv。

154.一種雙專一性抗體，其由基於如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑的第一抗原結合位點及結合T細胞上之CD3的第二抗原結合位點構成，其用於導引T細胞殺死表現CD19之標靶細胞。

155.一種雙專一性抗體，其由專一性結合CD19之第一scFv及專一性結合T細胞上之CD3的第二scFv構成，其中該第一scFv之N端連接至該第二scFv之C端，且其中該第一scFv包含以下中之任一者：SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:34、SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72。

156.如態樣155之雙專一性抗體，其中該第一scFv之N端經由連接序列連接至該第二scFv之C端。

157.如態樣156之雙專一性抗體，其中該連接序列包含 $(G_4S)_n$ 連接子。

158.如態樣157之雙專一性抗體，其中n等於1、2、3、4或5。

159.如態樣156之雙專一性抗體，其中該連接序列為或包含SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA (SEQ ID NO:289)。

160.一種醫藥組合物，其包含如態樣155至159中之任一者之雙專一性抗體，且進一步包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

161.如態樣155至159中之任一者之雙專一性抗體，其用於療法或診斷中。

162.一種抗體-藥物結合物，其包含如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑之抗原結合位點，及細胞毒性劑或部分。

163.一種套組，其用於診斷罹患CD19相關疾病或有其素因之個體，或用於提供該個體之病狀之預後，該套組包含用於偵測來自測試個體之樣品中存在之CD19之濃度的偵測構件，其中該偵測構件包含各自視情況衍生之如態樣1至93中之任一者之人類抗體藥劑之抗原結合位點、如態樣113至118及155至159中之任一者之雙專一性結合劑、如態樣127至134中之任一者之嵌合抗原受體或如態樣138或139之免疫效應細胞，其中樣品中CD19之存在指示個體罹患CD19相關疾病。

等效物

在申請專利範圍中使用諸如「第一」、「第二」、「第三」等序數術語修飾請求項要素本身不意味著一個請求項要素相對於另一請求項要素的任何優先權、優先性或次序或執行方法動作之時間次序，而是僅用作標籤以區分具有某一名稱之一個請求項要素與具有相同名稱(但使用序數術語)之另一要素以區分該等請求項要素。

除非明確相反指示，否則如本文在說明書中及在申請專利範圍中所用之冠詞「一(a/an)」應理解為包含複數個指示物。除非相反地指示或另外自上下文顯而易見，否則若一個、超過一個或所有群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法有關，則在群組的一或多個成員之間包括「或」之申請專利範圍或描述視為滿足。本發明包括群組中恰好一個成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式與給定產物或方法有關之實施例。本發明亦包括超過一個或全部群組成員存在於、用於給定產物或方法中或以其他方式

式與給定產物或方法有關之實施例。此外，應理解除非另外指示或除非一般技術者將顯而易見將產生矛盾或不一致，否則視相同基本申請專利範圍(或相關時，任何其他申請專利範圍)而定，本發明涵蓋將來自所列申請專利範圍中之一或多者的一或多個限制、要素、條項、描述術語等引入另一申請專利範圍中之所有變化形式、組合及排列。當要素呈現為清單時(例如以Markush組或類似形式)，應理解亦揭示要素之各子組，且任何要素可自該組移除。應理解，一般而言，在本發明或本發明之態樣稱為包含具體要素、特徵等時，本發明或本發明態樣之某些實施例由此類要素、特徵等組成或主要由此類要素、特徵等組成。出於簡化的目的，本文中彼等實施例在每種情況下不具體地明確地闡述。亦應理解本發明之任何實施例或態樣可明確自申請專利範圍排除，不論特定排除是否在本說明書中敘述。本文中提及之用以描述發明背景及提供關於其實務之其他細節的出版物、網站及其他參考材料以引用之方式併入本文中。

已如此描述本發明之至少一個實施例之數個態樣，應瞭解各種改變、修改及改進將容易地為熟習此項技術者顯而易見。此類改變、修改及改進意欲為本發明之一部分，且意欲在本發明之精神及範疇內。因此，前述描述及圖式僅作為實例且本發明由以下申請專利範圍詳細地描述。

【序列表】

<110> 美商優瑞科生物技術公司

<120> 對人類CD19具專一性之抗體藥劑及其用途

<130> ET-2015-11-WO-PCT

<140> US 62/240,624

<141> 2015-10-13

<160> 302

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 747

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

cagactgtgg tgactcagga gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	60
tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcagctc	120
ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct	180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcacac cggactccag	240
actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tgctgggtgc	300
ttcggaactg ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc	360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggcccagg tgcagctggt ggagactggg	420
ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc	480
tttagcagct atgccatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtc	540
tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca tactacgcag actccgtgaa gggccgggtc	600
accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc	660
gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgcgc tactactact ctcgtctgga ttactggggt	720
caaggtactc tggtgaccgt ctcctca	747

<210> 2

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 2

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp 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 Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195

200

205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Tyr Ser Arg Leu Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 3
 <211> 747
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 3
 cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60
 tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tctcctggta ccggcaactc 120
 ccaggaacag cccccaaact cctcatctat gaaaataata agcgaccctc agggattcct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcagc tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240
 actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgcg tgctggggtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta gggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
 ggcggtctctg gtggtggtgg atccctcgag atggcccagg tgcagctggt ggagtctggg 420
 ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480
 tttagcagct atgcatgag ctgggtccgc caggctccgg ggaaggggct ggagtgggtc 540
 tcaggtatta gtgctagtgg tggtagcaca tactacgcag actccgtgaa gggccgcttc 600
 accatctcca gagacaattc caagaatacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc 660
 gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgcgc tactacctgt ctcatatga ttcttggggg 720
 caaggtactc tggtgaccgt ctctca 747

<210> 4
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 4

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile 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 Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Arg Ala Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195

200

205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Leu Ser Gln Ile Asp Ser Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 5
 <211> 753
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 5
 cagtctgtgt tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggccatgtg 300
 gtattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggttcta gaggtggtgg tggtagcggc 360
 ggcggcggct ctggtggtgg tggatccctc gagatggccg aggtccagct ggtgcagtct 420
 ggggctgagg tgaagaagcc tggggctaca gtgaaaatct cctgcaaggt ttctggatac 480
 accttcaccg actactacat gcactgggtg caacaggccc ctggaaaagg gcttgagtgg 540
 atgggacttg ttgatcctga agatggtgaa acaatatacg cagagaagtt ccagggcaga 600
 gtcaccataa ccgcggacac gtctacagac acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 660
 tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgca accggaatct atagcagacc tctgggctac 720
 tggggccagg gaacctggt caccgtctcc tca 753

<210> 6
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 6

Gln Ser 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 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn 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 His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140

Lys Lys Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr
145 150 155 160

Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile
180 185 190

Tyr Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser

195

200

205

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Thr Gly Ile Tyr Ser Arg Pro Leu Gly Tyr
 225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 7
 <211> 759
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 7
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtcatactg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagccctcc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
 ggcggtcttg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt ggagactggg 420
 ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480
 tttagcagct atgcatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtc 540
 tcagctatta gtggtagtgg tggtagcaca tactacgcag actccgtgaa gggccgattc 600
 accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatcttc aaatgaacag cctgagagct 660
 gaggacacgg ccgtgtatta ctgtgcgcgc tctgacggta aacatttctg gcagcagtac 720
 gatgcttggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 759

<210> 8
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 8

Ser Tyr 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 Ser Ser Asn Ile Gly Ser His
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Asn 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 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

195

200

205

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Asp Gly Lys His Phe Trp Gln Gln Tyr
 225 230 235 240

Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 9
 <211> 729
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 9
 gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat atgtgggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtcg gggcattacc aattctttag cctgggtatca gcagaagcca 120
 gggaaagccc ctaagctect gctacatgct gcattccagat tggagtctgg ggtcccatcc 180
 aggttcagtg gcagtggtatt tgggacggat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcaacac tatitaggtg ccccgctactc ttttggccag 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgttctaga ggtggtggtg gtagcggcgg cggcggctct 360
 ggtggtggtg gatccctcga gatggccgag gtgcagctgg tggagtctgg aggaggcttg 420
 gtccagcctg gggggtcctt gagactctcc tgtgcagcct ctgggttcac cgtcagtagc 480
 aactacatga gctgggtccg ccaggctcca gggaaggggc tggagtgggt ctcagctatt 540
 agtggttagtg gtggttagcac atactacgca gactccgiga agggccggtt caccatctcc 600
 agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg 660
 gccgtatatt actgtgcgag catgaacatc gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc 720
 gtctectca 729

<210> 10
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 10

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Tyr Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Leu Gly Thr Pro Tyr
 85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
 115 120 125

Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser
 145 150 155 160

Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
 180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

195

200

205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Met Asn Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 225 230 235 240

Val Ser Ser

<210> 11
 <211> 759
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 11
 gaaattgtgc tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atctcttgcc gggcaagtca gagcgttagc agatttttaa attggtatca gcagaaaccg 120
 ggtaaagccc ctaagctcct gatctatggg gtatccactt tggaacgtgg ggtcccttca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttacacttca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaagag agttacatta tcccgtcac ttccggcgga 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgttctaga ggtggtggtg gtagcggcgg cggcggctct 360
 ggtggtggtg gatccctcga gatggccgag gtgcagctgg tgcagtcagg agcagaggtg 420
 aaaaggcccc gggagtctct gacgatctcc tgtaagggtt ctgaatacag ctttgccagc 480
 tactggatca cctgggtgcg ccagatgccc gggaaaggcc tggagtggat ggggaggatt 540
 gatcctagtg actcttatac caactacagc ccgtccttcc aaggccacgt caccatctca 600
 gctgacaagt ccatcagcac tgcctacttg cagtggagca gcctgaaggc ctccggacacc 660
 gccatatatt actgtgcgag accttttcag tacgactacg gtggttactc cgatgctttt 720
 gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc gtctcttca 759

<210> 12
 <211> 253
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 12

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

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Phe
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
115 120 125

Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Arg Pro Gly
130 135 140

Glu Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Ser Glu Tyr Ser Phe Ala Ser
145 150 155 160

Tyr Trp Ile Thr Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Met Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser
180 185 190

Phe Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala

195

200

205

Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Pro Phe Gln Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Ser Asp Ala Phe
 225 230 235 240

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 13
 <211> 753
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 13
 gaaattgtga tgacgcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg gacagcaatg gattcaactc ttggtattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gctctccaca ctcctgatcc atttaggttc tgatcggggc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagcggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggaaft tattactgca tgcagtctct acaaattccg 300
 acgttcgggc aagggaacca ggtggaaatc aaacgttcta gaggtggtgg tggtagcggc 360
 ggcggcggct ctggtggtgg tggatccctc gagatggccc agatgcagct ggtgcaatct 420
 ggggctgagg tgaagaaggc tgggtcctcg gtgaaggctt cctgcgagac ttctggaggc 480
 accttcagca gctctagtgt caactgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 540
 atgggaggaa tcatccctat cgttggaaaca ccaaactacg cacagaagtt ccaggacaga 600
 gtcacgatta ccgcggtcga atccaccttt acagcctaca tggagctgag cggcctgaga 660
 tctgaggaca cggccgttta ttactgtgcg cgggggggat atcgcgacta tatggatgtc 720
 tggggcagag ggaccacggt caccgtctcc tca 753

<210> 14
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 14

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Leu Gln Ile Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
130 135 140

Lys Lys Ala Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Phe Ser Ser Ser Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
165 170 175

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Val Gly Thr Pro Asn
180 185 190

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Val Glu Ser

195

200

205

Thr Phe Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Asp Tyr Met Asp Val
 225 230 235 240

Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 15
 <211> 747
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 15
 tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
 tccgaggatg aggctgatta tiactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
 ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt ggagtctgga 420
 ggaggcttga tccagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tgggttcacc 480
 gtcagtagca actacatgag ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtc 540
 tcagttatct atagcgggtg tagcacatac tacgcagact ccgtgaaggg ccgattcacc 600
 atctccagag acaattccaa gaacacgctg tatcttcaaa tgaacagcct gagagccgag 660
 gacacggccg tgtattactg tgcgaggggg gggtttgag ctgaattga ctactggggc 720
 cagggaaccc tggtcaccgt ctctctca 747

<210> 16
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 16

Ser Tyr Glu 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 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Arg Asn 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 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 Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
 130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
 145 150 155 160

Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
 180 185 190

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

195

200

205

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Phe Gly Ala Glu Phe Asp Tyr Trp Gly
 225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 17
 <211> 756
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 17
 tectatgtgc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc 60
 acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgtttcct ggtatcagca gaagccaggc 120
 cagtcacctg tactggatcat ctatcaagat aacaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg 240
 gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgaggatgt cttcggacct 300
 gggaccaagg tcaccgtcct aggttctaga ggtggtggtg gtagcggcgg cggcggctct 360
 ggtggtggtg gatccctcga gatggccgag gtgcagctgg tggagtctgg aggaggcttg 420
 atccagcctg gggggtcctt gagactctcc tgtgcagcct ctgggttcac cgtcagtagc 480
 aactacatga gctgggtccg ccaggctcca ggaaggggc tggagtgggt ctcagttatt 540
 tatagcggtg gtagcacata ctacgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 600
 gacaattcca agaacacgct gtatcttcaa atgaacagcc tgagagccga ggacacggcc 660
 gtgtattact gtgcgagagg tggtatttcg gacgattact atgggtcggg gagttatgat 720
 aactggggcc agggaaacct ggtcaccgtc tectca 756

<210> 18
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 18

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Gln Asp Asn 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 Ser Thr Glu Asp
85 90 95

Val Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
115 120 125

Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser
145 150 155 160

Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

195

200

205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Gly Gly Ile Ser Asp Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Asp
 225 230 235 240

Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 19
 <211> 741
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 19
 gacatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccttcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa acgttctaga ggtggtggtg gtagcggcgg cggcggctct 360
 ggtggtggtg gatccctcga gatggccgag gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcttg 420
 gtccagcctg gggggtcctt gagactctcc tgtgcagcct ctggattcac cgtcagtagc 480
 aactacatga gctgggtccg ccaggctcca gggaaaggggc tggagtgggt ctcaattatt 540
 tatagcgtg gtagcacata ctacgcagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 600
 gacaattcca agaacacgct gtatcttcaa atgaacagcc tgagagctga ggacacggct 660
 gtgtattact gtgcgagaga aagggggatg ggatatgctt ttgatatctg gggccaaggg 720
 acaatggtea ccgtctcttc a 741

<210> 20
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 20

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly
 100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
 115 120 125

Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser
 145 150 155 160

Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175

Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

195

200

205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Ala Arg Glu Arg Gly Met Gly Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 225 230 235 240

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 21
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 21
 gacatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gggcattggc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctatcct gcatccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacaa cttaatagtc tcttcggcca agggacacga 300
 ctggagatta aacgttctag aggtgggtgt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtgggtgt 360
 ggatccctcg agatggccca gctgcagctg caggagtcgg gcccaggact ggtgaagcct 420
 tcggagaccc tgtccctcac ctgctctgtc tctgggtgtc ccatgagtga aaactactgg 480
 agctggatcc ggcagccccc agggaaagcga ctggagtggg ttgggtgtgc ccattacact 540
 ggggacaccc actacaaccc ctccctcaag ggtcgagtca ccatacact agacacgtcc 600
 atgaaccagt tctccctgag gctgaactct gtgaccgctg cggacacggc cgtctattac 660
 tgtgcgagtt atcatccctt taactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 720

<210> 22
 <211> 240
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 22

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Leu Phe Gly
85 90 95

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Leu
115 120 125

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Met Ser Glu Asn Tyr Trp
145 150 155 160

Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile Gly Cys
165 170 175

Ala His Tyr Thr Gly Asp Thr His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Met Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu
195 200 205

Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr
 210 215 220

His Pro Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 225 230 235 240

<210> 23
 <211> 774
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 23
 caggctgtgc tgactcagcc accctcggcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttggttctg gaagcagctc caacatcgga actaaaactg taaactggta tcagggtgctc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaattatc gccggccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgacgatg aggctgatta ttactgtgca ctatgggatg acagcctgga tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
 ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tccagctggt gcagtctggg 420
 gctgaggtga ggaggcctgg ggctacagtg aaaatctcct gcaaggtttc tggatacacc 480
 ttcaacgact tctacttaca ctgggtgcga caggccccctg gaaaagggtc tgagtggatg 540
 ggacgtattg atcctgaaga tggtaaaaca agatatgcag agaagttcca gggcagactc 600
 accattaccg cggacacgtc tacagacact ctttacctgc aactgggcgg cctgacatct 660
 gacgacacgg ccgtctatta ctgtacaact gattggggct atagcagttc cctacgtgag 720
 gaggacatct ggtacgactg ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 774

<210> 24
 <211> 258
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 24

Gln Ala 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 Ser Ser Asn Ile Gly Thr Lys
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Gln Val Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Tyr 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 Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asp Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg
 130 135 140
 Arg Pro Gly Ala Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr
 145 150 155 160
 Phe Asn Asp Phe Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Lys Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ala Glu Lys Phe Gln Gly Arg Leu Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr
 195 200 205
 Asp Thr Leu Tyr Met Gln Leu Gly Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
 210 215 220

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

Glu Asp Ile Trp Tyr Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 245 250 255

Ser Ser

<210> 25
 <211> 756
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 25
 tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagttaa agtgtgcaact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctggatcat ctattatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatta tgtcttcgga 300
 actgggacca aggtcacctt cctaggtttct agagggtgggt gtggttagcgg cggcggcggc 360
 tctgggtgggt gtggatccct cgagatggcc gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag 420
 gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc tcctgcaagg ctctctggagg caccttcagc 480
 agctatgcta tcagctgggt ggcacaggcc cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg 540
 atcatcccta tctttggtac agcaaaactac gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt 600
 accgcggaag aatccacgag cacagcctac atggagctga gcagcctgag atctgaggac 660
 acggccgtgt attactgtgc gagagattat gggtacggtg actacggtga tgcttttgat 720
 atctggggcc aagggacaat ggtcacctgc tcttca 756

<210> 26
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 26

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Tyr Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser
 145 150 155 160

Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln
 180 185 190

Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Phe Asp
 225 230 235 240

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 27
 <211> 753
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 27
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaggccaggc 120
 caggccccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg aaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattcctg tcagggtgtgg gatagcagta gtgatcatta tgtcttcgga 300
 cctgggacca aggtcaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctgggtgggt gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tcctgtaagg gttctggata cagctttacc 480
 agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcgac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgcgttggt ggtactatct actctatgca gtacgatgtt 720
 tgggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tca 753

<210> 28
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 28

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Ser Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95

Tyr Val Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
 180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Val Val Gly Thr Ile Tyr Ser Met Gln Tyr Asp Val
 225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 29
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 29
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcaact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctggctcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agagggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctgggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tctgttaagg gtctctggata cagctttacc 480
 agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgccaggtt tggggttggc aggggtggtat gtacccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctectca 780

<210> 30
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 30

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
 225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 245 250 255

Thr Val Ser Ser
 260

<210> 31
 <211> 759
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 31
 caggctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
 tctgtttctg gaagcagctc caacgtcgga aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
 ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgac tgctgtcctc aggggtctct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggaig acagcctgaa tgggtccggta 300
 ttccggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
 ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
 gcagaggatga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
 tttaccagct actggatcgg ctgggtgctc cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg 540
 gggatcatct atcctggatga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
 accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
 tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tggctcttcta cttgggactc tatgtacatg 720
 gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 759

<210> 32
 <211> 253

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 32

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190

Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 33
 <211> 756
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 33
 cagcctgtgc tgactcagcc accctcagtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatc 60
 acctgtggag gaaacaacat tggaagtga agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggcccccta tgggtggtcat ctattatgat agcaaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgaccg tcagcagggt cgaagccgag 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtg aatagtagta gtgatcatcg aggagtgttc 300
 ggccggaggga ccaagctgac cgtcctaggt tctagagggt gtggtggtag cggcggcggc 360
 ggctctgggtg gtggtggatc cctcgagatg gccgaagtgc agctgggtgca gtctggagca 420
 gaggtgaaaa agccccgggga gtctctgagg atctcctgta agggttctgg atacagcttt 480
 accagctact ggatcggtg ggtgcgccag atgcccgga aaggcctgga gtggatgggg 540
 atcatctatc ctggtgactc tgataccaga tacagccgt ccttccaagg ccaggtcacc 600
 atctcagccg acaagtccat cagcaccgcc tacctgcagt ggagcagcct gaaggcctcg 660
 gacaccgcca tgtattactg tgcgcgcgtt acttactcta tggactctta ctacttcgat 720
 tcttgggggtc aagggtactct ggtgaccgtc tcttca 756

<210> 34
 <211> 252

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 34

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val
 20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Met Val Val Ile Tyr
 35 40 45

Tyr Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Val Ser Arg Val Glu Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asn Ser Ser Ser Asp His
 85 90 95

Arg Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg
 100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
 115 120 125

Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 130 135 140

Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe
 145 150 155 160

Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
 165 170 175

Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser
 180 185 190

Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser
 195 200 205

Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Thr Tyr Ser Met Asp Ser Tyr Tyr Phe Asp
 225 230 235 240

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 35
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 35
 ctgcctgtgc ttactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcaacagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtgggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctgggtgggt gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ctgggggagtc tctgaagatc tccgtgaagg gttctggata cagctttacc 480
 agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgccagggt tgggggtggc aggggtggtat gtaccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac tgtctcctca 780

<210> 36
 <211> 260

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 36

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp 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 Asn Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
 180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
 225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 245 250 255

Thr Val Ser Ser
 260

<210> 37
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 37
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctgggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtatttggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agagggtgggt gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctgggtgggt gtggatccct cgagatggcc gaagtgcggc tggtagcagtc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tcttgcaagg gttctggata cagctttacc 480
 agcttctgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatccctg gtgactctga taccagatac agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtggg gcagcctgaa ggccctcgac 660
 accgcgatgt attactgtgt gcgccagggt tggggttggc aggggtggtat gtacccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtaac cgtctcctca 780

<210> 38
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 38

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Phe Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
210 215 220

Tyr Cys Val Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 39
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 39
ctgcctgtgc tgaactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggagagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccagge 120
caggcccctg tgctggtegt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
tctggtggtg gtggatccct cgagatggca gaagtgcagc tggtcagtc tggagcagag 420
gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tcctgtaagg gttctggata cagctttacc 480
agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc 600
tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggccctcgac 660

accgccatgt attactgtgc gcgccaggtt tggggttggc aggggtggat gtacccgcgt 720

tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 780

<210> 40
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 40

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 41
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 41
ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggccccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
tctggcgggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag 420
gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tctgtgaagg gttctggata cagctttacc 480
agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540

atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtggg gcagcctgaa ggcctcggac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgccagggt tggggttggc aggggtggtat gtacccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaactt ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 780

<210> 42
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 42

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
 180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
 225 230 235 240

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

Thr Val Ser Ser
 260

<210> 43
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 43
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accatgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctggtggtg gtggatecct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag 420

gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc tctgtgaagg gtgctggata cagctttacc 480
 agctactgga tgggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtggg gcagcctgaa ggcctcggac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgccaggtt tggggttggc aggggtggtat gtaccgcgct 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 780

<210> 44
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 44

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Met Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ala Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
 180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
 225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 245 250 255

Thr Val Ser Ser
 260

<210> 45
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 45
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 cagggccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat cctgagcga 180
 ttctctggct ccaactctgg gaacatggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300

ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tggtagcagc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tcctgtaagg gtcttgata cagctttacc 480
 agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgccagggt tggggttggc aggggtggtat gtacccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 780

<210> 46
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 46

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
 180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
 225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 245 250 255

Thr Val Ser Ser
 260

<210> 47
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 47
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctgggtcgt ctatgatgat agcaaccggc cctcagggat ccctgagcga 180

ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtgagtatgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
 tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tggatgcagtc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tctgttaagg gtctctggata cagctttacc 480
 agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtga gcagcctgaa ggccctcgac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgtcaggtt tggggttggc aggggtggtat gtaccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctctca 780

<210> 48
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 48

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asn 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Glu Tyr
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
 115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
 130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
 145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
 180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
 195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
 210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
 225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 245 250 255

Thr Val Ser Ser
 260

<210> 49
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 49
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcgatg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt

```

acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc      120
caggccccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga      180
ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg      240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagta gtggttatgt ggtattcggc      300
ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtgggtg gtggtagcgg cggcggcggc      360
tctgggtgtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcage tggtagcagtc tggagcagag      420
gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tctgtgaagg gtctctggata cagctttacc      480
agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc      540
atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatc      600
tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtga gcagcctgaa ggcctcggac      660
accgccatgt attactgtgc gcgccaggtt tggggttggc aggggtggtat gtaccgcgt      720
tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca      780

```

<210> 50
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 50

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Val Ala Pro Gly Lys
 1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Gly Tyr
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
130 135 140

Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 51
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 51

```

ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt      60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc      120
caggccccctg tgctggctgt ctacgatgat agcgaccggc cctcagggat ccttgagcga      180
ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg      240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtg gatagtacta gtgattatgt ggtattcggc      300
ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc      360
tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag      420
gtgaaaaagc ccggggagtt tctgaagatc tcctgtaagg gtcttgata cagcttcacc      480
agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc      540
atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgtcct tccaaggcca ggtcgccatc      600
tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac      660
accgccatgt attactgtgc gcgccagggt tggggttggc aggggtggtat gtaccgcgt      720
tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca      780

```

<210> 52

<211> 260

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 52

```

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

```

```

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
          20           25           30

```

```

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

```

```

Asp Asp Ser Asp 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 Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Thr Ser Asp Tyr
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu
115 120 125

Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro
130 135 140

Gly Glu Phe Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr
145 150 155 160

Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu
165 170 175

Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro
180 185 190

Ser Phe Gln Gly Gln Val Ala Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr
195 200 205

Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg
225 230 235 240

Ser Asn Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
245 250 255

Thr Val Ser Ser
260

<210> 53
<211> 780

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 53
ctgcctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccttg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctggct ccaactctgg gaccactgcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg gtggtagcgg cggcggcggc 360
tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tagtgcagtc tggagcagag 420
gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tcctgtaagg gttctggata cagctttacc 480
agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
atctatcctg gtgactccga taccagatac agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc 600
tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggctcggac 660
accgccatgt attactgtgc gcgccagggt tggggttggc aggggtggtat gaaccgcgt 720
tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 780

<210> 54
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 54

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

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

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

<210> 55
 <211> 780
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 55
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggaaagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
 caggccccctg tgctggctgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc acctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtg gatagtagta gtgattatgt ggtattcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agagggtgtg gtggtagtgg cggcggcggc 360
 tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaagtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag 420
 gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc tcctgtaagg gttctggata cagctttacc 480
 agctactgga tcggctgggt gcgccagatg cccgggaaag gcctggagtg gatggggatc 540
 atctatcctg gtgactctga taccagatac agcccgttct tccaaggcca ggtcaccatc 600
 tcagccgaca agtccatcag caccgcctac ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac 660
 accgccatgt attactgtgc gcgccagggt tgggggttggc aggggtggtat gtaccgcgt 720
 tctaactggt ggtacaacat ggattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 780

<210> 56
 <211> 260
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 56

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
 20 25 30

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

Thr Val Ser Ser
260

<210> 57
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 57
caggctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tctgtttctg gaagcagctc caacgtcgga aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgata tgctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtccgga 420
gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccc ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tgggtcttct cttgggactc tatgtacatg 720
gattactggg gtcaaggtac tatggtgacc gtctcctca 759

<210> 58
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 58

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160
 Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Ser Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 59
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 59
caggctgtgc ttactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tctgtttctg gaaacagctc caacgtcgga aataatgcta taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgac tgctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggetccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagaggtgg aaaagcccgg ggagtcctc aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccc ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atccctggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccctcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tggctttcta ctgggactc tatgtacatg 720
gaatactggg gtcaaggtag tctggtgacc gtctcctca 759

<210> 60
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 60

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30

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

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Glu
 130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190

Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 61
<211> 760
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 61
caggctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tcctgtttctg gaagcagctc caacgtcggg aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgac tgctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagaggtga aaaagcccgg ggggtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctgggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tgggtcttcta ctgggactc tatgtacatg 720
gattactggg gtcaaggtag tctggtgacc gtctcctcaa 760

<210> 62
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 62

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Gly Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160
 Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 63
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 63
caggctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tcctgtttctg gaagcagctc caacgtcgga aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgac agctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagagggtga aaaagcccg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctggatga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tgggtcttcta ctgggactc tttgtacatg 720
gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctctca 759

<210> 64
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 64

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160
 Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Leu Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 65
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 65
caggctgtgc tgactcagcc accctcgggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tccgtgttcig gaaacagctc caacgtcggg aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact tctcatctat tatgatgata tgcgttcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagagggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tgggtcttcta cttgggactc tatgtacatg 720
gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctctctca 759

<210> 66
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 66

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Asn Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190

Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220

Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 67
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 67
caggctgtgc tgactcagcc accctcggtg tccgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tcctgttctg gaagcagctc caacgtcgga aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgac tgctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg ttccctcgag atggccgaag tacagctggt gcagtcagga 420
gcagagggtga aaaagcccgg ggaatctctg aagatctcct gtaagggttc tgcatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccc ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctgggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tgggtcttcta cttgggactc tatgtacatg 720
gattactggg gtctaggtac tctggtgacc gtctcctca 759

<210> 68
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 68

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Ala Tyr Ser
 145 150 155 160
 Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Leu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 69
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 69
caggctgtgc tgactcaacc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tctgtttctg gaagcagctc caacgtcgga aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgata agctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcggg atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccg ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctggatg ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccagggt 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tgggtcttcta cttgggactc tatgtacatg 720
gattactggg gtcaaggtac tctggtaacc gtctcctca 759

<210> 70
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 70

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Gln Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Gly Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160
 Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 71
<211> 759
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 71
caggctgtgc tgactcagcc accctcggtg tctgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
tcctgtttctg gaagcagctc caacgtcggt aataatgctg taaactggta ccagcaggtc 120
ccaggaaagg ctcccaaact cctcatctat tatgatgac tgctgtcctc aggggtctct 180
gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggccgatta ttattgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtccgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgaag tgcagctggt gcagtctgga 420
gcagaggtga aaaagcccgg ggagtctctg aagatctcct gtaagggttc tggatacagc 480
tttaccagct actggatcgg ctgggtgcgc cagatgcccc ggaaaggcct ggagtggatg 540
gggatcatct atcctgggtga ctctgatacc agatacagcc cgtccttcca aggccaggtc 600
accatctcag ccgacaagtc catcagcacc gcctacctgc agtggagcag cctgaaggcc 660
tcggacaccg ccatgtatta ctgtgcgcgc tggctctctt cttgggactc tatgtacatg 720
gattactggg gtcaaggtag tctggtgacc gtctcctca 759

<210> 72
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Glu Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn
 20 25 30
 Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Tyr Asp Asp Leu Leu Ser Ser Gly Val Ser 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 Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125
 Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser
 145 150 155 160
 Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr
 180 185 190
 Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
 195 200 205
 Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
 210 215 220
 Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Ser Ser Trp Asp Ser Met Tyr Met
 225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250

<210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 73

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 74
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 74

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5

<210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 75

Ala Arg Tyr Tyr Tyr Ser Arg Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 76
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 76

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 77

Ile Ser Ala Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 78

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 78

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

<210> 79

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 79

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 80

Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr
1 5

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 81

Ala Thr Gly Ile Tyr Ser Arg Pro Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 82

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 83

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 84

Ala Arg Ser Asp Gly Lys His Phe Trp Gln Gln Tyr Asp Ala
1 5 10

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 85

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 86

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 87

Ala Arg Met Asn Ile Asp Tyr
1 5

<210> 88

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 88

Glu Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 89

Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr
 1 5

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 90

Ala Arg Pro Phe Gln Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Ser Asp Ala Phe Asp
 1 5 10 15

Ile

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 91

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Ser Ser
 1 5

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 92

Ile Ile Pro Ile Val Gly Thr Pro
1 5

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 93

Ala Arg Gly Gly Tyr Arg Asp Tyr Met Asp Val
1 5 10

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
1 5

<210> 95
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 95

Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 96
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 96

Ala Arg Gly Gly Phe Gly Ala Glu Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 97
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 97

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
 1 5

<210> 98
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 98

Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5

<210> 99
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 99

Ala Arg Gly Gly Ile Ser Asp Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Asp

1

5

10

15

Asn

<210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 100

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr
 1 5

<210> 101
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 101

Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5

<210> 102
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 102

Ala Arg Glu Arg Gly Met Gly Tyr Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 103
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 103

Gly Val Ser Met Ser Glu Asn Tyr
1 5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 104

Ala His Tyr Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 105

Ala Ser Tyr His Pro Phe Asn Tyr
1 5

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 106

Gly Tyr Thr Phe Asn Asp Phe Tyr
1 5

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107

Ile Asp Pro Glu Asp Gly Lys Thr
1 5

<210> 108
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108

Thr Thr Asp Trp Gly Tyr Ser Ser Ser Leu Arg Glu Glu Asp Ile Trp
1 5 10 15

Tyr Asp Cys

<210> 109
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 111
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 111

Ala Arg Asp Tyr Gly Tyr Gly Asp Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10 15

<210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 112

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 113
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 113

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 114
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 114

Ala Arg Val Val Gly Thr Ile Tyr Ser Met Gln Tyr Asp Val
 1 5 10

<210> 115
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 115

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 116
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 116

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 117
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 117

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
 20

<210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 118

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 119

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 119

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 120

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 120

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 121

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 122

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 123

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 123

Ala Arg Val Thr Tyr Ser Met Asp Ser Tyr Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 124

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 125

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 126

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 126

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
20

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 127

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 128

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 128

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 129

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 129

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser

<210> 130
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 130

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 131
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 131

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 132
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 132

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
 20

<210> 133
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 133

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 134

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 135

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 135

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
20

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 136

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 137

<211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 137

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 138
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 138

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
 20

<210> 139
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 139

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 140
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 140

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 141
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Asn Pro Arg Ser Asn
1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
20

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 142

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 143

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 144
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 144

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
 20

<210> 145

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 145

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Phe Trp
 1 5

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 146

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 147

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 147

Val Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
20

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 150
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 150

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
20

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 151

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 152

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 153

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 153

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Leu Asp Ser
 20

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 154

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 155
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 155

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 156
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 156

Ala Arg Gln Val Trp Gly Trp Gln Gly Gly Met Tyr Pro Arg Ser Asn
 1 5 10 15

Trp Trp Tyr Asn Met Asp Ser
 20

<210> 157
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 157

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 158
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 158

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 159
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 159

Ala Arg Trp Ser Ser Ser Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 160

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 161

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 162
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 162

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met Glu Tyr
 1 5 10

<210> 163

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 163

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 164

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
 1 5

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 165

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 166

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 167

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 168

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 168

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Leu Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 169

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 169

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 170

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 171

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 171

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 172

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 172

Ala Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 173

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 174

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 174

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 175

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 176

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 176

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 177

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 177

Ala Arg Trp Ser Ser Thr Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 178

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 178

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 179
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 179

Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5

<210> 180
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 180

Ala Arg Trp Ser Ser Ser Trp Asp Ser Met Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 181

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
1 5

<210> 182
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 182

Asp Asn Asn

1

<210> 183

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 183

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Ala Gly Val
1 5 10

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 184

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
1 5

<210> 185

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 185

Glu Asn Asn

1

<210> 186

<211> 11

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 186

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Ala Gly Val
 1 5 10

<210> 187
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 187

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
 1 5

<210> 188
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 188

Ser Asn Asn
 1

<210> 189
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 189

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly His Val Val
 1 5 10

<210> 190

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 190

Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Thr
1 5

<210> 191
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 191

Ser Asn Asn
1

<210> 192
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 192

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 193

Gln Gly Ile Thr Asn Ser
1 5

<210> 194
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 194

Ala Ala Ser
1

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 195

Gln His Tyr Leu Gly Thr Pro Tyr Ser
1 5

<210> 196
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 196

Gln Ser Val Ser Arg Phe
1 5

<210> 197
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 197

Gly Val Ser
1

<210> 198
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 198

Gln Glu Ser Tyr Ile Ile Pro Leu Thr
 1 5

<210> 199
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 199

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asn Gly Phe Asn Ser
 1 5 10

<210> 200
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 200

Leu Gly Ser
 1

<210> 201
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 201

Met Gln Ser Leu Gln Ile Pro Thr
 1 5

<210> 202
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 202

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 203
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 203

Arg Asn Asn
1

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 204

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 205
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 205

Lys Leu Gly Asp Lys Tyr

1

5

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 206

Gln Asp Asn
1

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 207

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Glu Asp Val
1 5 10

<210> 208
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 208

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 209
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 209

Ala Ala Ser
1

<210> 210
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 210

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 211

Gln Gly Ile Gly Ser Tyr
1 5

<210> 212
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 212

Pro Ala Ser
1

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

<220>
<223> 合成構築體

<400> 213

Gln Gln Leu Asn Ser Leu
1 5

<210> 214
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 214

Ser Ser Asn Ile Gly Thr Lys Thr
1 5

<210> 215
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 215

Ser Asn Tyr
1

<210> 216
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 216

Ala Leu Trp Asp Asp Ser Leu Asp Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 217
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 217

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 218

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 218

Tyr Asp Ser
1

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 219

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val
1 5 10

<210> 220

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 220

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 221

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 221

Asp Asp Ser
1

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 222

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val
1 5 10

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 223

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 224

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 224

Asp Asp Ser
1

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 225

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 226

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 227

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 227

Tyr Asp Asp
1

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 228

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 229

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 229

Asn Ile Gly Ser Glu Ser
1 5

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 230

Tyr Asp Ser
1

<210> 231

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 231

Gln Val Trp Asn Ser Ser Ser Asp His Arg Gly Val
1 5 10

<210> 232

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 232

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 233

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 233

Asp Asp Ser
1

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 234

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 235

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 236
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 236

Asp Asp Ser
1

<210> 237
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 237

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 238

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 238

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 239

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 239

Asp Asp Ser
1

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 240

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Glu Tyr Val Val
1 5 10

<210> 241

<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 241

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 242
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 242

Asp Asp Ser
1

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 243

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Gly Tyr Val Val
1 5 10

<210> 244
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 244

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 245

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 245

Asp Asp Ser
1

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 246

Gln Val Trp Asp Ser Thr Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 247

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 248
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 248

Asp Asp Ser
1

<210> 249
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 249

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
 1 5 10

<210> 250
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 250

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
 1 5

<210> 251
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 251

Asp Asp Ser
 1

<210> 252
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 252

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
 1 5 10

<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 253

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 254

Asp Asp Ser
1

<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 255

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 256
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 256

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 257
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 257

Asp Asp Ser
 1

<210> 258
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 258

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
 1 5 10

<210> 259
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 259

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
 1 5

<210> 260
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<400> 260

Asp Asp Ser

1

<210> 261
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 261

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 262
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 262

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
1 5

<210> 263
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 263

Asp Asp Ser
1

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 264

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp Tyr Val Val
1 5 10

<210> 265
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 265

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 266
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 266

Tyr Asp Asp
1

<210> 267
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 267

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 268

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 269
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 269

Tyr Asp Asp
1

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 270

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 271
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 271

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 272
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 272

Tyr Asp Asp
1

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 273

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 274

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 275

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 275

Tyr Asp Asp
1

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 276

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
 1 5 10

<210> 277

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 277

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
 1 5

<210> 278

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 278

Tyr Asp Asp
 1

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 279

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
 1 5 10

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 280

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 281

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 281

Tyr Asp Asp
1

<210> 282

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 282

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 283

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 283

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 284

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 284

Tyr Asp Asp
1

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 285

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val
1 5 10

<210> 286
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 286

Ser Ser Asn Val Gly Asn Asn Ala
1 5

<210> 287
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 287

Tyr Asp Asp
1

<210> 288
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa可為任何天然存在之胺基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(7)

<223> Xaa可為任何天然存在之胺基酸

<400> 288

Ile Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
1 5

<210> 289

<211> 556

<212> PRT

<213> 智人

<400> 289

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
65 70 75 80

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
 115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
 130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
 145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
 165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro
 180 185 190

Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser
 195 200 205

Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser
 210 215 220

Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp
 225 230 235 240

Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala
 245 250 255

Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu
 260 265 270

Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly
 275 280 285

Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu
 290 295 300

Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg
 305 310 315 320

Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val
 325 330 335

Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu
 340 345 350

Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala
 355 360 365

Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp
 370 375 380

Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly
 385 390 395 400

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
 405 410 415

Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
 420 425 430

Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
 435 440 445

Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu
 450 455 460

Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
 465 470 475 480

Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro Ser Arg Glu Ala Thr Ser Leu Gly
 485 490 495

Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Met Arg Gly Ile Leu Tyr Ala Ala Pro Gln
 500 505 510

Leu Arg Ser Ile Arg Gly Gln Pro Gly Pro Asn His Glu Glu Asp Ala
 515 520 525

Asp Ser Tyr Glu Asn Met Asp Asn Pro Asp Gly Pro Asp Pro Ala Trp
 530 535 540

Gly Gly Gly Gly Arg Met Gly Thr Trp Ser Thr Arg

545

550

555

<210> 290

<211> 488

<212> PRT

<213> 智人

<400> 290

Met Pro Pro Pro Arg Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Leu Thr Pro Met
 1 5 10 15

Glu Val Arg Pro Glu Glu Pro Leu Val Val Lys Val Glu Glu Gly Asp
 20 25 30

Asn Ala Val Leu Gln Cys Leu Lys Gly Thr Ser Asp Gly Pro Thr Gln
 35 40 45

Gln Leu Thr Trp Ser Arg Glu Ser Pro Leu Lys Pro Phe Leu Lys Leu
 50 55 60

Ser Leu Gly Leu Pro Gly Leu Gly Ile His Met Arg Pro Leu Ala Ile
 65 70 75 80

Trp Leu Phe Ile Phe Asn Val Ser Gln Gln Met Gly Gly Phe Tyr Leu
 85 90 95

Cys Gln Pro Gly Pro Pro Ser Glu Lys Ala Trp Gln Pro Gly Trp Thr
 100 105 110

Val Asn Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp Asn Val Ser Asp
 115 120 125

Leu Gly Gly Leu Gly Cys Gly Leu Lys Asn Arg Ser Ser Glu Gly Pro
 130 135 140

Ser Ser Pro Ser Gly Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp Ala
 145 150 155 160

Lys Asp Arg Pro Glu Ile Trp Glu Gly Glu Pro Pro Cys Leu Pro Pro
 165 170 175

Arg Asp Ser Leu Asn Gln Ser Leu Ser Gln Asp Leu Thr Met Ala Pro

180	185	190
Gly Ser Thr Leu Trp Leu Ser Cys Gly Val Pro Pro Asp Ser Val Ser 195 200 205		
Arg Gly Pro Leu Ser Trp Thr His Val His Pro Lys Gly Pro Lys Ser 210 215 220		
Leu Leu Ser Leu Glu Leu Lys Asp Asp Arg Pro Ala Arg Asp Met Trp 225 230 235 240		
Val Met Glu Thr Gly Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ala Gln Asp Ala 245 250 255		
Gly Lys Tyr Tyr Cys His Arg Gly Asn Leu Thr Met Ser Phe His Leu 260 265 270		
Glu Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp His Trp Leu Leu Arg Thr Gly 275 280 285		
Gly Trp Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr Leu Ile Phe Cys Leu 290 295 300		
Cys Ser Leu Val Gly Ile Leu His Leu Gln Arg Ala Leu Val Leu Arg 305 310 315 320		
Arg Lys Arg Lys Arg Met Thr Asp Pro Thr Arg Arg Phe Phe Lys Val 325 330 335		
Thr Pro Pro Pro Gly Ser Gly Pro Gln Asn Gln Tyr Gly Asn Val Leu 340 345 350		
Ser Leu Pro Thr Pro Thr Ser Gly Leu Gly Arg Ala Gln Arg Trp Ala 355 360 365		
Ala Gly Leu Gly Gly Thr Ala Pro Ser Tyr Gly Asn Pro Ser Ser Asp 370 375 380		
Val Gln Ala Asp Gly Ala Leu Gly Ser Arg Ser Pro Pro Gly Val Gly 385 390 395 400		

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Tyr Glu Glu Pro Asp Ser Glu Glu
405 410 415

Asp Ser Glu Phe Tyr Glu Asn Asp Ser Asn Leu Gly Gln Asp Gln Leu
420 425 430

Ser Gln Asp Gly Ser Gly Tyr Glu Asn Pro Glu Asp Glu Pro Leu Gly
435 440 445

Pro Glu Asp Glu Asp Ser Phe Ser Asn Ala Glu Ser Tyr Glu Asn Glu
450 455 460

Asp Glu Glu Leu Thr Gln Pro Val Ala Arg Thr Met Asp Phe Leu Ser
465 470 475 480

Pro His Gly Ser Ala Trp Asp Pro
485

<210>	291
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(8)
<223> X2為F、G、Y或V，X3為S或T，X5為S或T，X7為N或Y，且X8為A、W或Y

<400> 291

Gly Xaa Xaa Phe Xaa Ser Xaa Xaa
1 5

<210>	292
<211>	8
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 合成構築體

 $\langle 220 \rangle$

<221> misc_feature
 <222> (2)..(7)
 <223> X2為S、D或Y，X4為E、S、G或I，X5為D、F或V，X6為G或S，且X7為K、E、Y、D或T

<400> 292

Ile Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
 1 5

<210> 293
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> misc_feaure
 <222> (4)..(8)
 <223> X4為I或V，X6為N、S或T，X7為N、H或K，X8為Y、A或T

<400> 293

Ser Ser Asn Xaa Gly Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 294
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> X5為K或E

<400> 294

Asn Ile Gly Ser Xaa Ser
 1 5

<210> 295
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(3)

<223> X1為D、E、S、R或Y，X2為N或D，X3為N、Y、S或D

<400> 295

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 296

<211> 245

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr His Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr Lys Gly Glu Val Lys

115

120

125

Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln Ser Leu Ser
 130 135 140

Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly Val Ser
 145 150 155 160

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

Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser Arg Leu
 180 185 190

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

Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Lys His Tyr
 210 215 220

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

Val Thr Val Ser Ser
 245

<210> 297
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 297

Gln Asp Ile Ser Lys Tyr
 1 5

<210> 298
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 小家鼠

<400> 298

His Thr Ser
 1

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 299

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 300
<211> 8
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 300

Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr Gly
1 5

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 301

Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr
1 5

<210> 302
<211> 14
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 302

Ala Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

201726166

【發明摘要】

【中文發明名稱】

對人類CD19具專一性之抗體藥劑及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODY AGENTS SPECIFIC FOR HUMAN CD19 AND USES
THEREOF

【中文】

本文中描述專一性結合人類CD19、尤其天然人類CD19之人類抗體藥劑及多專一性結合劑。本文亦提供使用其或其組合物偵測、預防及/或治療性處理以CD19表現為特徵之疾病、尤其B細胞淋巴瘤及白血病之方法。

【英文】

Described herein are human antibody agents and multi-specific binding agents that specifically bind human CD19, in particular, native human CD19. Also provided herein are methods of using the same or compositions thereof for the detection, prevention and/or therapeutic treatment of diseases characterized by CD19 expression, in particular, B cell lymphomas and leukemias.

【指定代表圖】

圖 8

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

對人類CD19具專一性之抗體藥劑及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODY AGENTS SPECIFIC FOR HUMAN CD19 AND USES
THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

隨著基於抗體之技術之出現，在過去十年裏，研發新穎之基於抗體之療法來治療癌症已吸引了極大關注。實際上，多種形式(例如嵌合、人類化、人類、放射性標記、藥物結合、多專一性等)繼續經研發且一些已經在癌症治療中展現顯著前景。一份2015年清單報導接近二十四種治療性抗體藥劑已經在美國或歐洲獲得上市許可或正在經審查用於各種癌症適應症(參見 Janice M. Reichert, PhD, Reichert Biotechnology Consulting LLC, May 26, 2015)。特別有效抗體藥劑之研發仍然為挑戰。

【發明內容】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年10月13日申請之美國臨時專利申請案第62/240,624號之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

序列表

本發明參考以名為「ETI-2015-11_ST25.txt」之.txt檔案形式以電子方式提交之序列表。該.txt檔案創建於2016年10月5日且大小為

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種專一性結合人類CD19之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含重鏈 CDR1 (HC-CDR1)、重鏈 CDR2 (HC-CDR2) 及重鏈 CDR3 (HC-CDR3)，及輕鏈 CDR1 (LC-CDR1)、輕鏈 CDR2 (LC-CDR2) 及輕鏈 CDR3 (LC-CDR3)，

其中該 HC-CDR1 包含 G-X₁-X₂-F-X₃-S-X₄-X₅ (SEQ ID NO:291)，且其中 X₁ 為 F、G、Y 或 V，X₂ 為 S 或 T，X₃ 為 S 或 T，X₄ 為 N 或 Y，且 X₅ 為 A、W 或 Y；

其中該 HC-CDR2 包含 I-X₆-P-X₇-X₈-X₉-X₁₀-T (SEQ ID NO:292)，且其中 X₆ 為 S、D 或 Y，X₇ 為 E、S、G 或 I，X₈ 為 D、F 或 V，X₉ 為 G 或 S，且 X₁₀ 為 K、E、Y、D 或 T；

其中該 LC-CDR1 包含 S-S-N-X₁₁-G-X₁₂-X₁₃-X₁₄ (SEQ ID NO:293) 或 N-I-G-S-X₁₅-S (SEQ ID NO:294)，且其中 X₁₁ 為 I 或 V，X₁₂ 為 N、S 或 T，X₁₃ 為 N、H 或 K，X₁₄ 為 Y、A 或 T，且 X₁₅ 為 K 或 E；及/或

其中該 LC-CDR2 包含 X₁₆-X₁₇-X₁₈ (SEQ ID NO:295)，且其中 X₁₆ 為 D、E、S、R 或 Y，X₁₇ 為 N 或 D，且 X₁₈ 為 N、Y、S 或 D。

【第2項】

一種專一性結合人類CD19之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含至少一個包含與SEQ ID NO:73-123中任一者至少95%一致的序列的重鏈CDR (HC-CDR)，及/或

至少一個包含與SEQ ID NO:181-231中任一者至少95%一致的序列的輕鏈CDR (LC-CDR)。

【第3項】

如請求項2之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含

(a)各具有分別與SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(b)各具有分別與SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(c)各具有分別與SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(d)各具有分別與SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(e)各具有分別與SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87

中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(f)各具有分別與SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(g)各具有分別與SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(h)各具有分別與SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(i)各具有分別與SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO: 207中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、

LC-CDR2及LC-CDR3；

(j)各具有分別與SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(k)各具有分別與SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(l)各具有分別與SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(m)各具有分別與SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(n)各具有分別與SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2

及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(o)各具有分別與SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；

(p)各具有分別與SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3；或

(q)各具有分別與SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，及各具有分別與SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231中所示之胺基酸序列至少95%一致的序列的LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3。

【第4項】

如請求項3之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含

(a) SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75之HC-CDR，及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之LC-CDR；

(b) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78之HC-CDR，

及SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186之LC-CDR；

(c) SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81之HC-CDR，
及SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189之LC-CDR；

(d) SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84之HC-CDR，
及SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192之LC-CDR；

(e) SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87之HC-CDR，
及SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195之LC-CDR；

(f) SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90之HC-CDR，
及SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198之LC-CDR；

(g) SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93之HC-CDR，
及SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201之LC-CDR；

(h) SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96之HC-CDR，
及SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204之LC-CDR；

(i) SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99之HC-CDR，
及SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207之LC-CDR；

(j) SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102之HC-
CDR，及SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210之LC-
CDR；

(k) SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105之HC-
CDR，及SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213之LC-
CDR；

(l) SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108之HC-
CDR，及SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216之LC-

CDR；

(m) SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111之HC-CDR，及SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219之LC-CDR；

(n) SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114之HC-CDR，及SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222之LC-CDR；

(o) SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117之HC-CDR，及SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225之LC-CDR；

(p) SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120之HC-CDR，及SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228之LC-CDR；或

(q) SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123之HC-CDR，及SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231之LC-CDR。

【第5項】

一種抗體藥劑，其與包含以下之抗體藥劑競爭結合CD19

(a) SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:74及SEQ ID NO:75之HC-CDR，及SEQ ID NO:181、SEQ ID NO:182及SEQ ID NO:183之LC-CDR；

(b) SEQ ID NO:76、SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78之HC-CDR，及SEQ ID NO:184、SEQ ID NO:185及SEQ ID NO:186之LC-CDR；

(c) SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80及SEQ ID NO:81之HC-CDR，

及SEQ ID NO:187、SEQ ID NO:188及SEQ ID NO:189之LC-CDR；

(d) SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83及SEQ ID NO:84之HC-CDR，
及SEQ ID NO:190、SEQ ID NO:191及SEQ ID NO:192之LC-CDR；

(e) SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86及SEQ ID NO:87之HC-CDR，
及SEQ ID NO:193、SEQ ID NO:194及SEQ ID NO:195之LC-CDR；

(f) SEQ ID NO:88、SEQ ID NO:89及SEQ ID NO:90之HC-CDR，
及SEQ ID NO:196、SEQ ID NO:197及SEQ ID NO:198之LC-CDR；

(g) SEQ ID NO:91、SEQ ID NO:92及SEQ ID NO:93之HC-CDR，
及SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:200及SEQ ID NO:201之LC-CDR；

(h) SEQ ID NO:94、SEQ ID NO:95及SEQ ID NO:96之HC-CDR，
及SEQ ID NO:202、SEQ ID NO:203及SEQ ID NO:204之LC-CDR；

(i) SEQ ID NO:97、SEQ ID NO:98及SEQ ID NO:99之HC-CDR，
及SEQ ID NO:205、SEQ ID NO:206及SEQ ID NO:207之LC-CDR；

(j) SEQ ID NO:100、SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102之HC-
CDR，及SEQ ID NO:208、SEQ ID NO:209及SEQ ID NO:210之LC-
CDR；

(k) SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:104及SEQ ID NO:105之HC-
CDR，及SEQ ID NO:211、SEQ ID NO:212及SEQ ID NO:213之LC-
CDR；

(l) SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107及SEQ ID NO:108之HC-
CDR，及SEQ ID NO:214、SEQ ID NO:215及SEQ ID NO:216之LC-
CDR；

(m) SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:110及SEQ ID NO:111之HC-

CDR，及SEQ ID NO:217、SEQ ID NO:218及SEQ ID NO:219之LC-CDR；

(n) SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113及SEQ ID NO:114之HC-CDR，及SEQ ID NO:220、SEQ ID NO:221及SEQ ID NO:222之LC-CDR；

(o) SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:116及SEQ ID NO:117之HC-CDR，及SEQ ID NO:223、SEQ ID NO:224及SEQ ID NO:225之LC-CDR；

(p) SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119及SEQ ID NO:120之HC-CDR，及SEQ ID NO:226、SEQ ID NO:227及SEQ ID NO:228之LC-CDR；或

(q) SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:122及SEQ ID NO:123之HC-CDR，及SEQ ID NO:229、SEQ ID NO:230及SEQ ID NO:231之LC-CDR。

【第6項】

一種專一性結合人類CD19之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含重鏈可變區(HCVR)，其具有與SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32及34中任一者之HCVR至少95%一致的序列，及

輕鏈可變區(LCVR)，其具有與SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32及34中任一者之LCVR至少95%一致的序列。

【第7項】

如請求項6之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含

(a)具有與SEQ ID NO:2之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:2之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(b)具有與SEQ ID NO:4之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:4之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(c)具有與SEQ ID NO:6之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:6之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(d)具有與SEQ ID NO:8之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:8之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(e)具有與SEQ ID NO:10之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:10之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(f)具有與SEQ ID NO:12之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:12之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(g)具有與SEQ ID NO:14之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:14之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(h)具有與SEQ ID NO:16之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:16之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(i)具有與SEQ ID NO:18之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:18之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(j)具有與SEQ ID NO:20之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:20之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(k)具有與SEQ ID NO:22之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，及具有與SEQ ID NO:22之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(l)具有與SEQ ID NO:24之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，
及具有與SEQ ID NO:24之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(m)具有與SEQ ID NO:26之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，
及具有與SEQ ID NO:26之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(n)具有與SEQ ID NO:28之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，
及具有與SEQ ID NO:28之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(o)具有與SEQ ID NO:30之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，
及具有與SEQ ID NO:30之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；

(p)具有與SEQ ID NO:32之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，
及具有與SEQ ID NO:32之LCVR至少95%一致的序列的LCVR；或

(q)具有與SEQ ID NO:34之HCVR至少95%一致的序列的HCVR，
及具有與SEQ ID NO:34之LCVR至少95%一致的序列的LCVR。

【第8項】

如請求項6或7之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:28、SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:32及SEQ ID NO:34中任一者之HCVR及LCVR序列。

【第9項】

一種專一性結合人類CD19之抗體藥劑，其中該抗體藥劑與親本抗體藥劑相比包含一或多種胺基酸取代，且其中該親本抗體藥劑包含如請求項2中敘述之任一組HC-CDR及LC-CDR序列。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之抗體藥劑，其中該抗體藥劑進一步包含一至五個胺基酸取代在HC-CDR、HC構架、LC-CDR、LC構架或其組合中。

【第11項】

如請求項10之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含

具有胺基酸取代D52N及D95E之輕鏈可變區，

具有胺基酸取代S63F之重鏈可變區，

具有胺基酸取代Q3R、Y32F及A97V之重鏈可變區，

具有胺基酸取代M117L之重鏈可變區，或

具有胺基酸取代S25N及V34I之輕鏈可變區，及具有胺基酸取代K12E及D109E之重鏈可變區。

【第12項】

如請求項10之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含

(a) SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:125及SEQ ID NO:126之HC-CDR，及SEQ ID NO:232、SEQ ID NO:233及SEQ ID NO:234之LC-CDR；

(b) SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128及SEQ ID NO:129之HC-CDR，及SEQ ID NO:235、SEQ ID NO:236及SEQ ID NO:237之LC-CDR；

(c) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131及SEQ ID NO:132之HC-CDR，及SEQ ID NO:238、SEQ ID NO:239及SEQ ID NO:240之LC-CDR；

(d) SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134及SEQ ID NO:135之HC-CDR，及SEQ ID NO:241、SEQ ID NO:242及SEQ ID NO:243之LC-CDR；

(e) SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137及SEQ ID NO:138之HC-CDR，及SEQ ID NO:244、SEQ ID NO:245及SEQ ID NO:246之LC-CDR；

(f) SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140及SEQ ID NO:141之HC-CDR，及SEQ ID NO:247、SEQ ID NO:248及SEQ ID NO:249之LC-CDR；

(g) SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143及SEQ ID NO:144之HC-CDR，及SEQ ID NO:250、SEQ ID NO:251及SEQ ID NO:252之LC-CDR；

(h) SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147之HC-CDR，及SEQ ID NO:253、SEQ ID NO:254及SEQ ID NO:255之LC-CDR；

(i) SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:149及SEQ ID NO:150之HC-CDR，及SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258之LC-CDR；

(j) SEQ ID NO:151、SEQ ID NO:152及SEQ ID NO:153之HC-CDR，及SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:260及SEQ ID NO:261之LC-CDR；

(k) SEQ ID NO:154、SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156之HC-CDR，及SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:263及SEQ ID NO:264之LC-

CDR ;

(l) SEQ ID NO:157、SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159之HC-CDR，及SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:266及SEQ ID NO:267之LC-CDR；

(m) SEQ ID NO:160、SEQ ID NO:161及SEQ ID NO:162之HC-CDR，及SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:269及SEQ ID NO:270之LC-CDR；

(n) SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:164及SEQ ID NO:165之HC-CDR，及SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:272及SEQ ID NO:273之LC-CDR；

(o) SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167及SEQ ID NO:168之HC-CDR，及SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:275及SEQ ID NO:276之LC-CDR；

(p) SEQ ID NO:169、SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:171之HC-CDR，及SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:278及SEQ ID NO:279之LC-CDR；

(q) SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173及SEQ ID NO:174之HC-CDR，及SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:281及SEQ ID NO:282之LC-CDR；

(r) SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176及SEQ ID NO:177之HC-CDR，及SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:284及SEQ ID NO:285之LC-CDR；或

(s) SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:179及SEQ ID NO:180之HC-

CDR，及SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:287及SEQ ID NO:288之LC-CDR。

【第13項】

如請求項10之抗體藥劑，其中該抗體藥劑包含SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:40、SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:44、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:52、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:56、SEQ ID NO:58、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:70及SEQ ID NO:72中任一者之HCVR及LCVR序列。

【第14項】

一種專一性結合人類CD19之抗體藥劑，其序列與具有SEQ ID NO: 30或SEQ ID NO:32之HCVR及LCVR的參考抗體藥劑相比，包括1至5個胺基酸取代。

【第15項】

如請求項14之抗體藥劑，其中該1至5個胺基酸取代在構架區及/或CDR內。

【第16項】

如請求項1至15中任一項之抗體藥劑，其中該抗體藥劑為或包含免疫球蛋白、Fab、F(ab')₂、Fd、Fv、單鏈Fv (scFv)或dAb。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之抗體藥劑，其中該抗體藥劑結合至治療劑、偵測劑、細胞毒性劑或部分或放射性同位素。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之抗體藥劑，其中該抗體藥劑為人類抗體藥劑。

【第19項】

一種雙專一性抗體，其包含第一抗原結合位點及第二抗原結合位點，其中該第一抗原結合位點來自或基於如請求項1至18中任一項之抗體藥劑。

【第20項】

如請求項19之雙專一性抗體，其中該第二抗原結合位點結合選自由以下組成之群的免疫細胞：T細胞、NK細胞、B細胞、樹突狀細胞、單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、間葉幹細胞及神經幹細胞。

【第21項】

一種嵌合抗原受體，其包含如請求項1至18中任一項之抗體藥劑之抗原結合位點。

【第22項】

如請求項21之嵌合抗原受體，其進一步包含跨膜域及細胞內信號傳導域，該細胞內信號傳導域包含CD3 ζ 細胞內信號傳導序列及CD28細胞內信號傳導序列。

【第23項】

如請求項21之嵌合抗原受體，其進一步包含天然細胞受體之跨膜域及/或細胞內信號傳導域。

【第24項】

如請求項23之嵌合抗原受體，其中該天然細胞受體為T細胞受體

(TCR)。

【第25項】

一種核酸分子，其全部或部分編碼以下，
如請求項1至18中任一項之抗體藥劑，
如請求項19或20之雙專一性抗體，或
如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體。

【第26項】

一種載體，其包含如請求項25之核酸分子。

【第27項】

一種細胞，其包含如請求項25之核酸分子，或如請求項26之載體，或表現如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項19或20之雙專一性抗體或如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體。

【第28項】

一種效應細胞，其表現如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項19或20之雙專一性抗體，或如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體。

【第29項】

如請求項28之效應細胞，其中該效應細胞為T細胞。

【第30項】

一種套組，其包含如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項25之核酸分子、如請求項26之載體或如請求項27之細胞。

【第31項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、

如請求項19或20之雙專一性抗體、如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體、如請求項25之核酸分子、如請求項26之載體或如請求項28或29之效應細胞，且進一步包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

【第32項】

一種治療個體以CD19表現為特徵之醫學病狀的方法，其包含向該個體投與如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項19或20之雙專一性抗體、如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體、如請求項25之核酸分子、如請求項26之載體、如請求項28或29之效應細胞或如請求項31之醫藥組合物之步驟。

【第33項】

如請求項32之方法，其中以CD19表現為特徵之醫學病狀為類風濕性關節炎(RA)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、糖尿病或硬皮病。

【第34項】

如請求項32之方法，其中以CD19表現為特徵之醫學病狀為B細胞淋巴瘤、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)或急性骨髓性白血病。

【第35項】

一種治療癌症之方法，該方法包含向個體投與如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項19或20之雙專一性抗體、如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體、如請求項25之核酸分子、如請求項26之載體、如請求項28或29之效應細胞或如請求項31之醫藥組合物之步驟。

【第36項】

一種抑制腫瘤生長或殺死腫瘤細胞之方法，該方法包含以下步驟

使腫瘤細胞與如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項19或20之雙專一性抗體、如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體、如請求項25之核酸分子、如請求項26之載體或如請求項28或29之效應細胞接觸，

該接觸在足以觀測到抑制腫瘤生長或腫瘤細胞殺死之條件及時間下進行。

【第37項】

一種導引T細胞殺死表現CD19之標靶細胞的方法，該方法包含以下步驟

使一或多個表現CD19之標靶細胞與一或多個T細胞及如請求項1至18中任一項之抗體藥劑或如請求項19或20之雙專一性抗體接觸，或

使一或多個表現CD19之標靶細胞與如請求項28或29之效應細胞接觸，其中該效應細胞為T細胞，

該接觸在足以使得該抗體藥劑或該雙專一性抗體結合之T細胞介導該等標靶細胞之殺死或該效應細胞介導該等標靶細胞之殺死的條件及時間下進行。

【第38項】

一種套組，其用於診斷罹患CD19相關疾病或有其素因之個體，或用於提供該個體病狀之預後，該套組包含用於偵測測試個體樣品中存在之CD19濃度的偵測構件，其中該偵測構件包含視情況衍生之如

請求項1至18中任一項之抗體藥劑之抗原結合位點，其中該樣品中CD19之存在指示該個體罹患CD19相關疾病。

【第39項】

一種診斷個體以CD19表現為特徵之醫學病狀之方法，該方法包含以下步驟

投與如請求項1至18中任一項之抗體藥劑、如請求項19或20之雙專一性抗體或如請求項21至24中任一項之嵌合抗原受體，及

量測該個體中該抗體藥劑、雙專一性抗體或嵌合抗原受體與表現CD19之細胞之結合。

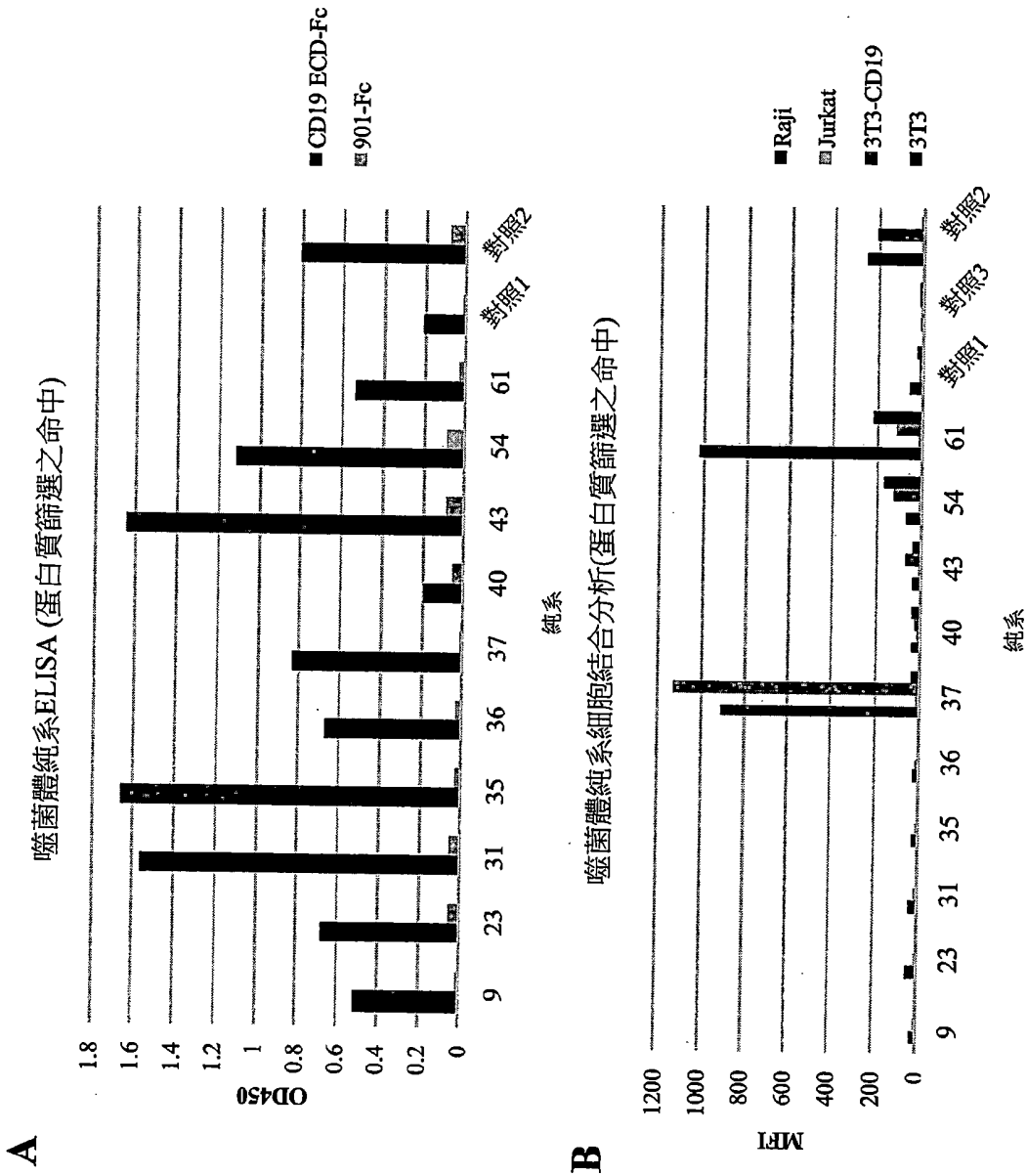
【第40項】

如請求項39之方法，其中該方法進一步包含量測該個體之一或多個細胞之一或多種活性的步驟。

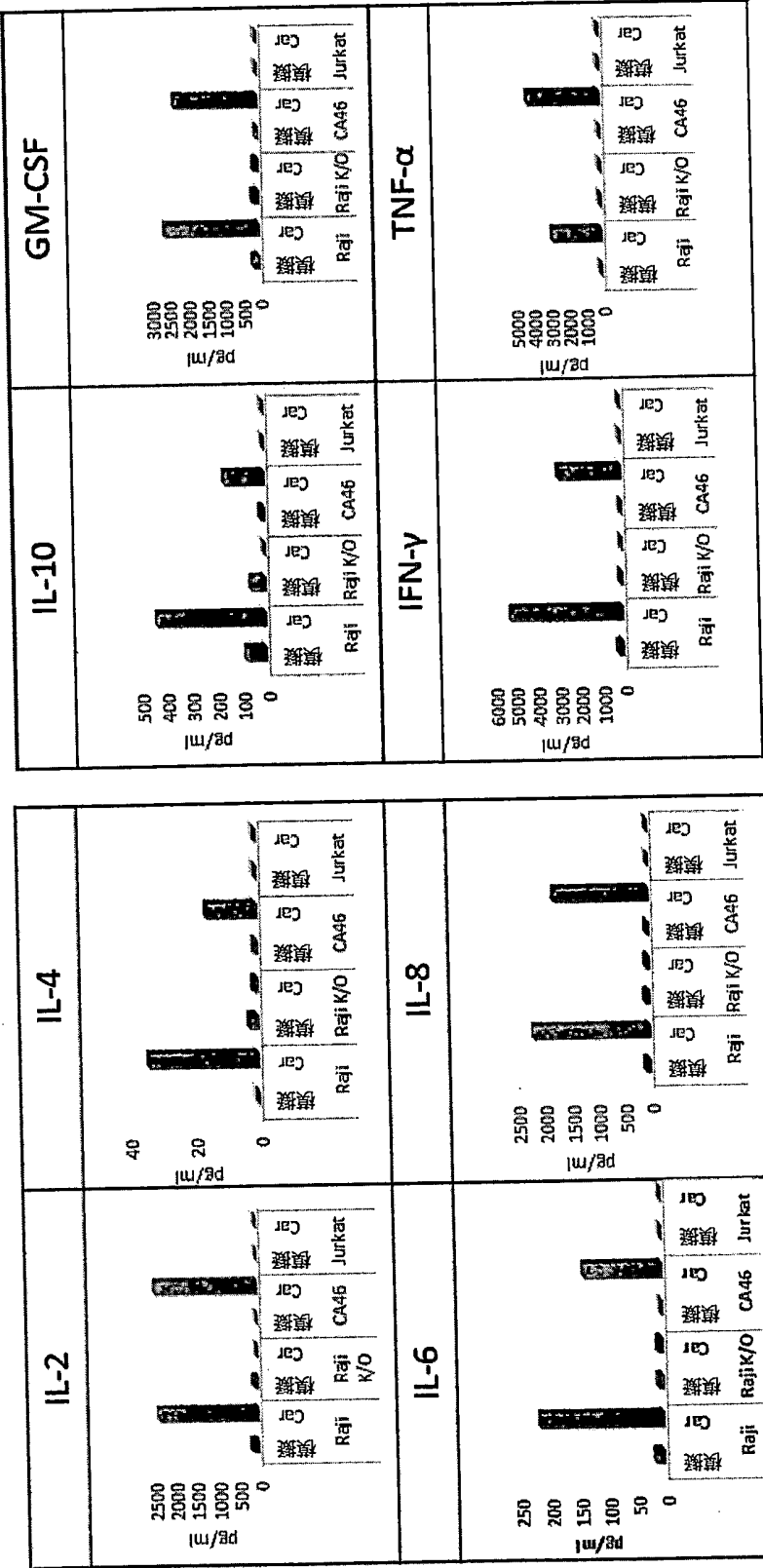
【第41項】

如請求項40之方法，其中一或多種活性包括細胞生長或細胞凋亡。

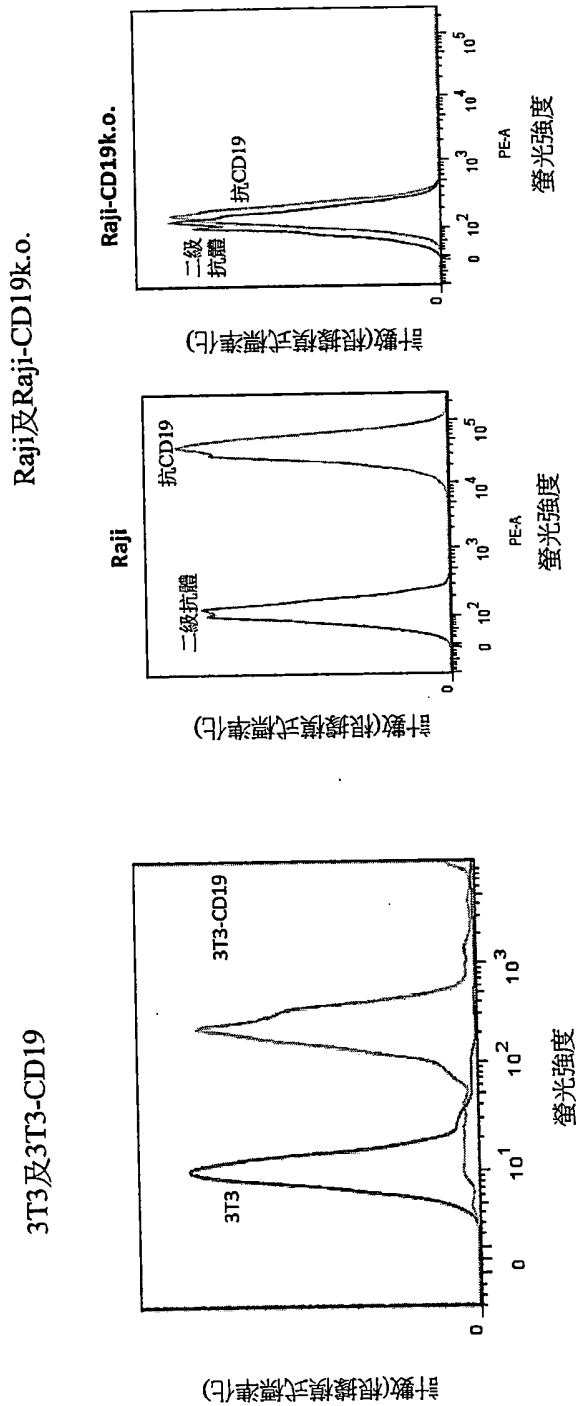
【發明圖式】



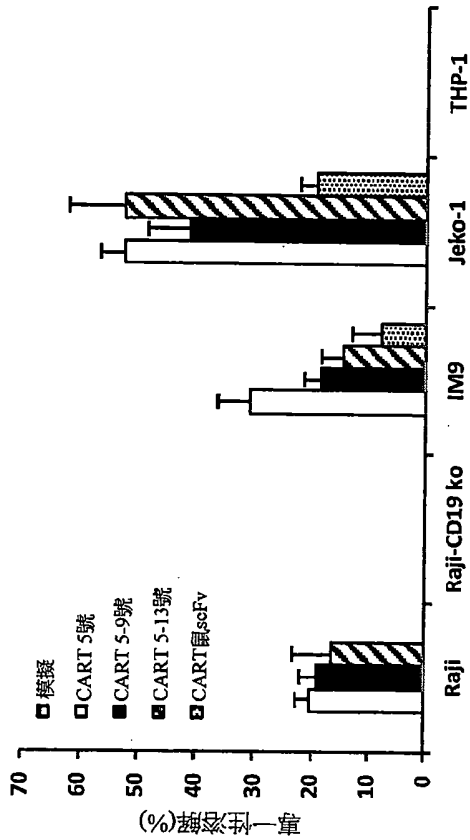
【圖1】



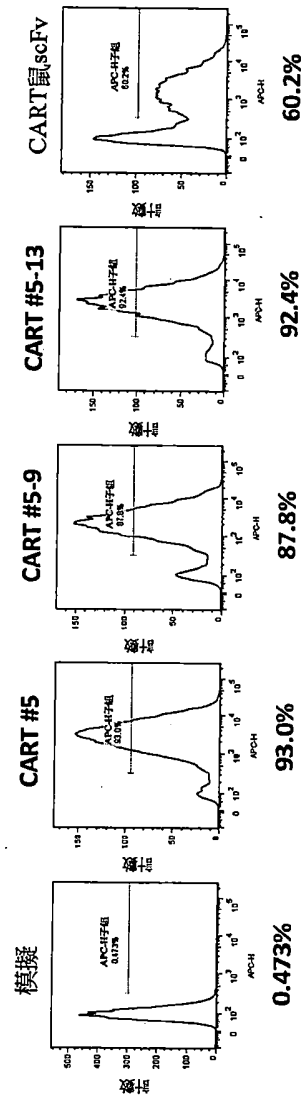
【圖10】



【圖12】



轉導效率



【圖15】