202241956

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202241956 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：111104626 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 02 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01) *C12N15/64 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/02/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2021/076075
2022/01/25 中國大陸 202210088172.3

(71)申請人：香港商德琪生物有限公司 (香港地區) ANTENGENE BIOLOGICS LIMITED (HK)
香港

(72)發明人：陳朋 CHEN, PENG (CN) ；侯冰 HOU, BING (CN) ；鄧敏 DENG, MIN (CN) ；劉芸 LIU, YUN (CN) ；羅佳美 LUO, JIAMEI (CN) ；宇文輝 YUWEN, HUI (CN) ；單波 SHAN, BO (CN) ；梅 建明 MEI, JAY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：16 共 312 頁

(54)名稱

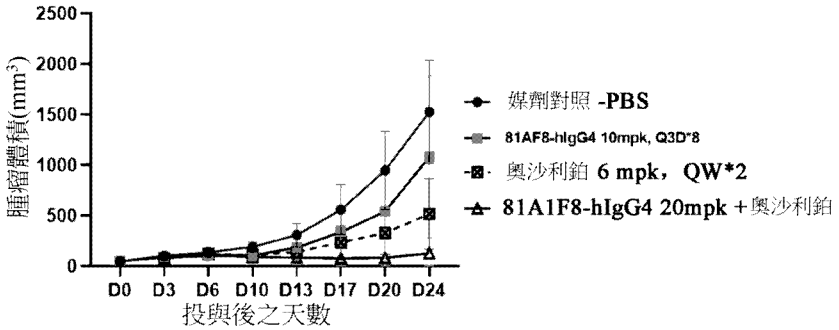
新穎抗 CD24 抗體

(57)摘要

本發明提供抗 CD24 抗體及抗 CD24/CD47 雙特異性抗體分子、編碼其之經分離多核苷酸、包含其之醫藥組合物以及其用途。

The present disclosure provides anti-CD24 antibody, and anti-CD24/CD47 bispecific antibody molecules, isolated polynucleotides encoding the same, pharmaceutical compositions comprising the same, and the uses thereof.

指定代表圖：



【圖11A】

202241956
專利案號：111104626

【發明摘要】

【中文發明名稱】

新穎抗CD24抗體

【英文發明名稱】

NOVEL ANTI-CD24 ANTIBODIES

【中文】

本發明提供抗CD24抗體及抗CD24/CD47雙特異性抗體分子、編碼其之經分離多核苷酸、包含其之醫藥組合物以及其用途。

【英文】

The present disclosure provides anti-CD24 antibody, and anti-CD24/CD47 bispecific antibody molecules, isolated polynucleotides encoding the same, pharmaceutical compositions comprising the same, and the uses thereof.

【指定代表圖】

圖11A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎抗CD24抗體

【英文發明名稱】

NOVEL ANTI-CD24 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於新穎抗CD24抗體。

【先前技術】

【0002】 分化簇24 (CD24，UniProt：P25063) (亦稱為熱穩定抗原(Heat Stable Atigen；HSA)或小細胞肺癌簇4抗原)為32胺基酸黏蛋白樣糖基化磷脂醯肌醇(GPI)錨定分子，其高度糖基化且經由GPI連接錨定至細胞表面。CD24可與先天性免疫細胞(例如巨噬細胞)上表現之唾液酸結合Ig樣凝集素10 (Siglec-10)相互作用，以便減少對感染、敗血症、肝損傷及慢性移植物抗宿主疾病之損傷性發炎性反應(*Pirruccello*等人, *J. Immunol. 136, 3779-3784 (1986)*；*Chen*等人, *Glycobiology 9, 800-806 (2014)*；*Chen*等人, *Cell 152(3), 467-478*；*Chen GY*等人 *Nature Biotechnology 29, 428-435 (2011)*；*Chen GY*等人*Science 323 (5922), 1722-1725 (2009)*；及*Toubai T*等人*Blood 123(22), 3512-3513 (2014)*)。CD24與Siglec-10之結合誘導由SHP-1及/或SHP-2磷酸酶介導之抑制性信號級聯，上述磷酸酶與Siglec-10之細胞質尾區中之基於兩種免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM)相關，由此阻斷鐸樣受體(TLR)介導之發炎及藉由巨噬細胞進行細胞吞噬所需之細胞骨架重排(*Crocker PR*等人, *Nature Reviews Immunology. 7, 255-266 (2007)*；*Abram CL*等人, *J. Leuko.c Biol.*

*102(3), 657-675 (2017)*及*Dietrich J*等人, *J. Immunol. 166(4), 2514-2521 (2001) 12-14*)。

【0003】已在基於免疫組織化學研究之各種癌細胞中觀測到CD24之過度表現，包括但不限於乳癌(85%)、直腸癌(84%)、卵巢癌(83%)、胰臟癌(72%)、膀胱癌(62%)、膽管癌(51%)、前列腺癌(48%)及小細胞肺癌(45%)。28項研究之元分析(meta-analysis)揭露CD24在68%之人類癌症中過度表現，且CD24表現與較高自我更新能力、更多癌轉移及不良預後相關(*Krisiansen G.*等人, *Am J Pathol, 161:1215-1221, 2002*；*Krisiansen G.*等人, *Clin cancer Res, 9:4906-4913, 2003*；*Krisiansen G.*等人, *Br J Cancer, 88:231-236, 2003*；*Kristiansen G.*等人, *Prostate, 58:182-192, 2004*；*Hocob J.*等人, *Pancreatology, 4:454-460, 2004*；*Samuel E D, BioMed Central, 3:3-15, 2004*；*Min-Cheng S.*等人, *Cancer letter, 1-6, 2005*及*Lee*等人, *Oncol. Rep. 2009, 22, 1149-1156*)。近期研究顯示，癌細胞可採用先天性免疫系統之CD24介導之抑制作為避免被表現Siglec-10之巨噬細胞清除之機制(*Amira*等人, *Nature. 2019年8月; 572(7769): 392-396*)。

【0004】儘管開發了靶向CD24之治療劑，但仍顯著需要新穎抗CD24抗體。

【發明內容】

【0005】在整個本發明中，冠詞「一(a/an)」及「上述」在本文中用於指一個(種)或多於一個(種) (亦即，至少一個(種))上述冠詞之文法對象。舉例而言，「一抗體」意指一種抗體或多於一種抗體。

【0006】本發明提供新穎抗CD24抗體分子、胺基酸及其核苷酸序

列，及其用途。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種經分離抗體或其抗原結合片段，其包含1、2或3個選自由以下組成之群的重鏈互補決定區(CDR)序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、14、16、17、18、19、21、23、25、27、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、95、96、97、104、105、106、113、114、115、126、127、128、136、137、150、151、152、160、161、162、168、169、170、222、223及224，及/或1、2或3個選自由以下組成之群的輕鏈CDR序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、13、15、20、22、24、26、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、98、99、100、107、108、116、117、129、130、131、138、139、140、145、153、154、155、163、171、172、173、184、185、186、187、188、225、226及227。

【0008】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群的重鏈可變區：

a)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 5之CDR序列；

b)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 11之CDR序列；

c)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 14及SEQ ID NO: 11之CDR序列；

d)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 18之CDR序列；

e)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO:

21及SEQ ID NO: 23之CDR序列；

f)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 28之CDR序列；

g)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 28之CDR序列；

h)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 36之CDR序列；

i)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40及SEQ ID NO: 42之CDR序列；

j)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48之CDR序列；

k)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之CDR序列；

l)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；

m)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 115之CDR序列；

n)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 128之CDR序列；

o)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 137之CDR序列；

p)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 152之CDR序列；

q)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161及SEQ ID NO: 162之CDR序列；

r)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170之CDR序列；及

s)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223及SEQ ID NO: 224之CDR序列。

【0009】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群的輕鏈可變區：

a)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 6之CDR序列；

b)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 12之CDR序列；

c)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 15之CDR序列；

d)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

e)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

f)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 31之CDR序列；

g)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

h)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO:

41及SEQ ID NO: 43之CDR序列；

i)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49之CDR序列；

j)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之CDR序列；

k)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

l)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 117之CDR序列；

m)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130及SEQ ID NO: 131之CDR序列；

n)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139及SEQ ID NO: 140之CDR序列；

o)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 145及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

p)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

q)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

r)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 173之CDR序列；

s)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

t)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

u)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

v)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

w)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；及

x)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 227之CDR序列。

【0010】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含：

a)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 5之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 6之CDR序列；

b)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 11之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 12之CDR序列；

c)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 14及SEQ ID NO: 11之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 15之CDR序列；

d)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 18之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自

SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 15之CDR序列；

e)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 23之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

f)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 28之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

g)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 28之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 31之CDR序列；

h)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 36之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

i)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40及SEQ ID NO: 42之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 43之CDR序列；

j)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49之CDR序列；

k)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之CDR序列；

l)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO:

105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

m)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 115之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 117之CDR序列；

n)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 128之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130及SEQ ID NO: 131之CDR序列；

o)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 137之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139及SEQ ID NO: 140之CDR序列；

p)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 28之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 145及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

q)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 152之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

r)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161及SEQ ID NO: 162之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

s)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選

自SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 173之CDR序列；

t)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

u)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

v)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

w)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

x)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；或

y)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223及SEQ ID NO: 224之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 227之CDR序列。

【0011】在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群的重鏈可變區：SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO:

70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 174、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 194及與其具有至少80%(例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性之同源序列。

【0012】在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群的輕鏈可變區：SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 103、SEQ ID NO: 111、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 176、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 195、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 201、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 221及與其具有至少80% (例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性之同源序列。

【0013】在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段包含：

a)包含SEQ ID NO: 50之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 52之輕鏈可變區；

b)包含SEQ ID NO: 54之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 56之輕鏈可變區；

c)包含SEQ ID NO: 58之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區；

d)包含SEQ ID NO: 62之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區；

e)包含SEQ ID NO: 66之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 68之輕鏈可變區；

f)包含SEQ ID NO: 70之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 72之輕鏈可變區；

g)包含SEQ ID NO: 74之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 76之輕鏈可變區；

h)包含SEQ ID NO: 78之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；

i)包含SEQ ID NO: 82之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 84之輕鏈可變區；

j)包含SEQ ID NO: 86之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 88之輕鏈可變區；

k)包含SEQ ID NO: 101之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 103之輕鏈可變區；

l)包含SEQ ID NO: 109之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 111之輕鏈可

變區；

m)包含SEQ ID NO: 118之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 120或SEQ ID NO: 221之輕鏈可變區；

n)包含SEQ ID NO: 122之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 124之輕鏈可變區；

o)包含SEQ ID NO: 132之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 134之輕鏈可變區；

p)包含SEQ ID NO: 141之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 143之輕鏈可變區；

q)包含SEQ ID NO: 146之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 148之輕鏈可變區；

r)包含SEQ ID NO: 156之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 158之輕鏈可變區；

s)包含SEQ ID NO: 164之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 166之輕鏈可變區；

t)包含SEQ ID NO: 174之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 176之輕鏈可變區；

u)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區；

v)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區；

w)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區；

x)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區；

y)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區；

z)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區；

aa)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區；

bb)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區；

cc)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區；

dd)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區；

ee)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區；

ff)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區；

gg)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 195之輕鏈可變區；

hh)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 196之輕鏈可變區；

ii)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 197之輕鏈

可變區；

jj)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 198之輕鏈可變區；

kk)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 199之輕鏈可變區；

ll)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

mm)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

nn)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

oo)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

pp)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

qq)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

rr)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

ss)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

tt)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

uu)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

vv)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

ww)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

xx)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

yy)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

zz)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

aaa)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

bbb)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

ccc)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

ddd)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；或

eee)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【0014】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段進

一步包含一或多個胺基酸殘基取代或修飾，但仍保持與人類CD24或食蟹獼猴CD24之特異性結合親和力。

【0015】 在一些實施例中，上述取代在一或多個CDR序列中，及/或在一或多個VH或VL序列中但不在任一個CDR序列中。

【0016】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段進一步包含免疫球蛋白恆定區，視情況人類Ig之恆定區，或視情況人類IgG之恆定區。

【0017】 在一些實施例中，恆定區包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之恆定區。

【0018】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段為嵌合的或人類化的。

【0019】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段為雙功能抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、單鏈抗體分子(scFv)、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、多特異性抗體、駱駝化單域抗體、奈米抗體、域抗體及二價域抗體。

【0020】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段為雙特異性的。

【0021】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段能夠與CD24之第一及第二抗原決定基特異性結合，或能夠與CD24及第二抗原特異性結合。

【0022】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段經由Fab或scFv結合第二抗原，視情況經由Fab結合CD24且經由scFv結合第

二抗原。

【0023】在一些實施例中，雙特異性抗體分子包含呈以下型式之重鏈：VH(抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-第二抗原結合scFv，上述重鏈與呈VL(抗CD24)-CL型式之輕鏈締合。

【0024】在一些實施例中，第二抗原為免疫相關靶標，其視情況選自由以下組成之群：PD-L1、PD-L2、PD-1、CLTA-4、TIM-3、LAG3、CD160、2B4、TGF β、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、OX40、CD2、CD27、ICAM-1、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、LFA-1、ICOS、4-1BB、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、IL-2、IL-15、CD3、CD16、SIRPα、Siglec 10、LILRB2、Clever-1、Macro、LILRB4、Siglec15、CSF1R、PSGL-1、VSIG-4、B2M及CD83。

【0025】在一些實施例中，第二抗原包含腫瘤抗原。

【0026】在一些實施例中，腫瘤抗原包含CA-125、神經節苷脂G(D2)、神經節苷脂G(M2)及神經節苷脂G(D3)、CD19、CD20、CD33、CD47、CD52、Ep-CAM、CEA、CLDN18.2、鈴蟾素樣肽、PSA、HER2/neu、表皮生長因子受體(EGFR)、erbB2、erbB3/HER3、erbB4、CD44v6、CD44v9、Ki-67、癌症相關黏蛋白、VEGF、VEGFR(例如VEGFR3)、雌激素受體、Lewis-Y抗原、TGFβ1、IGF-1受體、EGFα、c-Kit受體、轉鐵蛋白受體、IL-2R、CDH6、CEA、FOLR1、TROP2、PTK7、SLITRK6、CD142、NECTIN-4、ROR1、ROR2、CD142、CD123、CD22、CD79b、DLL3、SLC家族或CO17-1A。

【0027】在一些實施例中，第二抗原為選自由以下組成之群的免疫

抑制分子：PD-L1、SIRPα、CD47及B2M。

【0028】 在一些實施例中，腫瘤抗原為CD47。

【0029】 在一些實施例中，抗體或抗原結合片段連接至一或多個結合物，視情況，其中上述結合物直接或經由連接子共價連接。

【0030】 在一些實施例中，上述結合物包含清除調節劑、化學治療劑、毒素、放射性同位素、鑭系元素、發光標記、螢光標記、酶-受質標記、DNA烷基化劑、拓樸異構酶抑制劑、微管蛋白結合劑或其他抗癌藥物。

【0031】 在一些實施例中，抗體或抗原結合片段能夠與CD24特異性結合，且視情況其中CD24來源於人類或食蟹獼猴，且視情況其中CD24為重組CD24或在細胞表面上表現之CD24。

【0032】 在一個態樣中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其與本文所提供之抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基。

【0033】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段與包含以下之抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中上述LCDR1包含選自由SEQ ID NO: 107、184、185、186、187及188組成之群的胺基酸序列，上述LCDR2包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列，且上述LCDR3包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列。

【0034】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段與包含以下之抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之

HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0035】 在一些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段相對於非癌細胞選擇性地結合於癌細胞中表現之CD24。

【0036】 在一個態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本文所提供之抗體或其抗原結合片段，及醫藥學上可接受之載劑。

在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含第二治療劑。

【0037】 在一些實施例中，第二治療劑為針對一或多種免疫抑制分子之拮抗劑。

【0038】 在一些實施例中，第二治療劑為CD47拮抗劑。

【0039】 在一些實施例中，CD47拮抗劑為SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，或抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【0040】 在一個態樣中，本發明提供一種經分離多核苷酸，其編碼本文所提供之抗體或其抗原結合片段。

【0041】 在一些實施例中，本文所提供之經分離多核苷酸包含選自由以下組成之群的核苷酸序列：SEQ ID NO: 51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、102、110、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219及220。

【0042】 在一個態樣中，本發明提供一種載體，其包含本文所提供之經分離多核苷酸。

【0043】 在一個態樣中，本發明提供一種包含本文所提供之載體之宿主細胞。

【0044】 在一個態樣中，本發明提供一種表現本文所提供之抗體或其抗原結合片段之方法，其包括在表現本文所提供之載體之條件下培養本文所提供之宿主細胞。

【0045】 在一個態樣中，本發明提供一種治療將受益於CD24活性調節之個體之疾病或病狀之方法，其包括向上述個體投與治療有效量之本文所提供之抗體或其抗原結合片段或本文所提供之醫藥組合物。

【0046】 在一些實施例中，上述疾病或病狀為CD24相關疾病或病狀。

【0047】 在一些實施例中，上述疾病或病狀為癌症、適應性免疫疾病、自體免疫疾病、發炎性疾病或感染性疾病。

【0048】 在一些實施例中，上述癌症為肺癌、支氣管癌、骨癌、肝臟及膽管癌症、胰臟癌、乳癌、肝癌、卵巢癌、睪丸癌、腎癌、膀胱癌、頭頸癌、脊柱癌、腦癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、食道癌、胃腸癌、皮膚癌、前列腺癌、垂體癌、胃癌、陰道癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、黑色素瘤、骨髓發育不良症候群、肉瘤、畸胎瘤、腺癌、白血病、骨髓瘤及淋巴瘤。在一些實施例中，上述癌症為化療耐藥性癌症。

【0049】 在一些實施例中，上述疾病或病狀為選自以下之血液癌：B細胞淋巴瘤，例如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區B細胞淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瑞希特氏症候群(Richter's

syndrome)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)或濾泡性淋巴瘤。

【0050】 在一些實施例中，個體為人類。

【0051】 在一些實施例中，本文所提供之方法包括向上述個體投與治療有效量之第二治療劑。在一些實施例中，第二治療劑為針對一或多種免疫抑制分子之拮抗劑。

【0052】 在一些實施例中，第二治療劑為CD47拮抗劑。

【0053】 在一些實施例中，CD47拮抗劑為SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，或抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【0054】 在一些實施例中，上述投與係經由口服、鼻、靜脈內、皮下、舌下或肌肉內投與。

【0055】 在一個態樣中，本發明提供一種調節表現CD24之細胞中之CD24活性之方法，其包括使上述表現CD24之細胞暴露於本文所提供之抗體或其抗原結合片段。

【0056】 在一個態樣中，本發明提供一種偵測樣品中CD24之存在或量之方法，其包括使上述樣品與本文所提供之抗體或其抗原結合片段接觸，及確定上述樣品中CD24之存在或量。

【0057】 在一個態樣中，本發明提供一種診斷個體之CD24相關疾病或病狀之方法，其包括：a)自上述個體獲得樣品；b)使自上述個體獲得之上述樣品與本文所提供之抗體或其抗原結合片段接觸；c)確定上述樣品中CD24之存在或量；及d)將上述CD24之存在或量與上述個體之上述CD24相關疾病或病狀之存在或狀態相關聯。

【0058】 在一個態樣中，本發明提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段在製造用於治療個體之CD24相關疾病或病狀之藥劑中之用途。

【0059】 在一些實施例中，上述藥劑進一步包含第二治療劑。在一些實施例中，第二治療劑為針對一或多種免疫抑制分子之拮抗劑。

【0060】 在一些實施例中，第二治療劑為CD47拮抗劑。在一些實施例中，CD47拮抗劑包含SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，及抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【0061】 在一個態樣中，本發明提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段在製造用於診斷CD24相關疾病或病狀之診斷試劑中之用途。

【0062】 在一個態樣中，本發明提供一種包括本文所提供之抗體或其抗原結合片段之套組，其適用於偵測CD24、視情況存在之重組CD24、細胞表面上表現之CD24或表現CD24之細胞。

【0063】 在一個態樣中，本發明提供一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含抗原結合域、跨膜域、共刺激信號傳導區及TCR信號傳導域，其中上述抗原結合域與CD24特異性結合且包含本文所提供之抗原結合片段。在一些實施例中，抗原結合片段為Fab或scFv。

【0064】 在一些實施例中，本文所提供之CAR為雙特異性的。

【0065】 在一些實施例中，CAR能夠進一步特異性結合於除CD24以外的第二抗原，或CD24上之第二抗原決定基。在一些實施例中，第二抗原為腫瘤抗原。

【0066】 在一些實施例中，TCR信號傳導域選自由以下組成之群：CD3ζ、FccRIγ、CD27、CD28、CD137、CD134、MyD88、CD40、CD278、TLR或其組合之胞內信號區序列。

【0067】 在一些實施例中，跨膜區包含CD3、CD4、CD8或CD28之跨膜區。

【0068】 在一個態樣中，本發明提供一種編碼本文所提供之嵌合抗原受體(CAR)之核酸序列。在一個態樣中，本發明提供一種包含本文所提供之核酸序列之細胞。在一個態樣中，本發明提供一種包含本文所提供之核酸序列之載體。

【0069】 在一個態樣中，本發明提供一種細胞，其經基因修飾以表現本文所提供之CAR。

【0070】 在一些實施例中，上述細胞為免疫細胞，視情況，其中上述免疫細胞為T淋巴細胞、NK細胞、單核球、巨噬細胞或NKT淋巴細胞。

【0071】 在一個態樣中，本發明提供一種用於刺激哺乳動物中T細胞介導之對表現CD24之細胞或組織之免疫反應之方法，上述方法包括向上述哺乳動物投與有效量之細胞，上述細胞經基因修飾以表現本文所提供之CAR。

【0072】 在一個態樣中，本發明提供一種治療患有CD24相關疾病或病狀之哺乳動物之方法，其包括向上述哺乳動物投與有效量之本文所提供之細胞，由此治療上述哺乳動物。

【0073】 在一些實施例中，上述細胞為自體T細胞。

【0074】 在一些實施例中，CD24相關疾病或病狀為癌症。

【0075】 在一些實施例中，哺乳動物為人類個體。

【0076】 在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之個體之癌症之方法，其包括投與抗CD24抗體或其抗原結合片段，上述抗CD24抗體或其抗原結合片段僅結合於糖基化或唾液酸化CD24，較佳僅結合於CD24唾液酸。

【0077】在一些實施例中，上述抗CD24抗體或其抗原結合片段相對於非癌細胞選擇性地結合於癌細胞中表現之CD24。

【0078】在一些實施例中，上述抗CD24抗體或其抗原結合片段與抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基，上述抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中上述LCDR1包含選自由SEQ ID NO: 107、184、185、186、187及188組成之群的胺基酸序列，上述LCDR2包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列，且上述LCDR3包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，或包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【0079】在一些實施例中，上述抗CD24抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中上述LCDR1包含選自由SEQ ID NO: 107、184、185、186、187及188組成之群的胺基酸序列，上述LCDR2包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列，且上述LCDR3包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，或包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【圖式簡單說明】

【0080】 圖1A顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在293F空白細胞上之MFI。

【0081】 圖1B顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在293F-hCD24細胞上之MFI。

【0082】 圖1C顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在MCF7細胞上之MFI。

【0083】 圖1D顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在MDA-MB-468細胞上之MFI。

【0084】 圖1E顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在Nalm1細胞上之MFI。

【0085】 圖1F顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在CHOK1-hCD24細胞上之MFI。

【0086】 圖1G顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在HT-29細胞上之MFI。

【0087】 圖1H顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在NCI H1975細胞上之MFI。

【0088】 圖1I顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在A549細胞上之MFI。

【0089】 圖1J顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體在Nalm6細胞上之MFI。

【0090】 圖1K顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在SU-DHL6細胞上之MFI。

【0091】 圖1L顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體在人類B細胞上之MFI。

【0092】 圖1M顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在DoHH2細胞上之MFI。

【0093】 圖1N顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在HT29細胞上之MFI。

【0094】 圖1O顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體在Huh7細胞上之MFI。

【0095】 圖1P顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在MCF7細胞上之MFI。

【0096】 圖1Q顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在a549細胞上之MFI。

【0097】 圖1R顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及基準抗體SN3在NCI-H1975細胞上之MFI。

【0098】 圖2A顯示嵌合抗CD24抗體及參考抗體SN3在293F-hCD24細胞上之吞噬指數。

【0099】 圖2B顯示嵌合抗CD24抗體及參考抗體SN3在HT-29細胞上之吞噬指數。

【0100】 圖3A顯示抗CD47抗體hu5F9與嵌合抗CD24抗體chAb110D4G4之組合治療在HT29結腸直腸腫瘤細胞上之吞噬指數。

【0101】 圖3B顯示抗CD47抗體hu5F9與嵌合抗CD24抗體chAb111F3A2之組合治療在HT29結腸直腸腫瘤細胞上之吞噬指數。

【0102】 圖3C顯示抗CD47抗體hu5F9與嵌合抗CD24抗體

chAb81A1F8之組合治療在HT29結腸直腸腫瘤細胞上之吞噬指數。

【0103】 圖4A顯示單獨hIgG4、單獨ch81A1F8-IgG4、雙特異性抗體(ch81A1F8-IgG4+Hu5F9衍生之scFv)及基準抗體SN3在HT29細胞上之MFI。

【0104】 圖4B顯示單獨hIgG4、單獨hu5F9、單獨ch81A1F8-IgG4、雙特異性抗體(ch81A1F8-IgG4+Hu5F9衍生之scFv)以及抗CD24抗體ch81A1F8-IgG4與抗CD47抗體Hu5F9之組合(「Combo」)在HT29細胞上之吞噬指數。

【0105】 圖5A顯示嵌合抗CD24抗體81A1F8及人類化81A1F8抗體在HT-29上之MFI。

【0106】 圖5B顯示嵌合抗CD24抗體81A1F8及人類化81A1F8抗體在Nalm6上之MFI。

【0107】 圖5C顯示嵌合抗CD24抗體101H9G9A2及人類化101H9G9A2抗體在HT29上之MFI。

【0108】 圖5D顯示如使用Gatorprime系統量測之嵌合抗CD24抗體81A1F8及人類化81A1F8抗體之KD。

【0109】 圖6A至圖6D顯示本文所提供之嵌合抗CD24抗體及/或基準抗體SN3在用神經胺酸苷酶或去糖基化消化之細胞上之MFI。

【0110】 圖7A顯示如藉由BIAcore所量測之本文所提供之嵌合抗CD24抗體及參考抗體SWA11對經mFc標記之人類CD24之KD。

【0111】 圖7B顯示如藉由BIAcore所量測之本文所提供之嵌合抗CD24抗體81A1F8及人類化81A1F8抗體對經mFc標記之人類CD24之KD。

【0112】 圖8顯示如藉由ELISA所量測之不同濃度之嵌合抗CD24抗體81A1F8對經mFc標記之人類CD24之標準化OD450。

【0113】 圖9A顯示嵌合抗CD24抗體、參考抗體SWA11及抗CD47抗體hu5F9-IgG4在HT-29細胞上之吞噬指數。

【0114】 圖9B顯示嵌合抗CD24抗體、參考抗體SWA11及抗CD47抗體hu5F9-IgG4在Nalm6細胞上之吞噬指數。

【0115】 圖9C顯示單獨或與利妥昔單抗(Rituximab)組合之具有罕見Fc依賴性功能之81A1F8-LALAPG抗體在SU-DHL-6細胞上之吞噬指數。

【0116】 圖9D顯示單獨抗CD24抗體81A1F8、單獨抗CD47抗體Hu5F9以及抗CD24抗體81A1F8與抗CD47抗體Hu5F9之組合在HT-29細胞上之吞噬指數。

【0117】 圖10A顯示利用嵌合抗CD24抗體81A1F8及人類化81A1F8抗體對HT-29細胞誘導之ADCC作用。

【0118】 圖10B顯示利用嵌合抗CD24抗體81A1F8及人類化81A1F8抗體對hCD24-MCF7細胞誘導之CDC作用。

【0119】 圖11A顯示在C57BL/6J同基因小鼠模型中投與單獨的嵌合抗CD24抗體81A1F8、單獨的奧沙利鉑(Oxaliplatin)以及嵌合抗CD24抗體81A1F8與奧沙利鉑之組合之後的腫瘤體積。

【0120】 圖11B顯示在C57BL/6J同基因小鼠模型中投與單獨的嵌合抗CD24抗體81A1F8、單獨的奧沙利鉑以及嵌合抗CD24抗體81A1F8與奧沙利鉑之組合之後的體重。

【0121】 圖11C顯示在C57BL/6J同基因小鼠模型中單獨的嵌合抗

CD24抗體81A1F8、單獨的奧沙利鉑以及嵌合抗CD24抗體81A1F8與奧沙利鉑之組合之體內功效測試的概述。

【0122】 圖11D顯示在C57BL/6J同基因小鼠模型中嵌合抗CD24抗體81A1F8及奧沙利鉑之組合治療誘導之CD8/CD4比率及M1/M2巨噬細胞比率。

【0123】 圖12A顯示在MC38-hCD24同基因模型中投與不同劑量之嵌合抗CD24抗體81A1F8-mIgG2a之後的腫瘤體積。

【0124】 圖12B顯示在MC38-hCD24同基因模型中再攻擊之後，投與不同劑量之嵌合抗CD24抗體81A1F8-mIgG2a之後的腫瘤體積。

【0125】 圖12C顯示在MC38-hCD24同基因模型中投與不同劑量之嵌合抗CD24抗體81A1F8-mIgG2a之後，各小鼠之腫瘤生長曲線。

【0126】 圖12D顯示不同劑量之嵌合抗CD24抗體81A1F8-mIgG2a之體內功效之概述。

【0127】 圖13A顯示在投與單一藥劑(81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑或阿特珠單抗(Atezolizumab))或組合策略之後的腫瘤生長曲線。

【0128】 圖13B顯示治療組之各小鼠之腫瘤生長曲線。

【0129】 圖13C顯示單一藥劑(81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑或阿特珠單抗)或組合策略之體內功效之概述。

【0130】 圖14A顯示在投與單一藥劑(101H9G9A2-mIgG2a、81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑或阿特珠單抗)或組合策略之後的腫瘤生長曲線。

【0131】 圖14B顯示在投與單一藥劑(101H9G9A2-mIgG2a、81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑或阿特珠單抗)或組合策略之後小鼠之

體重。

【0132】 圖14C顯示單一藥劑(101H9G9A2-mIgG2a、81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑或阿特珠單抗)或組合策略之體內功效之概述。

【0133】 圖15顯示本文所提供之抗cmCD24抗體在cmCD24-293F細胞上之MFI。

【0134】 圖16A顯示本文所提供之抗cmCD24抗體在cynoCD24-293F細胞上之吞噬指數。

【0135】 圖16B顯示利用本文所提供之抗cmCD24抗體對cmCD24-293F細胞誘導之ADCC作用。

【0136】 圖16C顯示利用本文所提供之抗cmCD24抗體對cynoCD24-293F細胞誘導之CDC作用。

【實施方式】

【0137】 以下對本發明之描述僅打算說明本發明之各種實施例。因此，所論述之具體修改不應被解釋為對本發明範圍之限制。熟習此項技術者將顯而易見的是，可在不脫離本發明之範圍之情況下作出各種等效物、變化及修改，且應理解，此類等效實施例將包括在本文中。本文所引用之所有參考文獻，包括出版物、專利及專利申請，均以全文引用之方式併入本文中。

【0138】 **定義**

【0139】 如本文中所使用之術語「抗體」包括與特異性抗原結合之任何免疫球蛋白、單株抗體、多株抗體、多價抗體、二價抗體、單價抗體、多特異性抗體或雙特異性抗體。天然完整抗體包含兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈。哺乳動物重鏈分類為α、δ、ε、γ及μ，每條重鏈由一個可變區

(V_H)及第一、第二及第三恆定區(分別為C_{H1}、C_{H2}、C_{H3})組成；哺乳動物輕鏈分類為λ或κ，而每條輕鏈由一個可變區(V_L)及一個恆定區組成。抗體呈「Y」形，其中Y之主幹由經由二硫鍵結合在一起的兩條重鏈之第二及第三恆定區組成。Y之各臂包括與單條輕鏈之可變區及恆定區結合之單條重鏈之可變區及第一恆定區。輕鏈及重鏈之可變區負責抗原結合。兩條鏈之可變區一般含有三個高度可變的環，稱為互補決定區(CDR) (輕鏈CDR包括LCDR1、LCDR2及LCDR3，重鏈CDR包括HCDR1、HCDR2及HCDR3)。本文所揭示之抗體及抗原結合域之CDR邊界可由Kabat、IMGT、AbM、Chothia或Al-Lazikani慣例來界定或鑑別(Al-Lazikani, B., Chothia, C., Lesk, A. M., J. Mol. Biol., 273(4), 927 (1997)；Chothia, C.等人, J. Mol. Biol.12月5日;186(3):651-63 (1985)；Chothia, C.及Lesk, A.M., J. Mol. Biol., 196,901 (1987)；N. R. Whitelegg等人, Protein Engineering, v13(12), 819-824 (2000)；Chothia, C.等人, *Nature*. 12月21-28日;342(6252):877-83 (1989)；Kabat E.A.等人, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1991)；Marie-Paule Lefranc等人, Developmental and Comparative Immunology, 27: 55-77 (2003)；Marie-Paule Lefranc等人, Immunome Research, 1(3), (2005)；Marie-Paule Lefranc, Molecular Biology of B cells (second edition), 第26章, 481-514, (2015))。三個CDR插入於稱為框架區(FR)之側翼片段之間，上述框架區比CDR更高度保守且形成支撐高變環之支架。重鏈及輕鏈之恆定區不參與抗原結合，但展現各種效應功能。基於抗體重鏈恆定區之胺基酸序列，將抗體分類。抗體之五種主要類別或同型為IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其特徵在於分別存在α、δ、ε、γ及μ重鏈。將若干主要抗體類別劃分為子類，例如IgG1(γ1

重鏈)、IgG2(γ2重鏈)、IgG3(γ3重鏈)、IgG4(γ4重鏈)、IgA1(α1重鏈)或IgA2(α2重鏈)。

【0140】 如本文中所使用之術語「抗體分子」係指包含至少一個抗體片段(例如CDR，及/或可變區序列)之抗原結合蛋白或多肽。抗體分子包括例如單株抗體、抗體片段或域、包含抗體片段或域之融合蛋白、包含抗體片段或域之多肽複合物等。

【0141】 如本文中所使用之術語「抗原結合域」(例如CD24結合域)係指由包含一或多個CDR之抗體之一部分形成的抗體片段，或與抗原結合但不包含完整天然抗體結構之任何其他抗體片段。抗原結合域之實例包括但不限於雙功能抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、單鏈抗體分子(scFv)、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、雙特異性抗體、多特異性抗體、駱駝化單域抗體、奈米抗體、域抗體及二價域抗體。抗原結合域能夠與親本抗體結合之相同抗原結合。在某些實施例中，抗原結合域可包含一或多個來自特定人類抗體之CDR，其被移植至來自一或多個不同人類抗體之框架區。抗原結合域之更多型式及詳細型式描述於Spiess等人, 2015及Brinkman等人, *mAbs*, 9(2), 第182-212頁(2017)中，上述文獻以全文引用之方式併入本文中。

【0142】 關於抗體之「Fab」係指由單條輕鏈(可變區及恆定區)藉由二硫鍵結合至單條重鏈之可變區及第一恆定區組成之抗體部分。

【0143】 「Fab'」係指包括鉸鏈區之一部分之Fab片段。

【0144】 「$F(ab')_2$」係指Fab'之二聚體。

【0145】 關於抗體之「片段困難(fragment difficult；Fd)」係指可

與輕鏈組合以形成Fab之重鏈片段之胺基末端一半。舉例而言，Fd片段可由VH及CH1域組成。

【0146】 關於抗體之「Fv」係指帶有完整抗原結合位點之抗體之最小片段。Fv片段由與單條重鏈之可變區結合之單條輕鏈之可變區組成。已提供多種Fv設計，包括dsFv，其中藉由引入之二硫鍵增強兩個域之間的締合；及scFv，其可使用肽連接子將兩個域作為單個多肽結合在一起而形成。亦已經產生了含有與對應免疫球蛋白重鏈或輕鏈之可變域及恆定域締合之重或輕免疫球蛋白鏈之可變域之Fv構築體。Fv亦已經多聚化以形成雙功能抗體及三功能抗體(Maynard等人, Annu Rev Biomed Eng 2 339-376 (2000))。

【0147】 「單鏈Fv抗體」或「scFv」係指由輕鏈可變區及重鏈可變區直接或經由肽連接子序列彼此連接組成之工程化抗體(Huston JS等人 Proc Natl Acad Sci USA, 85:5879(1988))。

【0148】 「dsFv」係指二硫鍵穩定之Fv片段，其中在單條輕鏈之可變區與單條重鏈之可變區之間的鍵聯為二硫鍵。在一些實施例中，「$(dsFv)_2$」或「(dsFv-dsFv')」包含三條肽鏈：兩個V_H部分藉由肽連接子(例如較長可撓性連接子)連接且分別藉由二硫橋鍵與兩個V_L部分結合。在一些實施例中，dsFv-dsFv'為雙特異性的，其中每條二硫鍵配對之重鏈及輕鏈具有不同的抗原特異性。

【0149】 關於抗體之「Fc」係指抗體的由經由二硫鍵結與第二重鏈之第二及第三恆定區結合之第一重鏈之第二及第三恆定區組成的部分。抗體之Fc部分負責各種效應功能，例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)，但不在抗原結合中起作用。

【0150】「駱駝化單域抗體」、「重鏈抗體」或「HCAb」係指含有兩個V_H域且不含輕鏈之抗體(Riechmann L.及Muyldermans S., J Immunol Methods. 12月10日;231(1-2):25-38 (1999)；Muyldermans S., J Biotechnol. 6月;74(4):277-302 (2001)；WO94/04678；WO94/25591；美國專利第6,005,079號)。重鏈抗體最初來源於駱駝科(*Camelidae*) (駱駝、單峰駱駝及羊駝)。雖然不含輕鏈，但駱駝化抗體具有真實的抗原結合譜系(Hamers-Casterman C.等人, *Nature*. 6月3日;363(6428):446-8 (1993)；Nguyen VK.等人, 「Heavy-chain antibodies in Camelidae; a case of evolutionary innovation」, Immunogenetics. 4月;54(1):39-47 (2002)；Nguyen VK.等人, Immunology. 5月;109(1):93-101 (2003))。重鏈抗體之可變域(VHH域)代表由適應性免疫反應產生之已知最小抗原結合單元(Koch-Nolte F.等人, FASEB J. 11月;21(13):3490-8. 電子版2007年6月15日(2007))。

【0151】「奈米抗體」係指由來自重鏈抗體之VHH域及兩個恆定域CH2及CH3組成之抗體片段。

【0152】「雙功能抗體」或「dAb」包括具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，其中上述片段包含相同多肽鏈中與V_L域連接之V_H域(V_H-V_L或V_L-V_H) (參見例如Holliger P.等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 7月15日;90(14):6444-8 (1993)；EP404097；WO93/11161)。藉由使用過短以使得相同鏈上之兩個域之間不能配對之連接子，迫使域與另一條鏈之互補域配對，由此產生兩個抗原結合位點。上述抗原結合位點可靶向相同或不同的抗原(或抗原決定基)。

【0153】在某些實施例中，「雙特異性ds雙功能抗體」為靶向兩個

不同抗原(或抗原決定基)之雙功能抗體。

【0154】 在某些實施例中，「scFv二聚體」為二價雙功能抗體或二價ScFv(BsFv)，其包含V_H-V_L(由肽連接子連接)與另一個V_H-V_L部分二聚，使得一個部分之V_H與另一個部分之V_L配位且形成可靶向相同抗原(或抗原決定基)或不同抗原(或抗原決定基)之兩個結合位點。

【0155】 在其他實施例中，「scFv二聚體」為雙特異性雙功能抗體，其包含V_{H1}-V_{L2}(由肽連接子連接)與V_{L1}-V_{H2}(亦由肽連接子連接)締合，使得V_{H1}與V_{L1}配位且V_{H2}與V_{L2}配位且各配位對具有不同的抗原特異性。

【0156】 「域抗體」係指僅含重鏈之可變區或輕鏈之可變區之抗體片段。在某些情況下，兩個或更多個V_H域用肽連接子共價接合以產生二價或多價域抗體。二價域抗體之兩個V_H域可靶向相同或不同的抗原。

【0157】 如本文中所使用，術語「嵌合」意指重鏈及/或輕鏈之一部分來源於一個物種且重鏈及/或輕鏈之其餘部分來源於不同物種之抗體或抗原結合域。在一說明性實例中，嵌合抗體可包含來源於人類之恆定區及來源於例如小鼠之非人類動物之可變區。在一些實施例中，非人類動物為哺乳動物，例如小鼠、大鼠、兔、山羊、綿羊、豚鼠或倉鼠。

【0158】 如本文中所使用之術語「人類化」意指抗體或抗原結合域包含來源於非人類動物之CDR、來源於人類之FR區及(在適用時)來源於人類之恆定區。

【0159】 術語「可操作地連接(operably link/operably linked)」係指兩個或更多個所關注生物序列在存在或不存在間隔子或連接子或間插序列之情況下之並接，使其處於允許其以預期方式起作用之關係中。當用於

多肽時，其意指多肽序列以允許連接之產物具有預期生物學功能之方式連接。舉例而言，抗體可變區可操作地連接於恆定區，以提供具有抗原結合活性之穩定產物。對於另一實例，抗原結合域可操作地連接於其間具有間插序列之另一抗原結合域，且此間插序列可為間隔子或可包含長得多的序列，例如抗體之恆定區。上述術語亦可用於多核苷酸。舉例而言，當編碼多肽之多核苷酸可操作地連接於調節序列(例如，啟動子、增強子、沉默子序列等)時，其意指上述多核苷酸序列以允許調節由多核苷酸表現多肽之方式連接。

【0160】 當用於胺基酸序列(例如肽、多肽或蛋白質)時，術語「融合(fusion/fused)」係指例如藉由化學鍵結或重組方式將兩個或更多個胺基酸序列組合成不天然存在之單一胺基酸序列。融合胺基酸序列可藉由兩個編碼多核苷酸序列之基因重組產生，且可藉由將含有重組多核苷酸之構築體引入至宿主細胞中之方法表現。

【0161】 如本文中所使用之「抗原」係指可刺激細胞培養物或動物中之抗體或T細胞反應之產生之化合物、組合物、肽、多肽、蛋白質或物質，包括添加至細胞培養物(例如融合瘤)中或注射或吸收至動物中之組合物(例如包括癌症特異性蛋白質之組合物)。抗原與特異性體液或細胞免疫(例如抗體)之產物反應，上述產物包括由異源抗原誘導之產物。

【0162】 如本文中所使用之術語「CD24」意欲涵蓋任何形式之CD24，例如1)原生未加工之CD24分子，「全長」CD24鏈或天然存在之CD24變體，包括例如剪接變體或等位基因變體；2)由細胞中之加工產生之任何形式之CD24；或3)藉由重組方法產生之CD24次單位之全長片段(例如截短形式，胞外域/跨膜域)或修飾形式(例如突變形式，糖基化/聚乙

二醇化、His-標籤/免疫螢光融合形式)。

【0163】 術語「抗CD24抗體」、「抗CD24結合域」或「CD24結合域」係指能夠與CD24(例如人類、小鼠或食蟹獼猴CD24)特異性結合之抗體或抗原結合域。

【0164】 如本文中所使用之術語「特異性結合(specific binding/specifically binds)」係指兩個分子之間，例如抗體與抗原之間的非隨機結合反應。

【0165】 抗體與重組CD24或細胞表面上表現之CD24之結合亦可由「半數最大有效濃度」(EC50)值表示，其係指觀測到其最大作用(例如結合或抑制等)之50%之抗體濃度。可藉由此項技術中已知的方法，例如夾心分析，如ELISA、西方墨點(Western Blot)、流動式細胞測量術分析及其他結合分析來量測EC50值。在某些實施例中，本文所提供之抗體及其片段以藉由流動式細胞測量術分析進行的不超過0.05 nM、不超過0.06 nM、不超過0.07 nM、不超過0.08 nM、不超過0.09 nM、不超過0.1 nM、不超過0.2 nM、不超過0.3 nM、不超過0.4 nM、不超過0.5 nM、不超過0.6 nM、不超過0.7 nM、不超過0.8 nM、不超過0.9 nM、不超過1 nM、不超過2 nM、不超過3 nM、不超過4 nM、不超過5 nM、不超過6 nM、不超過7 nM、不超過8 nM、不超過9 nM、不超過10 nM、不超過20 nM、不超過25 nM、不超過30 nM、不超過35 nM、不超過40 nM、不超過50 nM、不超過60 nM、不超過70 nM、不超過80 nM、不超過90 nM、不超過100 nM、不超過110 nM、不超過120 nM、不超過122 nM、不超過124 nM、不超過126 nM、不超過128 nM、不超過130 nM、不超過132 nM、不超過134 nM、不超過136 nM、不超過138 nM、不超過140 nM、不超過

200 nM、不超過210 nM、不超過250 nM、不超過300 nM或不超過400 nM之EC50(亦即，50%結合濃度)與重組人類CD24特異性結合。

【0166】 如本文中所使用之「阻斷結合」或「競爭相同抗原決定基」之能力係指抗體或抗原結合域將兩個分子(例如人類CD24及Siglec-10)之間的結合相互作抑制至任何可偵測程度的能力。在某些實施例中，阻斷兩個分子之間的結合之抗體或抗原結合域將兩個分子之間的結合相互作用抑制至少85%或至少90%。在某些實施例中，此抑制可大於85%，或大於90%。

【0167】 如本文中所使用之術語「抗原決定基」係指抗體所結合之抗原上特定的一組原子或胺基酸。抗原決定基可由連續胺基酸(亦稱為線性或連續抗原決定基)或藉由蛋白質之三級摺疊並列的非相鄰胺基酸(亦稱為構型或構形抗原決定基)形成。由連續胺基酸形成之抗原決定基通常沿著蛋白質上之一級胺基酸殘基線性排列，且連續胺基酸之小區段可自與主要組織相容性複合物(MHC)分子之抗原結合中消化或在暴露於變性溶劑時保持，而由三級摺疊形成之抗原決定基通常在用變性溶劑處理時丟失。抗原決定基通常以獨特空間構形包括至少3個，且更通常至少5個、約7個或約8-10個胺基酸。若兩種抗體展現針對抗原之競爭性結合，則其可結合上述抗原內之相同或緊密相關之抗原決定基。舉例而言，若抗體或抗原結合域將參考抗體與抗原之結合阻斷至少85%、或至少90%或至少95%，則抗體或抗原結合域可視為結合與參考抗體相同/緊密相關之抗原決定基。

【0168】 關於胺基酸序列之「保守取代」係指用具有類似生理化學特性之側鏈之不同胺基酸殘基替換胺基酸殘基。舉例而言，可在具有疏水性側鏈之胺基酸殘基(例如，Met、Ala、Val、Leu及Ile)中、在具有中性

親水性側鏈之殘基(例如，Cys、Ser、Thr、Asn及Gln)中、在具有酸性側鏈之殘基(例如，Asp、Glu)中、在具有鹼性側鏈之胺基酸(例如，His、Lys及Arg)中或在具有芳族側鏈之殘基(例如，Trp、Tyr及Phe)中進行保守取代。如此項技術中已知，保守取代通常不會引起蛋白質構形結構之顯著變化，且因此可保留蛋白質之生物活性。

【0169】 如本文中所使用之術語「同源物」及「同源」係可互換的且係指當最優地比對時與另一序列具有至少80% (例如，至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性之核酸序列(或其互補鏈)或胺基酸序列。

【0170】 關於胺基酸序列(或核酸序列)之「序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且在必要時，引入空位以使相同胺基酸(或核酸)達到最大數量之後，候選序列中與參考序列中之胺基酸(或核酸)殘基一致之胺基酸(或核酸)殘基之百分比。胺基酸殘基之保守取代可視為或可不視為相同殘基。出於確定胺基酸(或核酸)序列一致性%之目的進行之比對可例如使用可公開獲得的工具，如BLASTN、BLASTp (可在美國國家生物技術資訊中心(NCBI)之網站上獲得，另參見Altschul S.F.等人, J. Mol. Biol., 215:403-410 (1990)；Stephen F.等人, Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997))、ClustalW2(可在歐洲生物資訊研究所(European Bioinformatics Institute)之網站上獲得，另參見Higgins D.G.等人, Methods in Enzymology, 266:383-402 (1996)；Larkin M.A.等人, Bioinformatics (Oxford, England), 23(21):2947-8 (2007))及ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體實現。熟習此項技術者可使用上述工具提供之預設參數，或可自定義適於比對之參數，例如藉由選擇合適演算法進行。

【0171】 如本文中所使用之「效應功能」係指由抗體之Fc區與其效應物，如C1複合物、Fc受體及效應細胞(例如巨噬細胞)結合引起之生物活性。例示性效應功能包括：由抗體與C1複合物上之C1q之相互作用誘導之補體依賴性細胞毒性(CDC)；由抗體之Fc區與效應細胞上之Fc受體之結合誘導之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；及由抗體之Fc區與吞噬作用之結合誘導之抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)。已明確，與Fc-CH2域中之保守雙觸角聚糖(bi-antennary glycan)相關之特定聚糖結構可強烈地影響與介導ADCC及ADCP之FcγR之相互作用且與Clq之結合，初始結合作用產生CDC (參見Reusch D, Tejada ML. Fc glycans of therapeutic antibodies as critical quality attributes. Glycobiology 2015；25: 1325-34)。

【0172】 如本文中所使用之病狀之「治療(treating/treatment)」包括預防或減輕病狀，減緩病狀之發作或發展速率，降低罹患病狀之風險，預防或延遲與病狀相關之症狀之發展，減少或結束與病狀相關之症狀，產生病狀之完全或部分消退，治癒病狀或其某一組合。

【0173】 如本文中所使用之術語「個體(subject)」或「個體(individual)」或「動物」或「患者」係指需要診斷、預後、改善、預防及/或治療疾病或病症之人類或非人類動物，包括哺乳動物或靈長類動物。哺乳動物個體包括人類、家畜、農畜及動物園、競賽或玩賞動物，例如狗、貓、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、豬、牛、熊等。

【0174】 如本文中所使用之術語「載體」係指可將編碼蛋白質之多核苷酸可操作地插入其中以便引起上述蛋白質表現之運載體(vehicle)。載體可用於轉化、轉導或轉染宿主細胞，以使其攜帶之基因因子在宿主細胞

內表現。載體之實例包括質體；噬菌體質體；黏質體及人工染色體，例如酵母人工染色體(YAC)、細菌人工染色體(BAC)或P1衍生之人工染色體(PAC)；噬菌體，例如λ噬菌體或M13噬菌體；及動物病毒。用作載體之動物病毒之類別包括逆轉錄病毒(包括慢病毒)、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒(例如單純疱疹病毒)、痘病毒、桿狀病毒、乳頭瘤病毒及乳多空病毒(例如SV40)。載體可含有多種用於控制表現之因子，包括啟動子序列、轉錄起始序列、增強子序列、可選擇因子及報道基因。另外，載體可含有複製起點。載體亦可包括有助於其進入細胞之材料，包括但不限於病毒粒子、脂質體或蛋白質包衣。載體可為表現載體或選殖載體。

【0175】 如本文中所使用之片語「宿主細胞」係指已將外源多核苷酸及/或載體引入其中之細胞。

【0176】 如本文中所使用之「CD24相關」疾病或病狀係指由CD24之表現或活性增加或降低所引起、加劇或以其他方式與其有關的任何疾病或病狀。在一些實施例中，CD24相關病狀為免疫相關病症，例如癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病或感染性疾病。

【0177】 如本文中所使用之「癌症」係指特徵在於惡性細胞生長或贅瘤、異常增殖、浸潤或轉移之任何醫學病狀，且包括實體腫瘤及非實體癌症(惡性血液病)，如白血病。如本文中所使用，「實體腫瘤」係指贅生性及/或惡性細胞之實體塊。癌症或腫瘤之實例包括惡性血液病、口腔癌(例如唇癌、舌癌或咽癌)、消化道器官(例如食道、胃、小腸、結腸、大腸或直腸)、腹膜、肝臟及膽道、胰臟、呼吸系統，例如喉或肺(小細胞及非小細胞)、骨骼、結締組織、皮膚(例如黑色素瘤)、乳房、生殖器官(輸卵管、子宮、子宮頸、睾丸、卵巢或前列腺)、泌尿道(例如膀胱或腎

臟)、大腦及內分泌腺，例如甲狀腺。在某些實施例中，癌症選自卵巢癌、乳癌、頭頸癌、腎癌、膀胱癌、肝細胞癌及結腸直腸癌。在某些實施例中，癌症選自淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤及B細胞淋巴瘤。

【0178】 如本文中所使用之術語「化療耐藥性癌症」係指不對化學療法之效應起反應之一類癌症。舉例而言，已回應於化學療法或不同化學療法之組合突然開始生長之癌症可被稱為化療耐藥性癌症。

【0179】 術語「醫藥學上可接受」指示指定載劑、媒劑、稀釋劑、賦形劑及/或鹽通常在化學上及/或物理上與構成調配物之其他成分相容，且在生理上與其接受者相容。

【0180】 抗CD24抗體

【0181】 本發明提供抗CD24抗體及其抗原結合片段，其包含抗CD24抗　　體33E7E12、71A4F12、56A7E3、58F10-1F6、73H5-1G2、110D4G4、81A1F8、100F2E3、111F3A2、81A7A10、107D10D11、101H9G9A2、173B1C1、107D10E11、109G10A6、94G12D11、92F5B8、185B11E3、168B11E2或188H6D3之一或多個(例如1、2、3、4、5或6個) CDR序列。在某些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及其抗原結合片段能夠與CD24特異性結合。視情況，CD24來源於人類或食蟹獼猴。在某些實施例中，CD24為重組CD24或在細胞表面上表現之CD24。

【0182】 如本文中所使用之「33E7E12」係指具有SEQ ID NO: 50之重鏈可變區及SEQ ID NO: 52之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0183】 如本文中所使用之「71A4F12」係指具有SEQ ID NO: 54

之重鏈可變區及SEQ ID NO: 56之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0184】 如本文中所使用之「56A7E3」係指具有SEQ ID NO: 58之重鏈可變區及SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0185】 如本文中所使用之「58F10-1F6」係指具有SEQ ID NO: 62之重鏈可變區及SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0186】 如本文中所使用之「73H5-1G2」係指具有SEQ ID NO: 66之重鏈可變區及SEQ ID NO: 68之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0187】 如本文中所使用之「110D4G4」係指具有SEQ ID NO: 70之重鏈可變區及SEQ ID NO: 72之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0188】 如本文中所使用之「81A1F8」係指具有SEQ ID NO: 74之重鏈可變區及SEQ ID NO: 76之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0189】 如本文中所使用之「100F2E3」係指具有SEQ ID NO: 78之重鏈可變區及SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0190】 如本文中所使用之「111F3A2」係指具有SEQ ID NO: 82之重鏈可變區及SEQ ID NO: 84之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0191】 如本文中所使用之「81A7A10」係指具有SEQ ID NO: 86之重鏈可變區及SEQ ID NO: 88之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0192】 如本文中所使用之「107D10D11」係指具有SEQ ID NO: 101之重鏈可變區及SEQ ID NO: 103之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0193】 如本文中所使用之「101H9G9A2」係指具有SEQ ID NO: 109之重鏈可變區及SEQ ID NO: 111之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0194】 如本文中所使用之「173B1C1」係指具有SEQ ID NO: 118之重鏈可變區及SEQ ID NO: 120或SEQ ID NO: 221之輕鏈可變區之小鼠

單株抗體。

【0195】 如本文中所使用之「107D10E11」係指具有SEQ ID NO: 122之重鏈可變區及SEQ ID NO: 124之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0196】 如本文中所使用之「109G10A6」係指具有SEQ ID NO: 132之重鏈可變區及SEQ ID NO: 134之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0197】 如本文中所使用之「94G12D11」係指具有SEQ ID NO: 141之重鏈可變區及SEQ ID NO: 143之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0198】 如本文中所使用之「92F5B8」係指具有SEQ ID NO: 146之重鏈可變區及SEQ ID NO: 148之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0199】 如本文中所使用之「185B11E3」係指具有SEQ ID NO: 156之重鏈可變區及SEQ ID NO: 158之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0200】 如本文中所使用之「168B11E2」係指具有SEQ ID NO: 164之重鏈可變區及SEQ ID NO: 166之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0201】 如本文中所使用之「188H6D3」係指具有SEQ ID NO: 174之重鏈可變區及SEQ ID NO: 176之輕鏈可變區之小鼠單株抗體。

【0202】 表1顯示根據IMGT編號之此等20種抗CD24抗體之CDR序列。下文亦提供重鏈及輕鏈可變區序列。

【0203】 表1.

抗體ID：		CDR1	CDR2	CDR3
33E7E12	**VH**	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 5
		NSWMN	QIQLKSDNYATRYVESVRG	GTDY
33E7E12	**VL**	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 6
		KSSQSLLFSNGKTYLN	LVSNLDS	VQGTHFPYT
71A4F12	**VH**	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 11
		AYNMD	DINPNNGDTVYNQNFKG	RGSYYYGSSHYALDF
71A4F12	**VL**	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 12
		RASQDIRNYLN	YTSRLLS	QQDNSLPRT
56A7E3	**VH**	SEQ ID NO: 7	SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 11
		AYNMD	DINPINGGTIYNQNFEG	RGSYYYGSSHYALDF
56A7E3	**VL**	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 15
		RASQDISNYLN	YTSRLLS	QQDHTLPRT
58F10-1F6	**VH**	SEQ ID NO: 16	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 18
		GYHMN	EINPITSGITYNQIFKA	RDYGTSLDY
58F10-1F6	**VL**	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 15
		RASQDISNYLN	YTSRLLS	QQDHTLPRT
73H5-1G2	**VH**	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 23
		NYGVH	VIWRGGSTDYNAAFMS	NYGYDCFAY
73H5-1G2	**VL**	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 24
		RASKSIIKYLA	SGSTLQS	QQHNEYPLT
110D4G4	**VH**	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 28
		GYYMN	EINPNTGDPRYDQKFKA	RDYGTSL
110D4G4	**VL**	SEQ ID NO: 26	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 24
		RASKSISKYLAW	SGSTLQS	QQHNEYPLT
81A1F8	**VH**	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 28
		GYYMN	EINPNTGDTNNNQKFKA	RDYGTSL
81A1F8	**VL**	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 31
		RASKSINKYLA	SGSTLQS	QQHNEYPIT
100F2E3	**VH**	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 34	SEQ ID NO: 36
		SYWMD	NIYPSDSKTHSNQKFRD	RGGYYGYAMDY
100F2E3	**VL**	SEQ ID NO: 33	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 37
		KSSQSLLNSGNQDNYLA	GASIRES	QNDHSYPYT
111F3A2	**VH**	SEQ ID NO: 38	SEQ ID NO: 40	SEQ ID NO: 42
		TYGVS	VIWGDGTTNYHSALKP	YYGYPFFAY
111F3A2	**VL**	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 41	SEQ ID NO: 43
		KASEDIYNRLA	GATNLVT	QQYWSSPPT

81A7A10	**VH**	SEQ ID NO: 44	SEQ ID NO: 46	SEQ ID NO: 48
		SYGVS	VIWGDGSTDYHSTLTS	FYGYDEGFAY
81A7A10	**VL**	SEQ ID NO: 45	SEQ ID NO: 47	SEQ ID NO: 49
		RASSTVNYMY	YTSRLAP	QQFTSSPLT
107D10D11	**VH**	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 97
		SYGVN	MIWSGGNTDYNAAFIS	IWYYGMDY
107D10D11	**VL**	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 100
		KASQNVGTAVA	SASIRYP	LQYITFPR
101H9G9A2	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
101H9G9A2	**VL**	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLNSGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT
173B1C1	**VH**	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 115
		SNTMH	YINPGSAYTNYNQKFND	LATYYDNDGYAMDY
173B1C1	**VL**	SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117
		RASQDISNYLN	YTSKLHS	QQGHTLPWT
107D10E11	**VH**	SEQ ID NO: 222	SEQ ID NO: 223	SEQ ID NO: 224
		SYWIT	DISPAGGGRNYNERFKN	GDSTVDLDY
107D10E11	**VL**	SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO: 226	SEQ ID NO: 227
		RSSKSLLHSNGNTYLY	RVSNLAS	MQHLEYPY
109G10A6	**VH**	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 127	SEQ ID NO: 128
		DYNMD	DINPHNGDTIYNQKFKG	RGAYYYGSSHYALDF
109G10A6	**VL**	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 130	SEQ ID NO: 131
		RASQDITNYLN	YTSRLFS	QQGNTLPW
94G12D11	**VH**	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 136	SEQ ID NO: 137
		GYYMN	EINPNKGDSNLNQNFKA	RDYGTSLDH
94G12D11	**VL**	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 139	SEQ ID NO: 140
		RASKSISKYLA	SGSTLHT	QQHNEYPI
92F5B8	**VH**	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 28
		GYYMN	EINPNTGDTNNNQKFKA	RDYGTSL
92F5B8	**VL**	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 145	SEQ ID NO: 24
		RASKSINKYLA	SGSTLHS	QQHNEYPLT
185B11E3	**VH**	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 151	SEQ ID NO: 152
		GYTFTSNT	INPGSAYT	ARLATYYDNDGYAMDY
185B11E3	**VL**	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 154	SEQ ID NO: 155
		SSVNY	GTS	FQGSGYPYT
168B11E2	**VH**	SEQ ID NO: 160	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162
		GFSLTSYG	IWGDGNT	ANLYVLFAY
168B11E2	**VL**	SEQ ID NO: 163	SEQ ID NO: 154	SEQ ID NO: 155
		SSVSY	GTS	FQGSGYPYT

188H6D3	VH	SEQ ID NO: 168 GYTFTNYW	SEQ ID NO: 169 INPTNGGT	SEQ ID NO: 170 ARSGGYDFDY
188H6D3	VL	SEQ ID NO: 171 QSLLDSDGKTY	SEQ ID NO: 172 LVS	SEQ ID NO: 173 WQGTYFPLT

[0204] 下文提供33E7E12、71A4F12、56A7E3、58F10.1F6、73H5.1G2、110D4G4、81A1F8、100F2E3、111F3A2、81A7A10、107D10D11、101H9G9A2、173B1C1、107D10E11、109G10A6、94G12D11、92F5B8、185B11E3、168B11E2或188H6D3抗體之重鏈或輕鏈可變區序列。

[0205] 33E7E12.VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 50)：

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAVSGFTFSNSWMNWVRQSPEKGLEWVAQIQLKS
DNYATRYVESVRGRFTISRDDSKSSVSLQMNNLRTEDTGIYYCSSGTDYWGQGTTLT
VSS

核酸序列(SEQ ID NO: 51)：

GAAGTGAAGCTTGAGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTGCAACCTGGAGGATCCAT
GAAACTCTCCTGTTTTGTCTCTGGATTCACTTTCAGTAACTCCTGGA
TGAACTGGGTCCGCCAGTCTCCAGAGAAGGGGCTTGAGTGGGTTGCTCAG
ATTCAATTGAAATCTGATAATTATGCAACACGTTATGTGGAGTCTGTGAG
AGGGAGGTTCATCATCTCAAGAGATGATTCCAAAAGTAGTGTCTCCCTGC
AAATGAACAACTTAAGGACTGAAGACACTGGAATTTATTACTGTTCCTCT
GGGACCGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[0206] 33E7E12.VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 52)：

DVVMTQTPLALSVTIGQPASISCKSSQSLLFSNGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSN
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKIGRVEAEDLGVYYCVQGTHFPYTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 53)：

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCGCTTTGTCGGTTATCATTGGACA

ACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATTAGTAATG

GAAAAACCTATTTGAATTGGTTATTACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAG

CGCCTAATCTATCTGGTGTCTAATCTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTT

CACTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTTACACTGAAAATCGGCAGAGTGG

AGGCTGAAGATTTGGGAGTTTATTACTGCGTGCAAGGTACACATTTTCCA

TACACGTTCGGTGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA

|(0207)| 71A4F12-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 54)：

EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTAYNMDWVKQSHGMSLEWIGDINPNN

GDTVYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARRGSYYYGSSHYAL

DFWGQGTSVSVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 55)：

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTC

AGTGAAGATACCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGCCTACAACA

TGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAATGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAT

ATTAATCCTAACAATGGTGATACTGTCTACAACCAGAATTTCAAGGGCAA

GGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAACTCC

GCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGGG

TCCTATTACTACGGTAGTAGTCACTATGCTCTGGACTTCTGGGGTCAAGG

AACCTCAGTCTCCGTCTCCTCA

|(0208)| 71A4F12-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 56)：

DIQMTQTTSSLSASLGNRVTISCRASQDIRNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLLSG

VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQDNSLPRTFGGGTRLEIR

核酸序列(SEQ ID NO: 57)：

GATATCCAGATGACACAGATTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGA
CAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGGAATTATTTA
AGCTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTAC
ACATCAAGATTACTCTCAGGAGTCCCATCACGGTTCAGTGGCAGTGGGTC
TGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG
CCACTTACTTTTGCCAACAGGATAATTCGCTTCCTCGGACGTTCGGTGGA
GGCACCAGGCTGGAAATCAGA

|(0209)| 56A7E3-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 58)：

EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTAYNMDWVKQSHGMSLEWIGDINPNG
GTTYNQNFKGKATLTVDKSSSTAYLELRSLTSEDTAVYYCARRGSYYYGSSHYALDF
WGQGTSVSVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 59)：

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTC
AGTGAAGATACCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGCCTACAACA
TGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAATGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAT
ATTAATCCTAATAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAATTTCAAGGGCAA
GGCCACATTGACTGTAGACAAGTCTTCCAGCACAGCCTACATGGAACTCC
GCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGGC
TCCTATTACTACGGTAGTAGCCACTATGCTTTGGACTTCTGGGGTCAAGG
AACCTCAGTCTCCGTCTCCTCA

|(0210)| 56A7E3-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 64)：

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLLSG
VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQDFTLPRTFGGGTKLEIR

核酸序列(SEQ ID NO: 61)：

GATATCCAGATGACACAGATTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAA

ACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTAC

ACATCAAGATTACTCTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTC

TGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG

CCACTTACTTTTGCCAACAGGATCATACGCTTCCTCGGACGTTCGGTGGA

GGCACCAAGCTGGAAATCAGA

|(0211)| 58F10-1F6-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 62):

EVQLRQSGPELVKPGAAVKISCKASGYSFTGYIMNWVKQSPEKSLEWIGEINPTSG

ITYNQEKAKATLTVDKSSSTAYLQLKSLTSEDSAVYYCTRRDYGTSLDYWGQGTTL

TVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 63):

GAGGTCCAGCTGCGGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTGC

GGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACTCATTCACTGGCTACCACA

TGAACTGGGTGAAGCAAAGTCCTGAAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATT

AATCCTATCACTAGTGGTATTACCTACAACCAGATTTTCAAGGCCAA

GGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACTTGCAGCTCA

AGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTACAAGAAGGGAC

TACGGTACTAGCCTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTC

CTCA

|(0212)| 58F10-1F6-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 64):

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLLSG

VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQDFTLPRTFGGGTKLER

核酸序列(SEQ ID NO: 65):

GATATCCAGATGACACAGATTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGA

CAGAGTCACCATCACTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAA

ACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTAC

ACATCAAGATTACTCTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTC

TGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATATTG

CCACTTACTTTTGCCAACAGGATCATACGCTTCCTCGGACGTTCGGTGGA

GGCACCAAGCTGGAAATCAGA

|(0213)| 73H5-1G2-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 66)：

QVQLKQSGPGLVQRSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWRGGS

TDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKMNSLQAADTAIYYCANNYGYDGFAYWGQGT

LVTVSA

核酸序列(SEQ ID NO: 67)：

CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAGTGCAGCCCTCACAGAG

CCTGTCCATAACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAACTAACTATGGTG

TACACTGGATTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTG

ATATGGAGAGGTGGAAGCACAGACTACAATGCAGCTTTCATGTCCAGACT

GAGCATCACCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTTTTCTTTCAAATGAACA

GTCTGCAAGCTGCTGACACTGCCATATATTACTGTGCCAACAACTATGGT

TACGACTGGCTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGC

A

|(0214)| 73H5-1G2-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 68)：

DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSIKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIP

SRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGAGTRLELK

核酸序列(SEQ ID NO: 69)：

GATGTCCAAATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCATCTCCTGGAGA

AACCATTACTATTAATTGCAGGGCAAGTAAGAGTATTATCAAATATTTAG

CCTGGTATCAAGAGAAACCTGGGAAAACTAATAAGCTTCTTATCTACTCT

GGATCCACTTTGCAATCTGGAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC

TGGTACAGATTTCACTCTCACCATCACTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTG

CAATGTATTACTGTCAACAGCATAATGAATACCCGCTCACGTTCGGTGCT

GGGACCAGGCTGGAGCTGAAA

|(0215)| 110D4G4-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 70)：

EVQLQQSGPGLVKPGASVKISCRASGYLFTGYYMNWVKQSPEKSLEWIGEINPNTG

DPRYDQKFKAKATLTVDRSSSTAYMHLKSLTSEDSAVYFCARRDYGTSLDYWGQG

TTLTVTS

核酸序列(SEQ ID NO: 71)：

GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGGGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTC
AGTGAAGATATCCTGCAGGGCTTCTGGTTACCTATTCACTGGCTACTACA

TGAACTGGGTGAAGCAAAGTCCTGAAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATT

AATCCTAACACTGGTGATCCTAGATACGACCAGAAGTTTAAGGCCAAGGCCACAT

TGACTGTAGACAGATCCTCCAGCACAGCCTACATGCACCTCAAGAGCCTGACAT

CTGAAGACTCTGCAGTCTATTTCTGTGCCAGGAGGGACTACGGTACTAGCCTTGA

CTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCACCTCA

|(0216)| 110D4G4-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 72)：

DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGIP

SRFSGSGSGSDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGAGTKLELK

核酸序列(SEQ ID NO: 73)：

GATGTCCAGAAACCCAGTCTCCATCCTTATCTTGCTGGCATCTCCTGGAGA

AACCATTACTATTAATTGCAGGGCAAGTAAGAGCATTAGCAAATATTTAG

CCTGGTATCAAGAGAAACCTGGGAAAACTAATAAGCTTCTTATCTACTCT

GGATCCACTTTGCAATCTGGAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATC

TGGTTCAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTG

CAATGTATTACTGTCAACAGCATAATGAATATCCGCTCACGTTCGGTGCT

GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

|(0217)| S1A1F8-VH

肽基酸序列(SEQ ID NO: 74) :

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKATGYLFTGYYMNWVKQSPEKSLEWIGEINPNTG

DTNNNQKFKAKATMTVDRSSSTAYMQLKRLTSEDSAVYYCVRRDYGTSLDYWGQ

GTTLTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 75) :

GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGTGAAGCCTGGGGCTTC

AGTGAAGATATCCTGCAAGGCTACTGGTTACTTATTCACTGGCTACTACA

TGAACTGGGTGAAACAAAGTCCTGAAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATC

AATCCTAACACTGGTGATACTAACAACAACCAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACA

ATGACTGTTGACAGATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAAGAGGCTGACA

TCTGAGGACTCTGCAGTCTATTATTGTGTAAGAAGGGACTACGGTACTAGTCTTG

ACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTC

CTCA

|(0218)| S1A1F8-VL

肽基酸序列(SEQ ID NO: 76) :

DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSINKYLAWYQEKPGKTNKLLIYSGSTLQSGI

PSRFSGSRSGTDFTLTISNLEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGAGTKLELK

核酸序列(SEQ ID NO: 77) :

GATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCATCTCCTGGAGA

AACCATTACTATTAATTGCAGGGCAAGTAAGAGTATTAACAAATATTTAG

CCTGGTATCAAGAGAAACCTGGGAAAACTAATAAGCTTCTTATCCACTCT

GGATCCACTTTGCAATCTGGAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTAGATC

TGGAACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAACCTGGAGCCTGAAGATTTTG

CAATGTATTACTGTCAACAACATAATGAATATCCGATCACGTTCGGTGCT

GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

|(0219)| 100F2E3-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 78):

QVQLQQPGAELVRPGSSVKLSCKTSDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD

SKTHSNQKFRDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYGYAMDYW

GQGTSVTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 79):

CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGTGAGGCCTGGGTCTTC

AGTGAAGCTGTCCTGCAAGACTTCTGACTACACCTTCACCAGCTACTGGA

TGGATTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAATGGATTGGTAAC

ATTTACCCTTCTGATAGTAAAACTCACTCCAATCAAAAGTTCAGGGACAA

GGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
ACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAAGAGGT

GGTTACTACGGCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCAC

CGTCTCCTCA

|(0220)| 100F2E3-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 80):

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG

ASIRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 81):

GACATTGTGATGACACAGTCTCCATCCTCCCTGAGTGTGTCAGCAGGAGA

GAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAAATAGTGGAA

ATCAAGACAACTACTTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT

AAACTGTTGATCTACGGGGCATCCATTAGGGAATCTGGGGTCCCTGATCG

CTTCACAGGCAGTGGATCTGGAACCGATTTCACTCTTACCATCAGTAGTG

TGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAAAATGATCATAGTTAT

CCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGTTGGAAATAAAA

|(0221)| 111F3A2-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 82):

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGTT

NYHSALKPRLTISKDDSKSQVLLKLNSLQTDDTATYYCANYYGYPFAYWGQGTLV

TVSA

核酸序列(SEQ ID NO: 83):

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAG

CCTGTCCATCACATGCACTGTCTCAGGATTCTCATTAATCACCTATGGTG

TAAGCTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTA

ATATGGGGGTGACGGGACCACAAATTATCATTCAGCTCTCAAACCCAGACT

GACCATCAGCAAGGATGACTCCAAGAGCCAAGTCCTCTTAAAATTGAACA

GTCTGCAAACTGATGACACAGCCACGTACTACTGTGCCAACTACTATGGT

TACCCCTTTTTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGC

A

|(0222)| 111F3A2-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 84):

DIQMTQSSSSFSVSLGDRVTITCKASEDIYNRLAWYQQKPGSAPGVLISGATNLVTGI

PSRFSGSGSGKDYTLTITSLQTEDVATYYCQQYWSSPFTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 85):

GACATCCAGATGACACAATCTTCATCCTCCTTTCTGTATCTCTAGGAGACAGAG
TCACCATTACTTGCAAGGCAAGTGAGGACATATATAATCGGTTAGCCTGGTATCA
ACAGAAACCAGGAAGTGCTCCTGGGGTCTTAATATCTGGTGCAACCAATTTGGT
AACTGGGATTCCTTCAAGATTCAGTGGCAGTGGATCTGGAAAGGATTACACTCTC
ACCATTACCAGTCTTCAGACTGAAGATGTTGCTACTTATTACTGTCAACAGTATTG
GAGTAGTCCTCCGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

|(0223)| S1A7A10-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 86)：

QVQLKESGPGLVAPLQSLSITCTVSGFSLSSYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGS
TDYNSTLISRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTATYYCAIFYGYDEGFAYWGQGTL
VTVSA

核酸序列(SEQ ID NO: 87)：

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCT
GTCCATCACATGCACTGTCTCAGGGTTCTCATTAAGCAGTTATGGTGTAAGCTGG
GTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTAATATGGGGTGAC
GGGAGCACAGATTATCATTCAACTCTCACATCCAGACTGAGCTTCAGCAAGGATA
ATTCCGAGAGCCAAGTTTCTTAAAACTGAATAGCCTGCAAACTGATGACACAG
CCACATACTACTGTGCCATTTTCTATGGTTACGACGAAGGGTTTGCTTATTGGGGC
CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA

|(0224)| S1A7A10-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 88)：

ENVLTQSPAIMSAFLGEKVTMSCRASSTVNYMYWYQQKSDASPKVWIYYTSRLAP

GVPARFSGSGSGNSFSLTISSMEGEDAATYYCQQFTSSPLTFGAGTKLELR

核酸序列(SEQ ID NO: 89)：

GAAAATGTGCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATTTCTAGGGGAGAAG
GTCACCATGAGCTGCAGGGCCAGCTCAACTGTAAATTACATGTACTGGTACCAGC
AGAAGTCAGATGCCTCCCCCAAAGTTTGGATTTATTACACATCCAGGTTGGCTCC
TGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAACTCTTTTTCTCTCAC
AATCAGCAGCATGGAGGGTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTTTACT
AGTTCCCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAGA

|0225| 107.D10.D11-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 101)：

QIQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLSSYGVNWVRQSPGKGLEWLGMIWSGGN
TDYNAAFISRVSITKDNSKSQVFFTMNSLQADDTAIYYCARIWYYGMDYWGQGTS
VTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 102)：

CAGATACAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAGTGCAGCCCTCACAGAGTCTG
TCCATCACCTGCACAGTCTCTGGTTTCTCATTAAGTAGTTATGGTGTAAATTGGGT
TCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAATGGCTGGGAATGATATGGAGTGGTGG
AAACACAGACTATAATGCAGCTTTCATATCCAGAGTGAGCTTCACCAAGGACAAT
TCCAAGAGCCAAGTTTCTTTACAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCC
ATATATTACTGTGCCAGAATATGGTACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAGGGAAC
CTCAGTCACCGTCTCCTCA

|0226| 107.D10.D11-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 103)：

DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGTAVAWFQQKPGQSPKLLIYSASYRYPG
VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCLQYITFPRTFGGGTKLYIK

核酸序列(SEQ ID NO: 110)：

GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAGACAGG
GTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTTT
CAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAAATACTGATTTATTCAGCATCCATTCGCT
ACCCTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCT
CACCATTAGCAATGTGCAGTCTGAAGACCTGGCAGATTATTTCTGTCTGCAATAT
ATCACCTTTCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

|0227| 101.H9G9A2-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 109)：

QVQLLQPGAELVRPGSSVKLSCKASDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD
SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYAYAMDYW
GQGTSVTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 204)：

CAGGTGCAGCTGCTGCAGCCCGGCGCTGAGCTGGTGAGACCCGGAAGCAGCGT
GAAGCTGAGCTGCAAAGCCAGCGACTACACATTCACAAGCTACTGGATGGACTG
GGTGAAACAGAGACCTGGCCAGGGACTGGAATGGATTGGAAACATCTACCCCA
GTGACAGCAAGACCCACTACAACCAGAAGTTCAAGGACAAAGCCACCCTGACC
GTGGACAAGAGCAGCAGCACCGCCTACATGCAGCTGAACAGCCTGACCAGCGA
AGACAGCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAAGAGGCGGCTACTACGCCTATGCCAT
GGACTACTGGGGCCAGGGAACCAGCGTGACCGTGAGCAGC

|(0228)| 101H9G9A2-VL

肽基酸序列(SEQ ID NO: 111)：

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMRCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIY
GARIRESGVPDRFGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 205)：

GACATTGTGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGCGTGAGCGCCGGAGAAAA
AGTGACCATGAGATGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACAGCGGCAACCAGG
ACAACTACCTGGCCTGGTATCAACAGAAGCCCGGCCAGCCCCCCAAACTGCTGA
TCTATGGAGCCAGAATCAGAGAGAGCGGCGTGCCCGACAGATTCATCGGCAGCG
GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCGTGCAGGCCGAGGACCTG
GCCGTGTACTACTGCCAGAACGACCACAGCTACCCCTATACCTTTGGAGGCGGC
ACCAAGGTGGAGATCAAA

|(0229)| 17/3B1C1-VH

肽基酸序列(SEQ ID NO: 118)：

QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSNTMHWVKQRPGQGLEWIGYINPG
SAYTNYNQKFNDKATLTADKSSSTASMQLSSLTSEDSAVYYCARLATYYDNDGYAM
DYWGQGTSVTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 206)：

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTGGCAAGACCTGGTGCCTCAGT
GAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACTAGCAACACGATGCACTG
GGTAAAACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGATACATTAATCCTGG
CAGTGCTTATACTAACTACAATCAGAAGTTCAATGACAAGGCCACATTGACTGCA
GACAAGTCCTCCAGCACAGCCTCCATGCAACTGAGCAGCCTGACATCTGAGGAC
TCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGACTCGGCGACCTACTATGATAACGACGGATATGC
TATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

|(0230)| 173B1C1-VL(1)

胺基酸序列(SEQ ID NO: 120)：

DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSKLHSG
VPSRFSGSGSGTDFSLTITNLEQEDFATYFCQQGETLPWTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 207)：

GACATCCAGATGACACAGTCTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGA
GTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAATTATTTAAACTGGTATC
AGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAAATTACA
CTCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTTTTCTCT
CACCATTACCAACCTGGAGCAAGAAGATTTTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGT
CATACGCTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAACTGGAGATCAAA

|(0231)| 173B1C1-VL(2)

胺基酸序列(SEQ ID NO: 221)：

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSKLHSG
VPSRFSGSGSGTDFSLTITNLEQEDFATYFCQQGETLPWTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 208)：

GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG
TCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGTAATTATTTAAACTGGTATCA
GCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAAATTACAC
TCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTTTTCTCTC
ACCATTACCAACCTGGAGCAAGAAGATTTTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTC
ATACGCTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAACTGGAGATCAAA

|(0232)| 107D10E11-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 122)：

EVQLQQSGTGLVKPGTSVKLSCKASGYSFTSYWITWVKQRPGQGLEWIGDISPAGG
GRNYNEKFKNKATLTVDASSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCVRGDSTVDLDYWGQG
TTLTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 228)：

GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGACTGGACTTGTGAAGCCTGGGACTTCAGTG
AAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACAGCTTCACCAGCTACTGGATAACCTGG
GTGAAACAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTCTCCTGGT
GGTGGTCGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAACAAGGCCACACTGACTGTA
GACGCATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGAC
TCTGCGGTCTATTACTGTGTAAGAGGTGATAGTACGGTAGACTTAGACTACTGGG
GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

|(0233)| 107.D10.E11-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 124)：

DIVMTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSNGNTYLYWFLQRPGQSPQLLIYRVSN
LASGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQDLEYPYTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 229)：

GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACCCTCTGTTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAG
TATCCATCTTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATAGTAATGGCAACACTTAC
TTGTATTGGTTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGG
TGTCCAACCTTGGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGG
ACTGCTTTCACACTGAGAATCAGTAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATT
ACTGTATGCAAGATCTAGAATATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGG
AAATAAAA

|(0234)| 109G10A6-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 132)：

EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYGFTDYNMDWIKQSHGKSLEWIGDINPDNG
DTTYNQKFKGKAKLTVDKSSTTAYMELRSLASEDTAVYYCARRGAYYYGSSHYALD
FWGQGTSVTVSS

C2M739PA.docx

核酸序列(SEQ ID NO: 209)：

GAGGTCCTGCTGCAACAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTG
AAGATACCCTGCAAGGCTTCTGGATACGGATTCACTGACTACAACATGGACTGG
ATAAAACAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCAC
AATGGTGATACTATCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCAAATTGACTGTA
GACAAGTCCTCCACCACTGCCTACATGGAACTCCGCAGCCTGGCATCTGAGGAC
ACCGCAGTCTATTACTGTGCAAGGAGGGGGGCATTACTACGGTAGTAGCCACT
ATGCTCTGGACTTCTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

|(0235)| 109G10A6-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 134)：

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDITNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLFSG
VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLKREDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 210)：

GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAG
TCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTACCAATTATTTAAACTGGTATCA
GCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTATTC
TCAGGAGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTC
ACCATTAGCAACCTGAAACGAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTA
ATACGCTTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

|(0236)| 94G12D11-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 141)：

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTGYYMNWVKQSPEKSLEWIGEINPNKG
DSNLNQNFKAKATLTVDKSSSTAYMQFKSLTFEDSAVYFCVRRDYGTSLDFWGQG
TTLTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 211)：

GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGT
GAAGATATCCTGCAAGGCCTCTGGTTACTTATTCACTGGCTACTACATGAACTGG

GTGAAACAAAGTCCTGAAAAGAGTCTTGAGTGGATTGGAGAGATTAATCCTAAC
AAAGGTGATAGTAATCTCAACCAGAATTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGTT
GACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGTTCAAGAGCCTGACATTTGAGGAC
TCTGCAGTCTATTTCTGTGTAAGAAGGGACTACGGCACTAGTCTTGACCACTGGG
GCCAAGGCACCGACTCTCACAGTCTCCTCA

|(0237)| 94G12D11-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 143)：

DVQITQSPSYLATSPGETITINCRASKSISKYLAWYQEKPGKTKKLLIYSGSTLQTGIP
SRFSGRGFGTDFTLTISSLEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 212)：

GATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTACATCTCCTGGAGAAACCAT
TACTATTAATTGCAGGGCAAGTAAGAGTATTAGCAAATATTTAGCCTGGTATCAAG
AGAAACCTGGGAAAACTAAGAAGCTTCTTATCTACTCTGGATCCACTTTGCATAC
TGCAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCCGTGGATTTGGTACAGATTTCACTCTCACC
ATCAGTAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAACAGCATAATG
AATACCCAATCACATTCGGTGGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

|(0238)| 92F5B8-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 146)：

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKATGYLFTGYYMNWVKQSPEKSLEWIGEINPNTG
DTNNNQKFKAKATMTVDRSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCVRRDYGTSLDYWGQ
GTTLTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 213)：

GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGTTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGT
GAAGATATCCTGCAAGGCTACTGGTTACTTATTCACTGGCTACTACATGAACTGG
GTGAAGCAAAGTCCTGAAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATCAATCCTAAC
ACTGGTGATACTAACAACAACCAGAAGTTCAAGGCCAAGGCCACAATGACTGTT
GACAGATCCTCCAGTACAGCCTACATGCAGCTCAAGAGCCTGACATCTGAGGAC
TCTGCAGTCTATTATTGTGTAAGAAGGGACTACGGTACTAGCCTTGACTACTGGG
GCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

|(0239)| 92F5B8-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 148)：

DVQITQSPSYLAASPGETITINCRASKSINKYLAWYQEKPGKTNKLLISGSTLQSGI

PSRFSGSRSGTDFTLTISNLEPEDFAMYYCQQHNEYPLTFGAGTKLELK

核酸序列(SEQ ID NO: 214)：

GATGTCCAGATAACCCAGTCTCCATCTTATCTTGCTGCATCTCCTGGAGAAACCAT

TACTATTAATTGCAGGGCAAGTAAGAGTATTAACAAATATTTAGCCTGGTATCAAG

AGAAACCTGGGAAAACTAATAAGCTTCTTATCCACTCTGGATCCACTTTGCACTC

TGGAATTCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTAGATCTGGAACAGATTTCACTCTCACC

ATCAGTAACCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAATGTATTACTGTCAACAACATAATG

AATACCCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

|(0240)| 185B11E3-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 156)：

QVQLQQSGAELARPGASVKMSCKASGYTFTSNTMDWVKQRPGQGLEWIGYINPG

SAYTNYNQKFNDKATLTADKSSSTASMQLSSLTSEDSAVYYCARLATYYDNDGYAM

DYWGQGTSVTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 215)：

CAGGTGCAGCTGCAGCAGAGCGGCGCCGAGCTGGCTAGACCCGGAGCTTCCGT

GAAGATGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACATTCACATCCAACACAATGCACTG

GGTGAAACAGAGGCCTGGCCAGGGACTGGAGTGGATTGGGTACATCAACCCCG

GCAGCGCCTACACCAACTACAACCAGAAATTCAATGACAAAGCCACACTGACCG

CCGACAAAAGCAGCAGCACAGCCAGCATGCAGCTGAGCAGCCTGACCTCCGAG

GACAGCGCTGTGTACTACTGCGCCAGACTGGCCACCCTACTACGACAACGACGGA

TACGCCATGGATTACTGGGGACAGGGAACCAGCGTGACCGTGAGCAGC

|(0241)| 185B11E3-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 158)：

ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVNYMYWYQQRSSTSPKLWIYGTSKLASG

VPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPYTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 216)：

GAGAATGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCATCATGAGTGCCAGCCCAGGAGAGAA

GGTGACAATGACATGCAGCGCCAGCAGCAGCGTGAATTACATGTACTGGTACCA
GCAGAGAAGCAGCACCAGCCCCAAGCTGTGGATCTACGGCACCAGCAAGCTGG
CCAGCGGAGTGCCCGGCAGATTCTCCGGAAGTGGAAGCGGAAATAGCTACAGC
CTGACTATCAGCAGCATGGAGGCCGAAGATGTTGCTACCTACTACTGCTTTCAGG
GCAGCGGCTACCCCTACACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

|(0242)| 168B11E2-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 164)：

QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTSYGVSWVRQPPGKGLEWLGVIWGDGN
TNYHSALISRLSISKDNSKSQVFLKLNSLQTDDTATYYCANLYVLEAYWGQGTLVTV
SA

核酸序列(SEQ ID NO: 217)：

CAGGTGCAGCTGAAGGAAAGCGGCCCCGGCCTGGTGGCCCCATCTCAGAGTCT
GAGCATCACCTGCACAGTGAGCGGCTTCAGCCTGACAAGCTACGGCGTGAGCTG
GGTGAGACAGCCCCCCGGAAAGGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGGGCG
ACGGCAACACAAACTACCACAGCGCCCTGATCAGCAGACTGAGCATCAGCAAG
GACAATAGCAAGAGCCAGGTGTTCCTGAAGCTGAACAGCCTGCAGACCGACGA
CACCGCCACCTACTACTGCGCCAACCTGTACGTGCTGTTCGCCTACTGGGGCCAG
GGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCT

|(0243)| 168B11E2-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 166)：

ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHWYQQKSSTSPKLWIYGTSKLASG
VPGRFSGSGSGNSYSLTISSMEAEDVATYYCFQGSGYPYTFGGGTKLEIK

核酸序列(SEQ ID NO: 218)：

GAGAATGTGCTGACCCAGAGCCCCGCCATCATGAGTGCCAGCCCCAGGAGAGAA
GGTGACAATGACATGCAGCGCCAGCAGCAGCGTGAGTTACATGCACTGGTACCA
GCAGAAGAGCAGCACCAGCCCCAAACTGTGGATCTACGGGACCAGCAAGCTGG
CCAGCGGAGTGCCCGGAAGATTCAGTGGCAGCGGAAGCGGCAATAGCTACAGC
CTGACTATCAGCAGCATGGAGGCCGAAGATGTTGCTACCTACTACTGTTTTCAGG
GAAGCGGCTACCCATACACCTTCGGGGGGGGGACCAAGCTGGAAATCAAG

|(0244)| 188H6D3-VH

胺基酸序列(SEQ ID NO: 174)：

QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTNYWIHWVKQRPGQGLEWIGDINPTN
GGTNYNEKFKTKATLTVDRSSSTAYMQVSSLTSEDSAVYYCARSGGYDFDYWGQG
TTLTVSS

核酸序列(SEQ ID NO: 219)：

CAGGTGCAGCTGCAGCAGCCAGGCACAGAGCTGGTGAAGCCCGGCGCCAGCGT
GAAACTGAGCTGCAAAGCCAGCGGCTACACCTTCACAAACTACTGGATTCATTG
GGTGAAGCAGAGGCCTGGCCAGGGACTGGAGTGGATCGGCGACATTAACCCCA
CAAACGGAGGCACAAACTACAACGAGAAATTCAAGACCAAAGCCATCCTGACC
GTGGACAGAAGCAGTAGCACAGCCTACATGCAGGTGAGCAGCCTGACCAGCGA
GGACAGCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAAGCGGCGGCTACGACTTCGACTACTG
GGGCCAGGGCACCACCCTGACCGTGAGCAGC

[0245] 188H6D3-VL

胺基酸序列(SEQ ID NO: 176)：

DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSK
LDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCWQGTYFPLTFGAGTKLELK

核酸序列(SEQ ID NO: 220)：

GACGTGGTGATGACCCAGACCCCCCTGACACTGAGCGTGACCATCGGACAGCCC
GCCAGCATCAGCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGGACAGCGACGGAAAAACC
ATACTGAATTGGCTGCTGCAGAGGCCTGGCCAGAGCCCCAAAAGACTGATCTA
CCTGGTGAGCAAGCTGGACAGCGGCGTGCCCGACAGATTCACCGGCAGCGGAA
GCGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTGGAAGCCGAGGACCTGGGC
GTGTACTACTGCTGGCAGGGCACCTACTTCCCCCTGACCTTTGGAGCCGGCACC
AAGCTGGAACTGAAG

[0246] 已知CDR負責抗原結合，然而，已發現並非所有6個CDR均為必不可少的或不可改變的。換言之，有可能替換或改變或修飾抗CD24抗體33E7E12、71A4F12、56A7E3、58F10-1F6、73H5-1G2、110D4G4、81A1F8、100F2E3、111F3A2、81A7A10、107D10D11、101H9G9A2、173B1C1、107D10E11、109G10A6、94G12D11、

92F5B8、185B11E3、168B11E2或188H6D3中之一或多個CDR，但仍基本上保持與CD24之特異性結合親和力。

【0247】在某些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及抗原結合片段包含抗CD24抗體33E7E12、71A4F12、56A7E3、58F10-1F6、73H5-1G2、110D4G4、81A1F8、100F2E3、111F3A2、81A7A10、107D10D11、101H9G9A2、173B1C1、107D10E11、109G10A6、94G12D11、92F5B8、185B11E3、168B11E2或188H6D3中之一者之重鏈CDR3序列。在某些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及抗原結合片段包含選自由以下組成之群的重鏈CDR3序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、14、16、17、18、19、21、23、25、27、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、97、104、105、106、113、114、115、126、127、128、136、137、150、151、152、160、161、162、168、169、170、222、223及224。重鏈CDR3區位於抗原結合位點之中心，且因此被認為與抗原接觸最多，且為抗體與抗原之親和力提供最多的自由能。亦認為藉由多種多樣化機制，重鏈CDR3在長度、胺基酸組成及構形方面為迄今為止抗原結合位點中最具多樣性的CDR(Tonegawa S. *Nature*. 302:575-81)。重鏈CDR3之多樣性足以產生大多數抗體特異性(Xu JL, Davis MM. Immunity. 13:37-45)以及所需的抗原結合親和力(Schier R等, J. Mol. Biol. 263:551-67)。

【0248】在某些實施例中，本文所提供之抗體及/或其抗原結合片段包含合適的框架區(FR)序列，只要抗體及/或其抗原結合片段可與CD24特異性結合即可。表1中提供之CDR序列係自小鼠抗體獲得的，但其可使用此項技術中已知的合適方法(如重組技術)移植至任何合適的物種，如小

鼠、人類、大鼠、兔等的任何合適的FR序列。

【0249】 在某些實施例中，本文所提供之抗體及/或其抗原結合片段為人類化的。人類化抗體或抗原結合片段在其降低人類之免疫原性方面係合乎需要的。人類化抗體在其可變區中係嵌合的，因為非人類CDR序列被移植至人類或基本上人類FR序列。抗體或抗原結合片段之人類化可基本上藉由用人類免疫球蛋白基因中之對應人類CDR基因取代非人類(如鼠類)CDR基因來進行(參見例如Jones等人(1986) *Nature* 321:522-525；Riechmann等人(1988) *Nature* 332:323-327；Verhoeyen等人(1988) *Science* 239:1534-1536)。

【0250】 可使用此項技術中已知的方法選擇合適的人類重鏈及輕鏈可變域以實現此目的。在一說明性實例中，可使用「最佳擬合」方法，其中針對已知的人類可變域序列的資料庫篩選或BLAST化非人類(例如嚙齒動物)抗體可變域序列，且鑑別最接近非人類查詢序列之人類序列且將其用作移植非人類CDR序列之人類支架(參見例如Sims等人, (1993) *J. Immunol.* 151:2296；Chothia等人(1987) J. Mol. Biol. 196:901)。替代地，自所有人類抗體之共有序列衍生之框架可用於非人類CDR之移植(參見例如Carter等人(1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285；Presta等人(1993) *J. Immunol.*,151:2623)。在某些實施例中，本文所提供之人類化抗體或抗原結合片段除CDR序列為非人類序列外，基本上全部由人類序列構成。在一些實施例中，可變區FR及恆定區若存在則完全或基本上來自人類免疫球蛋白序列。人類FR序列及人類恆定區序列可來源於不同的人類免疫球蛋白基因，例如FR序列來源於一種人類抗體，而恆定區來源於另一人類抗體。

【0251】本發明亦提供抗CD24抗體及其抗原結合片段，其包含人類化抗CD24抗體81A1F8-VH11/VL11、81A1F8-VH21/VL11、81A1F8-VH31/VL11、81A1F8-VH11/VL21、81A1F8-VH21/VL21、81A1F8-VH31/VL21、81A1F8-VH11/VL31、81A1F8-VH21/VL31、81A1F8-VH31/VL31、81A1F8-VH11/VL41、81A1F8-VH21/VL41或81A1F8-VH31/VL41； 或101H9G9A2-mVH/mVL-V1、101H9G9A2-mVH/mVL-V2、101H9G9A2-mVH/mVL-V3、101H9G9A2-mVH/mVL-V4、101H9G9A2-mVH/mVL-V5、101H9G9A2-hVH1/hVL1、101H9G9A2-hVH1/hVL2、101H9G9A2-hVH1/hVL3、101H9G9A2-hVH1/hVL4、101H9G9A2-hVH2/hVL1、101H9G9A2-hVH2/hVL2、101H9G9A2-hVH2/hVL3、101H9G9A2-hVH2/hVL4、101H9G9A2-hVH3/hVL1、101H9G9A2-hVH3/hVL2、101H9G9A2-hVH3/hVL3、101H9G9A2-hVH3/hVL4、101H9G9A2-hVH4/hVL1、101H9G9A2-hVH4/hVL2、101H9G9A2-hVH4/hVL3、101H9G9A2-hVH4/hVL4、101H9G9A2-hVH5/hVL1、101H9G9A2-hVH5/hVL2、101H9G9A2-hVH5/hVL3或101H9G9A2-hVH5/hVL4之一或多個(例如1、2、3、4、5或6個) CDR序列。

【0252】如本文中所使用之「81A1F8-VH11/VL11」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區。

【0253】如本文中所使用之「81A1F8-VH21/VL11」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區。

【0254】如本文中所使用之「81A1F8-VH31/VL11」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區。

【0255】如本文中所使用之「81A1F8-VH11/VL21」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區。

【0256】如本文中所使用之「81A1F8-VH21/VL21」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區。

【0257】如本文中所使用之「81A1F8-VH31/VL21」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區。

【0258】如本文中所使用之「81A1F8-VH11/VL31」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區。

【0259】如本文中所使用之「81A1F8-VH21/VL31」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區。

【0260】如本文中所使用之「81A1F8-VH31/VL31」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區。

【0261】如本文中所使用之「81A1F8-VH11/VL41」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區

及SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區。

【0262】如本文中所使用之「81A1F8-VH21/VL41」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區。

【0263】如本文中所使用之「81A1F8-VH31/VL41」係指基於81A1F8小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區。

【0264】如本文中所使用之「101H9G9A2-mVH/mVL-V1」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及SEQ ID NO: 195之輕鏈可變區。

【0265】如本文中所使用之「101H9G9A2-mVH/mVL-V2」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO:189之重鏈可變區及SEQ ID NO: 196之輕鏈可變區。

【0266】如本文中所使用之「101H9G9A2-mVH/mVL-V3」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及SEQ ID NO: 197之輕鏈可變區。

【0267】如本文中所使用之「101H9G9A2-mVH/mVL-V4」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及SEQ ID NO: 198之輕鏈可變區。

【0268】如本文中所使用之「101H9G9A2-mVH/mVL-V5」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及SEQ ID NO: 199之輕鏈可變區。

【0269】如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH1/hVL1」係指基於

101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區。

【0270】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH1/hVL2」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區。

【0271】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH1/hVL3」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區。

【0272】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH1/hVL4」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【0273】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH2/hVL1」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區。

【0274】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH2/hVL2」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區。

【0275】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH2/hVL3」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區。

【0276】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH2/hVL4」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【0277】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH3/hVL1」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區。

【0278】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH3/hVL2」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區。

【0279】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH3/hVL3」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區。

【0280】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH3/hVL4」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【0281】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH4/hVL1」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區。

【0282】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH4/hVL2」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區。

【0283】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH4/hVL3」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區。

【0284】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH4/hVL4」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 193之重鏈可

變區及SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【0285】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH5/hVL1」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區。

【0286】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH5/hVL2」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區。

【0287】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH5/hVL3」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區。

【0288】 如本文中所使用之「101H9G9A2-hVH5/hVL4」係指基於101H9G9A2小鼠/嵌合體之人類化抗體，其包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【0289】 表2顯示根據IMGT編號之此等37種抗CD24抗體之CDR序列。下文亦提供重鏈及輕鏈可變區序列。

【0290】 **表2.**

抗體ID:		**CDR1**	**CDR2**	**CDR3**
81A1F8-VH11/VL11	**VH**	SEQ ID NO: 25	SEQ ID NO: 30	SEQ ID NO: 28
81A1F8-VH21/VL11 **81A1F8-VH31/VL11**		GYYMN	EINPNTGDTNNNQKFKA	RDYGTSL
81A1F8-VH11/VL21	**VL**	SEQ ID NO: 29	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 31
81A1F8-VH21/VL21 **81A1F8-VH31/VL21** **81A1F8-VH11/VL31** **81A1F8-VH21/VL31** **81A1F8-VH31/VL31** **81A1F8-VH11/VL41** **81A1F8-VH21/VL41** **81A1F8-VH31/VL41**		RASKSINKYLA	SGSTLQS	QQHNEYPIT
101H9G9A2-mVH/mVL-V1	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
101H9G9A2-mVH/mVL-V1	**VL**	SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLQSGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT
101H9G9A2-	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106

mVH/mVL-V2		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
101H9G9A2-mVH/mVL-V2	**VL**	SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLNAGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT
101H9G9A2-mVH/mVL-V3	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
	VL	SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLSSGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT
101H9G9A2-mVH/mVL-V4	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
101H9G9A2-mVH/mVL-V4	**VL**	SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLYSGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT
101H9G9A2-mVH/mVL-V5	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
101H9G9A2-mVH/mVL-V5	**VL**	SEQ ID NO: 188	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLASGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT
101H9G9A2-hVH1/hVL1	**VH**	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
		DYTFTSYW	IYPSDSKT	ARRGGYYAYAMDY
101H9G9A2-hVH1/hVL2 **101H9G9A2-hVH1/hVL3** **101H9G9A2-hVH1/hVL4** **101H9G9A2-hVH2/hVL1** **101H9G9A2-hVH2/hVL2** **101H9G9A2-hVH2/hVL3** **101H9G9A2-hVH2/hVL4** **101H9G9A2-hVH3/hVL1** **101H9G9A2-hVH3/hVL2** **101H9G9A2-hVH3/hVL3** **101H9G9A2-hVH3/hVL4** **101H9G9A2-hVH4/hVL1** **101H9G9A2-hVH4/hVL2** **101H9G9A2-hVH4/hVL3** **101H9G9A2-hVH4/hVL4** **101H9G9A2-hVH5/hVL1** **101H9G9A2-hVH5/hVL2** **101H9G9A2-hVH5/hVL3** **101H9G9A2-hVH5/hVL4**	**VL**	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 37
		QSLLNSGNQDNY	GAR	QNDHSYPYT

|0291| 下文提供此等人類化抗體之重鏈或輕鏈可變區序列。

|0292| 81A1F8-VH11/VL11

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 177)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 180)：

DVQITQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIDSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|0293| 81A1F8-VH21/VL11

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 178)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 180)：

DVQITQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIDSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|0294| 81A1F8-VH31/VL11

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 179)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQRLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTITVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 180)：

DVQITQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIDSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|0295| 81A1F8-VH11/VL21

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 177)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 181)：
DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIDSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0296)| 81A1F8-VH21/VL21

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 178)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 181)：
DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIDSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0297)| 81A1F8-VH31/VL21

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 179)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQRLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTITVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 181)：
DVQITQSPSFLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIDSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0298)| 81A1F8-VH11/VL31

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 177)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 182)：

DVQITQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKVPKLLIHSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0299)| 81A1F8-VH21/VL31

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 178)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 182)：

DVQITQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKVPKLLIHSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0300)| 81A1F8-VH31/VL31

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 179)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQRLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTITVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 182)：

DVQITQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKVPKLLIHSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0301)| 81A1F8-VH11/VL41

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 177)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 183)：

DVQITQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0302)| 81A1F8-VH21/VL41

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 178)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQGLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTMTVDRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 183)：
DVQITQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0303)| 81A1F8-VH31/VL41

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 179)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYLFTGYYMNWVRQAPGQRLEWMGEINP
NTGDTNNNQKFKARVTITVDRSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRDYGTSLDYW
GQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 183)：
DVQITQSPSTLSASVGDRVTITCRASKSINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHSGSTLQSG
VPSRFSGSRSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQHNEYPITFGQGTKLEIK

|(0304)| 101H9G9A2-mVH/mVL-V1

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 189)：
QVQLLQPGAELVRPGSSVKLSCKASDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD
SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYAYAMDYW
GQGTSVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 195)：
DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMRCKSSQSLLQSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIY
GARRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0305)| 101H9G9A2-mVH/mVL-V2

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 189)：
QVQLLQPGAELVRPGSSVKLSCKASDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD
SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYAYAMDYW
GQGTSVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 196)：

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMRCKSSQSLLNAGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLLY
GARIRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0306] 101H9G9A2-mVH/mVL-V3

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 189)：

QVQLLQPGAELVRPGSSVKLSCKASDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD
SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYAYAMDYW
GQGTSVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 197)：

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMRCKSSQSLLSSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLYG
ARIRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0307] 101H9G9A2-mVH/mVL-V4

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 189)：

QVQLLQPGAELVRPGSSVKLSCKASDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD
SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYAYAMDYW
GQGTSVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 198)：

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMRCKSSQSLLYSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLYG
ARIRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0308] 101H9G9A2-mVH/mVL-V5

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 189)：

QVQLLQPGAELVRPGSSVKLSCKASDYTFTSYWMDWVKQRPGQGLEWIGNIYPSD
SKTHYNQKFKDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARRGGYYAYAMDYW
GQGTSVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 199)：

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMRCKSSQSLLASGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLLY
GARIRESGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0309] 101H9G9A2-hVH1/hVL1

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 190)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 200)：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG
ARIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0310)| 101H9G9A2-hVH1/hVL2

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 190)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO:201)：
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYLQKPGQSPQLLIYGA
RIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0311)| 101H9G9A2-hVH1/hVL3

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 190)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 202)：
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
RIRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0312)| 101H9G9A2-hVH1/hVL4

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 190)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 203)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ARIRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0313)| 101H9G9A2.hVH2/hVL1

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 191)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQRLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 200)：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG
ARIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0314)| 101H9G9A2.hVH2/hVL2

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 191)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQRLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 201)：
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYLQKPGQSPQLLIYGA
RIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0315)| 101H9G9A2.hVH2/hVL3

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 191)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQRLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 202)：
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
RIRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0316)| 101H9G9A2.hVH2/hVL4

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 191)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQRLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 203)：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ARIRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0317)| 101H9G9A2-hVH3/hVL1

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 192)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 200)：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG
ARIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0318)| 101H9G9A2-hVH3/hVL2

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 192)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 201)：
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYLQKPGQSPQLLIYGA
RIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0319)| 101H9G9A2-hVH3/hVL3

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 192)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 202)：

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
RIRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0320)| 101H9G9A2-hVH3/hVL4

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 192)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTHYNQKFKDRVTMTVDKSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 203)：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ARIRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0321)| 101H9G9A2-hVH4/hVL1

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 193)：
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYPS
DSKTHYNQKFKDRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMDY
WGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 200)：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG
ARIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0322)| 101H9G9A2-hVH4/hVL2

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 193)：
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYPS
DSKTHYNQKFKDRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMDY
WGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 201)：
DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYLQKPGQSPQLLIYGA
RIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0323)| 101H9G9A2-hVH4/hVL3

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 193)：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYPS
DSKTIIYNQKFKDRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMDY
WGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 202)：

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
RIRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0324)| 101H9G9A2-hVH4/hVL4

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 193)：

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYPS
DSKTIIYNQKFKDRVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGYYAYAMDY
WGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 203)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ARIRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0325)| 101H9G9A2-hVH5/hVL1

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 194)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTIIYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 200)：

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQPPKLLIYG
ARIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

|(0326)| 101H9G9A2-hVH5/hVL2

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 194)：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTIIYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 201)：

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYLQKPGQSPQLLIYGA
RIRESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0327] 101H9G9A2-hVH5/hVL3

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 194)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTIYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 202)：
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGA
RIRESGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0328] 101H9G9A2-hVH5/hVL4

VH胺基酸序列(SEQ ID NO: 194)：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTSYWMDWVRQAPGQGLEWMGNIYP
SDSKTIYNQKFKDRVTMTVDKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGGYYAYAMD
YWGQGTLVTVSS

VL胺基酸序列(SEQ ID NO: 203)：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLNSGNQDNYLAWYQQKPGKAPKLLIYG
ARIRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQNDHSYPYTFGGGTKVEIK

[0329] 在某些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及其片段進一步包含免疫球蛋白恆定區。在一些實施例中，免疫球蛋白恆定區包含重鏈及/或輕鏈恆定區。重鏈恆定區包含CH1、鉸鏈及/或CH2-CH3區。在某些實施例中，重鏈恆定區包含Fc區。在某些實施例中，輕鏈恆定區包含Cκ或Cλ。

[0330] 在一些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及其抗原結合片段具有免疫球蛋白(Ig)、視情況存在之人類Ig、視情況存在之人類IgG之恆定區。在一些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及其抗原結合片段包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之恆定區。

【0331】人類IgG同型(成熟γ球蛋白類G抗體之子類；IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)展現募集效應功能之不同能力。舉例而言，ADCC係由IgG1及IgG3促進，ADCP係由IgG1、IgG2、IgG3及IgG4促進，且CDC係由IgG1及IgG3促進。此類效應功能之同型特異性接合係基於對獨特免疫細胞上之Fc受體之選擇性及結合C1q之能力，由此活化攻膜複合物(MAC)之組裝。在各種同型中，IgG1及IgG3對包括FcγRI、FcγRIIa/b/c及FcγRIIIa/b之Fcγ受體之相對親和力較高。然而，除了FcγRIIa H131多形現象之外，IgG2之Fcγ親和力顯著較低，且IgG4對FcγRI僅具有可量測親和力。

【0332】在某些實施例中，本文所提供之抗CD24抗體及其抗原結合片段包含IgG1同型之恆定區，其可誘導ADCC、CDC或ADCP；或IgG4或IgG2同型之恆定區，其具有降低或耗盡的效應功能。如ADCC及CDC之效應功能可產生對表現CD24之細胞之細胞毒性。可使用各種分析，例如Fc受體結合分析、C1q結合分析及細胞溶解分析評估效應功能。

【0333】**抗體變體**

【0334】本發明亦涵蓋本文所提供之抗體及/或其抗原結合片段之各種變體。在某些實施例中，本發明涵蓋不同類型的本文所提供之例示性抗體，亦即33E7E12、71A4F12、56A7E3、58F10-1F6、73H5-1G2、110D4G4、81A1F8、100F2E3、111F3A2、81A7A10或107D10D11之變體。

【0335】在某些實施例中，抗體變體在如表1中所提供之一或多個CDR序列、一或多個FR序列、本文所提供之重鏈或輕鏈可變區序列及/或恆定區(例如Fc區)中包含一或多個修飾或取代。此類變體保留了其親本抗

體對CD24之特異性結合親和力，但具有由修飾或取代所賦予之一或多種所需特性。舉例而言，抗體變體可具有提高的抗原結合親和力、改善的糖基化模式、降低的糖基化風險、減少的脫胺基作用、降低或耗盡的效應功能、提高的FcRn受體結合、增加的藥物動力學半衰期、pH敏感性及/或與結合物(例如，一或多個引入之半胱胺酸殘基)之相容性。

【0336】 可使用此項技術中已知的方法，例如「丙胺酸掃描突變誘發」(參見例如Cunningham及Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085)來篩選親本抗體序列以鑑別合適或較佳的殘基以進行修飾或取代。簡言之，可鑑別靶標殘基(例如帶電殘基，如Arg、Asp、His、Lys及Glu)，且用中性或帶負電胺基酸(例如，丙胺酸或聚丙胺酸)替換，且產生經修飾抗體且針對所關注特性進行篩選。若在特定胺基酸位置之取代證實所關注功能變化，則上述位置可鑑別為用於修飾或取代之潛在殘基。可藉由用不同類型的殘基(例如，半胱胺酸殘基、帶正電殘基等)取代來進一步評定潛在殘基。

【0337】 親和力變體

【0338】 親和力變體可在表1中所提供之一或多個CDR序列、一或多個FR序列或如本文所提供之重鏈或輕鏈可變區序列中含有修飾或取代。親和力變體保留親本抗體對CD24之特異性結合親和力，或甚至具有相對於親本抗體提高的CD24特異性結合親和力。在某些實施例中，CDR序列、FR序列或可變區序列中之取代中之至少一者(或全部)包含保守取代。

【0339】 熟習此項技術者應理解在表1中所提供之CDR序列及FR序列中，一或多個胺基酸殘基可經取代，但所得抗體或抗原結合片段仍保持

與CD24之結合親和力，或甚至具有提高的結合親和力。此項技術中已知的各種方法可用於實現此目的。舉例而言，可產生抗體變體(如Fab或scFv變體)庫且用噬菌體呈現技術表現，且隨後針對與人類CD24之結合親和力進行篩選。對於另一實例，可使用電腦軟體虛擬模擬抗體與人類CD24之結合，且鑑別形成結合界面之抗體上之胺基酸殘基。此類殘基可避免進行取代以便防止結合親和力的降低，或作為取代之目標以實現較強結合。

【0340】 在某些實施例中，本文所提供之人類化抗體或抗原結合片段包含一或多個CDR序列及/或一或多個FR序列中之一或多個胺基酸殘基取代。在某些實施例中，親和力變體總共在CDR序列及/或FR序列中包含不超過10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個取代。

【0341】 在某些實施例中，抗CD24抗體及其抗原結合片段包含與表1中所列之序列(或彼等序列)具有至少80%(例如至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性之1、2或3個CDR序列，且同時保留與其親本抗體類似或甚至更高水準的對CD24之結合親和力。

【0342】 在某些實施例中，抗CD24抗體及其抗原結合片段包含與表1中所列之序列(或彼等序列)具有至少80%(例如至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)序列一致性之一或多個可變區序列，且同時保持與其親本抗體類似或甚至更高水準的對CD24之結合親和力。在一些實施例中，在選自表1中所列之序列(或彼等序列)之序列中總計有1至10個胺基酸經取代、插入或缺失。在一些實施例中，取代、插入或缺失發生在CDR外部的區域中(亦即，在FR中)。

【0343】 **糖基化變體**

【0344】 本文所提供之抗CD24抗體及抗原結合片段亦涵蓋糖基化變體，其可被獲得以增加或降低抗體或抗原結合片段之糖基化程度。

【0345】 抗體或其抗原結合片段可包含具有可連接碳水化合物部分(例如寡糖結構)之側鏈之一或多個胺基酸殘基。抗體之糖基化通常為N-連接的或O-連接的。N-連接係指碳水化合物部分與天冬醯胺殘基(例如三肽序列，如天冬醯胺-X-絲胺酸及天冬醯胺-X-蘇胺酸中之天冬醯胺殘基，其中X為除脯胺酸之外的任何胺基酸)之側鏈之連接。O-連接的糖基化係指糖N-乙醯基半乳糖胺、半乳糖或木糖中之一者與羥基胺基酸之連接，最常見為與絲胺酸或蘇胺酸之連接。可方便地實現原生糖基化位點之移除，例如藉由改變胺基酸序列以使得上文所述之三肽序列中之一者(對於N-連接的糖基化位點)或序列中存在之絲胺酸或蘇胺酸殘基(對於O-連接的糖基化位點)經取代來實現。可以類似方式，藉由引入此類三肽序列或絲胺酸或蘇胺酸殘基來產生新的糖基化位點。

【0346】 **半胱胺酸工程化變體**

【0347】 本文所提供之抗CD24抗體及抗原結合片段亦涵蓋半胱胺酸工程化變體，其包含一或多個引入之游離半胱胺酸胺基酸殘基。

【0348】 游離半胱胺酸殘基不為二硫橋鍵之一部分。半胱胺酸工程化變體適用於在工程化半胱胺酸位點處，藉由例如順丁烯二醯亞胺或鹵代乙醯基與例如細胞毒性及/或成像化合物、標記或放射性同位素等結合。用於工程改造抗體或抗原結合片段以引入游離半胱胺酸殘基之方法為此項技術中已知的，參見例如WO2006/034488。

【0349】 **Fc變體**

【0350】本文所提供之抗CD24抗體及抗原結合片段亦涵蓋Fc變體，上述Fc變體在其Fc區及/或鉸鏈區包含一或多個胺基酸殘基修飾或取代。

【0351】在某些實施例中，抗CD24抗體或抗原結合片段包含提高與新生Fc受體(FcRn)之pH依賴性結合之一或多個胺基酸取代。此類變體可具有延長的藥物動力學半衰期，因為其在酸性pH下與FcRn結合，使其避免在溶酶體中降解，且接著轉位且自細胞中釋放出來。對抗體及其抗原結合片段進行工程改造以提高與FcRn之結合親和力之方法為此項技術中熟知的，參見例如Vaughn, D.等人, Structure, 6(1): 63-73, 1998；Kontermann, R.等人, Antibody Engineering, 第1卷, 第27章: Engineering of the Fc region for improved PK, Springer出版, 2010；Yeung, Y.等人, Cancer Research, 70: 3269-3277 (2010)；及Hinton, P.等人, *J. Immunol.*, 176:346-356 (2006)。

【0352】在某些實施例中，抗CD24抗體或抗原結合片段包含改變抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之一或多個胺基酸取代。可取代在Fc區之CH2域處之某些胺基酸殘基以提供增強的ADCC活性。或者或另外，可改變抗體上之碳水化合物結構以增強ADCC活性。此項技術中已描述藉由抗體工程改造改變ADCC活性之方法，參見例如Shields RL.等人, J Biol Chem. 2001. 276(9): 6591-604；Idusogie EE.等人, *J. Immunol.* 2000.164(8):4178-84；Steurer W.等人, *J. Immunol.* 1995, 155(3): 1165-74；Idusogie EE.等人, *J. Immunol.* 2001, 166(4): 2571-5；Lazar GA.等人, PNAS, 2006, 103(11): 4005-4010；Ryan MC.等人, Mol. Cancer Ther., 2007, 6: 3009-3018；Richards JO,.等人, Mol Cancer Ther. 2008, 7(8):

2517-27；Shields R. L.等人, J. Biol. Chem, 2002, 277: 26733-26740；Shinkawa T.等人, J. Biol. Chem, 2003, 278: 3466-3473。

【0353】在某些實施例中，抗CD24抗體或抗原結合片段包含改變補體依賴性細胞毒性(CDC)之一或多個胺基酸取代，例如藉由提高或降低C1q結合及/或CDC(參見例如WO99/51642；Duncan及Winter *Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利第5,648,260號；美國專利第5,624,821號)；及關於Fc區變體之其他實例之WO94/29351。

【0354】在某些實施例中，抗CD24抗體或抗原結合片段在Fc區之界面中包含一或多個胺基酸取代以有助於及/或促進雜二聚化。此等修飾包含將突起引入至第一Fc多肽中及將空腔引入至第二Fc多肽中，其中突起可定位於空腔中以便促進第一Fc多肽與第二Fc多肽之相互作用以形成異二聚體或複合物。產生具有此等修飾之抗體之方法為此項技術中已知的，例如如美國專利第5,731,168號中所描述。

【0355】**抗原結合片段**

【0356】本文亦提供抗CD24抗原結合片段。各種類型的抗原結合片段為此項技術中已知的，且可基於本文所提供之抗CD24抗體進行開發，包括例如其CDR序列顯示於表1中之例示性抗體及其不同變體(例如親和力變體、糖基化變體、Fc變體、半胱胺酸工程化變體等)。

【0357】在某些實施例中，本文所提供之抗CD24抗原結合片段為駱駝化單域抗體、雙功能抗體、單鏈Fv片段(scFv)、scFv二聚體、BsFv、dsFv、$(dsFv)_2$、dsFv-dsFv'、Fv片段、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、雙特異性抗體、ds雙功能抗體、奈米抗體、域抗體、單域抗體或二價域抗體。

【0358】各種技術可用於產生此類抗原結合片段。說明性方法包括

完整抗體之酶促消化(參見例如Morimoto等人, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117 (1992)； 及Brennan等 人, *Science*, 229:81 (1985))、由宿主細胞，例如大腸桿菌(E. Coli)重組表現(例如對於Fab、Fv及ScFv抗體片段)、如上文所論述自噬菌體展示庫篩選(例如對於ScFv)以及將兩個Fab'-SH片段化學偶聯以形成$F(ab')_2$片段(Carter等人, Bio/Technology 10:163-167 (1992))。用於產生抗體片段之其他技術對於熟習此項技術者將為顯而易見的。

【0359】 在某些實施例中，抗原結合片段為scFv。scFv之產生描述於例如WO 93/16185；美國專利第5,571,894號；及第5,587,458號中。scFv可在胺基端或羧基端與效應蛋白融合以提供融合蛋白(參見例如Antibody Engineering, Borrebaeck編)。

【0360】 雙特異性抗體、多價抗體

【0361】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段為二價、四價、六價或多價的。在某些實施例中，本文所提供之抗體及/或其抗原結合片段為單特異性的或雙特異性的。

【0362】 如本文中所使用之術語「價數」係指在給定分子中存在指定數量之抗原結合位點。因此，術語「二價」、「四價」及「六價」分別表示在抗原結合分子中存在兩個結合位點、四個結合位點及六個結合位點。若兩個結合位點均用於相同抗原或相同抗原決定基之特異性結合，則二價分子可為單特異性的。類似地，舉例而言，當兩個結合位點對於第一抗原(或抗原決定基)為單特異性的且第三結合位點對第二抗原(或抗原決定基)具有特異性時，三價分子可為雙特異性的。

【0363】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段可

為單特異性的，但為二價、三價或四價的，其中至少兩個結合位點對相同抗原或抗原決定基具有特異性。在某些實施例中，此提供比單價對應物更強的與抗原或抗原決定基之結合。在某些實施例中，在二價抗原結合部分中，結合位點之第一價及結合位點之第二價在結構上係相同的(亦即具有相同的序列)，或在結構上係不同的(亦即具有不同的序列，儘管具有相同的特異性)。

【0364】 在某些實施例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段為雙特異性的。在一些實施例中，本文所提供之雙特異性抗體及其抗原結合片段與CD24之第一及第二抗原決定基結合，其中CD24之第一及第二抗原決定基不同。

【0365】 在一些實施例中，本文所提供之雙特異性抗體或其抗原結合片段與CD24之第一抗原決定基及除CD24以外的抗原之第二抗原決定基結合。

【0366】 本文所提供之雙特異性抗體分子可呈此項技術中已知的任何合適的雙特異性型式。此項技術中已知的參考雙特異性抗體型式之實例包括但不限於(i)具有對稱Fc之雙特異性抗體、(ii)具有不對稱Fc之雙特異性抗體、(iii)附加有額外抗原結合部分之常規抗體、(iv)雙特異性抗體片段、(v)附加有額外抗原結合部分之常規抗體片段、(vi)附加有人類白蛋白或人類白蛋白結合肽之雙特異性抗體。

【0367】 雙特異性IgG樣抗體(BsIgG)對於各抗原為單價的，且可藉由在單一宿主細胞中共表現兩條輕鏈及兩條重鏈來產生。附加IgG藉由使輕鏈或重鏈之胺基端或羧基端附加有額外抗原結合單元而經工程改造以形成雙特異性IgG。額外抗原結合單元可為單域抗體(未配對的VL或VH)，

如DVD-Ig、配對的抗體可變域(例如Fv或scFv)或工程化蛋白質骨架。

【0368】 雙特異性抗體片段為來源於抗體但缺少抗體恆定域中之一些或全部之抗原結合片段。此類雙特異性抗體片段之實例包括例如單域抗體、Fv、Fab及雙功能抗體等。

【0369】 在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子係基於「完整」抗體之型式，例如完整的IgG或IgG樣分子，及小重組型式，例如串聯單鏈可變片段分子(taFv)、雙功能抗體(Db)、單鏈雙功能抗體(scDb)及其各種其他衍生物(參見如Byrne H.等人(2013) Trends Biotech, 31 (11): 621-632所述之雙特異性抗體型式)。雙特異性抗體之實例係基於包括但不限於四源融合瘤、化學上偶聯的Fab(抗原結合片段)及BiTE(雙特異性T細胞接合體)之型式。

【0370】 在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子呈選自以下之雙特異性型式；Triomab；雜合融合瘤(四源融合瘤)；多特異性抗運載蛋白平台 (Pieris)；雙功能抗體；單鏈雙功能抗體；串聯單鏈Fv片段；TandAb，三特異性Ab(Affimed)；Dart(雙重親和力再靶向；Macrogenics)；雙特異性Xmab(Xencor)；雙特異性T細胞接合體(Bite；Amgen；55 kDa)；三重抗體；三功能抗體(Fab-scFv)融合蛋白(CreativeBiolabs)多功能重組抗體衍生物；Duobody平台(Genmab)；對接鎖定平台(Dock and lock platform)；杵臼(Knob into hole；KIH)平台；人類化雙特異性IgG抗體(REGN1979) (Regeneron)；Mab2雙特異性抗體(F-Star)；DVD-Ig(雙重可變域免疫球蛋白) (Abbvie)；κ-λ體；TBTI(四價雙特異性串聯Ig)；及CrossMab。

【0371】 在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子呈選

自BsIgG之雙特異性型式，包含CrossMab；DAF(二合一)；DAF(四合一)；DutaMab；DT-IgG；杵臼共同LC；杵臼組裝；電荷對；Fab臂交換；SEEDbody；Triomab；LUZ-Y；Fcab；κ-λ體；及正交Fab。對於雙特異性抗體型式之詳細描述，請參見Spiess C., Zhai Q.及Carter P. J. (2015) Molecular Immunology 67: 95-106，其以全文引用之方式併入本文中。

【0372】在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子呈選自具有額外抗原結合部分之IgG附加抗體之雙特異性形式，包含DVD-IgG；IgG(H)-scFv；scFv-(H)IgG；IgG(L)-scFv；scFV-(L)IgG；IgG(L,H)-Fv；IgG(H)-V；V(H)-IgG；IgG(L)-V；V(L)-IgG；KIH IgG-scFab；2scFv-IgG；IgG-2scFv；scFv4-Ig；scFv4-Ig；Zybody；及DVI-IgG(四合一) (參見同上)。

【0373】在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子呈選自雙特異性抗體片段之型式，包含奈米抗體；奈米抗體-HAS；BiTE；雙功能抗體；DART；TandAb；scDiabody；sc-雙功能抗體-CH3；雙功能抗體-CH3；三重抗體；微型抗體(Miniantibody)；微抗體(Minibody)；TriBi微抗體；scFv-CH3 KIH；Fab-scFv；scFv-CH-CL-scFv；F(ab')2；F(ab')2-scFv2；scFv-KIH；Fab-scFv-Fc；四價HCAb；scDiabody-Fc；雙功能抗體-Fc；串聯scFv-Fc；及胞內抗體(參見同上)。

【0374】在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子呈雙特異性型式，例如對接鎖定(Dock and Lock)；ImmTAC；HSAbody；scDiabody-HAS；及串聯scFv-毒素(參見同上)。

【0375】在某些實施例中，如本文所提供之雙特異性抗體分子係基

於選自雙特異性抗體結合物之型式，包含IgG-IgG；Cov-X-Body；及scFv1-PEG-scFv2(參見同上)。

【0376】在某些實施例中，第二抗原結合域可操作地連接於CD24結合域之N端或C端。在某些實施例中，CD24結合域可操作地連接於第二抗原結合域之N端或C端。

【0377】可操作鍵聯可為直接化學鍵鍵聯或經由間隔子或經由間插序列之間接鍵聯。如本文中所使用之術語「間隔子」係指具有1、2、3、4或5個胺基酸殘基或具有5與15、20、30、50個或更多個胺基酸殘基之間的長度之人工胺基酸序列，其藉由肽鍵接合且用於連接一或多個結合域，例如scFv及Fab或IgG。間隔子可與scFv中之肽連接子相同或不同。在某一實施例中，間隔子包含SEQ ID NO: 90、91、92及93之1、2、3、4個或更多個連續或串聯重複序列。在某些實施例中，間隔子包含GGGGS(SEQ ID NO: 90)。在某些實施例中，間隔子包含GGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 91)、GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 92)、GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO: 93)。如本文中所使用之間插序列可為位於CD24結合域與第二抗原結合域之間的任何胺基酸序列，只要CD24結合域及第二抗原結合域兩者能夠與其相應抗原結合即可。在一說明性實例中，間插序列可包含重鏈恆定區或輕鏈恆定區。

【0378】在某些實施例中，第二抗原結合域包含scFv且CD24結合域包含Fab或IgG。在某些實施例中，第二抗原結合scFv可操作地連接於CD24結合Fab或IgG之重鏈之N端或C端(例如CD24結合Fab之後的重鏈恆定區之C端)，或可操作地連接於CD24結合Fab或IgG之輕鏈之N端或C端，或其任何組合，且反之亦然。

【0379】 在一說明性實例中，雙特異性抗體分子可包含呈以下型式之重鏈：VH(抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-第二抗原結合scFv或第二抗原結合scFv-間隔子-VH(抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3，及呈VL(抗CD24)-CL型式之輕鏈。如本文中所使用，VH(抗CD24)及VL(抗CD24)分別指CD24結合域之重鏈及輕鏈可變域；第二抗原結合scFv係指第二抗原結合域之scFv，CL係指輕鏈恆定區；且CH1-鉸鏈-CH2-CH3統稱為重鏈恆定區。

【0380】 在另一說明性實例中，同樣地，雙特異性抗體分子可包含呈以下型式之輕鏈：第二抗原結合scFv-間隔子-VL(抗CD24)-CL或VL(抗CD24)-CL-間隔子-第二抗原結合scFv，及呈VH(抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3型式之重鏈。

【0381】 在某些實施例中，CD24結合域包含scFv且第二抗原結合域包含Fab或IgG。在某些實施例中，CD24結合域scFv可以可操作方式連接於第二抗原結合Fab或IgG之重鏈之N端或C端(例如CD24結合Fab之後的重鏈恆定區之C端)，或可操作地連接於第二抗原結合Fab或IgG之輕鏈之N端或C端，或其任何組合，且反之亦然。

【0382】 在一說明性實例中，雙特異性抗體分子可包含呈以下形式之重鏈：第二抗原結合VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-scFv (抗CD24)或scFv(抗CD24)-間隔子-第二抗原結合VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3，及同樣地，呈第二抗原結合VL-CL形式之輕鏈。在另一說明性實例中，雙特異性抗體分子可包含呈以下形式之輕鏈：scFv(抗CD24)-間隔子-第二抗原結合VL-CL或第二抗原結合VL-CL-間隔子-scFv(抗CD24)，及同樣地，呈以下形式之重鏈：第二抗原結合VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3。

【0383】在本文所提供之雙特異性抗體分子中，第二抗原結合域可為單價的(亦即一個scFv或Fab)或多價的(例如多於一個scFv或Fab)，及/或CD24結合域可為單價或多價的。

【0384】在某些實施例中，第二抗原為免疫相關靶標，其視情況選自由以下組成之群：PD-L1、PD-L2、PD-1、CLTA-4、TIM-3、LAG3、CD160、2B4、TGF β、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、OX40、CD2、CD27、ICAM-1、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、LFA-1、ICOS、4-1BB、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、IL-2、IL-15、CD3、CD16、SIRPα、Siglec 10、LILRB2、Clever-1、Macro、LILRB4、Siglec15、CSF1R、PSGL-1、VSIG-4、B2M及CD83。

【0385】在某些實施例中，第二抗原為腫瘤相關抗原或其抗原決定基。可與術語「腫瘤抗原」互換使用之術語「腫瘤相關抗原」係指呈現於腫瘤細胞表面上或可呈現於腫瘤細胞表面上且位於腫瘤細胞上或腫瘤細胞內之抗原。在一些實施例中，腫瘤相關抗原可僅由腫瘤細胞而非由正常細胞(亦即非腫瘤細胞)呈遞。在一些其他實施例中，腫瘤相關抗原可排他性地表現於腫瘤細胞上或可表示相較於非腫瘤細胞之腫瘤特異性突變。在一些其他實施例中，腫瘤相關抗原可見於腫瘤細胞及非腫瘤細胞兩者中，但當相較於非腫瘤細胞時在腫瘤細胞上過度表現，或由於相較於非腫瘤組織之腫瘤組織的較不緊密結構而可用於腫瘤細胞中之抗體結合。

【0386】在一些實施例中，腫瘤抗原選自由以下組成之群：CA-125、神經節苷脂G(D2)、神經節苷脂G(M2)及神經節苷脂G(D3)、CD19、CD20、CD33、CD47、CD52、Ep-CAM、CEA、CLDN18.2、

鈴蟾素樣肽、PSA、HER2/neu、表皮生長因子受體(EGFR)、erbB2、erbB3/HER3、erbB4、CD44v6、CD44v9、Ki-67、癌症相關黏蛋白、VEGF、VEGFR(例如VEGFR3)、雌激素受體、Lewis-Y抗原、TGFβ1、IGF-1受體、EGFα、c-Kit受體、轉鐵蛋白受體、IL-2R、CDH6、CEA、FOLR1、TROP2、PTK7、SLITRK6、CD142、NECTIN-4、ROR1、ROR2、CD142、CD123、CD22、CD79b、DLL3、SLC家 族 或CO17-1A。

【0387】 在某些實施例中，第二抗原為選自由以下組成之群的免疫抑制分子：PD-L1、SIRPα、CD47及B2M。

【0388】 在某些實施例中，第二抗原為CD47。

【0389】 在一些實施例中，CD47結合scFv可操作地連接於CD24結合Fab之後的重鏈恆定區之C端。

【0390】 在某些實施例中，雙特異性抗體分子包含呈以下型式之重鏈：VH(抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-scFv(抗CD47)，上述重鏈與呈VL(抗CD24)-CL型式之輕鏈締合。

【0391】 在某些實施例中，CD47結合scFv為5F9衍生之scFv且包含SEQ ID NO:

94(QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYNMHWVRQAPGQRLEWMGTIYPGNDDTSYNQKFKDRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYRAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSIVYSNGNTYLGWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGSHVPYTFGQGTKLEIK)之胺基酸序列。

【0392】腫瘤相關抗原之其他說明性實例為CD10、CD21、CD22、CD25、CD30、CD34、CD37、CD38、CD123、GPRC5D、CD44v6、CD45、CD133、Fms樣酪胺酸激酶3(FLT-3，CD135)、硫酸軟骨素蛋白聚糖4(CSPG4，黑色素瘤相關硫酸軟骨素蛋白聚糖)、Her2、Her3、IGFR、IL3R、纖維母細胞活化蛋白(FAP)、CDCP1、Derlin1、肌腱蛋白(Tenascin)、捲曲1-10、血管抗原VEGFR2(KDR/FLK1)、VEGFR3 (FLT4，CD309)、PDGFR-α (CD140a)、PDGFR-β(CD140b)、內皮糖蛋白(Endoglin)、CLEC14、CLEC12a、Tem1-8及Tie2。其他實例可包括A33、CAMPATH-1(CDw52)、癌胚抗原(CEA)、碳酸酐酶IX(MN/CA IX)、de2-7、EGFRvIII、EpCAM、葉酸結合蛋白、G250、c-Kit(CD117)、CSF1R(CD115)、HLA-DR、IL-2受體、IL3R、MCSP(黑色素瘤相關的細胞表面硫酸軟骨素蛋白聚糖)、Muc-1、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、前列腺幹細胞抗原(PSCA)、前列腺特異性抗原(PSA)及TAG-72。

【0393】本文所提供之雙特異性抗體及抗原結合片段可用此項技術中已知的任何合適方法製備。在一習知方法中，可將兩個具有不同抗原特異性之免疫球蛋白重鏈-輕鏈對在宿主細胞中共表現，從而以重組方式產生雙特異性抗體(參見例如Milstein及Cuello, *Nature*, 305: 537 (1983))，隨後藉由親和層析法純化。

【0394】亦可使用重組方法，其中編碼針對兩種特異性之抗體重鏈可變域之序列分別與免疫球蛋白恆定域序列融合，隨後插入至表現載體，上述表現載體與針對輕鏈序列之表現載體共轉染至合適的宿主細胞中以重組表現雙特異性抗體(參見例如WO 94/04690；Suresh等人, Methods in

Enzymology, 121:210 (1986))。類似地，scFv二聚體亦可重組地構築且由宿主細胞表現(參見例如Gruber等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))。

【0395】 在另一方法中，可藉由基因融合將來自Fos及Jun蛋白質之白胺酸拉鏈肽連接至兩種不同抗體之Fab'部分。所連接的抗體在鉸鏈區還原為四種半抗體(亦即，單體)，且接著再氧化以形成異二聚體(Kostelny等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))。

【0396】 亦可結合或交聯兩個抗原結合域以形成雙特異性抗體或抗原結合片段。舉例而言，一種抗體可偶聯至生物素，而另一種抗體偶聯至抗生物素蛋白，且生物素與抗生物素蛋白之間的強締合將使兩種抗體複合在一起以形成雙特異性抗體(參見例如美國專利第4,676,980號；WO 91/00360、WO 92/00373及EP 03089)。對於另一實例，可藉由此項技術中已知的，例如如美國專利第4,676,980號中所揭示之習知方法交聯兩種抗體或抗原結合片段。

【0397】 雙特異性抗原結合片段可例如藉由蛋白水解裂解或藉由化學連接由雙特異性抗體產生。舉例而言，可製備抗體之抗原結合片段(例如Fab')且將其轉化為Fab' -硫醇衍生物，且接著與具有不同抗原特異性之另一種轉化之Fab'衍生物混合且反應以形成雙特異性抗原結合片段(參見例如Brennan等人, *Science*, 229: 81 (1985))。

【0398】 在某些實施例中，雙特異性抗體或抗原結合片段可在界面處工程改造以使得可形成杵臼(knob-into-hole)締合以促進兩種不同抗原結合位點之雜二聚化。如本文中所使用，「杵臼」係指兩種多肽(例如CH3域)之間的相互作用，其中一種多肽由於存在具有龐大側鏈之胺基酸殘基(例如，酪胺酸或色胺酸)而具有突起(亦即，「杵」)，且另一種多肽具有空

腔(亦即，「臼」)，其中小側鏈胺基酸殘基駐留(例如，丙胺酸或蘇胺酸)，且突起可定位於空腔中以便促進兩種多肽之相互作用從而形成異二聚體或複合物。產生具有杵臼之多肽之方法為此項技術中已知的，例如如美國專利第5,731,168號中所描述。

【0399】 **結合物**

【0400】 在一些實施例中，抗CD24抗體及其抗原結合片段連接至一或多個結合物，視情況，其中結合物直接或經由連接子共價連接。結合物為可與抗體或其抗原結合片段連接之非蛋白質部分。經考慮，多種結合物可連接至本文所提供之抗體或抗原結合片段(參見例如「結合物疫苗(Conjugate Vaccines)」, Contributions to Microbiology and Immunology, J. M. Cruse及R. E. Lewis, Jr. (編), Carger Press, New York, (1989))。此等結合物可藉由共價結合、親和力結合、嵌入、配位結合、複合、締合、摻合或添加等方法連接至抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，上述結合物包含清除調節劑、化學治療劑、毒素、放射性同位素、鑭系元素、發光標記、螢光標記、酶-受質標記、DNA烷基化劑、拓樸異構酶抑制劑、微管蛋白結合劑或其他抗癌藥物。

【0401】 在某些實施例中，本文所揭示之抗體及抗原結合片段可經工程改造以在抗原決定基結合部分之外含有特異性位點，上述特異性位點可用於與一或多個結合物結合。舉例而言，此類位點可包括一或多個反應性胺基酸殘基，例如半胱胺酸或組胺酸殘基，以有助於與結合物之共價鍵聯。

【0402】 在某些實施例中，抗體可間接或藉由另一結合物連接至結合物。舉例而言，抗體或抗原結合片段可與生物素結合，接著間接與第二

結合物結合，上述第二結合物與抗生物素蛋白結合。結合物可為毒素(例如化學治療劑)、可偵測標記(例如，放射性同位素、鑭系元素、發光標記、螢光標記或酶-受質標記)。

【0403】「毒素」可為對細胞有害或可破壞或殺死細胞之任何藥劑。毒素之實例包括但不限於紫杉醇(taxol)、細胞鬆弛素B(cytochalasin B)、短桿菌肽D(gramicidin D)、溴化乙錠、吐根素(emetine)、絲裂黴素(mitomycin)、依託泊苷(etoposide)、特諾波賽(tenoposide)、長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮(dihydroxy anthracin dione)、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神黴素(mithramycin)、放線菌素D(actinomycin D)、1-去氫睪固酮、糖皮質激素、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、普萘洛爾(propranolol)、嘌呤黴素(puromycin)及其類似物、抗代謝物(例如，甲胺喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶達卡巴嗪(5-fluorouracil decarbazine))、烷基化劑(例如，氮芥(mechlorethamine)、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法侖(melphalan)、卡莫司汀(carmustine) (BSNU)及洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、環硫磷醯胺(cyclothosphamide)、白消安(busulfan)、二溴甘露醇、鏈佐黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C(mitomycin C)及順-二氯二胺鉑(II) (DDP，順鉑(cisplatin))、蒽環黴素(anthracyclines) (例如道諾黴素(以前為柔紅黴素(daunomycin))及阿黴素(doxorubicin))、抗生素(例如，更生黴素(dactinomycin) (以前為放線菌素(actinomycin))、博萊黴素(bleomycin)、光神黴素及安麴黴素

(anthramycin) (AMC))及抗有絲分裂劑(例如長春新鹼及長春鹼)。

【0404】 可偵測標記之實例可包括螢光標記(例如螢光素、若丹明(rhodamine)、丹磺醯基、藻紅蛋白或德克薩斯紅(Texas Red))、酶-受質標記(例如辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、螢光素酶、葡糖澱粉酶、溶菌酶、糖氧化酶或β-D-半乳糖苷酶)、放射性同位素(例如^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{3}H、^{111}In、^{112}In、^{14}C、^{64}Cu、^{67}Cu、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{177}Lu、^{211}At、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi及^{32}P、其他鑭系元素、發光標記)、發色部分、地高辛(digoxigenin)、生物素/抗生物素蛋白、DNA分子或用於偵測之金。

【0405】 在某些實施例中，結合物可為有助於增加抗體之半衰期之藥物動力學修飾部分。說明性實例包括水溶性聚合物，如PEG、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、乙二醇/丙二醇之共聚物等。聚合物可具有任何分子量，且可為支鏈或非支鏈的。與抗體連接之聚合物之數量可變化，且若連接超過一種聚合物，則其可為相同或不同的分子。

【0406】 在某些實施例中，結合物可為純化部分，如磁珠。

【0407】 在某些實施例中，本文所提供之抗體及/或其抗原結合片段用於結合物之基底。

【0408】 多核苷酸及重組方法

【0409】 本發明提供編碼抗CD24抗體及其抗原結合片段之經分離多核苷酸。在某些實施例中，經分離多核苷酸包含一或多個如以下中所示之核苷酸序列：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、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 207、SEQ ID NO: 208、SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ ID NO: 228、SEQ ID NO: 229及/或SEQ ID NO: 220，其編碼本文所提供之例示性抗體之可變區。編碼單株抗體之DNA使用習知程序(例如，藉由使用能夠與編碼抗體之重鏈及輕鏈之基因特異性結合之寡核苷酸探針)容易地分離及定序。編碼DNA亦可藉由合成方法獲得。

【0410】 編碼抗CD24抗體及其抗原結合片段(例如包括如以下中所示之序列：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、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 75、SEQ ID NO: 77、SEQ ID NO: 79、SEQ ID NO: 81、SEQ ID NO: 83、SEQ ID NO: 85、SEQ ID NO: 87、SEQ ID NO: 89、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 110、SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 207、SEQ ID NO: 208、SEQ ID NO: 209、SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 211、SEQ ID NO: 212、SEQ ID NO: 213、SEQ ID NO: 214、SEQ ID NO: 215、SEQ ID NO: 216、SEQ ID NO: 217、SEQ ID NO: 218、SEQ ID NO: 219、SEQ

ID NO: 228、SEQ ID NO: 229及/或SEQ ID NO: 220)之經分離多核苷酸可使用此項技術中已知的重組技術插入至載體中以用於進一步選殖(DNA之擴增)或表現。可使用許多載體。載體組分一般包括但不限於以下中之一或多者：信號序列、複製起點、一或多個標記物基因、增強子因子、啟動子(例如SV40、CMV、EF-1α)及轉錄終止序列。

【0411】 在一些實施例中，載體系統包括哺乳動物、細菌、酵母系統等，且包含質體，例如但不限於pALTER、pBAD、pcDNA、pCal、pL、pET、pGEMEX、pGEX、pCI、pCMV、pEGFP、pEGFT、pSV2、pFUSE、pVITRO、pVIVO、pMAL、pMD18-T、pMONO、pSELECT、pUNO、pDUO、Psg5L、pBABE、pWPXL、pBI、p15TV-L、pPro18、pTD、pRS420、pLexA、pACT2.2等，及其他實驗載體及市售載體。合適的載體可包括質體或病毒載體(例如複製缺陷逆轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

【0412】 可將包含編碼抗體或抗原結合片段之多核苷酸序列之載體引入宿主細胞中用於選殖或基因表現。用於選殖或表現本文載體中之DNA之合適宿主細胞為上文所述之原核生物、酵母或更高等真核生物細胞。用於此目的之合適的原核生物包括真細菌，如革蘭氏陰性生物體(Gram-negative organism)或革蘭氏陽性生物體，例如腸內菌科(Enterobacteriaceae)，如埃希氏菌屬(Escherichia)，例如大腸桿菌；腸桿菌屬(Enterobacter)；歐文氏菌屬(Erwinia)；克雷伯氏菌屬(Klebsiella)；變形桿菌屬(Proteus)；沙門氏菌屬(Salmonella)，例如鼠傷寒沙門氏菌(Salmonella typhimurium)；沙雷氏菌屬(Serratia)，例如黏質沙雷氏菌(Serratia marcescans)；及志賀桿菌屬(Shigella)，以及芽孢桿菌屬

(Bacilli)，如枯草芽孢桿菌(B. subtilis)及地衣芽孢桿菌(B. licheniformis)；假單胞菌屬(Pseudomonas)，如綠膿桿菌(P. aeruginosa)；及鏈黴菌屬(Streptomyces)。

【0413】除原核生物外，真核微生物，如絲狀真菌或酵母為抗CD24抗體編碼載體之合適的選殖或表現宿主。釀酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)或常見的烘焙酵母係低級真核宿主微生物中最常用的。然而，多種其他屬、物種及菌株在本文中係常用的且適用的，如粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)；克魯維酵母屬(Kluyveromyces)宿主，例如乳酸克魯維酵母(K. lactis)、脆壁克魯維酵母(K. fragilis) (ATCC 12,424)、保加利亞克魯維酵母(K. bulgaricus) (ATCC 16,045)、威克克魯維酵母(K. wickeramii) (ATCC 24,178)、克魯維雄酵母(K. waltii) (ATCC 56,500)、果蠅克魯維酵母(K. drosophilarum) (ATCC 36,906)、耐熱克魯維酵母(K. thermotolerans)及馬克斯克魯維酵母(K. marxianus)；耶氏酵母屬(yarrowia) (EP 402,226)；畢赤酵母(Pichia pastoris) (EP 183,070)；假絲酵母屬(Candida)；瑞氏木黴(Trichoderma reesia) (EP 244,234)；粗糙脈孢菌(Neurospora crassa)；許旺酵母屬(Schwanniomyces)，如西方許旺酵母(Schwanniomyces occidentalis)；及絲狀真菌，例如脈孢菌屬(Neurospora)、青黴菌屬(Penicillium)、彎頸黴屬(Tolypocladium)及麴黴屬(Aspergillus)宿主，如構巢麴黴(A. nidulans)及黑麴黴(A. niger)。

【0414】表現本文所提供之糖基化抗體或抗原片段之合適的宿主細胞來源於多細胞生物體。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已經鑑別多種桿狀病毒菌株及變體以及來自如下宿主之對應容許的昆蟲宿主細胞：草地貪夜蛾(Spodoptera frugiperda) (毛蟲(caterpillar))、埃及伊蚊

(Aedes aegypti) (蚊子(mosquito))、白紋伊蚊(Aedes albopictus) (蚊子)、黑腹果蠅(Drosophila melanogaster) (果蠅)及家蠶(Bombyx mori)。多種用於轉染之病毒株係可公開獲得的，例如苜蓿銀紋夜蛾(Autographa californica) NPV之L-1變體及家蠶NPV之Bm-5菌株，且此類病毒可根據本發明用作本文中之病毒，特別是用於轉染草地貪夜蛾細胞。棉花、玉米、馬鈴薯、大豆、矮牽牛、番茄及菸草之植物細胞培養物亦可用作宿主。

【0415】 然而，對脊椎動物細胞之興趣最大，且在培養物(組織培養物)中脊椎動物細胞之繁殖已成為常規程序。適用的哺乳動物宿主細胞質之實例為由SV40轉化之猴腎CV1系(COS-7，ATCC CRL 1651)；人類胚腎系(次選殖以在懸浮培養物中生長之293或293細胞，Graham等人, J. Gen Virol. 36:59 (1977))；幼小倉鼠腎細胞(BHK，ATCC CCL 10)；中國倉鼠卵巢細胞/-DHFR(CHO，Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))；小鼠支持細胞(TM4，Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980))；猴腎細胞(CV1 ATCC CCL 70)；非洲綠猴腎細胞(VERO-76，ATCC CRL-1587)；人類子宮頸癌細胞(HELA，ATCC CCL 2)；犬腎細胞(MDCK，ATCC CCL 34)；布法羅大鼠(buffalo rat)肝細胞(BRL 3A，ATCC CRL 1442)；人類肺細胞(W138，ATCC CCL 75)；人類肝細胞(Hep G2，HB 8065)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562，ATCC CCL51)；TRI細胞(Mather等人, Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982))；MRC 5細胞；FS4細胞；及人類肝瘤系(Hep G2)。

【0416】 用上述用於抗CD24抗體產生之表現或選殖載體轉化宿主細胞，且在按需要改良之習知營養培養基中培養，以誘導啟動子、選擇轉

化體或擴增編碼所需序列之基因。在另一實施例中，可藉由此項技術中已知的同源重組產生抗體。

【0417】 用於產生本文所提供之抗體或抗原結合片段之宿主細胞可在各種培養基中培養。市售培養基，如Ham's F10(西格瑪(Sigma))、最小必需培養基(MEM) (西格瑪)、RPMI-1640(西格瑪)及杜爾貝科氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM) (西格瑪)適用於培養宿主細胞。另外，Ham等人, Meth. Enz. 58:44(1979)；Barnes等人, Anal. Biochem. 102:255 (1980)；美國專利第4,767,704號、第4,657,866號、第4,927,762號、第4,560,655號或第5,122,469號；WO 90/03430；WO 87/00195；或美國再頒專利第30,985號中所述之任何培養基均可用作宿主細胞之培養基。此等培養基中之任一者均可視需要補充激素及/或其他生長因子(如胰島素、轉鐵蛋白或表皮生長因子)、鹽(如氯化鈉、鈣鹽、鎂鹽及磷酸鹽)、緩衝劑(如HEPES)、核苷酸(如腺苷及胸苷)、抗生素(如GENTAMYCIN™藥物)、微量元素(定義為通常以微莫耳範圍內之最終濃度存在之無機化合物)及葡萄糖或等效能量源。亦可包括熟習此項技術者已知的適當濃度之任何其他必要補充劑。培養條件(如溫度、pH等)為先前與選擇用於表現之宿主細胞一起使用之彼等條件，且對於一般熟習此項技術者將係顯而易見的。

【0418】 當使用重組技術時，抗體可在細胞內、在周質空間中產生，或直接分泌至培養基中。若在細胞內產生抗體，則作為第一步驟，例如藉由離心或超濾移除微粒碎片(宿主細胞或裂解片段)。Carter等人, Bio/Technology 10:163-167 (1992)描述了一種用於分離分泌至大腸桿菌之周質空間之抗體之程序。簡言之，將細胞糊狀物在乙酸鈉(pH 3.5)、

EDTA及苯甲基磺醯氟(PMSF)存在下經約30 min解凍。細胞碎片可藉由離心移除。在抗體分泌至培養基中之情況下，來自此類表現系統之上清液一般首先使用市售的蛋白質濃縮過濾器，例如Amicon或Millipore Pellicon超濾裝置進行濃縮。如PMSF之蛋白酶抑制劑可包括在任何前述步驟中，以抑制蛋白水解，且可包括抗生素以防止外來污染物之生長。

【0419】 由細胞製備之抗CD24抗體及其抗原結合片段可使用例如羥基磷灰石層析法、凝膠電泳、透析、DEAE-纖維素離子交換層析法、硫酸銨沈澱、鹽析及親和層析法純化，其中親和層析法為較佳純化技術。

【0420】 在某些實施例中，固定於固相上之蛋白質A用於抗體及其抗原結合片段之免疫親和純化。蛋白質A作為親和配位體之適合性取決於抗體中存在之任何免疫球蛋白Fc域之種類及同型。蛋白質A可用於純化基於人類γ1、γ2或γ4重鏈之抗體(Lindmark等人, J. Immunol. Meth. 62:1-13 (1983))。蛋白質G推薦用於所有小鼠同型及人類γ3(Guss等人, EMBO J. 5:1567 1575 (1986))。親和配位體所連接之基質通常為瓊脂糖，但亦可使用其他基質。如受控微孔玻璃或聚(苯乙烯二乙烯基)苯之機械穩定基質允許相比於可用瓊脂糖實現更快的流速及更短的處理時間。當抗體包含CH3域時，Bakerbond ABX.TM.樹脂(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)適用於純化。視待回收之抗體而定，亦可使用用於蛋白質純化之其他技術，如離子交換柱上分級分離、乙醇沈澱、反相HPLC、二氧化矽上之層析法、肝素SEPHAROSE™上之層析法、陰離子或陽離子交換樹脂(如聚天冬胺酸柱)上之層析法、層析焦聚、SDS-PAGE及硫酸銨沈澱。

【0421】 在任何初步純化步驟之後，可使用pH在約2.5-4.5之間的洗脫緩衝液使包含所關注抗體及污染物之混合物經受低pH疏水相互作用層

析，較佳在低鹽濃度(例如約0-0.25 M鹽)下進行。

【0422】 **CAR**

【0423】 在另一態樣中，本發明亦提供嵌合抗原受體(CAR)，其包含抗原結合域、跨膜域、共刺激信號傳導區及TCR信號傳導域，其中抗原結合域與CD24特異性結合且包含本文所提供之抗原結合片段。在某些實施例中，抗原結合片段為Fab或scFv。在某些實施例中，本文所提供之CAR為雙特異性的。CAR能夠進一步特異性結合於除CD24以外的第二抗原，或CD24上之第二抗原決定基。在某些實施例中，第二抗原為如上文所提及之腫瘤抗原、腫瘤相關抗原或免疫相關靶標。TCR信號傳導域可選自由以下組成之群：CD3ζ、FccRIγ、CD27、CD28、CD137、CD134、MyD88、CD40、CD278、TLR或其組合之胞內信號區序列。跨膜區可包含CD3、CD4、CD8或CD28之跨膜區。在某些實施例中，第二抗原為免疫抑制分子，如PD-L1、SIRPα、CD47或B2M。

【0424】 在另一態樣中，本發明亦提供編碼如上文所提及之CAR之核酸序列以及包含此類核酸序列之細胞或載體或經基因修飾以表現本文所提供之CAR之細胞。上述細胞為免疫細胞，視情況，其中免疫細胞為T淋巴細胞、NK細胞、單核球、巨噬細胞或NKT淋巴細胞。

【0425】 **醫藥組合物**

【0426】 本發明進一步提供包含抗CD24抗體或其抗原結合片段及一或多種醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【0427】 用於本文所揭示之醫藥組合物中之醫藥學上可接受之載劑可包括例如醫藥學上可接受之液體、凝膠或固體載劑、水性媒劑、非水性媒劑、抗微生物劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、麻醉劑、懸浮劑/分散

劑、螯合劑(sequestering/chelating agents)、稀釋劑、佐劑、賦形劑或無毒輔助物質、此項技術中已知的其他組分，或其各種組合。

【0428】 合適的組分可包括例如抗氧化劑、填充劑、黏合劑、崩解劑、緩衝劑、防腐劑、潤滑劑、調味劑、增稠劑、著色劑、乳化劑或穩定劑，如糖及環糊精。合適的抗氧化劑可包括例如甲硫胺酸、抗壞血酸、EDTA、硫代硫酸鈉、鉑、過氧化氫酶、檸檬酸、半胱胺酸、硫代甘油、巰基乙酸、硫代山梨糖醇、丁基化羥基苯甲醚、丁基化羥基甲苯及/或沒食子酸丙酯。如本文所揭示，在包含如本文所提供之抗體或抗原結合片段及結合物之組合物中包括一或多種抗氧化劑(如甲硫胺酸)減少抗體或抗原結合片段之氧化。此氧化之減少防止或減少結合親和力之損失，由此提高抗體穩定性且使儲存壽命最大化。因此，在某些實施例中，提供包含一或多種如本文所揭示之抗體或抗原結合片段及一或多種抗氧化劑(如甲硫胺酸)之組合物。進一步提供藉由將抗體或抗原結合片段與一或多種抗氧化劑(如甲硫胺酸)混合來防止如本文所提供之抗體或抗原結合片段之氧化、延長其保存期及/或提高其功效之方法。

【0429】 為了進一步說明，醫藥學上可接受之載劑可包括例如水性媒劑，如氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液或右旋糖及乳酸林格氏注射液；非水性媒劑，如植物來源之非揮發性油、棉籽油、玉米油、芝麻油或花生油；抑制細菌或抑制真菌濃度之抗微生物劑；等滲劑，如氯化鈉或右旋糖；緩衝劑，如磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝劑；抗氧化劑，如硫酸氫鈉；局部麻醉劑，如鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)；懸浮劑及分散劑，如羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素或聚乙烯吡咯啶酮；乳化劑，如聚山梨醇酯80(TWEEN-

80)；螯合劑，如乙二胺四乙酸(EDTA)或乙二醇四乙酸(EGTA)、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸或乳酸。可將用作載劑之抗微生物劑添加至多劑量容器中之醫藥組合物中，上述抗微生物劑包括苯酚或甲酚、汞劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)及苄索氯銨(benzethonium chloride)。合適的賦形劑可包括例如水、生理鹽水、右旋糖、甘油或乙醇。合適的無毒輔助物質可包括例如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑、穩定劑、溶解度增強劑或如乙酸鈉、脫水山梨糖醇單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯或環糊精之試劑。

【0430】 醫藥組合物可為液體溶液、懸浮液、乳液、丸劑、膠囊、片劑、持續釋放調配物或散劑。口服調配物可包括標準載劑，如藥用級甘露糖醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。

【0431】 在某些實施例中，醫藥組合物被調配成可注射組合物。可注射醫藥組合物可以任何習知形式製備，例如液體溶液、懸浮液、乳液或適用於產生液體溶液、懸浮液或乳液之固體形式。注射用製劑可包括準備好用於注射之無菌及/或無熱原質溶液；僅在使用之前準備與溶劑組合之無菌乾燥可溶性產品，如凍乾粉末，包括皮下注射片劑；準備好用於注射之無菌懸浮液；僅在使用之前準備與媒劑組合之無菌乾燥不溶性產品；及無菌及/或無熱原質乳液。溶液可為水性或非水性的。

【0432】 在某些實施例中，單位劑量之非經腸製劑被包裝在安瓿、小瓶或帶針頭之注射器中。所有用於非經腸投與之製劑均應為無菌的且無熱原質的，正如此項技術中所已知及實踐。

【0433】 在某些實施例中，無菌凍乾粉末係藉由將如本文所揭示之抗體或抗原結合片段溶解於合適溶劑中製備。溶劑可含有提高粉末或由粉末製備之復原溶液之穩定性或其他藥理學組分之賦形劑。可使用之賦形劑包括但不限於水、右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖漿、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合適的試劑。溶劑可含有緩衝劑，如檸檬酸鹽、磷酸鈉或磷酸鉀或熟習此項技術者已知之其他此類緩衝劑，在一個實施例中，上述緩衝劑為約中性pH。隨後無菌過濾溶液，接著在熟習此項技術者已知之標準條件下凍乾，得到所需調配物。在一個實施例中，將所得溶液分配至小瓶中以凍乾。各小瓶可含有單劑量或多劑量之抗CD24抗體或其抗原結合片段或其組合物。使小瓶過量填充高於一個劑量或一組劑量所需之少量(例如約10%)係可接受的，以便有助於準確樣品抽取及準確給藥。凍乾粉末可在適當條件下，例如在約4℃至室溫下儲存。

【0434】 用注射用水復原凍乾粉末得到用於非經腸投與之調配物。在一個實施例中，為了復原，將無菌及/或無熱原質水或其他合適的液體載劑添加至凍乾粉末中。精確量取決於所給定的所選療法，且可憑經驗確定。

【0435】 **使用方法**

【0436】 本發明亦提供治療方法，其包括：向有需要之個體投與治療有效量之如本文所提供之抗體或抗原結合片段，由此治療或預防CD24相關疾病或病狀。在一些實施例中，CD24相關疾病或病狀為癌症、自體免疫疾病、發炎性疾病、適應性免疫疾病或感染性疾病。

【0437】 癌症之實例包括但不限於非小細胞肺癌(鱗狀/非鱗狀)、小細胞肺癌、腎細胞癌、結腸直腸癌、結腸癌、卵巢癌、乳癌(包括基底乳

癌、導管癌及小葉乳癌)、胰臟癌、胃癌、膀胱癌、食道癌、間皮瘤、黑色素瘤、頭頸癌、甲狀腺癌、肉瘤、前列腺癌、膠質母細胞瘤、子子宮頸癌、胸腺癌、骨髓瘤、蕈樣真菌病(mycoses fungoids)、梅克爾細胞癌(merkel cell cancer)、肝細胞癌(HCC)、纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤及其他肉瘤、滑膜瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴性惡性病、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌瘤、甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、皮脂腺癌、乳頭狀瘤、乳頭狀腺癌、髓質癌、支氣管癌、肝腫瘤、膽管癌、絨毛膜癌、維爾姆斯瘤(Wilms' tumor)、睾丸腫瘤、精原細胞瘤、經典霍奇金淋巴瘤(CHL)、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、富含T細胞/組織細胞之B細胞淋巴瘤、急性淋巴球性白血病、急性骨髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓細胞性(粒細胞性)白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、真性紅細胞增多症、肥大細胞衍生腫瘤、EBV陽性及EBV陰性PTLD及彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、漿母細胞性淋巴瘤、結外NK/T細胞淋巴瘤、鼻咽癌、HHV8相關的原發性滲出性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重鏈疾病、骨髓發育不良症候群、毛狀細胞白血病及脊髓發育不良、原發性CNS淋巴瘤、脊柱軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、成血管細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、成神經細胞瘤及成視網膜細胞瘤。

【0438】在某些實施例中，癌症為肺癌、支氣管癌、骨癌、肝臟及膽管癌症、胰臟癌、乳癌、肝癌、卵巢癌、睾丸癌、腎癌、膀胱癌、頭頸

癌、脊柱癌、腦癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、食道癌、胃腸癌、皮膚癌、前列腺癌、垂體癌、胃癌、陰道癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、黑色素瘤、骨髓發育不良症候群、肉瘤、畸胎瘤、腺癌、白血病、骨髓瘤及淋巴瘤。在某些實施例中，癌症具有化療耐藥性。

【0439】在某些實施例中，疾病或病狀為選自B細胞淋巴瘤之血液癌。B細胞淋巴瘤之實例包括但不限於霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區B細胞淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瑞希特氏症候群、伯基特氏淋巴瘤或濾泡性淋巴瘤。

【0440】自體免疫疾病包括但不限於獲得性免疫缺乏症候群(AIDS，其為具有自體免疫組分之病毒性疾病)、斑禿、強直性脊椎炎、抗磷脂症候群、自體免疫阿狄森病(autoimmune Addison's disease)、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫內耳疾病(AIED)、自體免疫淋巴細胞增生症候群(ALPS)、自體免疫血小板減少性紫癜(ATP)、白塞氏病(Behcet's disease)、心肌病、口炎性腹瀉-疱疹樣皮炎；慢性疲乏免疫功能不全症候群(CFIDS)、慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病(CIPD)、瘢痕性類天疱瘡、冷凝集素病、克雷斯症候群(crest syndrome)、克羅恩氏病(Crohn's disease)、德戈斯病(Degos'disease)、幼年型皮肌炎、盤狀狼瘡、原發性混合型冷球蛋白血症、纖維肌痛-纖維肌炎、格雷夫斯氏病(Graves'disease)、吉-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、特發性肺纖維化、特發性血小板減少

性紫癜(ITP)、IgA腎病、胰島素依賴性糖尿病、幼年型慢性關節炎(斯提耳氏病(Still's disease))、幼年型類風濕性關節炎、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、混合性結締組織病、多發性硬化症、重症肌無力、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、多內分泌腺症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎及皮肌炎、原發性無γ球蛋白血症、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、雷諾氏現象(Raynaud's phenomena)、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、風濕熱、類風濕性關節炎、結節病、硬皮病(進行性全身性硬化症(PSS)，亦稱為全身性硬化症(SS))、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、僵人症候群(stiff-man syndrome)、全身性紅斑性狼瘡症、高安氏動脈炎(Takayasu arteritis)、顳動脈炎/巨細胞動脈炎、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、白斑病及韋格納氏肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)。

【0441】 發炎性病症包括例如慢性及急性發炎性病症。發炎性病症之實例包括阿爾茨海默病(Alzheimer's disease)、哮喘、特應性過敏、過敏、動脈粥樣硬化、支氣管哮喘、濕疹、腎小球腎炎、移植物抗宿主疾病、溶血性貧血、骨關節炎、敗血症、中風、組織及器官之移植、血管炎、糖尿病性視網膜病變及呼吸器誘發之肺損傷。在一些實施例中，CD24相關病狀為發炎性疾病，如全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、腸道黏膜發炎、與結腸炎相關之消耗病、多發性硬化症、病毒感染、類風濕性關節炎、骨關節炎、克羅恩氏病及發炎性腸病、牛皮癬、全身性硬皮病、自體免疫糖尿病等。

【0442】 感染性疾病包括但不限於真菌感染、寄生蟲/原蟲感染或慢性病毒感染，例如瘧疾、球孢子菌病(coccidioiodmycosis immitis)、組織

胞漿菌病、甲真菌病(onychomycosis)、曲黴菌病(aspergilosis)、芽生菌病、白色念珠菌病(candidiasis albicans)、副球孢子菌病(paracoccidioiomycosis)、微孢子蟲病(microsporidiosis)、棘阿米巴角膜炎(Acanthamoeba keratitis)、阿米巴症(Amoebiasis)、蛔蟲病(Ascariasis)、焦蟲病(Babesiosis)、小袋蟲病(Balantidiasis)、浣熊貝蛔蟲病(Baylisascariasis)、恰加斯氏病(Chagas disease)、支睾吸蟲病(Clonorchiasis)、錐蠅屬(Cochliomyia)、隱孢子蟲病(Cryptosporidiosis)、裂頭絛蟲病(Diphyllobothriasis)、麥地那龍線蟲病(Dracunculiasis)、包蟲病(Echinococcosis)、象皮病(Elephantiasis)、蟯蟲病(Enterobiasis)、肝片吸蟲病(Fascioliasis)、薑片蟲病(Fasciolopsiasis)、絲蟲病(Filariasis)、賈第鞭毛蟲病(Giardiasis)、顎口線蟲病(Gnathostomiasis)、膜殼絛蟲病(Hymenolepiasis)、等孢球蟲病(Isosporiasis)、片山熱(Katayama fever)、利什曼體病(Leishmaniasis)、萊姆病(Lyme disease)、後殖吸蟲病(Metagonimiasis)、蠅蛆病(Myiasis)、盤尾線蟲病(Onchocerciasis)、虱病(Pediculosis)、疥瘡、血吸蟲病、睡眠病(Sleeping sickness)、類圓線蟲病(Strongyloidiasis)、絛蟲病(Taeniasis)、弓蛔蟲病(Toxocariasis)、弓形蟲病(Toxoplasmosis)、旋毛蟲病(Trichinosis)、鞭蟲病(Trichuriasis)、錐蟲病(Trypanosomiasis)、蠕蟲感染、B型肝炎(HBV)感染、C型肝炎(HCV)感染、疱疹病毒、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)、HIV、巨細胞病毒、I型單純疱疹病毒、II型單純疱疹病毒、人類乳頭瘤病毒、腺病毒、人類免疫缺乏病毒I、人類免疫缺乏病毒II、卡-韋二氏肉瘤相關之疱疹病毒流行病(Kaposi West sarcoma associated herpes virus epidemics)、細環病毒

(thin ring virus/Torquetenovirus)、人類T淋巴細胞病毒I、人類T淋巴細胞病毒II、水痘帶狀疱疹、JC病毒或BK病毒。

【0443】 在某些實施例中，個體為人類。

【0444】 在另一態樣中，提供治療將受益於CD24活性調節之個體之疾病或病狀的方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之如本文所提供之抗體或抗原結合片段。如本文中所使用之術語「疾病或病狀」可與術語「CD24相關疾病或病狀」互換使用。

【0445】 如本文所提供之抗體或抗原結合片段之治療有效量將取決於此項技術中已知的各種因素，例如個體之體重、年齡、既往病史、當前藥物治療、健康狀況及交叉反應之可能性、過敏性、敏感性及不良副作用，以及投與途徑及疾病發展之程度。如由此等及其他情況或要求所指示，一般熟習此項技術者(例如，醫生或獸醫)可按比例減少或增加劑量。

【0446】 在某些實施例中，如本文所提供之抗體或抗原結合片段可以約0.01 mg/kg至約100 mg/kg(例如，約0.01 mg/kg、約0.5 mg/kg、約1 mg/kg、約2 mg/kg、約3 mg/kg、約5 mg/kg、約10 mg/kg、約15 mg/kg、約20 mg/kg、約25 mg/kg、約30 mg/kg、約35 mg/kg、約40 mg/kg、約45 mg/kg、約50 mg/kg、約55 mg/kg、約60 mg/kg、約65 mg/kg、約70 mg/kg、約75 mg/kg、約80 mg/kg、約85 mg/kg、約90 mg/kg、約95 mg/kg或約100 mg/kg)之治療有效劑量投與。在此等實施例中之某些實施例中，抗體或抗原結合片段係以約50 mg/kg或更低的劑量投與，且在此等實施例中之某些實施例中，劑量為10 mg/kg或更低、5 mg/kg或更低、3 mg/kg或更低、1 mg/kg或更低、0.5 mg/kg或更低或0.1 mg/kg或更低。在某些實施例中，投與劑量可在治療過程中改變。舉例而

言，在某些實施例中，初始投與劑量可高於後續投與劑量。在某些實施例中，取決於個體之反應，投與劑量可在治療過程中改變。

【0447】 可調整劑量方案以提供最優的期望反應(例如治療反應)。舉例而言，可投與單次劑量，或可隨時間推移投與若干分次劑量。

【0448】 本文所揭示之抗體及抗原結合片段可藉由此項技術中已知的任何途徑投與，例如非經腸(例如，皮下、腹膜內、靜脈內(包括靜脈內輸注)、肌肉內或皮內注射)或非非經腸(例如，口服、鼻內、眼內、舌下、經直腸或局部)途徑。

【0449】 在一些實施例中，本文所揭示之抗體或抗原結合片段可單獨投與或與一或多種額外治療手段或藥劑組合投與。在一些實施例中，本文所揭示之抗體或抗原結合片段可單獨投與或與第二治療劑組合投與。舉例而言，本文所揭示之抗體或抗原結合片段可與第二治療劑，例如化學治療劑或抗癌藥物組合投與。在某些實施例中，本文所揭示之抗體或抗原結合片段可與一或多種免疫抑制分子(例如，CD47、SIRPα、PD-L1或主要組織相容性I類複合物之β-2微球蛋白次單位(B2M))之拮抗劑組合投與。如本文中所使用之術語「拮抗劑」可指任何小分子、小RNA或微小RNA、或阻斷或抑制CD47、SIRPα、PD-L1或B2M與其相應結合搭配物之結合以便防止引發免疫抑制信號之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，本文所揭示之抗體或抗原結合片段係與CD47拮抗劑，例如SIRPα-Fc融合蛋白或其變體、抗CD47抗體或其抗原結合片段組合投與。在某些實施例中，本文所揭示之抗體或抗原結合片段係與SIRPα拮抗劑，例如可溶性CD47或其變體、抗SIRPα抗體或其抗原結合片段組合投與。

【0450】 術語「抗CD47抗體」可指任何已知的抗CD47抗體或其抗

原結合片段，包括但不限於如US9382320B2中所揭示之Hu5F9。亦使用Hu5F9-G4，其為抗人類CD47抗體且藉由將其互補決定區(CDR)移植至人類IgG4型式上來人類化，且產生人類化5F9抗體(Hu5F9-G4) (Liu J.等人, PLoS One, 2015, 10: e0137345)。

【0451】 在此等實施例中之某些實施例中，與一或多種額外治療劑組合投與之如本文所揭示之抗體或抗原結合片段可與上述一或多種額外治療劑同時投與，且在此等實施例中之某些實施例中，上述抗體或抗原結合片段及上述額外治療劑可作為相同醫藥組合物之一部分投與。然而，與另一種治療劑「組合」投與之抗體或抗原結合片段不必與上述藥劑同時投與或以與上述藥劑相同的組合物形式投與。當在本文中使用上述片語時，在另一種藥劑之前或之後投與之抗體或抗原結合片段被認為與上述藥劑「組合」投與，亦即使抗體或抗原結合片段及第二藥劑係經由不同途徑投與。當可能時，根據額外治療劑之產品資訊表單中所列之時間表或根據Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 第57版；Medical Economics Company；ISBN: 1563634457; 第57版(2002年11月))或此項技術中熟知的方案，投與與本文所揭示之抗體或抗原結合片段組合投與之額外治療劑。

【0452】 在一些實施例中，本發明提供偵測樣品中CD24之存在或量之方法，其包括使樣品與抗體或其抗原結合片段接觸，及確定上述樣品中CD24之存在或量。

【0453】 在一些實施例中，本發明提供診斷個體之CD24相關疾病或病狀之方法，其包括：a)自上述個體獲得樣品；b)使自上述個體獲得之上述樣品與本文所提供之抗體或其抗原結合片段接觸；c)確定上述樣品中

CD24之存在或量；及d)將上述CD24之存在與上述個體之上述CD24相關疾病或病狀相關聯。

【0454】 在一些實施例中，本發明亦提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段在製造用於治療個體之CD24相關疾病或病狀之藥劑中之用途，在製造用於診斷CD24相關疾病或病狀之診斷試劑中之用途。

【0455】 在另一態樣中，本發明亦提供一種調節表現CD24之細胞中之CD24活性之方法，其包括使表現CD24之細胞暴露於本文所提供之抗體或其抗原結合片段。

【0456】 在另一態樣中，本發明亦提供一種偵測樣品中CD24之存在或量之方法，其包括使上述樣品與本文所提供之抗體或其抗原結合片段接觸，及確定上述樣品中CD24之存在或量。

【0457】 在另一態樣中，本發明亦提供一種診斷個體之CD24相關疾病或病狀之方法，其包括：a)自上述個體獲得樣品；b)使自上述個體獲得之上述樣品與本文所提供之抗體或其抗原結合片段接觸；c)確定上述樣品中CD24之存在或量；及d)將上述CD24之存在或量與上述個體之上述CD24相關疾病或病狀之存在或狀態相關聯。

【0458】 在另一態樣中，本發明亦提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段在製造用於治療個體之CD24相關疾病或病狀之藥劑中之用途。上述藥劑可進一步包含第二治療劑，例如CD47拮抗劑，視情況，其中CD47拮抗劑為SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，或抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【0459】 在另一態樣中，本發明亦提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段在製造用於診斷CD24相關疾病或病狀之診斷試劑中之用途。

【0460】在另一態樣中，本發明亦提供一種包括本文所提供之抗體或其抗原結合片段之套組，其適用於偵測CD24、視情況存在之重組CD24、細胞表面上表現之CD24或表現CD24之細胞。如本文中所使用之術語「重組」係指使用一或多種分子生物學技術人工操控一或多種生物分子，例如多核苷酸或多肽分子以使此類生物分子成為除其自然狀態以外的某物。

【0461】在另一態樣中，本發明亦提供一種用於刺激哺乳動物中T細胞介導的對表現CD24之細胞或組織之免疫反應之方法，上述方法包括向上述哺乳動物投與有效量之細胞，上述細胞經基因修飾以表現包含抗原結合域、跨膜域、共刺激信號傳導區及TCR信號傳導域之CAR，其中抗原結合域與CD24特異性結合且包含本文所提供之抗原結合片段。在某些實施例中，抗原結合片段為Fab或scFv。在某些實施例中，本文所提供之CAR為雙特異性的。CAR能夠進一步特異性結合於除CD24以外的第二抗原或CD24上之第二抗原決定基。在某些實施例中，第二抗原為如上文所提及之腫瘤抗原。TCR信號傳導域可選自由以下組成之群：CD3ζ、FccRIγ、CD27、CD28、CD137、CD134、MyD88、CD40、CD278、TLR或其組合之胞內信號區序列。跨膜區可包含CD3、CD4、CD8或CD28之跨膜區。在某些實施例中，第二抗原為免疫抑制分子，例如PD-L1、SIRPα、CD47或B2M。

【0462】在另一態樣中，本發明亦提供用於治療患有CD24相關疾病或病狀之哺乳動物之方法，其包括向上述哺乳動物投與有效量之細胞，上述細胞經基因修飾以表現本文所提供之CAR (例如自體T細胞)，由此治療上述哺乳動物。在某些實施例中，CD24相關疾病或病狀為癌症。在某

些實施例中，哺乳動物為人類個體。

【0463】 提供以下實例以更好地說明所主張之發明，而不應理解為限制本發明之範疇。下文所述之所有特定組合物、材料及方法全部或部分地落入本發明之範疇內。此等特定組合物、材料及方法並不意圖限制本發明，而是僅說明落入本發明之範疇內之特定實施例。熟習此項技術者可開發出等效組合物、材料及方法，而無需行使發明能力且不脫離本發明之範疇。應理解，可在本文所述之程序中進行許多變化，同時仍保持在本發明之界限內。本發明人之意圖為此等變化均包括於本發明之範疇內。

實例

【0464】 實例1：融合瘤發育

【0465】 1. 方法

【0466】 1.1 免疫接種及血清效價測定

【0467】 1.1.1 免疫原及免疫接種策略

【0468】 細胞免疫接種：過度表現人類CD24之細胞(HEK293F-hCD24)

【0469】 基因免疫接種：全長人類CD24表現構築體

【0470】 蛋白質免疫接種：重組人類CD24蛋白

【0471】 如表2所示對Balb/c及SJL小鼠進行免疫接種。初次免疫接種之後為進行幾次強化，直至動物出現適用於融合瘤發育之令人滿意的抗血清效價為止。並行地進行所有免疫接種策略以便比較血清含量中之效能及免疫反應。

【0472】 表2

組	免疫原	途徑	動物/菌株	群大小	劑量
1	hCD24細胞	腹膜內	SJL	5	0.5-1×10^7個細胞
2	hCD24細胞	腹膜內	Balb/c	5	0.5-1×10^7個細胞
3	hCD24表現構築體	基因槍	SJL	5	4 μg
4	hCD24表現構築體	基因槍	Balb/c	5	4 μg
5	重組hCD24蛋白	腹膜內	SJL	5	25-50 μg

【0473】 **1.1.2免疫接種時間表**

【0474】 **表3：免疫接種時間表(細胞免疫接種)**

第0天	預採血(15-30 μL血清/小鼠) 初次：0.5-1×10^6/小鼠腹膜內
14	強化1：0.5-1×10^7個細胞/小鼠腹膜內
21	測試採血(15-30 μL血清/小鼠) (TB1)
22	測試採血FACS
35	強化2：腹膜內，0.5-1×10^7個細胞/小鼠腹膜內
42	測試採血(15-30 μL血清/小鼠) (TB2)
43	測試採血FACS
44	資料分析及階段結論
56	預融合(最終)強化，腹膜內，0.5-1×10^7個細胞/小鼠
● 未被選定用於細胞融合之動物將維持在籠子中且可給與額外強化免疫接種。	

【0475】 **表4：免疫接種時間表(基因免疫接種)**

第0天	預採血(15-30 μL血清/小鼠) 初次免疫接種，1 μg/注射，4次注射/動物
14	強化1：1 μg/注射，4次注射/動物
21	測試採血(15-30 μL血清/小鼠)
22	測試採血FACS
28	強化2：1 μg/注射，4次注射/動物
35	測試採血(15-30 μL血清/小鼠)
36	測試採血FACS
42	強化3: 1 μg/注射，4次注射/動物
49	測試採血(15-30 μL血清/小鼠)
50	測試採血FACS
51	資料分析及階段結論
63	預融合(最終)強化：0.5-1×10^6/小鼠
67	融合
● 未被選定用於細胞融合之動物將維持在籠子中且可給與額外強化免疫接種。	

【0476】 **表5：免疫接種時間表(蛋白質免疫接種)**

第0天	預採血(15-30 μL血清/小鼠) 初次：50 μg/小鼠腹膜內，CFA
14	強化1：25 μg/小鼠腹膜內，IFA
21	測試採血(15-30 μL血清/小鼠) (TB1)
22	測試採血FACS
35	強化2：腹膜內，25 μg/小鼠腹膜內，IFA
42	測試採血(15-30 μL血清/小鼠) (TB2)
43	測試採血FACS
44	資料分析及階段結論
56	預融合(最終)強化，腹膜內，25 μg/小鼠
• 未被選定用於細胞融合之動物將維持在籠子中且可給與額外強化免疫接種。	

【0477】 **1.1.3測試採血抗血清分析**

【0478】 **篩選**：進行測試採血且藉由使用FACS對穩定過度表現人類CD24之293F細胞質(293F-hCD24)及MCF7細胞進行測試來評估。

【0479】 **1.2　融合瘤產生及篩選**

【0480】 **1.2.1細胞融合及篩選**

【0481】 **融合**：在對免疫接種響應最好的小鼠上進行脾細胞融合，如藉由測試採血FACS測定。使用最優化電融合方案將來自脾臟及淋巴結之淋巴細胞融合至Sp2/0-Ag14細胞質。進行多次融合以確保項目成功。

【0482】 **篩選及擴增**：將融合物塗覆(每孔10^4至10^5)至一堆96孔培養盤中。監測培養盤之生長且每週進料。藉由具有Acumen之10-14天內之初步篩選分析及/或其他可行的分析篩選具有細胞生長之孔。進行各靶向抗原之多次融合且藉由Acumen進行篩選。將與來自初步篩選之293F-hCD24顯示出陽性結合之陽性親本純系擴增至24孔培養盤中以供二次篩選。

【0483】 **額外抗體篩選**：在初步篩選之後，藉由下文之融合瘤篩選漏斗中所述之分析再次篩選擴增至24孔培養盤中之陽性親本純系。

【0484】 選擇所關注融合瘤以繼續次選殖。

【0485】 **1.2.2融合瘤次選殖、篩選及冷凍保存**

【0486】 **次選殖**：接著藉由多輪有限稀釋法(limiting dilution)或單細胞分選次選殖具有所需反應性之親本融合瘤及來自上述篩選漏斗之同型，直至獲得單株。

【0487】 **篩選及擴增**：藉由Acumen分析篩選次選殖培養盤且將具有良好結合能力之次純系擴增至24孔中以供確認測試。利用FACs分析確認此等次純系之特異性及交叉反應性。簡言之，將親本293F細胞、293F-hCD24、乳癌細胞(MCF7、MDA-MB-468)、膀胱癌細胞(5637)、慢性骨髓細胞性白血病細胞(Nalm1)、CKOK1-hCD24細胞、結腸直腸癌細胞(HT29)、卵巢癌細胞(SKOV3)及肺癌細胞(H1975及A549)與分別由各次純系產生之抗體一起培育。螢光染料結合之二級抗體用於偵測一級抗體與細胞之結合。藉由FAC分析量測中值螢光強度(MFI)。

【0488】 **冷凍保存**-對所需的次選殖細胞質進行定序且進一步擴增至培養瓶中以用於冷凍保存。最初冷凍保存每細胞質4-6個小瓶，每小瓶0.5-1.0×10^7個細胞。必要時，可建立所選最有價值的細胞質之主細胞庫及工作細胞庫。

【0489】 **2. 結果**

【0490】 吾人發現多種具有獨特序列之抗體，其顯示出與穩定過度表現人類CD24蛋白之293F細胞(293F-hCD24)之陽性結合。染色293F細胞、293F-hCD24、乳癌細胞(MCF7、MDA-MB-468)、膀胱癌細胞(5637)、慢性骨髓細胞性白血病細胞(Nalm1)、CKOK1-hCD24細胞、結腸直腸癌細胞(HT29)、卵巢癌細胞(SKOV3)及肺癌細胞(H1975及A549)

之抗體之FACS MFI概括於下表6中。兩種純系110D4G4及81A1F8亦用於染色DLBCL細胞OCI-LY1、OCI-LY 7及SU-DHL-10細胞(表7)。

【0491】 表6 與不同細胞質結合之抗體之MFI

純系	FACS MFI 293F對照	FACS MFI 293F-hCD24	FACS MFI MCF7細胞	FACS MFI MDA-MB-468細胞	FACS MFI Nalm1細胞	FACS MFI 5637細胞
mIgG對照	176	185	187	190	175	185
SN3	187	6560	1077	6692	11830	9396
33E7E12	182	24235	5412	10907	45524	14097
71A4F12	499	7351	2425	32523	45015	18649
56A7E3	833	26425	9191	15265	74602	18461
58F10-1F6	774	7421	17352	49793	20923	34233
73H5-1G2	466	20125	373	6404	58514	6358
110D4G4	1225	56479	21225	52775	76230	47100
81A7A10	529	54424	3838	45877	74041	23184
111F3A2	382	58833	2251	35842	73783	18221
100F2E3	249	44060	7162	43976	58827	22138
81A1F8	698	10301	11477	24869	24797	22198

【0492】 表7 與不同細胞質結合之抗體之MFI

純系	FACS MFI CHOK1-hCD24	FACS MFI HT-29	FACS MFI A549	FACS MFI H1975	FACS MFI OCI-LY 1	FACS MFI OCI-LY 7	FACS MFI SU-DHL6
mIgG對照	177	194	167	203	197	186	188
SN3	29701	5897	8820	5206			
33E7E12	24117	2453		6113			
71A4F12	28808	4780	4409	7195			
56A7E3	36721	1461	3319	2189			
58F10-1F6	28095	4902	12604	17462			
73H5-1G2	19885	4817	5696	2198			
110D4G4	28908	5610	18352	24926	4353	2930	3286
81A7A10	27774	5890	12218	10855			
111F3A2	33600	4332	16253	10533			
100F2E3	22261	2419	8667	6898			
81A1F8	45923	3053	8659	10644	5339	3855	3824

【0493】 與SN3相比，吾人之抗體中之幾種抗體在所測試之細胞上顯示出高得多的MFI。吾人之抗體中之大部分抗體在CD24低表現MCF7細

胞上顯示出較強信號。

【0494】 實例2：抗體特徵：親和力

【0495】 1. 方法

【0496】 1.1 對人類CD24之基於細胞之結合親和力

【0497】 選擇來自表1之一些抗體之序列以生成且產生人類IgG4嵌合抗體。藉由FACs分析測定此等抗體及基準抗體SN3(參見例如*T Fukukawa*等人, *Exp Hematol. 1986年10月; 14(9):850-5*)與293F-hCD24細胞及人類乳癌細胞(MCF7、MDA-MB-468)、膀胱癌細胞(5637)、慢性骨髓細胞性白血病細胞(Nalm1)、CKOK1-hCD24細胞、結腸直腸癌細胞(HT29)、卵巢癌細胞(SKOV3)及肺癌細胞(H1975及A549)之結合親和力。FACs分析之方案描述如下：

a. 使用TrypLE™表現酶(1×)消化細胞；將所收集之細胞在400 g下離心5 min且丟棄上清液。

b. 用冷FACS緩衝液洗滌細胞2次，在400 g下離心5 min且丟棄上清液。

c. 再懸浮細胞，且將$2*10^5$個細胞/孔接種至50 µl FACS緩衝液中之分析培養盤中，接著添加50 µl一級抗體(一級抗體最終濃度：50.00、16.67、5.56、1.85、0.62、0.21、0.07、0.02、0.01、0.00 µg/ml)。在40℃下培育1 h。

d. 藉由使用步驟b中之條件洗滌細胞兩次。再懸浮細胞與100 µl/孔稀釋之第2抗體，在黑暗中在4度下培育1 h。

e. 藉由使用步驟b中之條件洗滌細胞兩次。用100 µl/孔之冷FACS緩衝液再懸浮細胞。使細胞保持在黑暗中以用於FACS分析。

【0498】 **2. 結果**

【0499】 測試本文所提供之抗體對293F-hCD24細胞及人類乳癌細胞質、乳癌細胞(MCF7及MDA-MB-468)、膀胱癌細胞(5637)、慢性骨髓細胞性白血病細胞(Nalm1)、急性淋巴母細胞白血病細胞(Nalm6)、CKOK1-hCD24細胞、結腸直腸癌細胞(HT29)、卵巢癌細胞(SKOV3)、肺癌細胞(NCI-H1975及A549)、B細胞淋巴瘤細胞(SU-DHL6及DoHH2)、人類B細胞及肝細胞癌細胞(Huh7)之結合親和力。一些抗體與基準抗體SN3相當。然而，吾人之mAb-110D4G4及mAb-81A7F8表現得比SN3好得多(表8A至表8B)。

【0500】 與SN3相比，一些抗體(110D4G4、81A1F8)在低表現CD24之細胞MCF7及A549上之最大MFI(50 μg/ml之一級抗體濃度)高於SN3之最大MFI。(表8及表9)。

【0501】 與SN3(圖1)相比，吾人之抗體(110D4G4-hIgG4、81A1F8-hIgG4)中之一些抗體對低表現CD24之細胞MCF7及A549更敏感，其中最大MFI較高且結合親和力較高或相當(表8A至表8B，圖1)。

【0502】 **表8A**

純系	293F空白		293F-hCD24		5637		MCF7		MDA-MB-468		Nalm1	
	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)
mIgG對照	176	/	185	/	185	/	187	/	190	/	175	/
SN3	187	/	34070	3.25	9396	2.7	761	8.0	10831	4.2	48376	3.43
33E7E12	182	/	24235	2.4	14097	4.37	5412	2.38	10907	3.45	45524	6.2
71A4F12	499	/	39416	6.74	18649	39.66	12572	120.7	32523	11.71	45015	6.28
56A7E3	833	/	26425	7.52	18461	31.64	9191	81.67	15265	16.67	74602	20.92
58F10-1F6	774	/	58228	24.11	34233	22.38	17352	43.38	49793	38.86	60299	8.723
73H5-1G2	466	/	20125	16.24	7442	24.64	373	45.91	6404	27.98	58514	33.82
110D4G4	1225	/	56479	6.55	47100	5.889	21225	5.2	52775	12.23	76230	3.27
81A7A10	529	/	54424	12.14	23184	37.65	3838	61.21	45877	60.99	74041	25.75
111F3A2	382	/	58833	12.3	18221	10.56	2251	10.81	35842	18.79	73783	10.61
100F2E3	249	/	44060	11.43	22138	9.474	7162	8.08	43976	19.65	58827	8.88
81A1F8	698	/	10301	1.702	22198	3.31	11477	3	24869	5.23	24797	1.9

【0503】 表8B

	CHOK1		CHOK1-hCD24		MCF7		Nalm1		MDA-MB-468		5637		293F		293F-hCD24	
	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)	MFI	EC50 (nM)
mIgG1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
SN3	/	/	12177	8.67	570	6.537	54730	5.08	5082	7.371	3884	5.74	/	/	10513	3.5
107D10D11	/	/	18041	1.3	3814	25.36	92981	1.61	34194	4.294	17713	5.322	/	/	23562	1.778

【0504】 表9

純系	CHOK1-hCD24		HT-29		A549		H1975	
	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)
mIgG對照	189	/	194	/	167	/	203	/
SN3	29701	3.632	5897	6.614	8820	2.996	5206	8.262
33E7E12	24117	1.864	2453	3.397			6113	8.148
71A4F12	28808	1.715	4780	5.458	4409	1.972	7195	71.88
56A7E3	36721	4.851	1461	18.07	3319	92.42	2189	93.09
58F10-1F6	28095	9.7	4902	10.81	12604	12.64	17462	53.11
73H5-1G2	19885	23.8	4817	39.95	5696	36	2198	31.3
110D4G4	28908	1.52	5610	2.921	18352	2.719	24926	5.219
81A7A10	27774	19.36	5890	25.51	12218	11.7	10855	75.32
111F3A2	33600	8.189	4332	11.91	16253	10.05	10533	11.53
100F2E3	22261	1.706	2419	9.552	8667	6.584	6898	10.04
81A1F8	45923	1.525	3053	2.931	8659	2.374	10644	2.032

【0505】 表10

純系	293F空白		293F-hCD24		5637		MCF7		MDA-MB-468		Nalm1		CHOK1-hCD24	
	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)	最大MFI	EC50 (nM)
hIgG對照														
ch33E7E12-hIgG1	231	/	80907	3.55	42895	6.44	20614	4.35	56743	9.07	108680	5.8	62147	2.265
ch33E7E12-hIgG4	130	/	55225	4.56	25604	7.27	16084	4.75	20088	6.8	34434	11.81	56567	2.664
ch56A7E3-hIgG4	485	/	57107	3.7	61080	138.8	22756	83.68	54153	18.73	80263	66.44	54119	3.04
ch110D4G4-hIgG4	1027	/	112190	2.82	49913	2.18	22713	2.01	89748	5.44	110671	1.945	99530	35.36
ch111F3A2-hIgG4	468	/	89638	2.94	21894	22.89	3649	92.64	40367	8.79	74662	4.22	88076	10.49
ch100F2E3-hIgG4	295	/	60388	3.73	20184	3.42	7959	6.85	71893	7.39	77702	2.78	59308	>100
ch81A1F8-hIgG4	1382	/	116917	3.35	54063	2.47	25390	2.31	90847	5.75	101261	1.31	85348	3239

【0506】表10顯示抗體對293F細胞、293F-hCD24、乳癌細胞(MCF7、MDA-MB-468)、膀胱癌細胞(5637)、慢性骨髓細胞性白血病細胞(Nalm1)、CKOK1細胞、CKOK1-hCD24細胞、結腸直腸癌細胞(HT29)、卵巢癌細胞(SKOV3)及肺癌細胞(H1975及A549)之結合親和力。前綴「ch-」意指嵌合，其中hIgG1表示人類IgG1同型之重鏈恆定區，且hIgG4表示人類IgG4同型之重鏈恆定區。

【0507】**圖1J至圖1R**顯示抗體對急性淋巴母細胞白血病細胞(Nalm6)、B細胞淋巴瘤細胞(SU-DHL6及DoHH2)、人類B細胞、結腸直腸癌細胞(HT29)、肝細胞癌細胞(Huh7)、乳癌細胞(MCF7)及肺癌細胞(NCI-H1975及A549)之結合親和力。

【0508】**實例3. 抗體特徵：吞噬作用**

【0509】**1. 方法**

【0510】使用Easysep™人類CD14陽性選擇套組II（幹細胞(StemCell),17858)自PBMC中分離單核球。藉由在補充有10%FBS及100 ng/mL rhM-CSF之RPMI 1640培養基中將單核球培養7天來誘導單核球衍生之巨噬細胞(*MDM*)；替換一半培養基且每3天至4天供應細胞介素。添加100 ng/mL rhTGF-β及rhIL-10且再培養5天；替換一半培養基且每3天至4天添加細胞介素。

【0511】根據操作手冊，用螢光增強配位體(CFSE，Invitrogen，C34554)標記HT-29細胞(人類結腸直腸腺癌細胞質)（用2 μM CFSE標記1*10^6/ml細胞且在37℃下於細胞培育箱中培育20 min)。將100 μL中之40,000個細胞/孔接種至96孔U形底無菌培養盤(Corning，目錄：3894)。此後，將表6中所列之50 μL連續稀釋抗體添加至各孔中且將培養盤在37℃

5% CO2下培育2小時。同時，收集MDM細胞且將其再懸浮於RPMI1640培養基(Gibco，目錄號#11835-030)+10% FBS中達至1*10^6/ml。藉由胰蛋白酶解離上述MDM細胞且以10^6個細胞/毫升再懸浮於完整1640培養基中。將如所提及之50 μL MDM(40000個細胞)供應至分析培養盤之各孔中。在於37℃、5% CO2中培育2小時之後，洗滌細胞混合物且在4℃下用抗CD11b-APC染色細胞20 min。洗滌細胞且用流式細胞儀分析樣品。

【0512】 **2. 結果**

【0513】 **2.1抗CD24抗體可擴大HT-29結腸直腸癌細胞之吞噬。**

所有吾人之抗體增強對HT-29細胞之吞噬作用。與基準抗體SN3相比，吾人之抗體對HT-29細胞顯示出較高的最大吞噬指數(*吞噬指數*=(含有所吞噬細胞之巨噬細胞之數量/所計數巨噬細胞之總數)×100)，且上述抗體中之四者顯示出較低EC50 (表11，圖2)。根據上述方法進行吞噬分析。巨噬細胞及腫瘤細胞之效應物與靶細胞比率(E:T) (E/T比率)為1:1。

【0514】 **表11 嵌合抗體之最大HT29吞噬指數及EC50**

純系	**針對HT-29細胞之吞噬作用**	
	最大吞噬指數(%)	EC50 (nM)
SN3	68.19	2.098
ch33E7E12-hIgG4	33.30	3.255
ch56A7E3-hIgG4	55.24	4.736
ch81A7A10-hIgG4	78.38	0.157
ch100F2E3-hIgG4	71.16	1.895
ch81A1F8-hIgG4	76.63	0.098
ch33E7E12-hIgG1	80.38	0.042

【0515】 吾人之嵌合抗體中之一些亦增強對過度表現hCD24之HEK293F細胞以及結腸直腸癌(CRC)細胞質HT-29之吞噬作用。與參考抗體SN3相比，一些嵌合抗體對此等細胞顯示出較高的最大吞噬指數，且一些嵌合抗體顯示出強得多的EC50。hIgG1分型嵌合抗體誘導ADCP以使得

可偵測到好得多的吞噬作用(表11，圖2)。

【0516】 **2.2　抗CD24抗體與抗CD47抗體之組合**

【0517】 測試抗CD47與吾人之抗CD24嵌合抗體(chAb110D4G4、chAb111F3A2及chAb81A1 F8)之組合。選擇HT29結腸直腸腫瘤細胞作為靶細胞。

【0518】 將嵌合抗體chAb110D4G4、chAb111F3A2及chA81A1F8用於與不同濃度之抗CD47抗體(可在圖3中互換使用hu5F9、hu5F9-hIgG4或hu5F9-G4)組合來偵測總吞噬作用。抗CD24嵌合抗體之抗體濃度設定為0.1 nM，且hu5F9濃度設定為0.0033 nM、0.013 nM、0.052 nM及0.208 nM。抗CD24與抗CD47之組合提高了吞噬指數。圖3顯示抗CD24抗體與抗CD47抗體之組合誘導比單獨抗CD47抗體顯著更好的吞噬作用。

【0519】 **2.3　針對吞噬分析探索雙特異性抗體(IgG + scFv型式)。**

【0520】 用chAb81A1F8-IgG4及Hu5F9衍生之scFv構築IgG-scFv型式雙特異性抗體，其包含兩條呈VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-scFv型式之重鏈，上述重鏈分別與呈VL-CL型式之輕鏈締合。測試此雙特異性抗體之親和力且接著亦進行吞噬作用分析(參見圖4)。所有抗體濃度設定為100 nM，其足以達到最大吞噬作用。E/T比率設定為1:5及1:1。與hu5F9相比，雙特異性抗體顯示出提高的吞噬作用，且當E/T比率為1:5時，組合組顯示出幾乎100%吞噬作用。如圖4中所示，藉由吞噬分析測試雙特異性抗體以及抗CD24與抗CD47抗體之組合。當E/T比率如之前的分析為1:1時，最大指數可達到85%，且在E/T比率為1:5時，最大指數可達到98%。雙特異性抗體顯示出吞噬作用之極好效力。

【0521】 **實例4. 抗體人類化**

【0522】 利用以下步驟進行81A1F8及101H9G9A2之人類化：1)使小鼠抗體VH域及VL域模型化；2)與一系列較佳人類生殖系序列進行比對；3)評定非人類CDR與人類FR之間的衝突，且設計回復突變(back mutation)以防止最終產物中親和力之損失；及4)將CDR移植至較佳生殖系骨架上。產生5個不同的人類化序列，隨後在哺乳動物表現系統中選殖且小規模生產所有人類化變體及嵌合體。

【0523】 **實例5. 人類化抗體之表徵：親和力**

【0524】 藉由基於細胞之結合分析，使用CD24陽性細胞HT-29及Nalm6測試人類化變體81A1F8-VH-11/VL-21(81A1F8-1121)、81A1F8-VH-21/VL-21(81A1F8-2121)、81A1F8-VH-11/VL-41(81A1F8-1141)及81A1F8-VH-21/VL-41(81A1F8-2141)。藉由基於細胞之結合分析，使用CD24陽性細胞HT-29測試101H9G9A2之人類化變體。

【0525】 簡言之，使用PBS洗滌HT-29細胞或Nalm6細胞三次，首先將其與人類化變體一起培育。在洗滌三次之後，將二級抗體與細胞一起培育。利用流動式細胞測量術分析樣品之MFI且計算基於細胞之親和力。

【0526】 分別如圖5A及圖5B中所示，81A1F8之上述人類化抗體對HT29及Nalm6之結合親和力與嵌合81A1F8相當。

【0527】 圖5C中顯示101H9G9A2之上述人類化抗體對HT29之結合親和力。

【0528】 使用Gatorprime系統測試81A1F8之人類化抗體之基於蛋白質之KD (hCD24-Fc蛋白作為抗原)，圖5D中顯示KD資料。

【0529】 **實例6. CD24之糖基化/唾液酸化抗原決定基**

【0530】 測試由本文所提供之抗體識別之抗原決定基圖案，發現一些本文所提供之抗體識別CD24之糖基化或唾液酸化修飾抗原決定基。

【0531】 使用神經胺酸苷酶或去糖基化混合套組消化HT-29、Nalm6、HEK293T-hCD24及MCF7-hCD24細胞。與PBS對照相比，81A1F8及110D4G4保持針對靶細胞之親和力，且MFI信號不下降。然而，如圖6A及圖6B中所示，在用神經胺酸苷酶或去糖基化混合物處理靶細胞之後，81A7A10、111F3A2、100F2E3、101H9G9A2及107D10D11之MFI很大程度上降低。基準抗體SN3亦識別先前報道之糖基化抗原決定基。如圖6C及圖6D中所示，101H9G9A2以高親和力結合於HT-29細胞，但完全不能結合於293T-hCD24。107D10D11以低親和力結合於293T-hCD24。然而，SN3通常結合於293T-hCD24及HT-29。

【0532】 實例7. 利用SPR對抗CD24 mAb以及人類化抗體進行親和力測試

【0533】 利用BIAcore 8K(通用電氣醫療集團(GE Healthcare))測定抗體對經mFc標記之人類CD24(hCD24-mFc-生物素)之親和力。將0.8或2.5 μg/ml hCD24-mFc-生物素以10 μl/min之流動速率固定至S系列感測器晶片SA上持續120秒，以達到大約1200RU之固定水準。在室溫下以30 μl/min之流動速率注射抗體，濃度梯度(1.56~50 nM)。接觸時間設定為180秒，解離時間為400秒。在各循環結束時，注射10 mM甘胺酸pH1.5以自表面移除測試抗體。最後，使用BIAcore Insight評估軟體計算結合動力學，使用1:1結合模型進行曲線擬合。

【0534】 對本文所提供之一些抗CD24 mAb之SPR分析之結果顯示於圖7A中。對人類化81A1F8候選物之SPR分析之結果顯示於圖7B中。

【0535】 **實例8. 對81A1F8之基於ELISA之受體結合分析**

【0536】 **1. 方法**

【0537】 將人類CD24-mFc蛋白塗佈於培養盤上。將生物素化人類SigLec10蛋白(SIG-HM510B， Kactus)與不同濃度之81A1F8一起混合，接著將其添加至培養盤中。吾人採用之結合緩衝液為：1% Triton-X、0.3 mM $MnCl_2$、1 mM $CaCl_2$、25 mM Tris、150 mM NaCl、1 mM $MgCl_2$，pH 7.6。用1×PBS緩衝液洗滌樣品三次。偵測樣品之信號且用原始SigLec-10讀數進行標準化。

【0538】 **2. 結果**

【0539】 對不同濃度之81A1F8的基於ELISA之受體結合分析之結果顯示於圖8中。

【0540】 **實例9. 81A1F8及其人類化變體之體外功效分析**

【0541】 **1. 吞噬分析**

【0542】 如實例3中所提及之分離且誘導人類單核球。

【0543】 A及B：使用抗CD24 mAb(hIgG4 Fc)及基準抗體SWA11以及抗CD47 mAb 5F9-IgG4進行靶標腫瘤細胞(HT-29及Nalm6)之吞噬。結果顯示於圖9A及圖9B中。

【0544】 C：將具有罕見Fc依賴性功能之81A1F8-LALAPG與利妥昔單抗組合以查看其是否可增強利妥昔單抗之ADCP作用。吾人發現可偵測到累加效應(參見圖9C)。

【0545】 D：組合投與時81A1F8-hIgG4嵌合抗體亦增強抗CD47抗體hu5F9之吞噬作用(參見圖9D)。

【0546】 **2. ADCC分析及CDC分析**

【0547】 A：測試81A1F8及其人類化變體對靶細胞HT-29之ADCC作用。將HT-29細胞與PBMC一起培育。將不同濃度之81A1F8以及人類化變體81A1F8-1141及81A1F8-2141添加至樣品中。藉由LDH套組測試靶細胞之裂解。如圖10A中所示，ADCC作用僅可由hIgG1同型抗體誘導。

【0548】 B：測試81A1F8及其人類化變體對靶細胞hCD24-MCF7之CDC作用。將不同濃度之抗體與靶細胞及補體系統一起培育。如圖10B中所示，在高濃度之81A1F8抗體變體中可偵測到超過90%之靶細胞之裂解。

【0549】 實例10. 抗CD24抗體之體內功效分析

【0550】 在C57BL/6J同基因小鼠模型中測試81A1F8之體內功效。簡言之，將1百萬個MC38-hCD24細胞皮下植入至雌性6至8週C57BL/6J小鼠。當平均腫瘤體積達到約60 mm^3時，將小鼠隨機分組且如下文所示進行處理。測試hIgG4同型抗體之單一藥劑(10 mpk，Q3D)或其與奧沙利鉑之組合(6mpk，QW)。一週兩次量測腫瘤體積及小鼠體重。圖11A至圖11D中顯示81A1F8之體內功效。

【0551】 所有處理組顯示腫瘤生長抑制(參見圖11A)。當與奧沙利鉑組合時，81A1F8-hIgG4顯示出更好的功效，且可觀察到協同作用；所有小鼠之體重未下降(參見圖11B)。體內功效測試之概述顯示於圖11C中。自腫瘤組織中分離腫瘤浸潤淋巴細胞，且藉由流動式細胞測量術進行分析。圖11D展示相較於對照(CTRL)，當用81A1F8-hIgG4與奧沙利鉑之組合處理時CD8/CD4比率以及M1/M2巨噬細胞比率增加很多。

【0552】 亦評估81A1F8-mIgG2a (人類IgG1之同源物)對MC38-hCD24同基因模型之體內功效。進行劑量-功效測試，吾人發現6 mpk劑量

顯示出最佳功效，因為6隻小鼠中有4隻在投與81A1F8-mIgG2a之後無腫瘤(參見圖12A)。

【0553】 藉由再次接種MC38-Hcd24細胞進行再攻擊分析，腫瘤可生長。然而，在治療組中沒有腫瘤再次復發，顯示在81A1F8處理之後免疫記憶形成(參見圖12B)。

【0554】 圖12C顯示用媒劑對照或81A1F8-mIgG2a處理之各小鼠之腫瘤生長曲線。

【0555】 圖12D顯示81A1F8-mIgG2a(亦稱為「ATG031-mAb011-mIgG2a」)之體內功效之概述。

【0556】 亦測試了人類化81A1F8 (81A1F8-2141-mIgG2a)之體內功效。簡言之，接種MC38-hCD24腫瘤細胞。當平均腫瘤體積達到約120 mm^3時，將小鼠分組且用單一藥劑(81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑或阿特珠單抗)或組合策略處理。所測試之人類化81A1F8 (81A1F8-2141-mIgG2a)之腫瘤抑制作用顯示於圖13A至圖13C中，其中圖13A顯示在投與藥物之後的腫瘤生長曲線，圖13B顯示治療組之各小鼠之腫瘤生長曲線，圖13C顯示81A1F8-2141-mIgG2a之體內功效之概述。

【0557】 亦測試101H9G9A2-mIgG2a之體內功效分析。簡言之，如上文所提及接種MC38-hCD24腫瘤細胞。當平均腫瘤體積達到約120 mm^3時，向小鼠投與101H9G9A2-mIgG2a、81A1F8-2141-mIgG2a、奧沙利鉑及阿特珠單抗，或其組合。所測試之101H9G9A2-mIgG2a及人類化81A1F8(81A1F8-2141-mIgG2a)之腫瘤抑制作用顯示於圖14A至圖14C中，其中圖14A顯示如所示分組之小鼠之腫瘤體積曲線，圖14B顯示小鼠之體重，圖14C顯示不同處理之功效之概述。

【0558】**實 例11. 食 蟹 獼 猴(Cynomolgus monkey/Macaca fascicularis) CD24 (cmCD24)抗體發現**

【0559】使用過度表現cmCD24標記之293F細胞免疫Balb/c及SJL小鼠，鑑別出兩種抗體以識別食蟹獼猴CD24。基於細胞之結合資料顯示於圖15中。

【0560】進行抗cmCD24抗體之體外功效研究，其結果顯示於圖16A至圖16C中，其中圖16A顯示來自本文所提供之抗cmCD24抗體之吞噬分析之結果，圖16B顯示本文所提供之抗cmCD24抗體之ADCC作用，圖16C顯示本文所提供之抗cmCD24抗體之CDC作用。

【序列表】

<110> 香港商德琪生物有限公司（ANTENGENE BIOLOGICS LIMITED）

<120> 新穎抗CD24抗體

<130> 068016-8007WO02

<140> TW 111104626
<141> 2022-02-08

<150> PCT/CN2021/076075
<151> 2021-02-08

<150> 202210088172.3
<151> 2022-01-25

<160> 229

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1

Asn Ser Trp Met Asn
1 5

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 2

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Phe Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 3
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 3

Gln Ile Gln Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr Arg Tyr Val Glu Ser
1 5 10 15

Val Arg Gly

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 4

Leu Val Ser Asn Leu Asp Ser
1 5

<210> 5
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 5

Gly Thr Asp Tyr
1

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 6

Val Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 7

Ala Tyr Asn Met Asp
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 8

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

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 9

Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 10

Tyr Thr Ser Arg Leu Leu Ser
1 5

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 11

Arg Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser His Tyr Ala Leu Asp Phe
1 5 10 15

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 12

Gln Gln Asp Asn Ser Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 13
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 13

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

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 14

Asp Ile Asn Pro Ile Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Asn Phe Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 15

Gln Gln Asp His Thr Leu Pro Arg Thr
1 5

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 16

Gly Tyr His Met Asn
1 5

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

<220>
<223> 合成的

<400> 17

Glu Ile Asn Pro Ile Thr Ser Gly Ile Thr Tyr Asn Gln Ile Phe Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 18

Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr
1 5

<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 19

Asn Tyr Gly Val His
1 5

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 20

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ile Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 21

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 22

Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23

Asn Tyr Gly Tyr Asp Cys Phe Ala Tyr
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 24

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 26
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 26

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp
1 5 10

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 27

Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Pro Arg Tyr Asp Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 28

Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 29

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asn Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 30
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 30

Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Asn Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 31

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 32

Ser Tyr Trp Met Asp
1 5

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 33

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Asp Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 34

Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Ser Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 35

Gly Ala Ser Ile Arg Glu Ser
1 5

<210> 36
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 36

Arg Gly Gly Tyr Tyr Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 37

Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38

Thr Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 39
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39

Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg Leu Ala
1 5 10

<210> 40
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 40

Val Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asn Tyr His Ser Ala Leu Lys Pro
1 5 10 15

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41

Gly Ala Thr Asn Leu Val Thr
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 42

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Phe Phe Ala Tyr
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 43

Gln Gln Tyr Trp Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 44

Ser Tyr Gly Val Ser
1 5

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 45

Arg Ala Ser Ser Thr Val Asn Tyr Met Tyr
1 5 10

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 46

Val Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr His Ser Thr Leu Thr Ser
1 5 10 15

<210> 47
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 47

Tyr Thr Ser Arg Leu Ala Pro
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 48

Phe Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 49

Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 50
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 50

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

Ser Met Lys Leu Ser Cys Phe Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Gln Ile Gln Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr Arg Tyr Val Glu
50 55 60

Ser Val Arg Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ser Ser Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 51
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

tcctgttttg tctctggatt cactttcagt aactcctgga tgaactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctcag attcaattga aatctgataa ttatgcaaca 180

cgttatgtgg agtctgtgag agggaggttc atcatctcaa gagatgattc caaaagtagt 240

gtctccctgc aaatgaacaa cttaaggact gaagacactg gaatttatta ctgttcctct 300

gggaccgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 52

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Phe Ser
20 25 30

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

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Gly Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 53
gatgttgtga tgacccagac tccactcgct ttgtcggtta tcattggaca accagcctct 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta tttagtaatg gaaaaaccta tttgaattgg 120

ttattacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taatctggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggaa cagattttac actgaaaatc 240

ggcagagtgg aggctgaaga tttgggagtt tattactgcg tgcaaggtac acattttcca 300

tacacgttcg gtgggggggac caagttggaa ataaaa 336

<210> 54
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 54

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser His Tyr Ala Leu Asp
100 105 110

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

<210> 55
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 55
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gcctacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaatga gccttgagtg gattggagat attaatccta acaatggtga tactgtctac 180

aaccagaatt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagaaggggg 300

tcctattact acggtagtag tcactatgct ctggacttct ggggtcaagg aacctcagtc 360

tccgtctcct ca 372

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Asp Asn Ser Leu Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg
100 105

<210> 57
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 57
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaaa cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagg aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180

cggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gataattcgc ttcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaggc tggaaatcag a 321

<210> 58
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 58

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Pro Ile Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

Leu Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Ser Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser His Tyr Ala Leu Asp
100 105 110

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

<210> 59
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 59
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gcctacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaatga gccttgagtg gattggagat attaatccta tcaatggtgg tactatctac 180

aaccagaatt tcgagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcttccag cacagcctac 240

ttggaactcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagaaggggg 300

tcctattact acggtagtag ccactatgct ttggacttct ggggtcaagg aacctcagtc 360

tccgtctcct ca 372

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatcatacgc ttcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcag a 321

<210> 62
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62

Glu Val Gln Leu Arg Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 63
gaggtccagc tgcggcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggctgc ggtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctaccaca tgaactgggt gaagcaaagt 120

cctgaaaaga gccttgagtg gattggagag attaatccta tcactagtgg tattacctac 180

aaccagattt tcaaggccaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

ttgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagaagggac 300

tacggtacta gccttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 64
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 64

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ile Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Leu 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 Asp His Thr Leu Pro Arg
85 90 95

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

<210> 65
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 65
gatatccaga tgacacagat tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tactctcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag gatcatacgc ttcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcag a 321

<210> 66
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 66

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Gln Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Asn Asn Tyr Gly Tyr Asp Cys Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 67

<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 67
caggtgcagc tgaagcagtc aggacctggc ctagtgcagc cctcacagag cctgtccata 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaact aactatggtg tacactggat tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagag gtggaagcac agactacaat 180

gcagctttca tgtccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

caaatgaaca gtctgcaagc tgctgacact gccatatatt actgtgccaa caactatggt 300

tacgactgct ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 68

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

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ile Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 69
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 69
gatgtccaaa taacccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcctggaga aaccattact 60

attaattgca gggcaagtaa gagtattatc aaatatttag cctggtatca agagaaacct 120

gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tggtacagat ttcactctca ccatcactag cctggagcct 240

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat acccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaggc tggagctgaa a 321

<210> 70
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 70

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Pro Arg Tyr Asp Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Thr Ser
115

<210> 71
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 71
gaggttcagc tgcagcagtc tggacctggg ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaggg cttctggtta cctattcact ggctactaca tgaactgggt gaagcaaagt 120

cctgaaaaga gccttgagtg gattggagag attaatccta acactggtga tcctagatac 180

gaccagaagt ttaaggccaa ggccacattg actgtagaca gatcctccag cacagcctac 240

atgcacctca agagcctgac atctgaagac tctgcagtct atttctgtgc caggagggac 300

tacggtacta gccttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtcac ctca 354

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 72

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

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 73
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 73
gatgtccaga taacccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcctggaga aaccattact 60

attaattgca gggcaagtaa gagcattagc aaatatttag cctggtatca agagaaacct 120

gggaaaacta ataagcttct tatctactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tggttcagat ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 240

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 74

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Asn Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 354
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 75
gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ttggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctactggtta cttattcact ggctactaca tgaactgggt gaaacaaagt 120

cctgaaaaga gccttgagtg gattggagag atcaatccta acactggtga tactaacaac 180

aaccagaagt tcaaggccaa ggccacaatg actgttgaca gatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agaggctgac atctgaggac tctgcagtct attattgtgt aagaagggac 300

tacggtacta gtcttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 76

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

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Ile

85 90 95

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

<210> 77
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 77
gatgtccaga taacccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcctggaga aaccattact 60

attaattgca gggcaagtaa gagtattaac aaatatttag cctggtatca agagaaacct 120

gggaaaacta ataagcttct tatccactct ggatccactt tgcaatctgg aattccatca 180

aggttcagtg gcagtagatc tggaacagat ttcactctca ccatcagtaa cctggagcct 240

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacaa cataatgaat atccgatcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 78
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 78

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Ser Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 79
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaggc ctgggtcttc agtgaagctg 60

tcctgcaaga cttctgacta caccttcacc agctactgga tggattgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgaatg gattggtaac atttaccctt ctgatagtaa aactcactcc 180

aatcaaaagt tcagggacaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcggtct attactgtgc aagaagaggt 300

ggttactacg gctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 80
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 80

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 81
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 81
gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgagtgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta aatagtggaa atcaagacaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tctacggggc atccattagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaaccgattt cactcttacc 240

atcagtagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcaaaatga tcatagttat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagttg gaaataaaa 339

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 82

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Gly Asp Gly Thr Thr Asn Tyr His Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Asn Tyr Tyr Gly Tyr Pro Phe Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 83

<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 83
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcactg tctcaggatt ctcattaatc acctatggtg taagctgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatggggtg acgggaccac aaattatcat 180

tcagctctca aacccagact gaccatcagc aaggatgact ccaagagcca agtcctctta 240

aaattgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccacgtact actgtgccaa ctactatggt 300

taccccttt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Ser Pro Pro
85 90 95

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

<210> 85
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 85
gacatccaga tgacacaatc ttcatcctcc ttttctgtat ctctaggaga cagagtcacc 60

attacttgca aggcaagtga ggacatatat aatcggttag cctggtatca acagaaacca 120

ggaagtgctc ctggggtctt aatatctggt gcaaccaatt tggtaactgg gattccttca 180

agattcagtg gcagtggatc tggaaaggat tacactctca ccattaccag tcttcagact 240

gaagatgttg ctacttatta ctgtcaacag tattggagta gtcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 86
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Asp Gly Ser Thr Asp Tyr His Ser Thr Leu Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Phe Ser Lys Asp Asn Ser Glu Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

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

Ile Phe Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 87
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 87
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc ccttacagag cctgtccatc 60

acatgcactg tctcagggtt ctcattaagc agttatggtg taagctgggt tcgccagctt 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatggggtg acgggagcac agattatcat 180

tcaactctca catccagact gagcttcagc aaggataatt ccgagagcca agttttctta 240

aaactgaata gtctgcaaac tgatgacaca gccacatact actgtgccat tttctatggt 300

tacgacgaag ggtttgctta ttggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 88
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Phe Leu Gly
1 5 10 15

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

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Val Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

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

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

<210> 89
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ttctagggga gaaggtcacc 60

atgagctgca gggccagctc aactgtaaat tacatgtact ggtaccagca gaagtcagat 120

gcctccccca aagtttggat ttattacaca tccaggttgg ctcctggagt cccagctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gaactctttt tctctcacaa tcagcagcat ggagggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagttt actagttccc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaga 318

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 90

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 91

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

<210> 92
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 92

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

<210> 93
<211> 20
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 93

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

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 94
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 94

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

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

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asn Asp Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
130 135 140

Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
145 150 155 160

Ile Val Tyr Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gly Trp Tyr Leu Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Glu Ile Lys

<210> 95
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95

Ser Tyr Gly Val Asn

1 5

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96

Met Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 97

Ile Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
1 5

<210> 98
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 98

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 99
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 99

Ser Ala Ser Ile Arg Tyr Pro
1 5

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 100

Leu Gln Tyr Ile Thr Phe Pro Arg
1 5

<210> 101
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 101

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Val Ser Phe Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Thr Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ile Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 102
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 102
cagatacagc tgaagcagtc aggacctggc ctagtgcagc cctcacagag tctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaagt agttatggtg taaattgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggaatg gctgggaatg atatggagtg gtggaaacac agactataat 180

gcagctttca tatccagagt gagcttcacc aaggacaatt ccaagagcca agttttcttt 240

acaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatatt actgtgccag aatatggtac 300

tatggtatgg actactgggg tcagggaacc tcagtcaccg tctcctca 348

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Thr Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Tyr Ile Lys
100 105

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104

Asp Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

<210> 105
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105

Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr

1 5

<210> 106
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 106

Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Tyr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 107
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 107

Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Asp Asn Tyr
1 5 10

<210> 108
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 108

Gly Ala Arg
1

<210> 109
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 109

Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 110
gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtca gaatgtgggt actgctgtag cctggtttca acagaaacca 120

ggacaatctc ctaaaatact gatttattca gcatccattc gctaccctgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccactagcaa tgtgcagtct 240

gaagacctgg cagattattt ctgtctgcaa tatatcacct ttcctcggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tgtatatcaa a 321

<210> 111
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 111

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

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 112

<400> 112
000

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113

Ser Asn Thr Met His
1 5

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 114

Tyr Ile Asn Pro Gly Ser Ala Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Asn
1 5 10 15

Asp

<210> 115
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 115

Leu Ala Thr Tyr Tyr Asp Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 116

Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 117

Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 118
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 118

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Asn Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Ala Thr Tyr Tyr Asp Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 120

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 122

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

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

Trp Ile Thr Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Ser Pro Ala Gly Gly Gly Arg Asn Tyr Asn Glu Arg Phe
50 55 60

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

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

Val Arg Gly Asp Ser Thr Val Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 124

Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 126

Asp Tyr Asn Met Asp
1 5

<210> 127
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 127

Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 128

Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser His Tyr Ala Leu Asp Phe
1 5 10 15

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 129

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

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 130

Tyr Thr Ser Arg Leu Phe Ser
1 5

<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> QQGNTLPW

<400> 131

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
1 5

<210> 132
<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 132

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

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

Asn Met Asp Trp Ile Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Asp Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Gly Ala Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser His Tyr Ala Leu Asp
100 105 110

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

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 134

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 Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Phe 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 Lys Arg
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 136

Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Asp Ser Asn Leu Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Ala

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 137

Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp His
1 5

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 138

Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 139

Ser Gly Ser Thr Leu His Thr
1 5

<210> 140
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 140

Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Ile
1 5

<210> 141
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 141

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Asp Ser Asn Leu Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Val Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp His Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 143

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

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 144

<400> 144

000

<210> 145
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 145

Ser Gly Ser Thr Leu His Ser
1 5

<210> 146
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 146

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Asn Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 147

<400> 147
000

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 148

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

Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

His Ser Gly Ser Thr Leu His Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 150

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 151

Ile Asn Pro Gly Ser Ala Tyr Thr
1 5

<210> 152
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 152

Ala Arg Leu Ala Thr Tyr Tyr Asp Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 153
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 153

Ser Ser Val Asn Tyr
1 5

<210> 154
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 154

Gly Thr Ser
1

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 155

Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 156
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 156

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Asn Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Leu Ala Thr Tyr Tyr Asp Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 158

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 160

Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 161

Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 162

Ala Asn Leu Tyr Val Leu Phe Ala Tyr
1 5

<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 163

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 164
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 164

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Gly Asp Gly Asn Thr Asn Tyr His Ser Ala Leu Ile
50 55 60

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

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

Asn Leu Tyr Val Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 166

Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 168

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp
1 5

<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 169

Ile Asn Pro Thr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 170
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 170

Ala Arg Ser Gly Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 171

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr
1 5 10

<210> 172
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 172

Leu Val Ser
1

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 173

Trp Gln Gly Thr Tyr Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 174
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 174

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

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

Trp Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 176

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly
85 90 95

Thr Tyr Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 177
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 177

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Asn Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Arg Val Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 178
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 178

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Asn Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Arg Val Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 179
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 179

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

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

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Thr Gly Asp Thr Asn Asn Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Arg Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Val Arg Arg Asp Tyr Gly Thr Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 180
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 180

Asp Val Gln Ile 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 Lys Ser Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg 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 His Asn Glu Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 181

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

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

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg 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 His Asn Glu Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 182
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 182

Asp Val Gln Ile 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 Lys Ser Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg 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 His Asn Glu Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 183
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 183

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

His Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 184
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 184

Gln Ser Leu Leu Gln Ser Gly Asn Gln Asp Asn Tyr
1 5 10

<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 185

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

<210> 186
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 186

Gln Ser Leu Leu Ser Ser Gly Asn Gln Asp Asn Tyr
1 5 10

<210> 187
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 187

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Gly Asn Gln Asp Asn Tyr
1 5 10

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 188

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

<210> 189
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 189

Gln Val Gln Leu Leu Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 190
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 190

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 191

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

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

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 192

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

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

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 193

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

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

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 194
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 194

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

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

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ser Asp Ser Lys Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 195

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

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Gln Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 196
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 196

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

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ala
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 197
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 197

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

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 198
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 198

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

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 199
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 199

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

Glu Lys Val Thr Met Arg Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 200
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 200

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 201
<211> 113
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 201

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 202

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 203
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 203

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

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

Gly Asn Gln Asp Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 204
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 204
caggtgcagc tgctgcagcc cggcgctgag ctggtgagac ccggaagcag cgtgaagctg 60

agctgcaaag ccagcgacta cacattcaca agctactgga tggactgggt gaaacagaga 120

cctggccagg gactggaatg gattggaaac atctacccca gtgacagcaa gacccactac 180

aaccagaagt tcaaggacaa agccaccctg accgtggaca agagcagcag caccgcctac 240

atgcagctga acagcctgac cagcgaagac agcgccgtgt actactgcgc cagaagaggc 300

ggctactacg cctatgccat ggactactgg gggcagggaa ccagcgtgac cgtgagcagc 360

<210> 205
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 205
gacattgtga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgtga gcgccggaga aaaagtgacc 60

atgagatgca agagcagcca gagcctgctg aacagcggga accaggacaa ctacctggcc 120

tggtatcaac agaagcccgg ccagcccccc aaactgctgc tgtatggagc cagaatcaga 180

gagagcggcg tgcccgacag attcatcggc agcggcagcg gaaccgactt caccctgacc 240

atcagcagcg tgcaggctga ggacctggcc gtgtactact gccagaacga ccacagctac 300

ccctatacct ttggaggcgg caccaaggtg gagatcaaa 339

<210> 206
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 206
caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggtgcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agcaacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatcctg gcagtgctta tactaactac 180

aatcagaagt tcaatgacaa ggccacattg actgcagaca agtcctccag cacagcctcc 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagactcgcg 300

acctactatg ataacgacgg atatgctatg gactattggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 207
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 207

gacatccaga tgacacagtc tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaaaat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat ttttctctca ccattaccaa cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggtcatacgc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaaac tggagatcaa a 321

<210> 208
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 208
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagt aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaaaat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat ttttctctca ccattaccaa cctggagcaa 240

gaagattttg ccacttactt ttgccaacag ggtcatacgc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaaac tggagatcaa a 321

<210> 209
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 209
gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cggattcact gactacaaca tggactggat aaaacagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatcctc acaatggtga tactatctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccaaattg actgtagaca agtcctccac cactgcctac 240

atggaactcc gcagcctggc atctgaggac accgcagtct attactgtgc aaggaggggg 300

gcatattact acggtagtag ccactatgct ctggacttct ggggtcaagg aacctcagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 210
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 210
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattacc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tattctcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctgaaacga 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 211
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 211
gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cctctggtta cttattcact ggctactaca tgaactgggt gaaacaaagt 120

cctgaaaaga gtcttgagtg gattggagag attaatccta acaaaggtga tagtaatctc 180

aaccagaatt tcaaggccaa ggccacattg actgttgaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagttca agagcctgac atttgaggac tctgcagtct atttctgtgt aagaagggac 300

tacggcacta gtcttgacca ctggggccaa ggcacgactc tcacagtctc ctca 354

<210> 212
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 212
gatgtccaga taacccagtc tccatcttat cttgctacat ctcctggaga aaccattact 60

attaattgca gggcaagtaa gagtattagc aaatatttag cctggtatca agagaaacct 120

gggaaaacta agaagcttct tatctactct ggatccactt tgcatactgc aattccatca 180

aggttcagtg gccgtggatt tggtacagat ttcactctca ccatcagtag cctggagcct 240

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacag cataatgaat acccaatcac attcggtggt 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 213
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 213
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ttggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctactggtta cttattcact ggctactaca tgaactgggt gaagcaaagt 120

cctgaaaaga gccttgagtg gattggagag atcaatccta acactggtga tactaacaac 180

aaccagaagt tcaaggccaa ggccacaatg actgttgaca gatcctccag tacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attattgtgt aagaagggac 300

tacggtacta gccttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 214
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 214
gatgtccaga taacccagtc tccatcttat cttgctgcat ctcctggaga aaccattact 60

attaattgca gggcaagtaa gagtattaac aaatatttag cctggtatca agagaaacct 120

gggaaaacta ataagcttct tatccactct ggatccactt tgcactctgg aattccatca 180

aggttcagtg gcagtagatc tggaacagat ttcactctca ccatcagtaa cctggagcct 240

gaagattttg caatgtatta ctgtcaacaa cataatgaat acccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 215
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
caggtgcagc tgcagcagag cggcgccgag ctggctagac ccggagcttc cgtgaagatg 60

agctgcaaag ccagcggcta cacattcaca tccaacacaa tgcactgggt gaaacagagg 120

cctggccagg gactggagtg gattgggtac atcaaccccg gcagcgccta caccaactac 180

aaccagaaat tcaatgacaa agccacactg accgccgaca aaagcagcag cacagccagc 240

atgcagctga gcagcctgac ctccgaggac agcgctgtgt actactgcgc cagactggcc 300

acctactacg acaacgacgg atacgccatg gattactggg gacagggaac cagcgtgacc 360

gtgagcagc 369

<210> 216
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 216
gagaatgtgc tgacccagag ccccgccatc atgagtgcca gcccaggaga gaaggtgaca 60

atgacatgca gcgccagcag cagcgtgaat tacatgtact ggtaccagca gagaagcagc 120

accagcccca agctgtggat ctacggcacc agcaagctgg ccagcggagt gcccggcaga 180

ttctccggaa gtggaagcgg aaatagctac agcctgacta tcagcagcat ggaggccgaa 240

gatgttgcta cctactactg ctttcagggc agcggctacc cctacacctt cggcggcggc 300

accaagctgg agatcaag 318

<210> 217
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 217
caggtgcagc tgaaggaaag cggccccggc ctggtggccc catctcagag tctgagcatc 60

acctgcacag tgagcggctt cagcctgaca agctacggcg tgagctgggt gagacagccc 120

cccggaaagg gcctggaatg gctgggcgtg atttggggcg acggcaacac aaactaccac 180

agcgccctga tcagcagact gagcatcagc aaggacaata gcaagagcca ggtgttcctg 240

aagctgaaca gcctgcagac cgacgacacc gccacctact actgcgccaa cctgtacgtg 300

ctgttcgcct actggggcca gggcaccctg gtgaccgtga gcgct 345

<210> 218
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 218
gagaatgtgc tgacccagag ccccgccatc atgagtgcca gcccaggaga gaaggtgaca 60

atgacatgca gcgccagcag cagcgtgagt tacatgcact ggtaccagca gaagagcagc 120

accagcccca aactgtggat ctacgggacc agcaagctgg ccagcggagt gcccggaaga 180

ttcagtggca gcggaagcgg caatagctac agcctgacta tcagcagcat ggaggccgaa 240

gatgttgcta cctactactg ttttcaggga agcggctacc catacacctt cgggggggggg 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 219
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 219
caggtgcagc tgcagcagcc aggcacagag ctggtgaagc ccggcgccag cgtgaaactg 60

agctgcaaag ccagcggcta caccttcaca aactactgga ttcattgggt gaagcagagg 120

cctggccagg gactggagtg gatcggcgac attaacccca caaacggagg cacaaactac 180

aacgagaaat tcaagaccaa agccatcctg accgtggaca gaagcagtag cacagcctac 240

atgcaggtga gcagcctgac cagcgaggac agcgccgtgt actattgcgc cagaagcggc 300

ggctacgact tcgactactg gggccagggc accaccctga ccgtgagcag c 351

<210> 220
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 220
gacgtggtga tgacccagac ccccctgaca ctgagcgtga ccatcggaca gcccgccagc 60

atcagctgca agagcagcca gagcctgctg gacagcgacg gaaaaacata tctgaattgg 120

ctgctgcaga ggcctggcca gagccccaaa agactgatct acctggtgag caagctggac 180

agcggggtgc ccgacagatt caccggcagc ggaagcggca ccgacttcac cctgaagatc 240

tccagagtgg aagccgagga cctgggcgtg tactactgct ggcagggaac ctacttcccc 300

ctgacctttg gagccggcac caagctggaa ctgaag 336

<210> 221
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 221

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 222

Ser Tyr Trp Ile Thr
1 5

<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 223

Asp Ile Ser Pro Ala Gly Gly Gly Arg Asn Tyr Asn Glu Arg Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 224

Gly Asp Ser Thr Val Asp Leu Asp Tyr
1 5

<210> 225
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 225

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 226

Arg Val Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 227
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 227

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 228
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 228
gaggttcagc tgcagcagtc tgggactgga cttgtgaagc ctgggacttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta cagcttcacc agctactgga taacctgggt gaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagat atttctcctg ctggtggtgg tcgtaactac 180

aatgagagat tcaagaacaa ggccacactg actgtagacg catcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgt aagaggtgat 300

agtacggtag acttagacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 229
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 229
gatattgtga tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtatcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtaatg gcaacactta cttgtattgg 120

ttcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcgggtgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggga ctgctttcac actgagaatc 240

agtagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgta tgcaacatct agaatatccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離抗體或其抗原結合片段，其包含1、2或3個選自由以下組成之群的重鏈互補決定區(CDR)序列：SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、14、16、17、18、19、21、23、25、27、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、95、96、97、104、105、106、113、114、115、126、127、128、136、137、150、151、152、160、161、162、168、169、170、222、223及224，及/或1、2或3個選自由以下組成之群的輕鏈CDR序列：SEQ ID NO: 2、4、6、8、10、12、13、15、20、22、24、26、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、98、99、100、107、108、116、117、129、130、131、138、139、140、145、153、154、155、163、171、172、173、184、185、186、187、188、225、226及227。

【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的重鏈可變區：

a)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 5之CDR序列；

b)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 11之CDR序列；

c)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 14及SEQ ID NO: 11之CDR序列；

d)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO:

17及SEQ ID NO: 18之CDR序列；

e)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 23之CDR序列；

f)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 28之CDR序列；

g)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 28之CDR序列；

h)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 36之CDR序列；

i)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40及SEQ ID NO: 42之CDR序列；

j)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48之CDR序列；

k)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之CDR序列；

l)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；

m)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 115之CDR序列；

n)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 128之CDR序列；

o)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 137之CDR序列；

p)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 152之CDR序列；

q)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161及SEQ ID NO: 162之CDR序列；

r)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170之CDR序列；及

s)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223及SEQ ID NO: 224之CDR序列。

【請求項3】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的輕鏈可變區：

a)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 6之CDR序列；

b)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 12之CDR序列；

c)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 15之CDR序列；

d)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

e)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

f)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 31之CDR序列；

g)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

h)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 43之CDR序列；

i)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49之CDR序列；

j)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之CDR序列；

k)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

l)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 117之CDR序列；

m)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130及SEQ ID NO: 131之CDR序列；

n)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139及SEQ ID NO: 140之CDR序列；

o)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 145及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

p)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

q)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

r)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO:

172及SEQ ID NO: 173之CDR序列；

s)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

t)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

u)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

v)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

w)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；及

x)輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 227之CDR序列。

【請求項4】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含：

a)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 5之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 6之CDR序列；

b)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 11之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 12之CDR序列；

c)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 14及SEQ ID NO: 11之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自

SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 15之CDR序列；

d)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17及SEQ ID NO: 18之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 10及SEQ ID NO: 15之CDR序列；

e)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 23之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

f)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 27及SEQ ID NO: 28之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

g)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 28之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 22及SEQ ID NO: 31之CDR序列；

h)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 34及SEQ ID NO: 36之CDR序列；及輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 33、SEQ ID NO: 35及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

i)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 38、SEQ ID NO: 40及SEQ ID NO: 42之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 39、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 43之CDR序列；

j)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 48之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47及SEQ ID NO: 49之CDR序列；

k)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO:

96及SEQ ID NO: 97之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之CDR序列；

l)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 107、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

m)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 113、SEQ ID NO: 114及SEQ ID NO: 115之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 116及SEQ ID NO: 117之CDR序列；

n)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 126、SEQ ID NO: 127及SEQ ID NO: 128之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 130及SEQ ID NO: 131之CDR序列；

o)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 136及SEQ ID NO: 137之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 138、SEQ ID NO: 139及SEQ ID NO: 140之CDR序列；

p)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 30及SEQ ID NO: 28之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 29、SEQ ID NO: 145及SEQ ID NO: 24之CDR序列；

q)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 150、SEQ ID NO: 151及SEQ ID NO: 152之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 153、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

r)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 160、SEQ ID NO: 161及SEQ ID NO: 162之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 163、SEQ ID NO: 154及SEQ ID NO: 155之CDR序列；

s)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 168、SEQ ID NO: 169及SEQ ID NO: 170之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 171、SEQ ID NO: 172及SEQ ID NO: 173之CDR序列；

t)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 184、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

u)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 185、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

v)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 186、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

w)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 187、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；

x)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 104、SEQ ID

NO: 105及SEQ ID NO: 106之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 188、SEQ ID NO: 108及SEQ ID NO: 37之CDR序列；或

y)重鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 223及SEQ ID NO: 224之CDR序列；及κ輕鏈可變區，其包含1、2或3個選自SEQ ID NO: 225、SEQ ID NO: 226及SEQ ID NO: 227之CDR序列。

【請求項5】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的重鏈可變區：SEQ ID NO: 50、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 66、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 78、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 86、SEQ ID NO: 101、SEQ ID NO: 109、SEQ ID NO: 118、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 132、SEQ ID NO: 141、SEQ ID NO: 146、SEQ ID NO: 156、SEQ ID NO: 164、SEQ ID NO: 174、SEQ ID NO: 177、SEQ ID NO: 178、SEQ ID NO: 179、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190、SEQ ID NO: 191、SEQ ID NO: 192、SEQ ID NO: 193、SEQ ID NO: 194及與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【請求項6】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由以下組成之群的輕鏈可變區：SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 68、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 76、SEQ ID NO: 80、SEQ ID NO: 84、SEQ ID NO: 88、SEQ ID NO: 103、SEQ ID

NO: 111、SEQ ID NO: 120、SEQ ID NO: 124、SEQ ID NO: 134、SEQ ID NO: 143、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 166、SEQ ID NO: 176、SEQ ID NO: 180、SEQ ID NO: 181、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 183、SEQ ID NO: 195、SEQ ID NO: 196、SEQ ID NO: 197、SEQ ID NO: 198、SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 201、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 221及與其具有至少80%序列一致性之同源序列。

【請求項7】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其包含：

a)包含SEQ ID NO: 50之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 52之輕鏈可變區；

b)包含SEQ ID NO: 54之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 56之輕鏈可變區；

c)包含SEQ ID NO: 58之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區；

d)包含SEQ ID NO: 62之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 64之輕鏈可變區；

e)包含SEQ ID NO: 66之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 68之輕鏈可變區；

f)包含SEQ ID NO: 70之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 72之輕鏈可變區；

g)包含SEQ ID NO: 74之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 76之輕鏈可變區；

h)包含SEQ ID NO: 78之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 80之輕鏈可變區；

i)包含SEQ ID NO: 82之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 84之輕鏈可變區；

j)包含SEQ ID NO: 86之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 88之輕鏈可變區；

k)包含SEQ ID NO: 101之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 103之輕鏈可變區；

l)包含SEQ ID NO: 109之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 111之輕鏈可變區；

m)包含SEQ ID NO: 118之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 120或SEQ ID NO: 221之輕鏈可變區；

n)包含SEQ ID NO: 122之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 124之輕鏈可變區；

o)包含SEQ ID NO: 132之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 134之輕鏈可變區；

p)包含SEQ ID NO: 141之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 143之輕鏈可變區；

q)包含SEQ ID NO: 146之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 148之輕鏈可變區；

r)包含SEQ ID NO: 156之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 158之輕鏈可變區；

s)包含SEQ ID NO: 164之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 166之輕鏈

可變區；

t)包含SEQ ID NO: 174之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 176之輕鏈可變區；

u)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區；

v)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區；

w)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 180之輕鏈可變區；

x)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區；

y)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區；

z)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 181之輕鏈可變區；

aa)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區；

bb)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區；

cc)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 182之輕鏈可變區；

dd)包含SEQ ID NO: 177之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區；

ee)包含SEQ ID NO: 178之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區；

ff)包含SEQ ID NO: 179之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 183之輕鏈可變區；

gg)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 195之輕鏈可變區；

hh)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 196之輕鏈可變區；

ii)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 197之輕鏈可變區；

jj)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 198之輕鏈可變區；

kk)包含SEQ ID NO: 189之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 199之輕鏈可變區；

ll)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

mm)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

nn)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

oo)包含SEQ ID NO: 190之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

pp)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕

鏈可變區；

qq)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

rr)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

ss)包含SEQ ID NO: 191之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

tt)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

uu)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

vv)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

ww)包含SEQ ID NO: 192之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

xx)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

yy)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

zz)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；

aaa)包含SEQ ID NO: 193之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區；

bbb)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 200之輕鏈可變區；

ccc)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 201之輕鏈可變區；

ddd)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 202之輕鏈可變區；或

eee)包含SEQ ID NO: 194之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 203之輕鏈可變區。

【請求項8】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其進一步包含一或多個胺基酸殘基取代或修飾，但仍保持與人類CD24或食蟹獼猴CD24之特異性結合親和力。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中上述取代在一或多個CDR序列中，及/或在一或多個上述VH或VL序列中但不在任一個上述CDR序列中。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其進一步包含免疫球蛋白恆定區，視情況人類Ig之恆定區，或視情況人類IgG之恆定區。

【請求項11】

如請求項10之抗體或其抗原結合片段，其中上述恆定區包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之恆定區。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其為嵌合的或人類化的。

【請求項13】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其為雙功能抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fd、Fv片段、二硫鍵穩定之Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')、二硫鍵穩定之雙功能抗體(ds雙功能抗體)、單鏈抗體分子(scFv)、scFv二聚體(二價雙功能抗體)、多特異性抗體、駱駝化單域抗體、奈米抗體、域抗體及二價域抗體。

【請求項14】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其為雙特異性的。

【請求項15】

如請求項14之抗體或其抗原結合片段，其能夠與CD24之第一及第二抗原決定基特異性結合，或能夠與CD24及第二抗原特異性結合。

【請求項16】

如請求項15之抗體或其抗原結合片段，其經由Fab結合CD24且經由scFv結合上述第二抗原。

【請求項17】

如請求項16之抗體或其抗原結合片段，上述第二抗原結合scFv可操作地連接於上述CD24結合Fab之後的上述重鏈恆定區之C端。

【請求項18】

如請求項17之抗體或其抗原結合片段，上述雙特異性抗體分子包含呈以下型式之重鏈：VH (抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-第二抗原

結合scFv，上述重鏈與呈VL (抗CD24)-CL型式之輕鏈締合。

【請求項19】

如請求項15至18中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中上述第二抗原為免疫相關靶標，其視情況選自由以下組成之群：PD-L1、PD-L2、PD-1、CLTA-4、TIM-3、LAG3、CD160、2B4、TGF β、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、OX40、CD2、CD27、ICAM-1、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、LFA-1、ICOS、4-1BB、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、IL-2、IL-15、CD3、CD16、SIRPα、Siglec 10、LILRB2、Clever-1、Macro、LILRB4、Siglec15、CSF1R、PSGL-1、VSIG-4、B2M及CD83。

【請求項20】

如請求項16之抗體或其抗原結合片段，其中上述第二抗原包含腫瘤抗原。

【請求項21】

如請求項20之抗體或其抗原結合片段，其中上述腫瘤抗原包含CA-125、神經節苷脂G(D2)、神經節苷脂G (M2)及神經節苷脂G (D3)、CD19、CD20、CD33、CD47、CD52、Ep-CAM、CEA、CLDN18.2、鈴蟾素樣肽、PSA、HER2/neu、表皮生長因子受體(EGFR)、erbB2、erbB3/HER3、erbB4、CD44v6、CD44v9、Ki-67、癌症相關黏蛋白、VEGF、VEGFR (例如VEGFR3)、雌激素受體、Lewis-Y抗原、TGFβ1、IGF-1受體、EGFα、c-Kit受體、轉鐵蛋白受體、IL-2R、CDH6、CEA、FOLR1、TROP2、PTK7、SLITRK6、CD142、NECTIN-4、ROR1、ROR2、CD142、CD123、CD22、CD79b、DLL3、SLC家 族 或CO17-

1A。

【請求項22】

如請求項21之抗體或其抗原結合片段，其中上述腫瘤抗原為CD47。

【請求項23】

如請求項22之抗體或其抗原結合片段，其包含呈以下型式之重鏈：VH(抗CD24)-CH1-鉸鏈-CH2-CH3-間隔子-scFv(抗CD47)，上述重鏈與呈VL(抗CD24)-CL型式之輕鏈締合。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中上述抗體或抗原結合片段連接至一或多個結合物，視情況，其中上述結合物直接或經由連接子共價連接。

【請求項25】

如請求項24之抗體或其抗原結合片段，其中上述結合物包含清除調節劑、化學治療劑、毒素、放射性同位素、鑭系元素、發光標記、螢光標記、酶-受質標記、DNA烷基化劑、拓樸異構酶抑制劑、微管蛋白結合劑或其他抗癌藥物。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，其中上述抗體或抗原結合片段能夠與CD24特異性結合，且視情況其中上述CD24來源於人類或食蟹獼猴，且視情況其中上述CD24為重組CD24或在細胞表面上表現之CD24。

【請求項27】

一種抗體或其抗原結合片段，其與如前述請求項中任一項之抗體或

其抗原結合片段競爭相同抗原決定基。

【請求項28】

如請求項27之抗體或其抗原結合片段，其與包含以下之抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中上述LCDR1包含選自由SEQ ID NO: 107、184、185、186、187及188組成之群的胺基酸序列，上述LCDR2包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列，且上述LCDR3包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列。

【請求項29】

如請求項27之抗體或其抗原結合片段，其與包含以下之抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項30】

如請求項28或29之抗體或其抗原結合片段，其相對於非癌細胞選擇性地結合於癌細胞中表現之CD24。

【請求項31】

一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之抗體或其抗原結合片段，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項32】

如請求項31之醫藥組合物，其進一步包含第二治療劑，視情況，其

中上述第二治療劑為針對一或多種免疫抑制分子之拮抗劑，或抗癌劑(例如，奧沙利鉑、阿特珠單抗、利妥昔單抗)。

【請求項33】

如請求項32之醫藥組合物，其中上述第二治療劑為CD47拮抗劑，視情況，其中上述CD47拮抗劑為SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，或抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【請求項34】

一種經分離多核苷酸，其編碼如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段。

【請求項35】

如請求項34之經分離多核苷酸，其包含選自由以下組成之群的核苷酸序列：SEQ ID NO: 51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、102、110、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219及220。

【請求項36】

一種載體，其包含如請求項34或35之經分離多核苷酸。

【請求項37】

一種宿主細胞，其包含如請求項36之載體。

【請求項38】

一種表現如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段之方法，其包含在表現如請求項36之載體之條件下培養如請求項37之宿主細胞。

【請求項39】

一種治療將受益於CD24活性調節之個體之疾病或病狀之方法，其包含向上述個體投與治療有效量之如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段或如請求項31至33中任一項之醫藥組合物。

【請求項40】

如請求項39之方法，其中上述疾病或病狀為CD24相關疾病或病狀。

【請求項41】

如請求項39之方法，其中上述疾病或病狀為癌症、適應性免疫疾病、自體免疫疾病、發炎性疾病或感染性疾病。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中上述癌症為肺癌、支氣管癌、骨癌、肝臟及膽管癌症、胰臟癌、乳癌、肝癌、卵巢癌、睾丸癌、腎癌、膀胱癌、頭頸癌、脊柱癌、腦癌、子宮頸癌、子宮癌、子宮內膜癌、結腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、食道癌、胃腸癌、皮膚癌、前列腺癌、垂體癌、胃癌、陰道癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、黑色素瘤、骨髓發育不良症候群、肉瘤、畸胎瘤、腺癌、白血病、骨髓瘤及淋巴瘤，視情況，其中上述癌症具有化療耐藥性。

【請求項43】

如請求項41之方法，其中上述疾病或病狀為選自以下之血液癌：B細胞淋巴瘤、視情況存在之霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、急性淋巴球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、多發性骨髓瘤(MM)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、邊緣區B細胞淋巴瘤(MZL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、瑞希特氏症候群、伯基特氏淋巴瘤或濾泡性淋巴瘤。

【請求項44】

如請求項39之方法，其中上述個體為人類。

【請求項45】

如請求項39之方法，其包含向上述個體投與治療有效量之第二治療劑，視情況，其中上述第二治療劑為針對一或多種免疫抑制分子之拮抗劑。

【請求項46】

如請求項45之方法，其中上述第二治療劑為CD47拮抗劑，視情況，其中上述CD47拮抗劑為SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，或抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【請求項47】

如請求項39至46中任一項之方法，其中上述投與係經由口服、鼻、靜脈內、皮下、舌下或肌肉內投與。

【請求項48】

一種調節表現CD24之細胞中之CD24活性之方法，其包含使上述表現CD24之細胞暴露於如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段。

【請求項49】

一種偵測樣品中CD24之存在或量之方法，其包含使上述樣品與如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段接觸，及確定上述樣品中CD24之存在或量。

【請求項50】

一種診斷個體之CD24相關疾病或病狀之方法，其包含：a)自上述個體獲得樣品；b)使自上述個體獲得之上述樣品與如請求項1至26中任一項

之抗體或其抗原結合片段接觸；c)確定上述樣品中CD24之存在或量；及d)將上述CD24之存在或量與上述個體之上述CD24相關疾病或病狀之存在或狀態相關聯。

【請求項51】

一種如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段在製造用於治療個體之CD24相關疾病或病狀之藥劑中之用途。

【請求項52】

如請求項51之用途，其中上述藥劑進一步包含第二治療劑，視情況，其中上述第二治療劑為針對一或多種免疫抑制分子之拮抗劑。

【請求項53】

如請求項52之用途，其中上述第二治療劑為CD47拮抗劑，視情況，其中上述CD47拮抗劑為SIRPα-Fc融合蛋白或其變體，或抗CD47抗體或其抗原結合片段。

【請求項54】

一種如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段在製造用於診斷CD24相關疾病或病狀之診斷試劑中之用途。

【請求項55】

一種包含如請求項1至26中任一項之抗體或其抗原結合片段之套組，其適用於偵測CD24、視情況存在之重組CD24、在細胞表面上表現之CD24或表現CD24之細胞。

【請求項56】

一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含抗原結合域、跨膜域、共刺激信號傳導區及TCR信號傳導域，其中上述抗原結合域與CD24特異性結合且

包含如請求項1至26中任一項之抗原結合片段。

【請求項57】

如請求項56之CAR，其中上述抗原結合片段為Fab或scFv。

【請求項58】

如請求項56或57之CAR，其為雙特異性的。

【請求項59】

如請求項58之CAR，其中上述CAR能夠進一步特異性結合於除CD24以外的第二抗原，或CD24上之第二抗原決定基。

【請求項60】

如請求項59之CAR，其中上述第二抗原為腫瘤抗原。

【請求項61】

如請求項56之CAR，其中上述TCR信號傳導域選自由以下組成之群：CD3ζ、FccRIγ、CD27、CD28、CD137、CD134、MyD88、CD40、CD278、TLR或其組合之胞內信號區序列。

【請求項62】

如請求項56之CAR，其中上述跨膜區包含CD3、CD4、CD8或CD28之跨膜區。

【請求項63】

一種核酸序列，其編碼如請求項56至62中任一項之嵌合抗原受體(CAR)。

【請求項64】

一種細胞，其包含如請求項63之核酸序列。

【請求項65】

一種細胞，其經基因修飾以表現如請求項56至62中任一項之CAR。

【請求項66】

如請求項65之細胞，其中上述細胞為免疫細胞，視情況，其中上述免疫細胞為T淋巴細胞、NK細胞、單核球、巨噬細胞或NKT淋巴細胞。

【請求項67】

一種載體，其包含如請求項63之核酸序列。

【請求項68】

一種用於刺激哺乳動物中T細胞介導的對表現CD24之細胞或組織之免疫反應之方法，上述方法包含向上述哺乳動物投與有效量之細胞，上述細胞經基因修飾以表現如請求項56至62中任一項之CAR。

【請求項69】

一種治療患有CD24相關疾病或病狀之哺乳動物之方法，其包含向上述哺乳動物投與有效量之如請求項65之細胞，由此治療上述哺乳動物。

【請求項70】

如請求項69之方法，其中上述細胞為自體T細胞。

【請求項71】

如請求項69之方法，其中上述CD24相關疾病或病狀為癌症。

【請求項72】

如請求項69之方法，其中上述哺乳動物為人類個體。

【請求項73】

一種治療有需要之個體之癌症之方法，其包含投與抗CD24抗體或其抗原結合片段，上述抗CD24抗體或其抗原結合片段僅結合於糖基化或唾液酸化CD24，較佳僅結合於CD24唾液酸。

【請求項74】

如請求項73之方法，其中上述抗CD24抗體或其抗原結合片段相對於非癌細胞選擇性地結合於癌細胞中表現之CD24。

【請求項75】

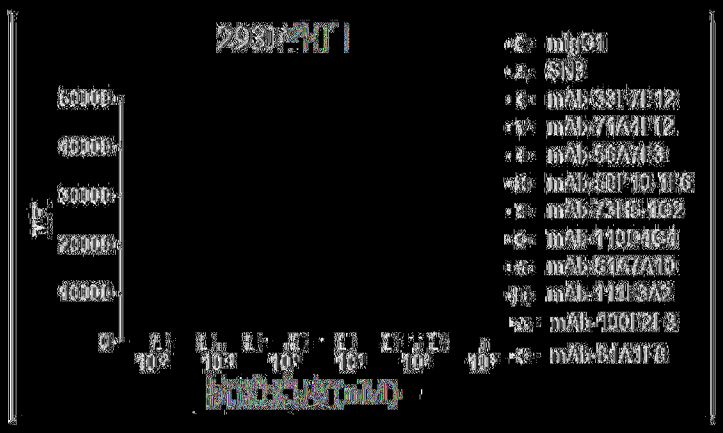
如請求項74之方法，其中上述抗CD24抗體或其抗原結合片段與抗體或其抗原結合片段競爭相同抗原決定基，上述抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中上述LCDR1包含選自由SEQ ID NO: 107、184、185、186、187及188組成之群的胺基酸序列，上述LCDR2包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列，且上述LCDR3包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，或包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO: 96及SEQ ID NO: 97之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

【請求項76】

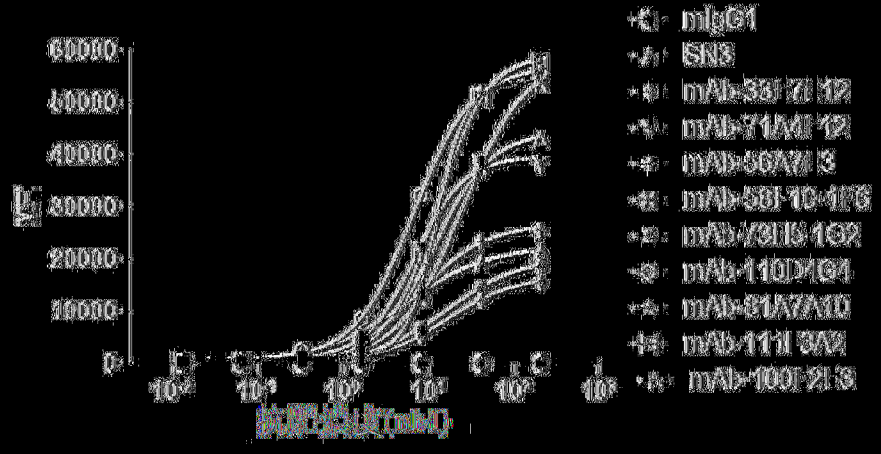
如請求項75之方法，其中上述抗CD24抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 104、SEQ ID NO: 105及SEQ ID NO: 106之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含LCDR1、LCDR2及LCDR3，其中上述LCDR1包含選自由SEQ ID NO: 107、184、185、186、187及188組成之群的胺基酸序列，上述LCDR2包含SEQ ID NO: 108之胺基酸序列，且上述LCDR3包含SEQ ID NO: 37之胺基酸序列，或包含：重鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 95、SEQ ID NO:

96及SEQ ID NO: 97之HCDR1、HCDR2及HCDR3；及輕鏈可變區，其包含分別為SEQ ID NO: 98、SEQ ID NO: 99及SEQ ID NO: 100之LCDR1、LCDR2及LCDR3。

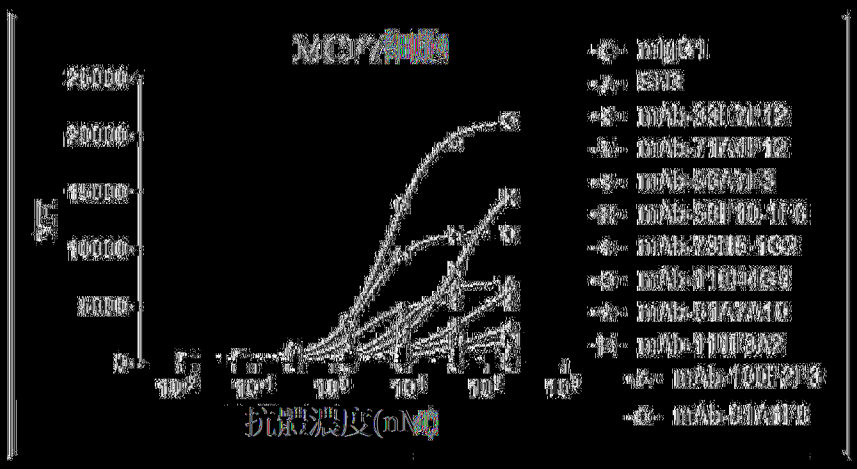
[發明圖式]


293細胞
60000
45000
30000
20000
10000
0
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
mIgG1
SN3
mAb-33F7E12
mAb-71A4F12
mAb-56A7E3
mAb-58F10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-110F4G4
mAb-61A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2F3
mAb-B7A3F10

[圖1A]


60000
40000
30000
20000
10000
0
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
mIgG1
SN3
mAb-33F7E12
mAb-71A4F12
mAb-56A7E3
mAb-58F10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-110F4G4
mAb-61A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2F3

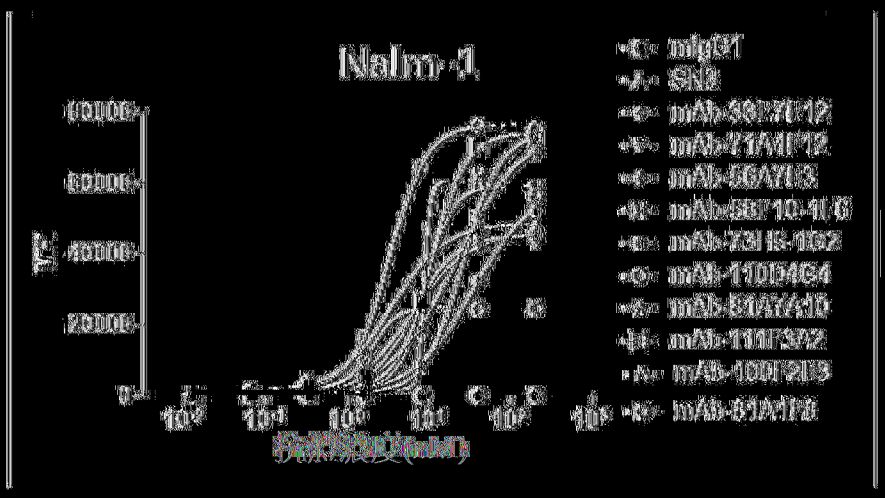
[圖1B]


MDA-MB-468
mIgG1
SN3
mAb-3B7H12
mAb-71A4F12
mAb-66A7F3
mAb-5B10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-11D10C4
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2H3
mAb-91A11B
抗體濃度(nM)

(圖1C)


MDA-MB-468
mIgG1
mIgG1
mAb-3B7H12
mAb-71A4F12
mAb-66A7F3
mAb-5B10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-11D10C4
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2H3
mAb-91A11B
抗體濃度(nM)

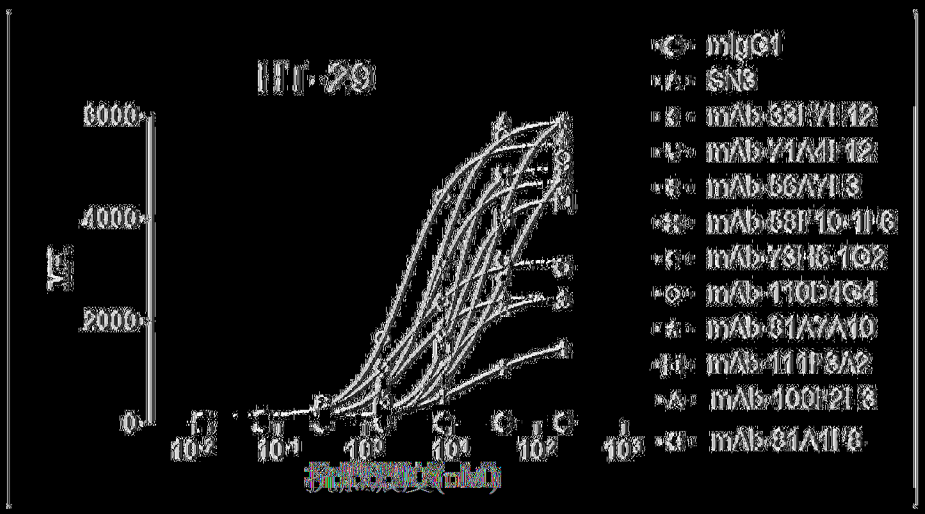
(圖1D)


Nalm-1
mIgG1
SN3
mAb-3B7H12
mAb-71A4F12
mAb-66A7F3
mAb-5B10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-11D10C4
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2H3
mAb-91A11B
抗體濃度(nM)

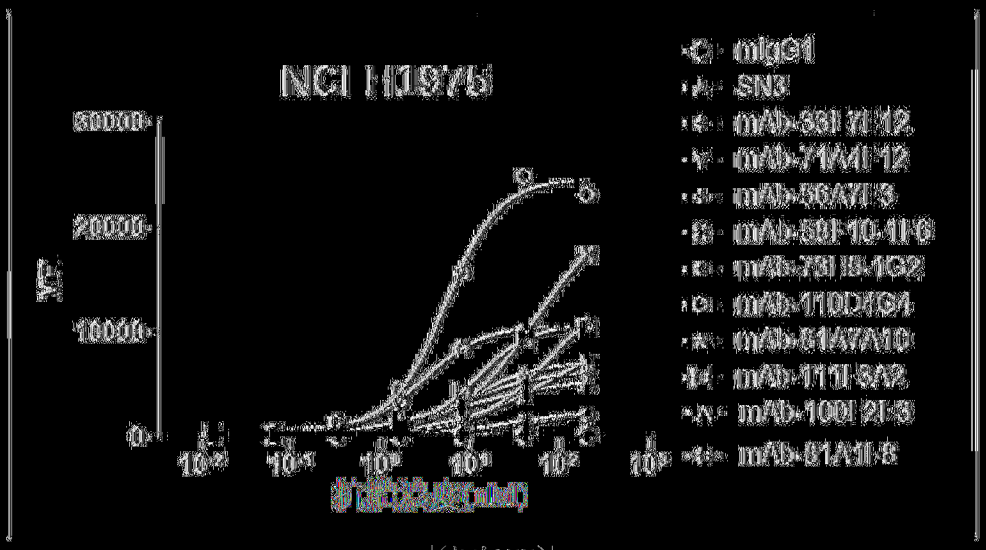
(圖1E)


CHO-K1-hCD24
mIgG1
SN3
mAb-33H12
mAb-71A4H12
mAb-66A7H3
mAb-68F10-1F6
mAb-73H6-1G2
mAb-110D4G4
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100H2H3
mAb-81A11F8
500000
400000
300000
200000
100000
0
10-3
10-1
101
103
105

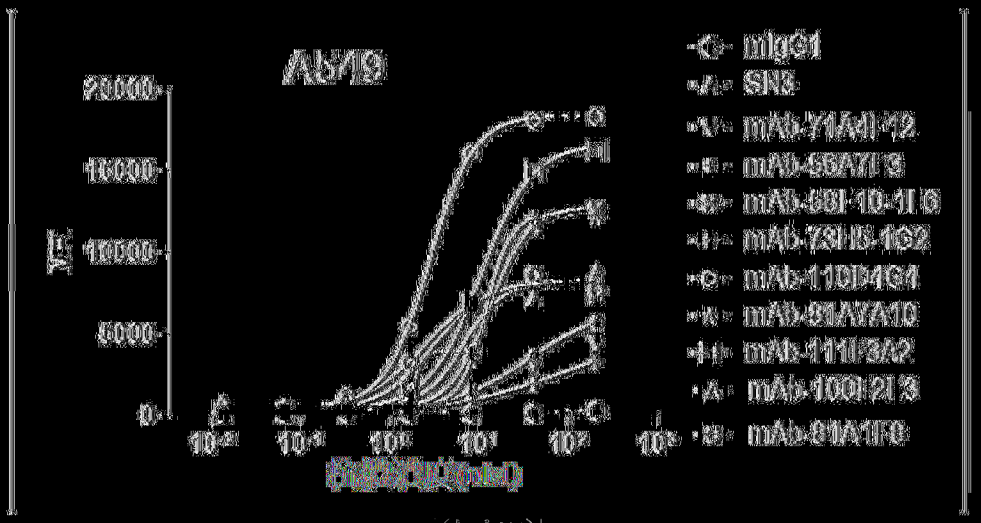
(圖1F)


HT-29
mIgG1
SN3
mAb-33H12
mAb-71A4H12
mAb-66A7H3
mAb-68F10-1F6
mAb-73H6-1G2
mAb-110D4G4
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100H2H3
mAb-81A11F8
6000
4000
2000
0
10-2
10-1
101
103

(圖1G)

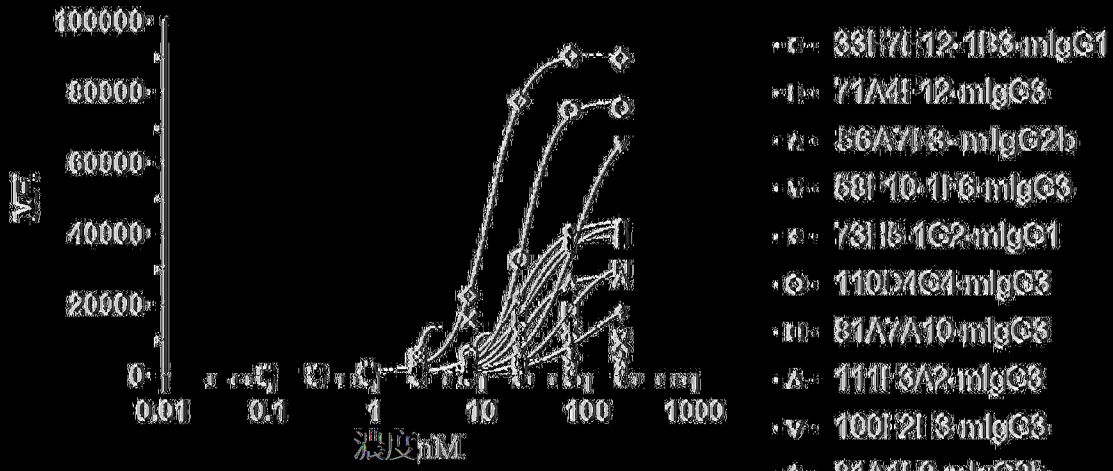

NCI H1975
60000
40000
20000
0
mIgG1
SN3
mAb-33H7H12
mAb-7VM1-12
mAb-56A7F3
mAb-58F10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-110D4G1
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2F3
mAb-81A1F8

(圖10)


A549
80000
60000
40000
20000
0
mIgG1
SN3
mAb-7VM1-12
mAb-56A7F3
mAb-58F10-1F6
mAb-73H5-1G2
mAb-110D4G1
mAb-81A7A10
mAb-111F3A2
mAb-100F2F3
mAb-81A1F8

(圖11)

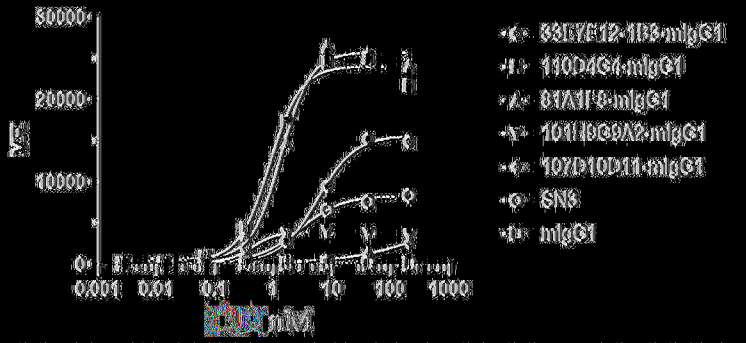
抗CD24 mAb對Nalm6之結合親和力



mAbs	EC50	Bmax
33H7L11-mIgG1	21.5	42537
7A4H12-mIgG3	24.89	69480
6A7H3-mIgG2b	29.18	42040
5H10-1F6-mIgG3	70.69	66208
7H5-1G2-mIgG1	108.1	18012
10D4G4-mIgG3	24.56	76578
8A7A10-mIgG3	60.45	30282
11H3A2-mIgG3	25.66	27668
10H2H3-mIgG3	7.84	10849
8A1H3-mIgG2b	11.41	83612
10H9G9A2-mIgG1	2.664	9310
10H10D11-mIgG1	6.806	4686
6H6G7A3-mIgG2a	63.04	3638
mIgG1	未飽和	2826

[圖1.D]

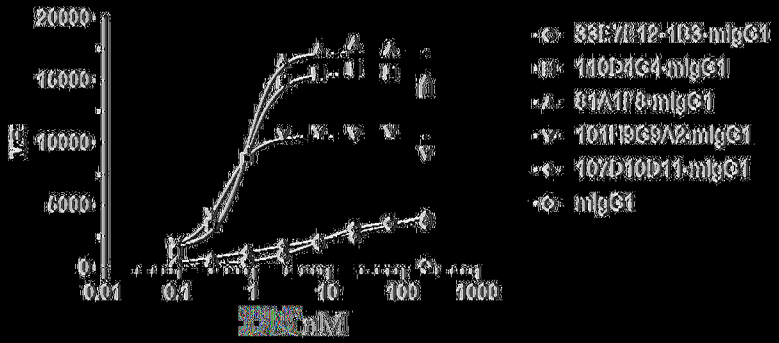
抗CD24 mAb對SU-DHL6之結合親和力



	33E7E12-1B3-mIgG1	110D4G4-mIgG1	81A1F8-mIgG1	101H9G9A2-mIgG1	107D10D11-mIgG1	SN3
EC50	0.62	0.0547	1.319	0.4228	383.3	2.738

(圖1K)

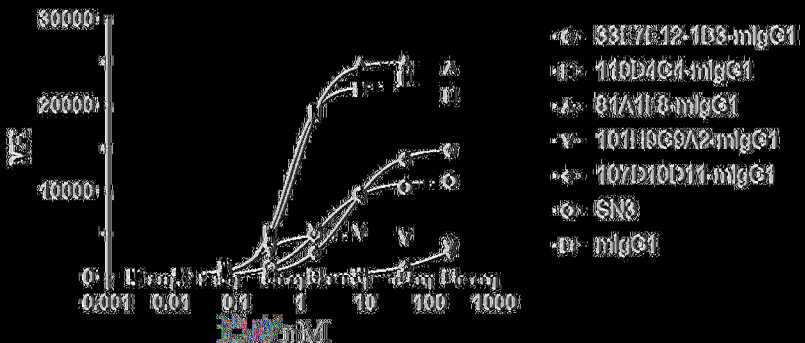
抗CD24 mAb對人類B細胞之結合親和力



	33E7E12-1B3-mIgG1	110D4G4-mIgG1	81A1F8-mIgG1	101H9G9A2-mIgG1	107D10D11-mIgG1
EC50	6.919	0.7694	0.8161	0.4125	4.647e+026

(圖1L)

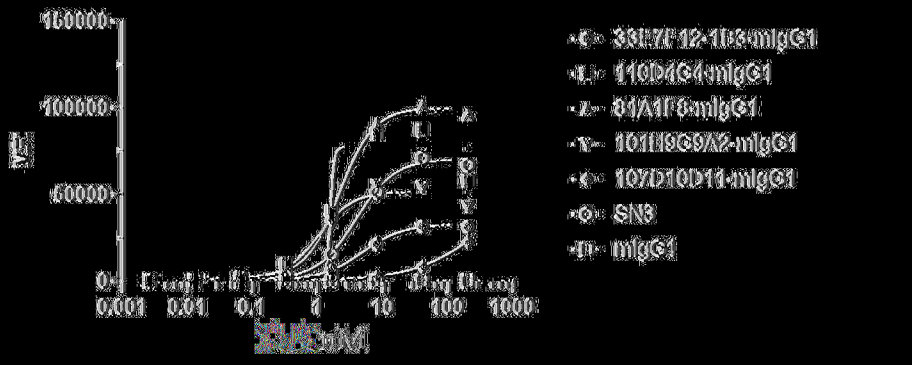
抗CD24 mAb對Donor2之結合親和力



	33E7E12-1B3-mIgG1	110D4G4-mIgG1	81A1F8-mIgG1	101H9G9A2-mIgG1	107D10D11-mIgG1	SN3
EC50	5.076	0.6098	0.8106	0.2186	200.6	1.872

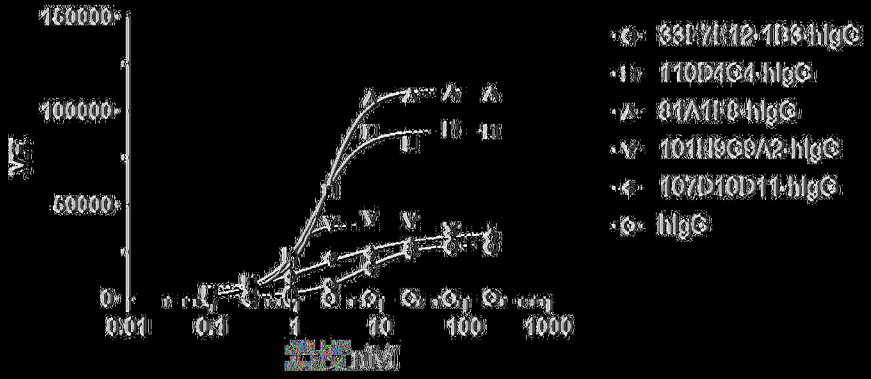
(圖1M)

抗CD24 mAb對HT29之結合親和力



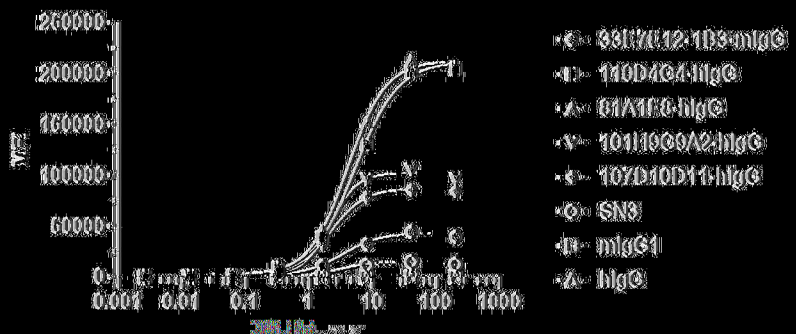
	33H7H12-1B3-mIgG1	110D4G4-mIgG1	81A11F8-mIgG1	101H9G9A2-mIgG1	107D10D11-mIgG1	SN3
EC50	4.927	1.696	2.170	1.036	281.0	3.886

抗CD24 mAb對Huh7之結合親和力



	33H7H12-1B3-hIgG	110D4G4-hIgG	81A11F8-hIgG	101H9G9A2-hIgG	107D10D11-hIgG
EC50	5.799	1.718	2.270	0.8146	1.388

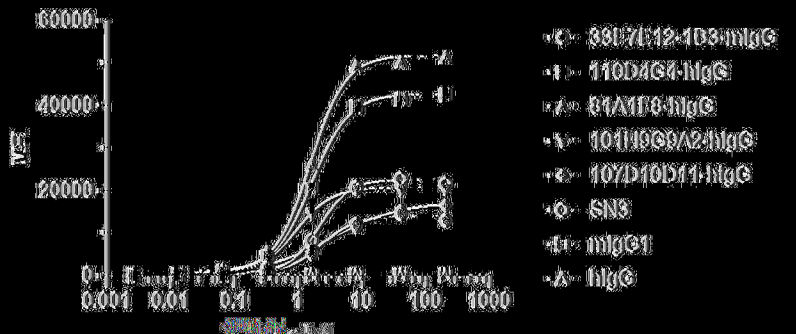
抗CD24 mAb對MCF7之結合親和力



	33E7L12-1B3-mIgG	110D4G4-hIgG	81A1F8-hIgG	101I19G9A2-hIgG	107D10D11-hIgG	SN3
EC50	0.382	0.360	4.096	2.197	2.192	3.178

（圖1P）

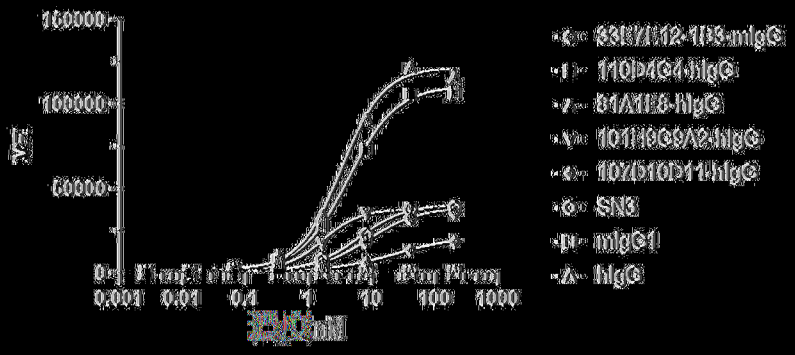
抗CD24 mAb對A549之結合親和力



	33E7L12-1B3-mIgG	110D4G4-hIgG	81A1F8-hIgG	101I19G9A2-hIgG	107D10D11-hIgG	SN3
EC50	2.279	1.621	1.566	0.9256	3.179	2.150

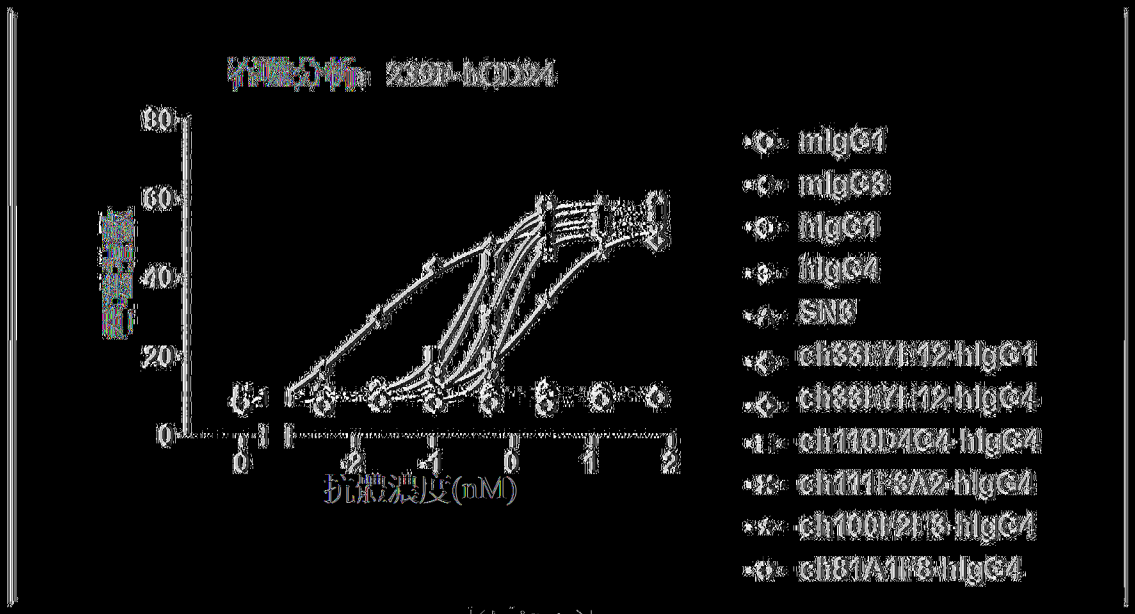
（圖1Q）

抗CD24 mAb對NCI-H1975之結合親和力

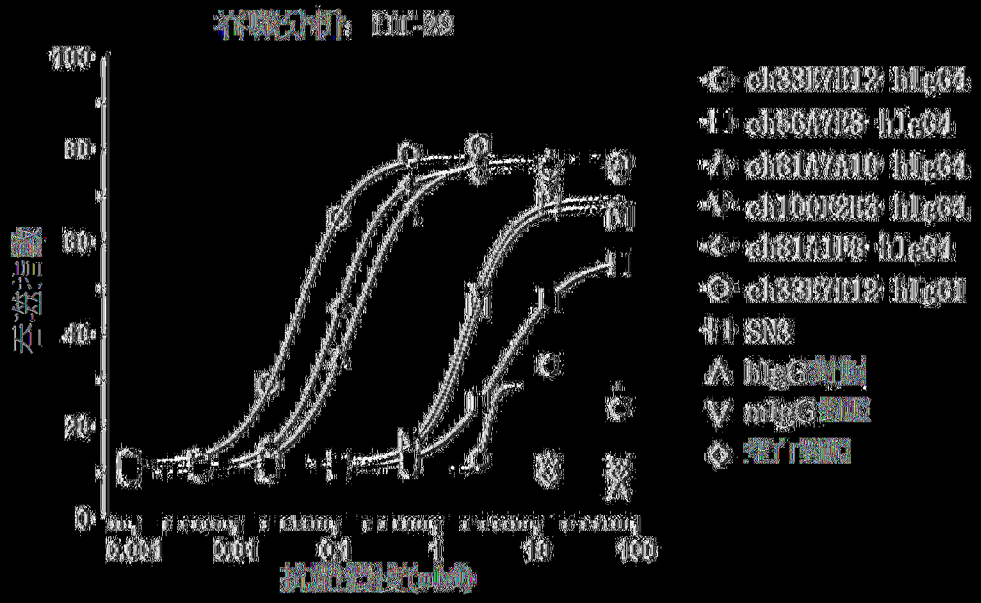


	EC50
33E7/C12-1B3-mIgG	0.668
110D4/G4-hIgG	4.260
81A1/F8-hIgG	6.278
101/1BG9/A2-hIgG	1.678
10Y/D10/D11-hIgG	22.96
SN3	6.006

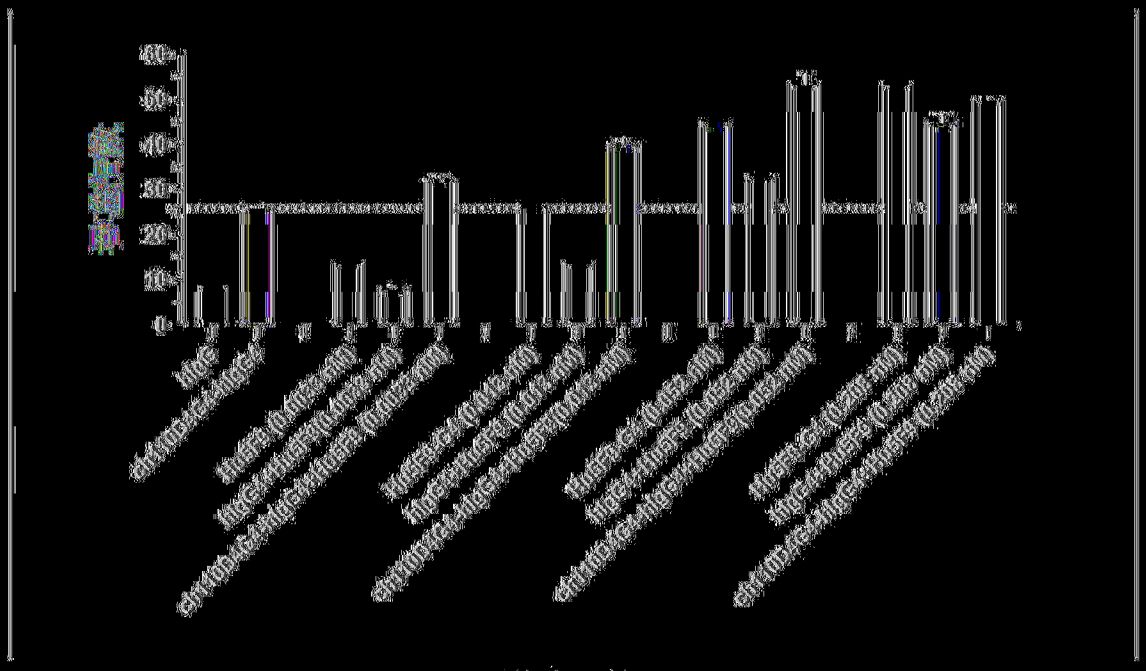
(圖1R)


抗體分析：2301-hIgG4
結合百分比(%)
抗體濃度(nM)
mIgG1
mIgG3
hIgG1
hIgG4
SNG
ch331711-12-hIgG1
ch331711-12-hIgG4
ch1101D4C4-hIgG4
ch1111F8A2-hIgG4
ch1001F2F8-hIgG4
ch81A1F8-hIgG4

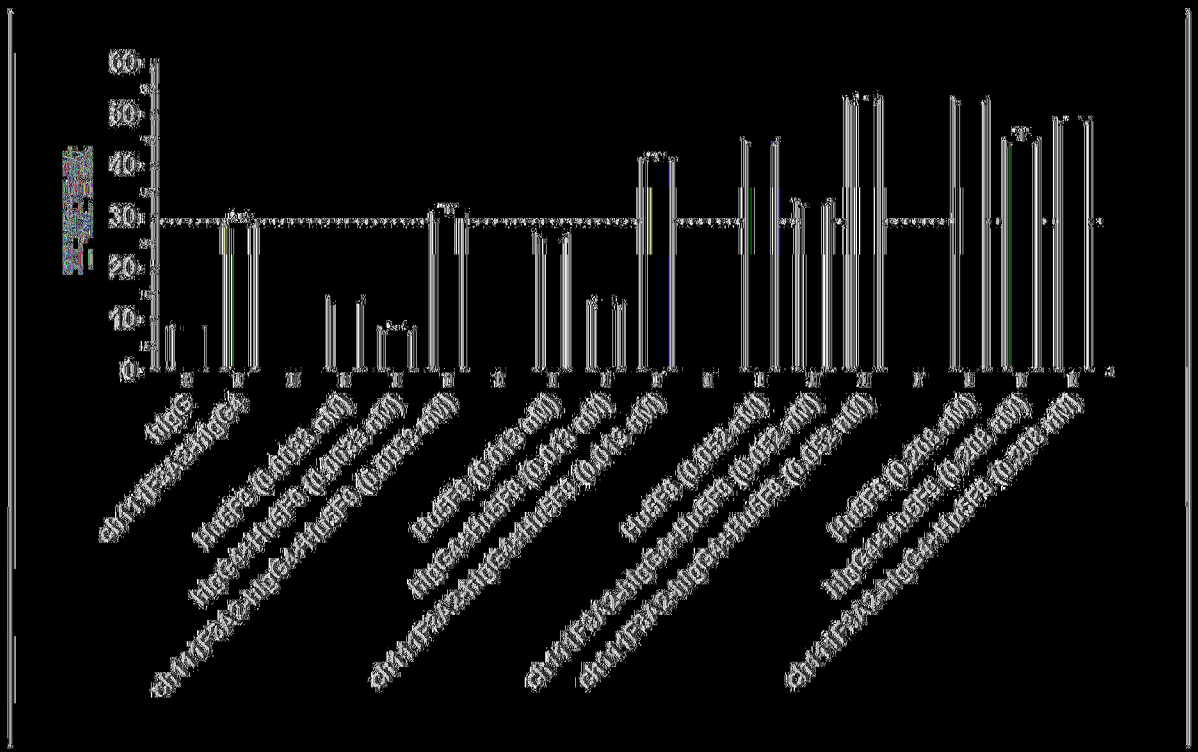
（圖2A）


抗體分析：Dil-29
結合百分比(%)
抗體濃度(nM)
ch331711-2-hIgG4
ch1001F2F8-hIgG4
ch81A1F8-hIgG4
ch331711-2-hIgG1
SNG
hIgG對照組
mIgG對照組
空白對照組

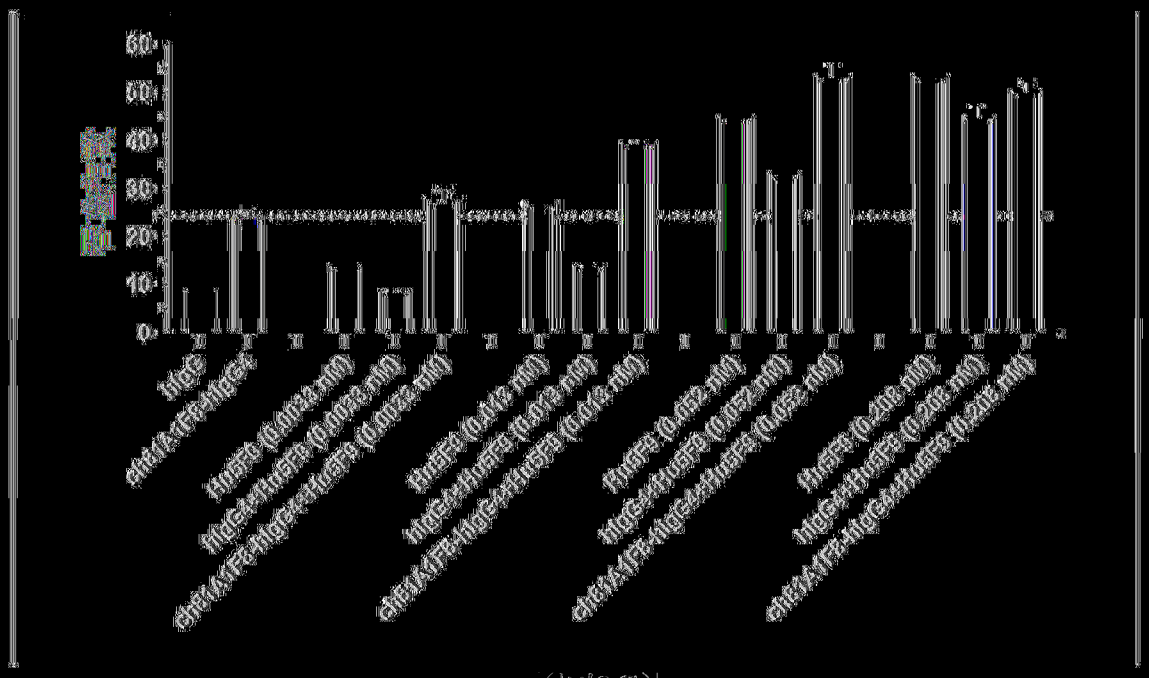
（圖2B）



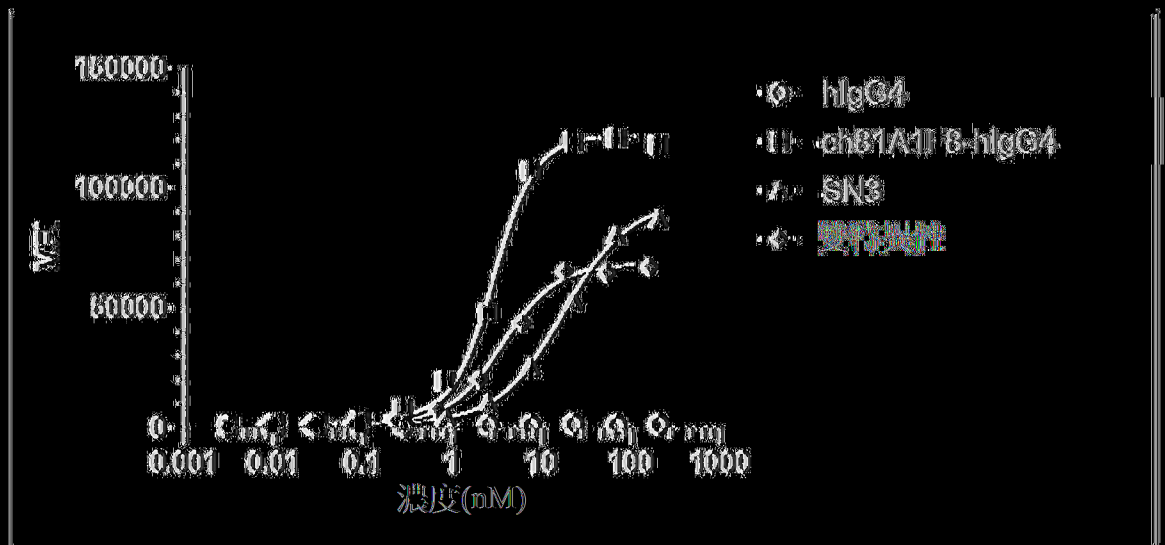
(圖3A)



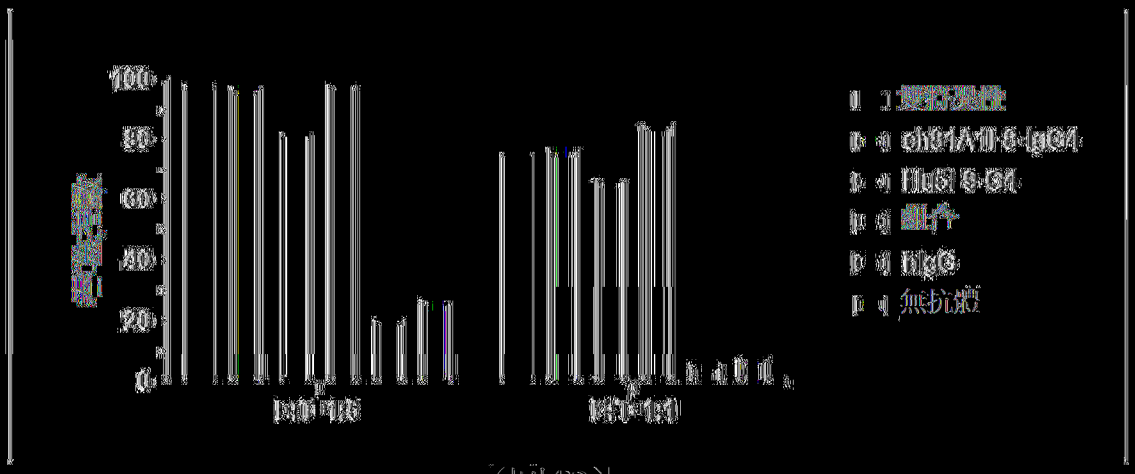
(圖3B)


60
50
40
30
20
10
0
hIgG4
ch61A1F6-hIgG4
hIgG4 (0.0024 nM)
ch61A1F6-hIgG4 (0.0024 nM)
hIgG4 (0.0122 nM)
ch61A1F6-hIgG4 (0.0122 nM)
hIgG4 (0.061 nM)
ch61A1F6-hIgG4 (0.061 nM)
hIgG4 (0.305 nM)
ch61A1F6-hIgG4 (0.305 nM)
hIgG4 (1.525 nM)
ch61A1F6-hIgG4 (1.525 nM)
hIgG4 (7.625 nM)
ch61A1F6-hIgG4 (7.625 nM)

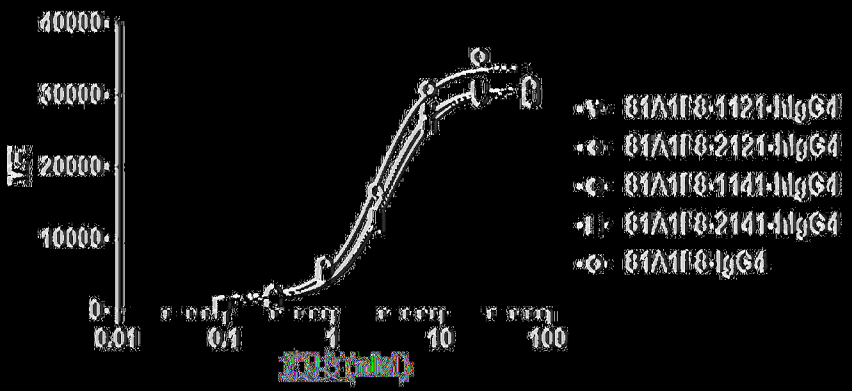
(圖3C)


160000
100000
60000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
hIgG4
ch61A1F6-hIgG4
SN3

(圖4A)

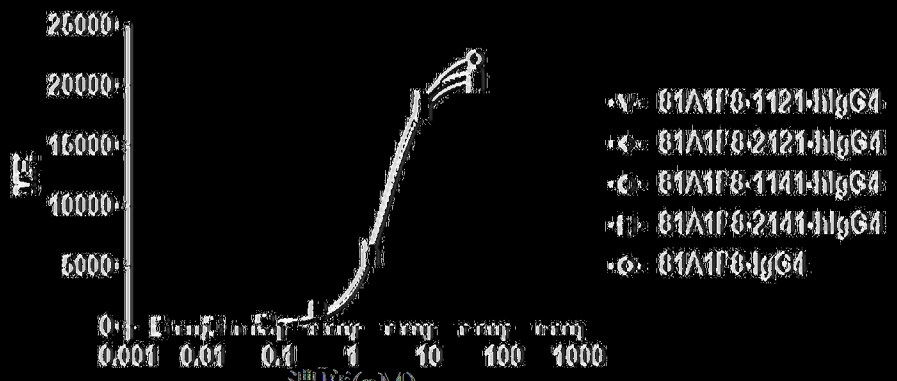

100
80
60
40
20
0
[illegible]
[illegible]
[illegible]

人類化抗CD24 mAb對HEK293之結合親和力



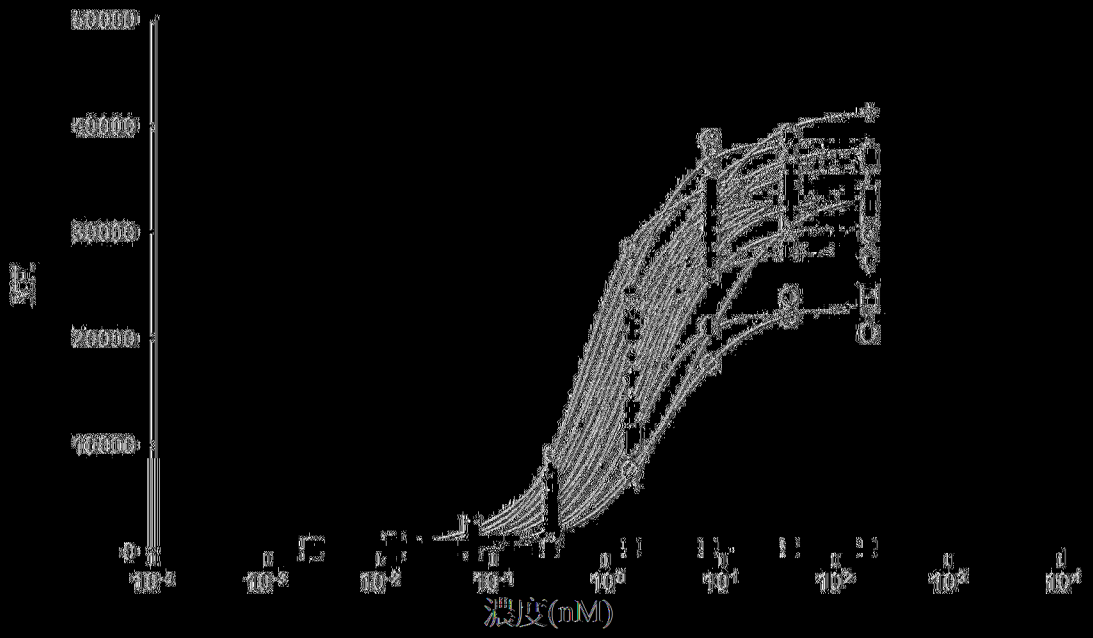
(圖5A)

人類化抗CD24 mAb對Nalm6之結合親和力



(圖5B)

人類化101119G9A2對HT-29之結合親和力



- 101119G9A2-mVH1-mVL
- 101119G9A2-mVH1-mVL-V1
- 101119G9A2-mVH1-mVL-V2
- 101119G9A2-mVH1-mVL-V3
- 101119G9A2-mVH1-mVL-V4
- 101119G9A2-mVH1-mVL-V5
- 101119G9A2-hVH1-hVL1
- 101119G9A2-hVH1-hVL2
- 101119G9A2-hVH1-hVL3
- 101119G9A2-hVH1-hVL4
- 101119G9A2-hVH2-hVL1
- 101119G9A2-hVH2-hVL2
- 101119G9A2-hVH2-hVL3
- 101119G9A2-hVH2-hVL4
- 101119G9A2-hVH3-hVL1
- 101119G9A2-hVH3-hVL2
- 101119G9A2-hVH3-hVL3
- 101119G9A2-hVH3-hVL4
- 101119G9A2-hVH4-hVL1
- 101119G9A2-hVH4-hVL2
- 101119G9A2-hVH4-hVL3
- 101119G9A2-hVH4-hVL4
- 101119G9A2-hVH5-hVL1
- 101119G9A2-hVH5-hVL2
- 101119G9A2-hVH5-hVL3
- 101119G9A2-hVH5-hVL4
- hIgG4

[圖5C]

人類仕抗體	KD(M)	小腦發生之答應
81A1F8VH1-11VL-11	2.04E-11	0.0876475303
81A1F8VH1-21VL-11	1.56E-11	0.0666660166
81A1F8VH1-31VL-11	2.47E-10	1.0240890266
81A1F8VH1-11VL-21	1.39E-10	0.5767634486
81A1F8VH1-21VL-21	8.49E-11	0.3598840025
81A1F8VH1-31VL-21	無資料	無
81A1F8VH1-11VL-31	無資料	無
81A1F8VH1-21VL-31	7.12E-10	2.9643668849
81A1F8VH1-31VL-31	1.11E-09	4.6058008129
81A1F8VH1-11VL-41	5.16E-10	2.1480846473
81A1F8VH1-21VL-41	5.26E-10	2.1928423237
81A1F8VH1-31VL-41	0.00002216	9.9026.66802
第1人工作 後4小	2.41E-10	

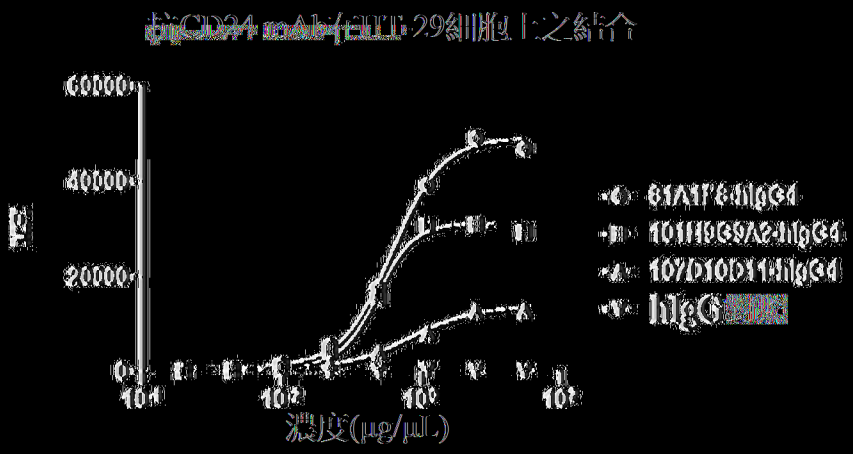
|(無SD)|

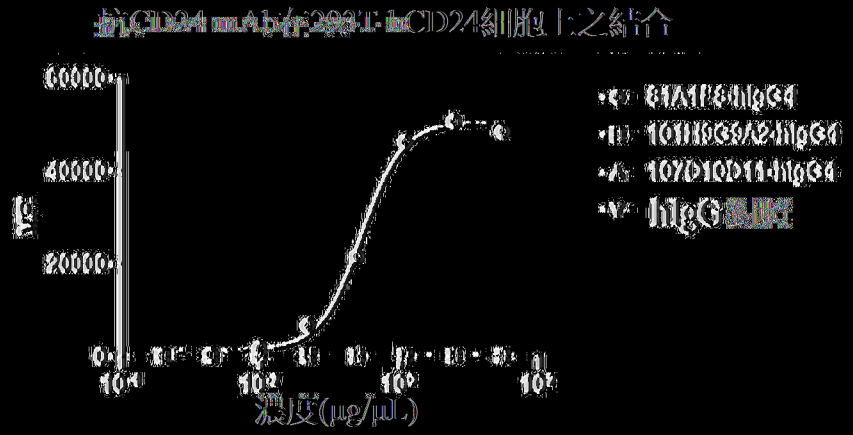
對照
對照
對照

第一圖
第二圖
第三圖
第四圖
第五圖
第六圖
第七圖
第八圖
第九圖
第十圖
第十一圖
第十二圖
第十三圖
第十四圖
第十五圖
第十六圖
第十七圖
第十八圖
第十九圖
第二十圖
第二十一圖
第二十二圖
第二十三圖
第二十四圖
第二十五圖
第二十六圖
第二十七圖
第二十八圖
第二十九圖
第三十圖
第三十一圖
第三十二圖
第三十三圖
第三十四圖
第三十五圖
第三十六圖
第三十七圖
第三十八圖
第三十九圖
第四十圖
第四十一圖
第四十二圖
第四十三圖
第四十四圖
第四十五圖
第四十六圖
第四十七圖
第四十八圖
第四十九圖
第五十圖
第五十一圖
第五十二圖
第五十三圖
第五十四圖
第五十五圖
第五十六圖
第五十七圖
第五十八圖
第五十九圖
第六十圖
第六十一圖
第六十二圖
第六十三圖
第六十四圖
第六十五圖
第六十六圖
第六十七圖
第六十八圖
第六十九圖
第七十圖
第七十一圖
第七十二圖
第七十三圖
第七十四圖
第七十五圖
第七十六圖
第七十七圖
第七十八圖
第七十九圖
第八十圖
第八十一圖
第八十二圖
第八十三圖
第八十四圖
第八十五圖
第八十六圖
第八十七圖
第八十八圖
第八十九圖
第九十圖
第九十一圖
第九十二圖
第九十三圖
第九十四圖
第九十五圖
第九十六圖
第九十七圖
第九十八圖
第九十九圖
第一百圖
第一百一圖
第一百二圖
第一百三圖
第一百四圖
第一百五圖
第一百六圖
第一百七圖
第一百八圖
第一百九圖
第一百十圖
第一百十一圖
第一百十二圖
第一百十三圖
第一百十四圖
第一百十五圖
第一百十六圖
第一百十七圖
第一百十八圖
第一百十九圖
第一百二十圖
第一百二十一圖
第一百二十二圖
第一百二十三圖
第一百二十四圖
第一百二十五圖
第一百二十六圖
第一百二十七圖
第一百二十八圖
第一百二十九圖
第一百三十圖
第一百三十一圖
第一百三十二圖
第一百三十三圖
第一百三十四圖
第一百三十五圖
第一百三十六圖
第一百三十七圖
第一百三十八圖
第一百三十九圖
第一百四十圖
第一百四十一圖
第一百四十二圖
第一百四十三圖
第一百四十四圖
第一百四十五圖
第一百四十六圖
第一百四十七圖
第一百四十八圖
第一百四十九圖
第一百五十圖
第一百五十一圖
第一百五十二圖
第一百五十三圖
第一百五十四圖
第一百五十五圖
第一百五十六圖
第一百五十七圖
第一百五十八圖
第一百五十九圖
第一百六十圖
第一百六十一圖
第一百六十二圖
第一百六十三圖
第一百六十四圖
第一百六十五圖
第一百六十六圖
第一百六十七圖
第一百六十八圖
第一百六十九圖
第一百七十圖
第一百七十一圖
第一百七十二圖
第一百七十三圖
第一百七十四圖
第一百七十五圖
第一百七十六圖
第一百七十七圖
第一百七十八圖
第一百七十九圖
第一百八十圖
第一百八十一圖
第一百八十二圖
第一百八十三圖
第一百八十四圖
第一百八十五圖
第一百八十六圖
第一百八十七圖
第一百八十八圖
第一百八十九圖
第一百九十圖
第一百九十一圖
第一百九十二圖
第一百九十三圖
第一百九十四圖
第一百九十五圖
第一百九十六圖
第一百九十七圖
第一百九十八圖
第一百九十九圖
第二百圖
第二百一圖
第二百二圖
第二百三圖
第二百四圖
第二百五圖
第二百六圖
第二百七圖
第二百八圖
第二百九圖
第二百十圖
第二百十一圖
第二百十二圖
第二百十三圖
第二百十四圖
第二百十五圖
第二百十六圖
第二百十七圖
第二百十八圖
第二百十九圖
第二百二十圖
第二百二十一圖
第二百二十二圖
第二百二十三圖
第二百二十四圖
第二百二十五圖
第二百二十六圖
第二百二十七圖
第二百二十八圖
第二百二十九圖
第二百三十圖
第二百三十一圖
第二百三十二圖
第二百三十三圖
第二百三十四圖
第二百三十五圖
第二百三十六圖
第二百三十七圖
第二百三十八圖
第二百三十九圖
第二百四十圖
第二百四十一圖
第二百四十二圖
第二百四十三圖
第二百四十四圖
第二百四十五圖
第二百四十六圖
第二百四十七圖
第二百四十八圖
第二百四十九圖
第二百五十圖
第二百五十一圖
第二百五十二圖
第二百五十三圖
第二百五十四圖
第二百五十五圖
第二百五十六圖
第二百五十七圖
第二百五十八圖
第二百五十九圖
第二百六十圖
第二百六十一圖
第二百六十二圖
第二百六十三圖
第二百六十四圖
第二百六十五圖
第二百六十六圖
第二百六十七圖
第二百六十八圖
第二百六十九圖
第二百七十圖
第二百七十一圖
第二百七十二圖
第二百七十三圖
第二百七十四圖
第二百七十五圖
第二百七十六圖
第二百七十七圖
第二百七十八圖
第二百七十九圖
第二百八十圖
第二百八十一圖
第二百八十二圖
第二百八十三圖
第二百八十四圖
第二百八十五圖
第二百八十六圖
第二百八十七圖
第二百八十八圖
第二百八十九圖
第二百九十圖
第二百九十一圖
第二百九十二圖
第二百九十三圖
第二百九十四圖
第二百九十五圖
第二百九十六圖
第二百九十七圖
第二百九十八圖
第二百九十九圖
第三百圖
第三百一圖
第三百二圖
第三百三圖
第三百四圖
第三百五圖
第三百六圖
第三百七圖
第三百八圖
第三百九圖
第三百十圖
第三百十一圖
第三百十二圖
第三百十三圖
第三百十四圖
第三百十五圖
第三百十六圖
第三百十七圖
第三百十八圖
第三百十九圖
第三百二十圖
第三百二十一圖
第三百二十二圖
第三百二十三圖
第三百二十四圖
第三百二十五圖
第三百二十六圖
第三百二十七圖
第三百二十八圖
第三百二十九圖
第三百三十圖
第三百三十一圖
第三百三十二圖
第三百三十三圖
第三百三十四圖
第三百三十五圖
第三百三十六圖
第三百三十七圖
第三百三十八圖
第三百三十九圖
第四百圖
第四百一圖
第四百二圖
第四百三圖
第四百四圖
第四百五圖
第四百六圖
第四百七圖
第四百八圖
第四百九圖
第四百十圖
第四百十一圖
第四百十二圖
第四百十三圖
第四百十四圖
第四百十五圖
第四百十六圖
第四百十七圖
第四百十八圖
第四百十九圖
第四百二十圖
第四百二十一圖
第四百二十二圖
第四百二十三圖
第四百二十四圖
第四百二十五圖
第四百二十六圖
第四百二十七圖
第四百二十八圖
第四百二十九圖
第四百三十圖
第四百三十一圖
第四百三十二圖
第四百三十三圖
第四百三十四圖
第四百三十五圖
第四百三十六圖
第四百三十七圖
第四百三十八圖
第四百三十九圖
第四百四十圖
第四百四十一圖
第四百四十二圖
第四百四十三圖
第四百四十四圖
第四百四十五圖
第四百四十六圖
第四百四十七圖
第四百四十八圖
第四百四十九圖
第四百五十圖
第四百五十一圖
第四百五十二圖
第四百五十三圖
第四百五十四圖
第四百五十五圖
第四百五十六圖
第四百五十七圖
第四百五十八圖
第四百五十九圖
第四百六十圖
第四百六十一圖
第四百六十二圖
第四百六十三圖
第四百六十四圖
第四百六十五圖
第四百六十六圖
第四百六十七圖
第四百六十八圖
第四百六十九圖
第四百七十圖
第四百七十一圖
第四百七十二圖
第四百七十三圖
第四百七十四圖
第四百七十五圖
第四百七十六圖
第四百七十七圖
第四百七十八圖
第四百七十九圖
第四百八十圖
第四百八十一圖
第四百八十二圖
第四百八十三圖
第四百八十四圖
第四百八十五圖
第四百八十六圖
第四百八十七圖
第四百八十八圖
第四百八十九圖
第四百九十圖
第四百九十一圖
第四百九十二圖
第四百九十三圖
第四百九十四圖
第四百九十五圖
第四百九十六圖
第四百九十七圖
第四百九十八圖
第四百九十九圖
第五百圖
第五百一圖
第五百二圖
第五百三圖
第五百四圖
第五百五圖
第五百六圖
第五百七圖
第五百八圖
第五百九圖
第五百十圖
第五百十一圖
第五百十二圖
第五百十三圖
第五百十四圖
第五百十五圖
第五百十六圖
第五百十七圖
第五百十八圖
第五百十九圖
第五百二十圖
第五百二十一圖
第五百二十二圖
第五百二十三圖
第五百二十四圖
第五百二十五圖
第五百二十六圖
第五百二十七圖
第五百二十八圖
第五百二十九圖
第五百三十圖
第五百三十一圖
第五百三十二圖
第五百三十三圖
第五百三十四圖
第五百三十五圖
第五百三十六圖
第五百三十七圖
第五百三十八圖
第五百三十九圖
第五百四十圖
第五百四十一圖
第五百四十二圖
第五百四十三圖
第五百四十四圖
第五百四十五圖
第五百四十六圖
第五百四十七圖
第五百四十八圖
第五百四十九圖
第五百五十圖
第五百五十一圖
第五百五十二圖
第五百五十三圖
第五百五十四圖
第五百五十五圖
第五百五十六圖
第五百五十七圖
第五百五十八圖
第五百五十九圖
第五百六十圖
第五百六十一圖
第五百六十二圖
第五百六十三圖
第五百六十四圖
第五百六十五圖
第五百六十六圖
第五百六十七圖
第五百六十八圖
第五百六十九圖
第五百七十圖
第五百七十一圖
第五百七十二圖
第五百七十三圖
第五百七十四圖
第五百七十五圖
第五百七十六圖
第五百七十七圖
第五百七十八圖
第五百七十九圖
第五百八十圖
第五百八十一圖
第五百八十二圖
第五百八十三圖
第五百八十四圖
第五百八十五圖
第五百八十六圖
第五百八十七圖
第五百八十八圖
第五百八十九圖
第五百九十圖
第五百九十一圖
第五百九十二圖
第五百九十三圖
第五百九十四圖
第五百九十五圖
第五百九十六圖
第五百九十七圖
第五百九十八圖
第五百九十九圖
第六百圖
第六百一圖
第六百二圖
第六百三圖
第六百四圖
第六百五圖
第六百六圖
第六百七圖
第六百八圖
第六百九圖
第六百十圖
第六百十一圖
第六百十二圖
第六百十三圖
第六百十四圖
第六百十五圖
第六百十六圖
第六百十七圖
第六百十八圖
第六百十九圖
第六百二十圖
第六百二十一圖
第六百二十二圖
第六百二十三圖
第六百二十四圖
第六百二十五圖
第六百二十六圖
第六百二十七圖
第六百二十八圖
第六百二十九圖
第六百三十圖
第六百三十一圖
第六百三十二圖
第六百三十三圖
第六百三十四圖
第六百三十五圖
第六百三十六圖
第六百三十七圖
第六百三十八圖
第六百三十九圖
第六百四十圖
第六百四十一圖
第六百四十二圖
第六百四十三圖
第六百四十四圖
第六百四十五圖
第六百四十六圖
第六百四十七圖
第六百四十八圖
第六百四十九圖
第六百五十圖
第六百五十一圖
第六百五十二圖
第六百五十三圖
第六百五十四圖
第六百五十五圖
第六百五十六圖
第六百五十七圖
第六百五十八圖
第六百五十九圖
第六百六十圖
第六百六十一圖
第六百六十二圖
第六百六十三圖
第六百六十四圖
第六百六十五圖
第六百六十六圖
第六百六十七圖
第六百六十八圖
第六百六十九圖
第六百七十圖
第六百七十一圖
第六百七十二圖
第六百七十三圖
第六百七十四圖
第六百七十五圖
第六百七十六圖
第六百七十七圖
第六百七十八圖
第六百七十九圖
第六百八十圖
第六百八十一圖
第六百八十二圖
第六百八十三圖
第六百八十四圖
第六百八十五圖
第六百八十六圖
第六百八十七圖
第六百八十八圖
第六百八十九圖
第六百九十圖
第六百九十一圖
第六百九十二圖
第六百九十三圖
第六百九十四圖
第六百九十五圖
第六百九十六圖
第六百九十七圖
第六百九十八圖
第六百九十九圖
第七百圖
第七百一圖
第七百二圖
第七百三圖
第七百四圖
第七百五圖
第七百六圖
第七百七圖
第七百八圖
第七百九圖
第七百十圖
第七百十一圖
第七百十二圖
第七百十三圖
第七百十四圖
第七百十五圖
第七百十六圖
第七百十七圖
第七百十八圖
第七百十九圖
第七百二十圖
第七百二十一圖
第七百二十二圖
第七百二十三圖
第七百二十四圖
第七百二十五圖
第七百二十六圖
第七百二十七圖
第七百二十八圖
第七百二十九圖
第七百三十圖
第七百三十一圖
第七百三十二圖
第七百三十三圖
第七百三十四圖
第七百三十五圖
第七百三十六圖
第七百三十七圖
第七百三十八圖
第七百三十九圖
第七百四十圖
第七百四十一圖
第七百四十二圖
第七百四十三圖
第七百四十四圖
第七百四十五圖
第七百四十六圖
第七百四十七圖
第七百四十八圖
第七百四十九圖
第七百五十圖
第七百五十一圖
第七百五十二圖
第七百五十三圖
第七百五十四圖
第七百五十五圖
第七百五十六圖
第七百五十七圖
第七百五十八圖
第七百五十九圖
第七百六十圖
第七百六十一圖
第七百六十二圖
第七百六十三圖
第七百六十四圖
第七百六十五圖
第七百六十六圖
第七百六十七圖
第七百六十八圖
第七百六十九圖
第七百七十圖
第七百七十一圖
第七百七十二圖
第七百七十三圖
第七百七十四圖
第七百七十五圖
第七百七十六圖
第七百七十七圖
第七百七十八圖
第七百七十九圖
第七百八十圖
第七百八十一圖
第七百八十二圖
第七百八十三圖
第七百八十四圖
第七百八十五圖
第七百八十六圖
第七百八十七圖
第七百八十八圖
第七百八十九圖
第七百九十圖
第七百九十一圖
第七百九十二圖
第七百九十三圖
第七百九十四圖
第七百九十五圖
第七百九十六圖
第七百九十七圖
第七百九十八圖
第七百九十九圖
第八百圖
第八百一圖
第八百二圖
第八百三圖
第八百四圖
第八百五圖
第八百六圖
第八百七圖
第八百八圖
第八百九圖
第八百十圖
第八百十一圖
第八百十二圖
第八百十三圖
第八百十四圖
第八百十五圖
第八百十六圖
第八百十七圖
第八百十八圖
第八百十九圖
第八百二十圖
第八百二十一圖
第八百二十二圖
第八百二十三圖
第八百二十四圖
第八百二十五圖
第八百二十六圖
第八百二十七圖
第八百二十八圖
第八百二十九圖
第八百三十圖
第八百三十一圖
第八百三十二圖
第八百三十三圖
第八百三十四圖
第八百三十五圖
第八百三十六圖
第八百三十七圖
第八百三十八圖
第八百三十九圖
第八百四十圖
第八百四十一圖
第八百四十二圖
第八百四十三圖
第八百四十四圖
第八百四十五圖
第八百四十六圖
第八百四十七圖
第八百四十八圖
第八百四十九圖
第八百五十圖
第八百五十一圖
第八百五十二圖
第八百五十三圖
第八百五十四圖
第八百五十五圖
第八百五十六圖
第八百五十七圖
第八百五十八圖
第八百五十九圖
第八百六十圖
第八百六十一圖
第八百六十二圖
第八百六十三圖
第八百六十四圖
第八百六十五圖
第八百六十六圖
第八百六十七圖
第八百六十八圖
第八百六十九圖
第八百七十圖
第八百七十一圖
第八百七十二圖
第八百七十三圖
第八百七十四圖
第八百七十五圖
第八百七十六圖
第八百七十七圖
第八百七十八圖
第八百七十九圖
第八百八十圖
第八百八十一圖
第八百八十二圖
第八百八十三圖
第八百八十四圖
第八百八十五圖
第八百八十六圖
第八百八十七圖
第八百八十八圖
第八百八十九圖
第八百九十圖
第八百九十一圖
第八百九十二圖
第八百九十三圖
第八百九十四圖
第八百九十五圖
第八百九十六圖
第八百九十七圖
第八百九十八圖
第八百九十九圖
第九百圖
第九百一圖
第九百二圖
第九百三圖
第九百四圖
第九百五圖
第九百六圖
第九百七圖
第九百八圖
第九百九圖
第九百十圖
第九百十一圖
第九百十二圖
第九百十三圖
第九百十四圖
第九百十五圖
第九百十六圖
第九百十七圖
第九百十八圖
第九百十九圖
第九百二十圖
第九百二十一圖
第九百二十二圖
第九百二十三圖
第九百二十四圖
第九百二十五圖
第九百二十六圖
第九百二十七圖
第九百二十八圖
第九百二十九圖
第九百三十圖
第九百三十一圖
第九百三十二圖
第九百三十三圖
第九百三十四圖
第九百三十五圖
第九百三十六圖
第九百三十七圖
第九百三十八圖
第九百三十九圖
第九百四十圖
第九百四十一圖
第九百四十二圖
第九百四十三圖
第九百四十四圖
第九百四十五圖
第九百四十六圖
第九百四十七圖
第九百四十八圖
第九百四十九圖
第九百五十圖
第九百五十一圖
第九百五十二圖
第九百五十三圖
第九百五十四圖
第九百五十五圖
第九百五十六圖
第九百五十七圖
第九百五十八圖
第九百五十九圖
第九百六十圖
第九百六十一圖
第九百六十二圖
第九百六十三圖
第九百六十四圖
第九百六十五圖
第九百六十六圖
第九百六十七圖
第九百六十八圖
第九百六十九圖
第九百七十圖
第九百七十一圖
第九百七十二圖
第九百七十三圖
第九百七十四圖
第九百七十五圖
第九百七十六圖
第九百七十七圖
第九百七十八圖
第九百七十九圖
第九百八十圖
第九百八十一圖
第九百八十二圖
第九百八十三圖
第九百八十四圖
第九百八十五圖
第九百八十六圖
第九百八十七圖
第九百八十八圖
第九百八十九圖
第九百九十圖
第九百九十一圖
第九百九十二圖
第九百九十三圖
第九百九十四圖
第九百九十五圖
第九百九十六圖
第九百九十七圖
第九百九十八圖
第九百九十九圖
第一千圖

2.72
2.80
0.80
0.77
0.80
0.35
0.92
0.92
5.90
0.74
0.98
0.95
實施例
比較例
圖1

圖1
圖2


抗CD24 mAb在HT-29細胞上之結合
60000
40000
20000
0
10-1
101
102
103
濃度(μg/μL)
81A1F8-hIgG4
101H9G9A2-hIgG4
107D10D11-hIgG4
hIgG對照組


抗CD24 mAb在293T-hCD24細胞上之結合
60000
40000
20000
0
10-1
101
102
103
濃度(μg/μL)
81A1F8-hIgG4
101H9G9A2-hIgG4
107D10D11-hIgG4
hIgG對照組

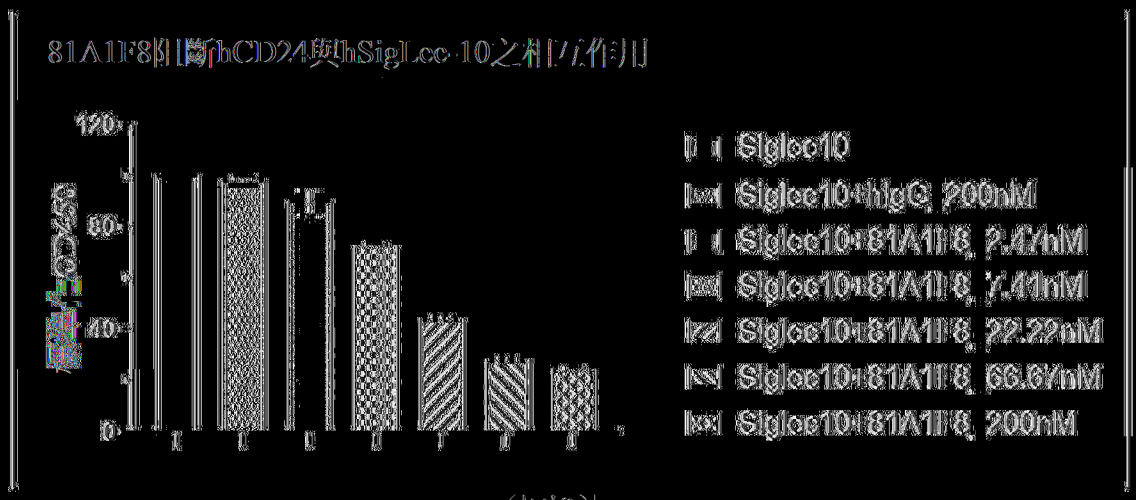
(圖6C)

條目	動力學模型	固定之配位體	分析物1溶液	動力學Chi²(RU)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
1	1:1結合	2.5 ug/mL hCD24-mFc-生物素	3.703125	3.42E-02	2.57E+06	8.20E-03	3.19E-09
2	1:1結合	0.8 ug/mL hCD24-mFc-生物素	0.925781	4.97E-02	2.46E+06	7.46E-04	3.03E-10
3	1:1結合	0.8 ug/mL hCD24-mFc-生物素	0.462891	5.38E-02	5.74E+05	2.07E-03	3.60E-09
4	1:1結合	0.8 ug/mL hCD24-mFc-生物素	0.231445	8.77E-01	5.32E+06	6.53E-04	1.23E-10
5	1:1結合	0.8 ug/mL hCD24-mFc-生物素	0.115723	8.30E-01	2.32E+06	2.01E-04	8.80E-11
6	1:1結合	2.5 ug/mL hCD24-mFc-生物素	0.057861	6.28E-01	9.16E+05	6.94E-04	7.62E-10

(續下頁)

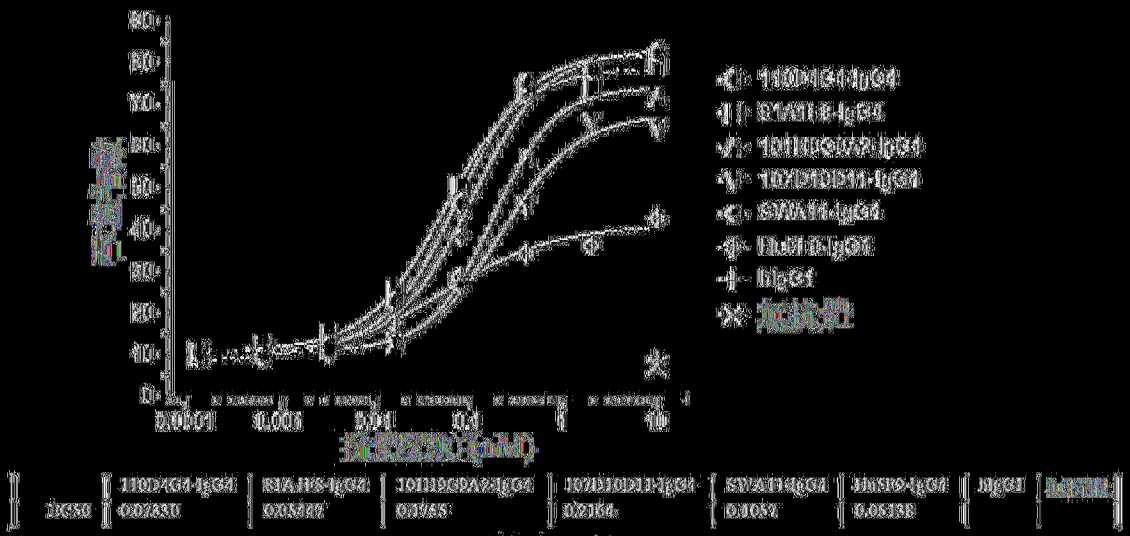
條目	動力學模型	捕捉物溶液	分析物濃度	配體表面密度 (RU)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
1	1:1結合	10 μg/ml 抗人IgG Fc 片段	hCD24-mFc 二聚體	9100	4.2E+05	2.8E-01	6.7E-07
2	1:1結合	10 μg/ml 抗人IgG Fc 片段	hCD24-mFc 二聚體	11500	3.9E+05	2.5E-01	6.4E-07
3	1:1結合	10 μg/ml 抗人IgG Fc 片段	hCD24-mFc 二聚體	8700	4.1E+05	2.6E-01	6.3E-07
4	1:1結合	10 μg/ml 抗人IgG Fc 片段	hCD24-mFc 二聚體	10200	4.0E+05	2.7E-01	6.8E-07
5	1:1結合	10 μg/ml 抗人IgG Fc 片段	hCD24-mFc 二聚體	9400	4.3E+05	2.9E-01	6.7E-07
6	1:1結合	10 μg/ml 抗人IgG Fc 片段	hCD24-mFc 二聚體	8800	4.0E+05	2.6E-01	6.5E-07

(共7頁)


81A1F8阻斷hCD24與hSiglec-10之相互作用
120
80
40
0
Siglec10
Siglec10+hIgG, 200nM
Siglec10+81A1F8, 2.47nM
Siglec10+81A1F8, 7.41nM
Siglec10+81A1F8, 22.22nM
Siglec10+81A1F8, 66.67nM
Siglec10+81A1F8, 200nM

(圖8)

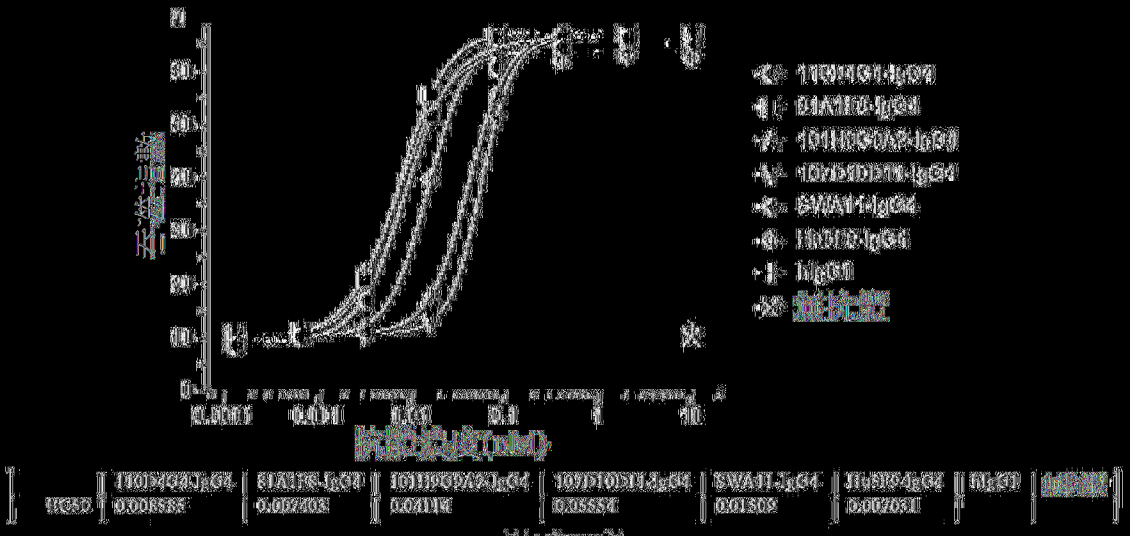
抗CD24 mAb誘導HT-29細胞之吞噬作用



	1107D4G4-IgG4	SWA11-IgG4	1011H9G9A2-IgG4	1029D10D11-IgG4	SWA11-IgG4	1H5E6-IgG4	hIgG4	無關抗體
EC50	0.02830	0.05207	0.0755	0.2154	0.1057	0.05358		

(圖9A)

抗CD24 mAb誘導Nalm-6細胞之吞噬作用



	1107D4G4-IgG4	SWA11-IgG4	1011H9G9A2-IgG4	1029D10D11-IgG4	SWA11-IgG4	1H5E6-IgG4	hIgG4	無關抗體
EC50	0.008585	0.09270	0.04114	0.03585	0.01509	0.007281		

(圖9B)

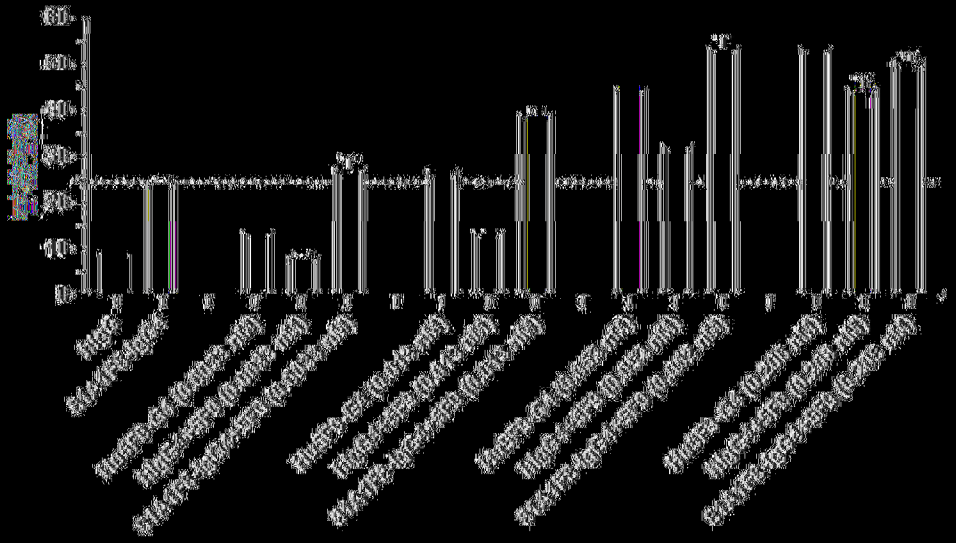
81A1F8增強利妥昔單抗誘導的對SU-DHL-6細胞之ADCP



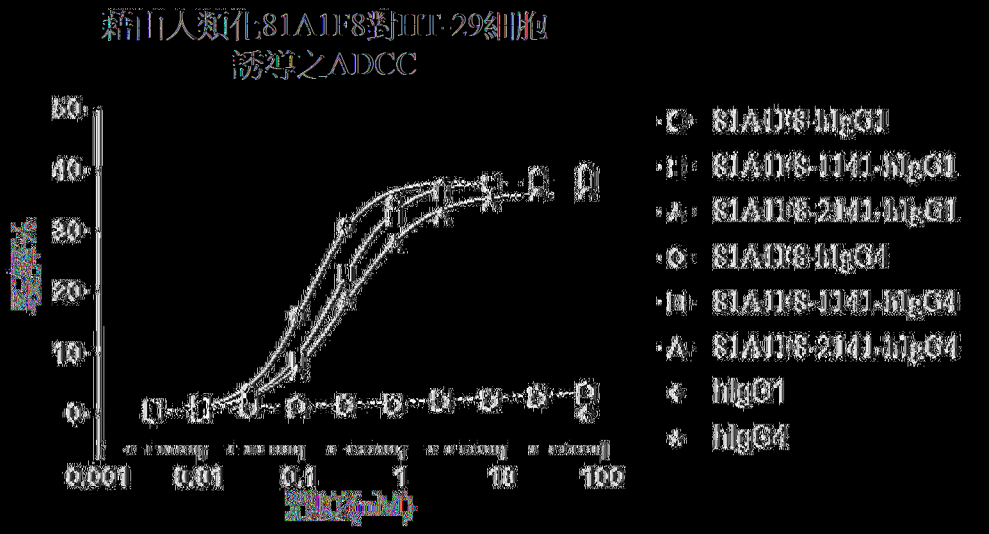
	利妥昔單抗+81A1F8-LALAPG (30 nM)	利妥昔單抗+81A1F8-LALAPG (10 nM)	利妥昔單抗+81A1F8-LALAPG (3.3 nM)	利妥昔單抗+81A1F8-LALAPG (1.1 nM)	利妥昔單抗+81A1F8-LALAPG (0.37 nM)	利妥昔單抗
EC50	0.0188	0.0218	0.0234	0.0259	0.02516	0.025

〔圖9C〕

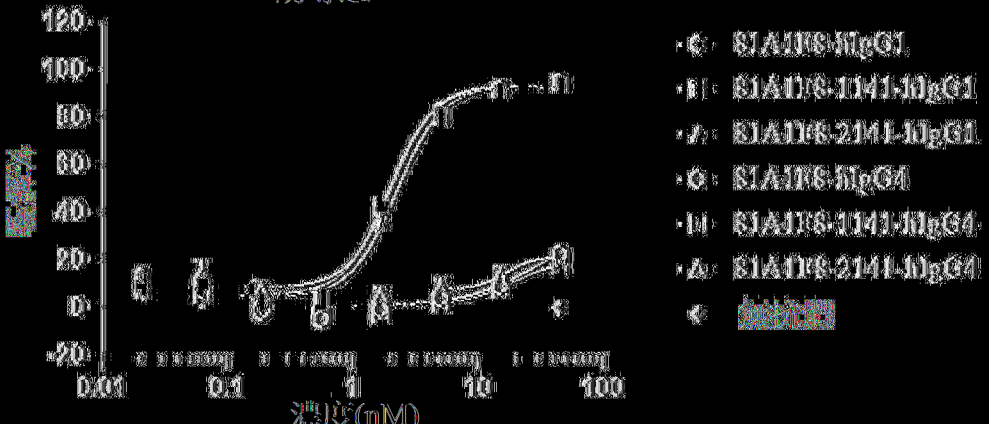
81A1F8與抗CD47之組合增強DLBCL細胞之吞噬作用 [81A1F8: 0.1 nM]



〔圖9D〕


藉由人類化81A1F8對HT-29細胞
誘導之ADCC
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
濃度(nM)
81A1F8-hIgG1
81A1F8-1141-hIgG1
81A1F8-2141-hIgG1
81A1F8-hIgG4
81A1F8-1141-hIgG4
81A1F8-2141-hIgG4
hIgG1
hIgG4

(圖10A)


藉由人類化81A1F8對hCD24-MCF7
誘導之CDC
120
100
80
60
40
20
0
-20
0.001
0.01
0.1
1
10
100
濃度(nM)
81A1F8-hIgG1
81A1F8-1141-hIgG1
81A1F8-2141-hIgG1
81A1F8-hIgG4
81A1F8-1141-hIgG4
81A1F8-2141-hIgG4

(圖10B)


2500
2000
1500
1000
500
0
D0
D3
D6
D10
D13
D17
D20
D24
投與後之天數

圖11A

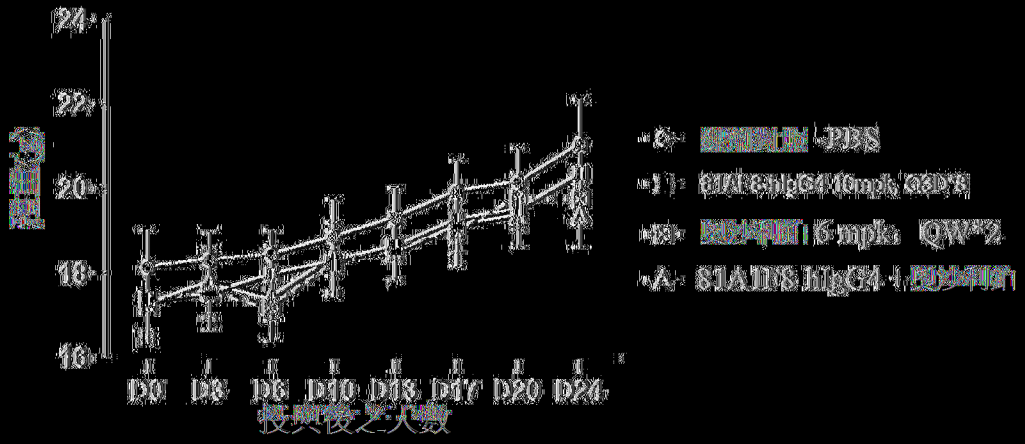
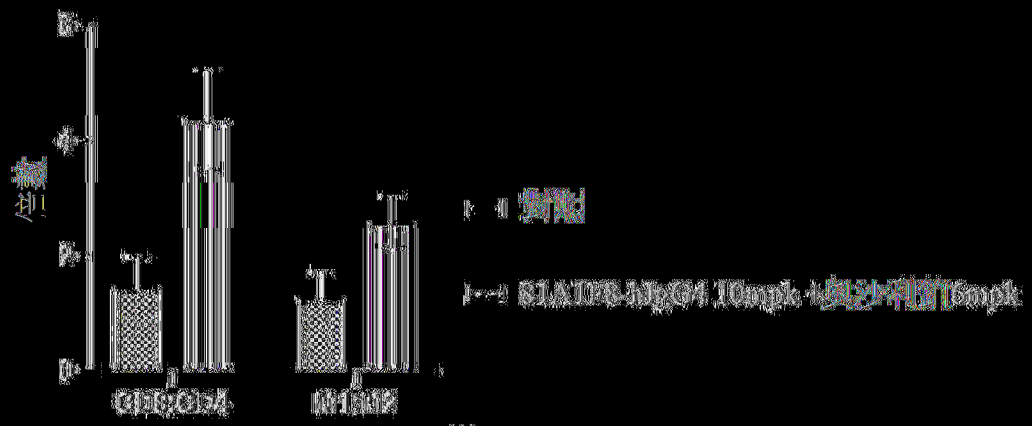

24
22
20
18
16
D0
D3
D6
D10
D13
D17
D20
D24
投與後之天數

圖11B

組(6隻小鼠/組)	TGI	體重增
溶劑對照:PBS	/	/
S1A118-hIgG4 10mpk Q3D	33%	0
奧沙利鉑6mpk Q3W	65%	1
奧沙利鉑+S1A118-hIgG4	92.4%	1

(圖11C)



(圖11D)

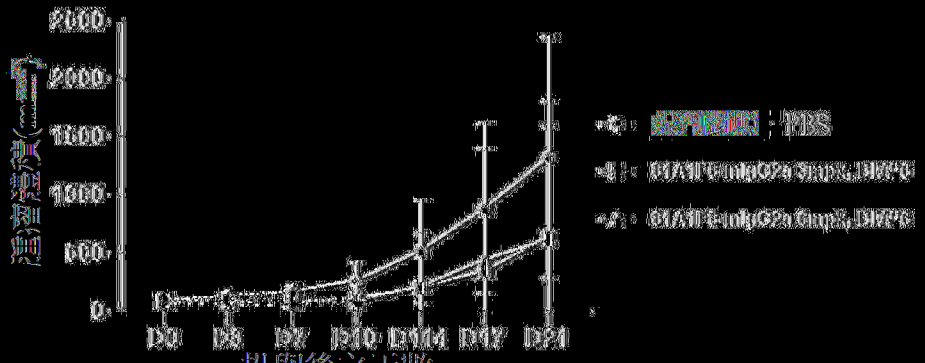

2600
2000
1600
1000
600
0
D0
D3
D7
D10
D14
D17
D21
投與後之天數

圖12A

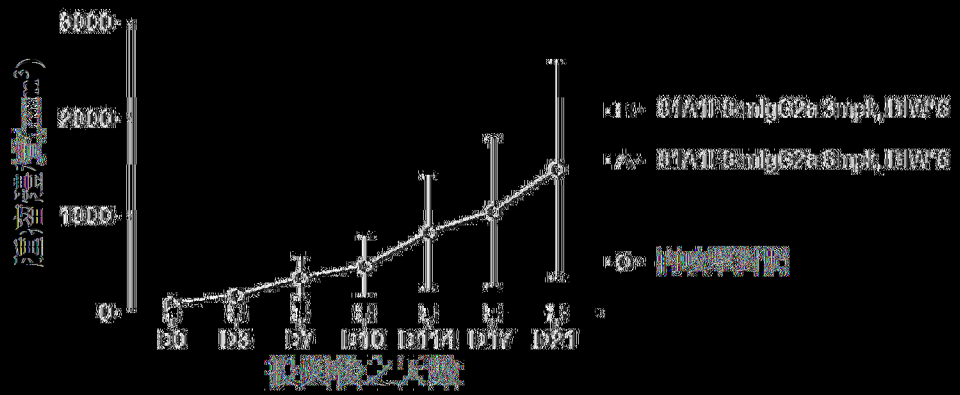
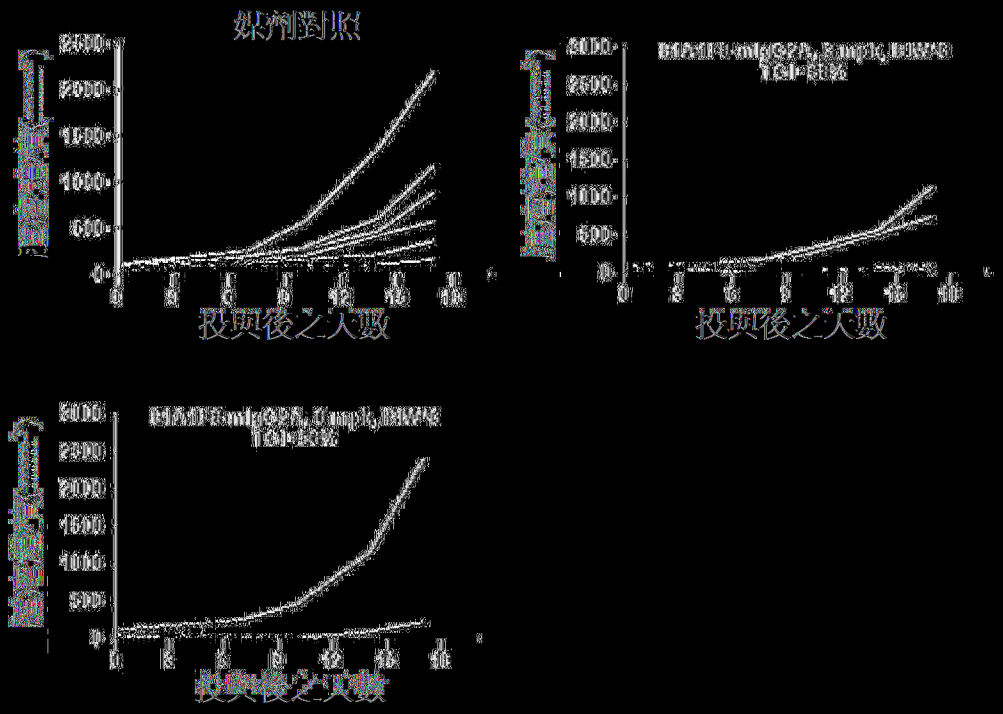

3000
2000
1000
0
D0
D3
D7
D10
D14
D17
D21
投與後之天數

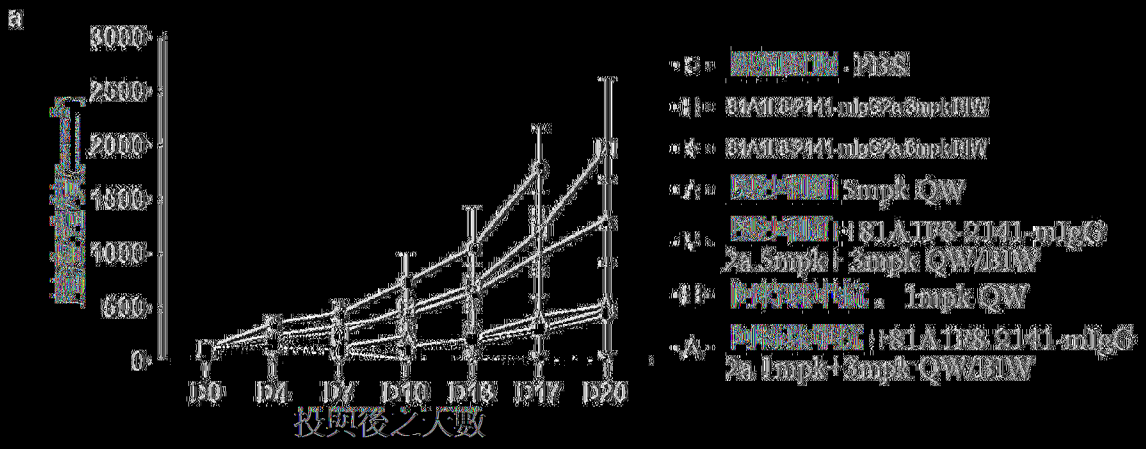
圖12B



(圖12C)

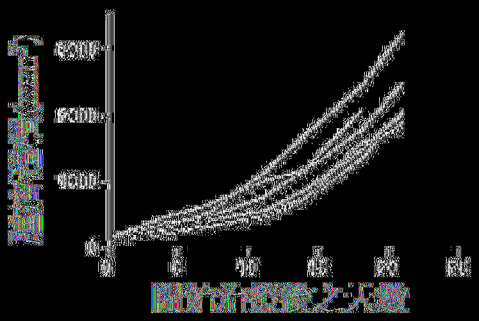
組別(5隻小鼠/組)	TGI	顯著性
媒劑對照, 20ml/kg	/	/
31A3H 8-mIgG2a 3mpk,BIW	68%	1.
31A3H 8-mIgG2a 6mpk,BIW	83%	顯著

(圖12D)

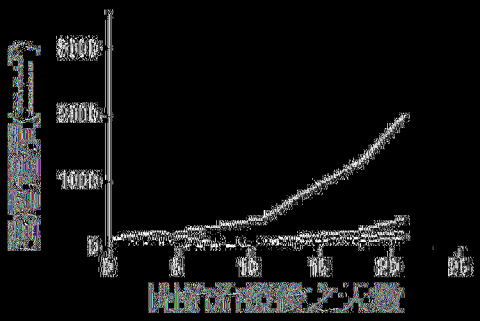

a
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
D0
D4
D7
D10
D13
D17
D20
投與後之天數
PBS
Simple QW
Simple QW/3IW
Simple QW/3IW
Simple QW
Simple QW/3IW

(圖13A)

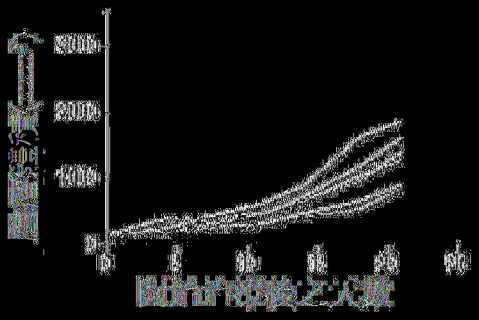
第1組，媒劑對照



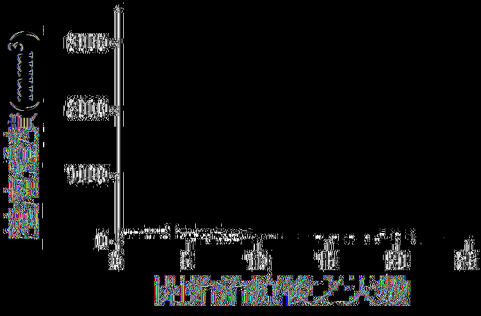
第2組，SLAMF8-2141-mIgG2a，5mpk BIW



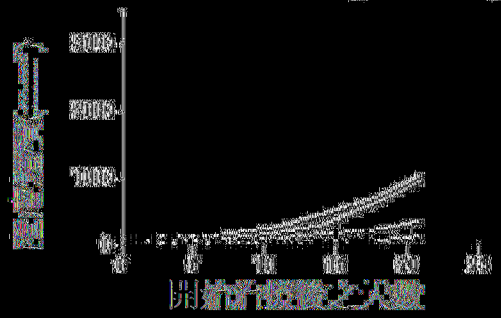
第5組，奧沙利鉑，5mpk QW



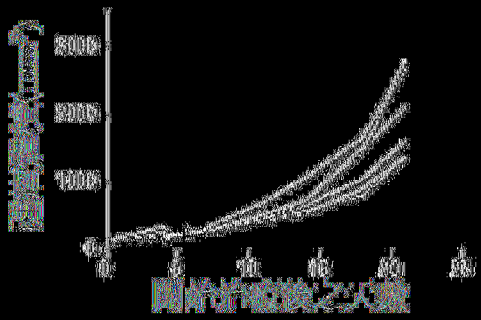
第6組，奧沙利鉑+SLAMF8-2141-mIgG2a



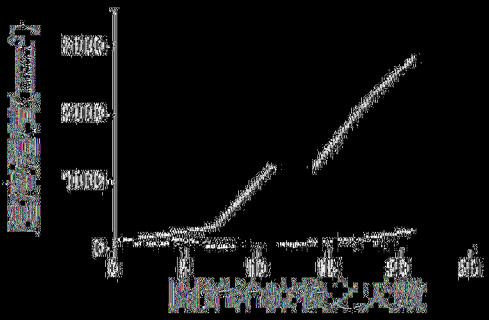
第3組，SLAMF8-2141-mIgG2a，6mpk BIW



第7組，阿特珠單抗，1mpk QW



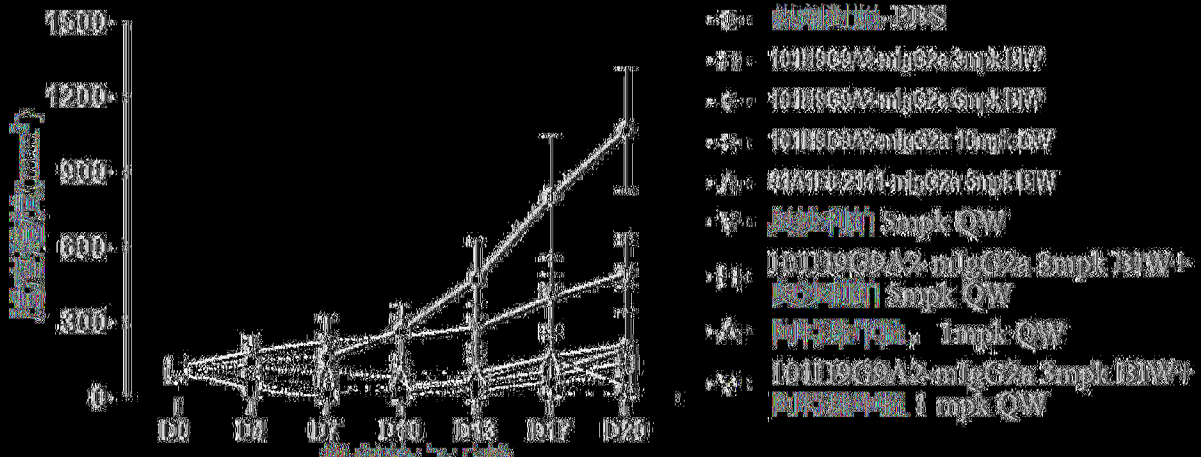
第8組，阿特珠單抗+SLAMF8-2141-mIgG2a



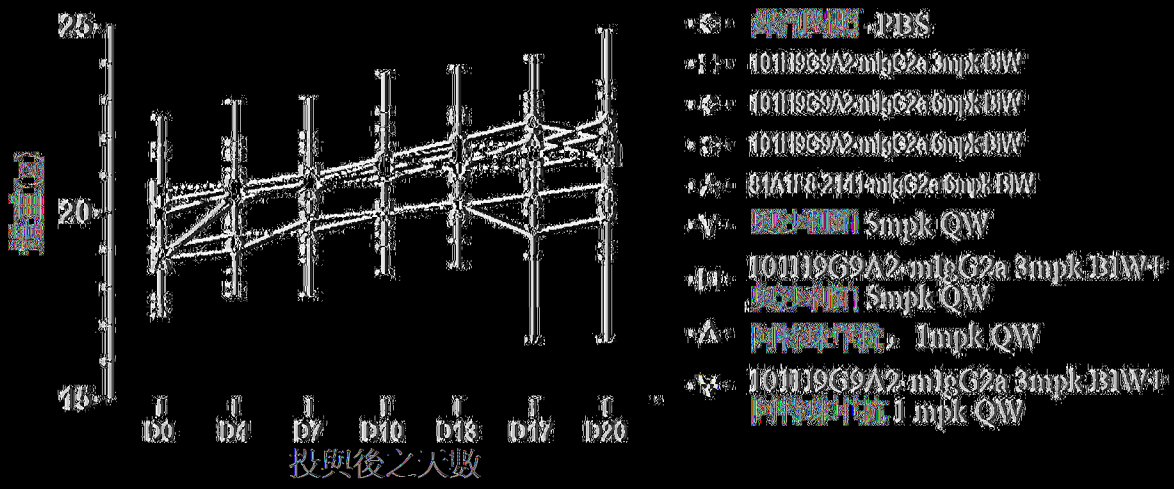
[圖13B]

[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	352	2
[illegible]	385	2
[illegible]	403	[illegible]
[illegible]	>200	4
[illegible]	367	[illegible]
[illegible]	315	4

[illegible]



[illegible]

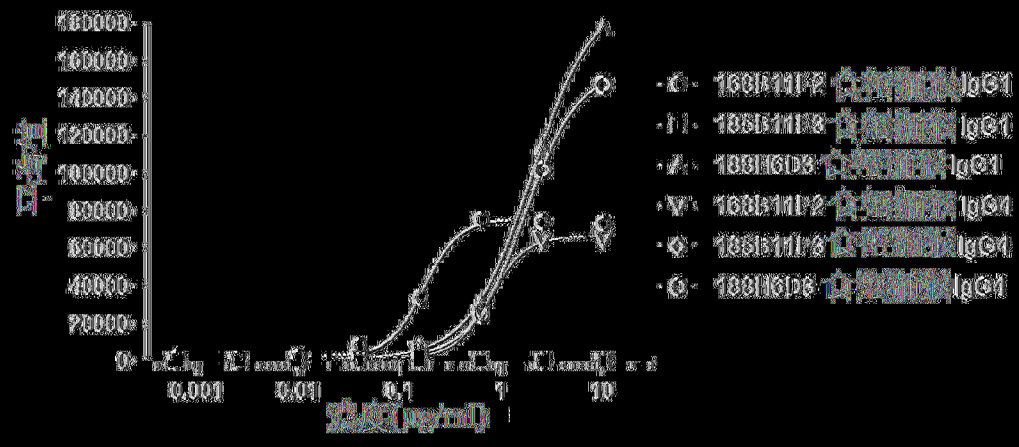


(圖14B)

組(6隻小鼠/組)	TGI	統計學
媒劑對照組	/	
101119G9A2-mIgG2a, 3mpk BIW	103.9%	a
101119G9A2-mIgG2a, 6mpk BIW	90.7%	a
101119G9A2-mIgG2a, 10mpk QW	92.26%	a
81A1F6-2141-mIgG2a, 6mpk BIW	110.2%	a
抗PD-1抗體, 5mpk QW	60%	b
抗PD-1抗體 + 101119G9A2-mIgG2a 5mpk+3mpk QW/BIW	90.24%	a
阿特珠單抗, 1mpk QW	91%	a
阿特珠單抗 + 101119G9A2-mIgG2a 1mpk+3mpk QW/BIW	108.9%	a

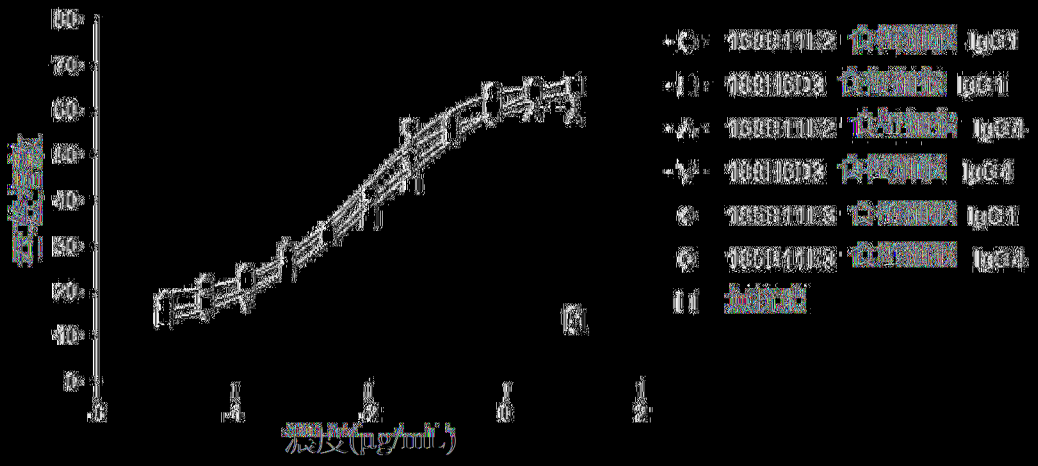
(圖14C)

抗cmCD24 mAb對cmCD24-293F之親和力排序



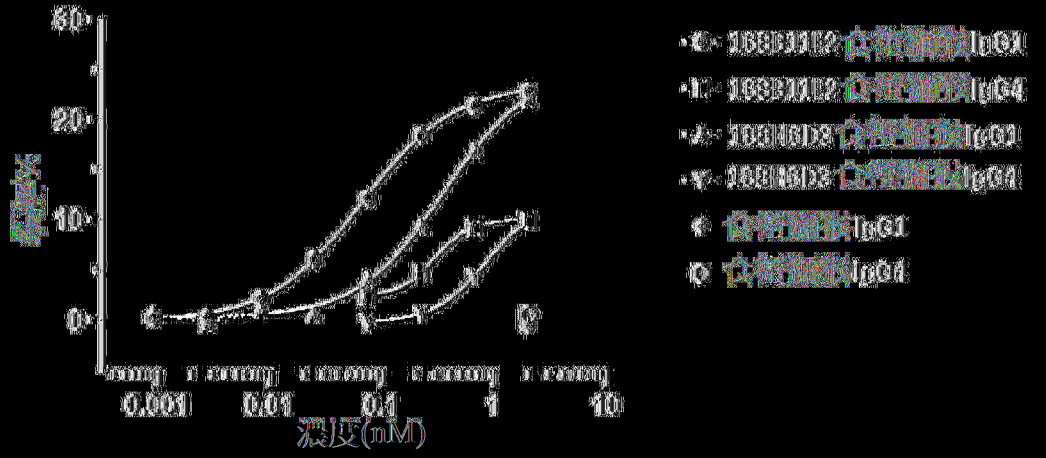
(圖15)

對cynoCD24-293F細胞之結合分析



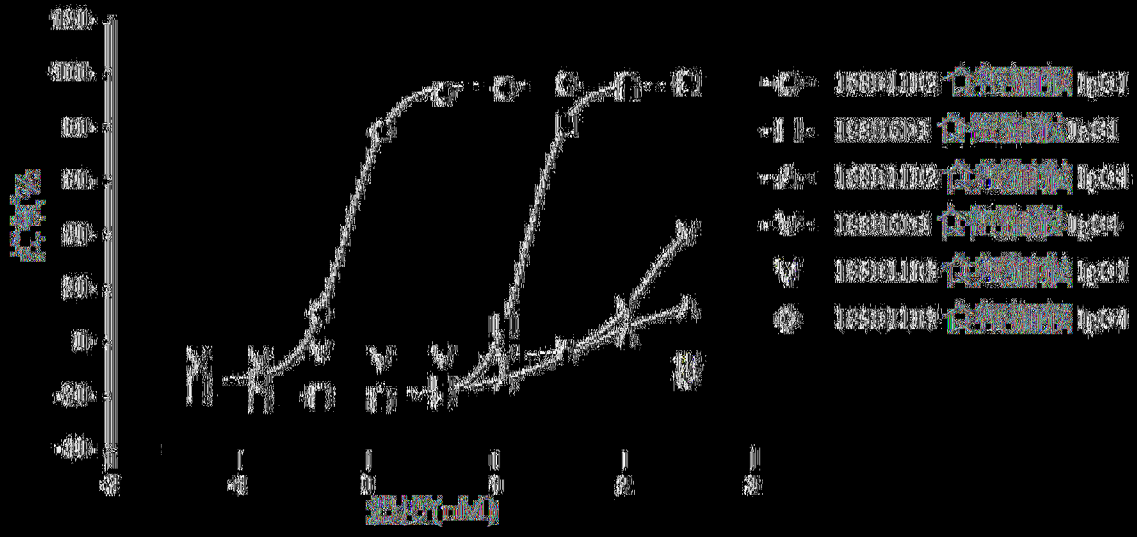
(圖16A)

利用食蟹猴PBMC
對293-cmCD24之ADCC分析



(圖16B)

對cynoCD24-293F之CDC分析



(圖16C)