

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 裘西 M 卡巴利托
CARBALLIDO HERRERA, JOSE M.
2. 傑 E 德 維瑞斯
DE VRIES, JAN E.
3. 克里斯多弗 史崔華茲勒
SCHWAERZLER, CHRISTOPH

國 籍：(中文/英文)

1. 西班牙 SPAIN
2. 荷蘭 THE NETHERLANDS
3. 奧地利 AUSTRIA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2004年08月03日；0417301.9
2. 英國；2004年08月03日；0417302.7
3. 英國；2004年08月03日；0417303.5
4. 英國；2004年08月03日；0417304.3
5. 英國；2004年08月03日；0417305.0
6. 英國；2004年08月03日；0417306.8

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於對人類介白素-4(hIL-4)有專一性的抗體。

【先前技術】

過敏性疾病，如異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、氣喘和食物過敏，在特徵上與對無害的環境抗原(過敏原)有加劇Th2細胞反應有關。過敏原被抗原呈遞細胞捕捉，處理，並以MHC第II類分子之關係呈遞至過敏原-專一性之T助手(Th)細胞。過敏原專一性之Th細胞屬於Th2表現型，並在介白素-4(IL-4)的影響之下，從前驅者T細胞發育而來。一旦Th2細胞被激活，它們便分泌IL-4和介白素-13(IL-13)，其與表面結合信號一起誘導B細胞轉變為產生IgE的漿細胞。IgE分子結合至肥大細胞上的高親和性Fc ϵ R，並在隨後遭遇過敏原時，誘導肥大細胞激活作用，並釋放過敏反應的介體。Th2細胞激素亦促進嗜曙紅細胞的存活和肥大細胞的生長，其在去顆粒作用(degranulation)之後，亦釋放其他的Th2細胞激素，其能夠增進IgE產生、Th2細胞分化和嗜曙紅細胞存活。因此，Th2細胞在過敏反應的誘導和發展上扮演著極重要的角色，因此拮抗其發展及/或其效應物功能將是緩解過敏反應的有效方式。

IL-4和IL-13具有許多相同生物活性，因為該兩種細胞激素均使用IL-4受體(IL-4R)- α 鏈作為其個別受體複合物之組份。IL-13經由由IL-13結合鏈(IL-13R α 1)和IL-4R α 鏈組成的異二聚複合物發送信號。IL-4利用該IL-4R α /IL-13R α 1複合

物(稱為第II型IL-4R)作為第I型IL-4R以外的另一種選擇，其由IL-4R α 鏈和與IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和胸腺基質淋巴細胞生成素(lymphopoietin)(TSLP)受體共享的共同 γ 鏈(c γ)所組成。因為T細胞不表現IL-13R α 1，因此IL-13與IL-4不同，其不支持T細胞增殖，且不能誘導初始(naïve)人類Th細胞朝向Th2表現型分化(參見，例如J.E. de Vries等人，Encyclopedia of Hormones and related cell regulators, Academic Press, 2002)。IL-4在T細胞增殖上扮演極重要的角色，因此在過敏性疾病的發展和維持中亦扮演極重要的角色。IL-4基因缺陷老鼠，或缺少IL-4(參見，例如Kuhn R.等人，Science, 1991(5032) 707:10)或下游發送信號因子STAT6(參見，例如Kaplan M.H.等人，Immunity, 1996(3) 313-9)的老鼠，不發育大量的Th2細胞，且其IgE反應降低。

【發明內容】

我們現在已經發現對人類IL-4具有高親和力，並對IL-4中介之由初始人類B細胞合成IgE的作用有強抑制能力的抗體。

在本發明的一項觀點中，提供人類IL-4專一性抗體，其以等於或少於800 pM，像是例如等於或少於200 pM之解離常數K_d與人類IL-4結合。

在本發明的其他觀點中，提供具有按順序包括高變區CDR1、CDR2和CDR3的第一個功能部位，以及按順序包括高變區CDR1'、CDR2'和CDR3'的第二個功能部位的抗體，

其選自包含有以下之抗體所組成之群，其中

a) 該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Phe-Thr-Phe-Ser-Ser-Tyr-Ala-Met-His(GFTFSSYAMH)，

該 CDR2 具有胺基酸序列 Phe-Ile-Trp-Asp-Asp-Gly-Ser-Phe-Lys-Tyr-Tyr-Ala-Glu-Ser-Val-Lys-Gly(FIWDDGSFKYYAESVKG)，

該 CDR3 具有胺基酸序列 Glu-Gly-Ser-Trp-Ser-Pro-Asp-Ile-Phe(EGSWSPDIF)，

該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Ser-Arg-Ala(SQGISRA)，

該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser(DAS)，

該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-Ile(FNSYPI)，

b) 該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Phe-Thr-Leu-Ser-Ser-Phe-Gly-Met-His(GFTLSSFGMH)，

該 CDR2 具有胺基酸序列 Val-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Ser-Asn-Glu-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly(VIWYDGSNEYADSVKG)，

該 CDR3 具有胺基酸序列 Glu-Gly-Ser-Trp-Ser-Pro-Asp-Ile-Phe(EGSWSPDIF)，

該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Arg-Ser-Ala(SQGIRSA)，

該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser(DAS)，

該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-Val

(FNSYPV) ,

c) 該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Phe-Thr-Leu-Ser-Ser-Tyr-Gly-Met-His(GFTLSSYGMH) ,

該 CDR2 具有胺基酸序列 Val-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Asn-Asn-Gln-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly(VIWYDGNN QYYADSCKG) ,

該 CDR3 具有胺基酸序列 Glu-Gly-Ser-Trp-Ser-Pro-Asp-Ile-Phe(EGSWSPDIF) ,

該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Ser-Ser-Tyr(SQGISSY) ,

該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser(DAS) ,

該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro (FNSYP) ,

d) 該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Asp-Thr-Phe-Ser-Ser-Tyr-Ala-Ile-Ser(GDTFSSY AIS) ,

該 CDR2 具有胺基酸序列 Gly-Ile-Ile-Ile-Pro-Val-Ile- Gly-Thr-Val-Asn-Tyr-Glu-Glu-Arg-Phe-Gln-Asp-Arg (GIIIPVIGTVN YEERFQD) ,

該 CDR3 具有胺基酸序列 Glu-Glu-Gly-Phe- Leu(EEGFL) ,

該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Ser-Ser-Ala(SQGISSA) ,

該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser(DAS) ,

該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-Leu(FNSYPL) ,

e) 該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Phe-Thr-Phe-Ser-Cys-Cys-

Gly-Met-His(GFTFSCCGMH) ,

該 CDR2 具有胺基酸序列 Val-Ile-Trp-Tyr-Asp-Gly-Ser-Asn-Lys-Tyr-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly(VIWYDGSN KYYADSVKG) ,

該 CDR3 具有胺基酸序列 Asp-Ser-Ser-Gly-Ser-Phe-Tyr-Glu-Tyr-Phe(DSSGSFYEF) ,

該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Asn-Ser-Ala (SQGINSA) ,

該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser(DAS) ,

該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-Tyr (FNSYPY) , 以及

f) 該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Phe-Thr-Phe-Ser-Gly-Tyr-Gly-Met-His(GFTFSGYGMH) ,

該 CDR2 具有胺基酸序列 Val-Val-Trp-Tyr-Asp-Gly-Gly-Tyr-Lys-Phe-Tyr-Ala-Asp-Ser-Val-Lys-Gly(VVWYD GGYKFYADSVKG) ,

該 CDR3 具有胺基酸序列 Asp-Ser-Ser-Gly-Ser-Phe-Tyr-Glu-Tyr-Leu(DSSGSFYEYL) ,

該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Ser-Ser-Ala (SQGISSA) ,

該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser(DAS) ,

該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-His (FNSYPH) 。

CDR1、CDR2和CDR3是這類抗體之重鏈的部分胺基酸序

列，而 CDR1'、CDR2'和 CDR3'是這類抗體之輕鏈的部分胺基酸序列。

我們亦已經發現抗體包括：

- SEQ ID NO:1之成熟多肽之重鏈的胺基酸序列，以及SEQ ID NO:2之成熟多肽之輕鏈的胺基酸序列，或
- SEQ ID NO:9之成熟多肽之重鏈的胺基酸序列，以及SEQ ID NO:10之成熟多肽之輕鏈的胺基酸序列，或
- SEQ ID NO:17之成熟多肽之重鏈的胺基酸序列，以及SEQ ID NO:18之成熟多肽之輕鏈的胺基酸序列，或
- SEQ ID NO:25之成熟多肽之重鏈的胺基酸序列，以及SEQ ID NO:26之成熟多肽之輕鏈的胺基酸序列，或
- SEQ ID NO:33之成熟多肽之重鏈的胺基酸序列，以及SEQ ID NO:34之成熟多肽之輕鏈的胺基酸序列，或
- SEQ ID NO:41之成熟多肽之重鏈的胺基酸序列，以及SEQ ID NO:42之成熟多肽之輕鏈的胺基酸序列。

在更進一步的觀點中，本發明提供抗體，包括：

- a) SEQ ID NO:1之多肽和SEQ ID NO:2之多肽，或
- b) SEQ ID NO:9之多肽和SEQ ID NO:10之多肽，或
- c) SEQ ID NO:17之多肽和SEQ ID NO:18之多肽，或
- d) SEQ ID NO:25之多肽和SEQ ID NO:26之多肽，或
- e) SEQ ID NO:33之多肽和SEQ ID NO:34之多肽，或
- f) SEQ ID NO:41之多肽和SEQ ID NO:42之多肽。

我們更發現抗體包括：

- SEQ ID NO:1之多肽重鏈的胺基酸序列，更含有前導序列

(=SEQ ID NO:3)，以及SEQ ID NO:2之多肽輕鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:4)，或

- SEQ ID NO:9之多肽重鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:11)，以及SEQ ID NO:10之多肽輕鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:12)，或
- SEQ ID NO:17之多肽重鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:19)，以及SEQ ID NO:18之多肽輕鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:20)，或
- SEQ ID NO:25之多肽重鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:27)，以及SEQ ID NO:26之多肽輕鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:28)，或
- SEQ ID NO:33之多肽重鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:35)，以及SEQ ID NO:34之多肽輕鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:36)，或
- SEQ ID NO:41之多肽重鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:43)，以及SEQ ID NO:42之多肽輕鏈的胺基酸序列，更含有前導序列(=SEQ ID NO:44)。

在更進一步的觀點中，本發明提供抗體，包括：

- a) SEQ ID NO:3之多肽和SEQ ID NO:4，或
- b) SEQ ID NO:11之多肽和SEQ ID NO:12，或
- c) SEQ ID NO:19之多肽和SEQ ID NO:20，或
- d) SEQ ID NO:27之多肽和SEQ ID NO:28，或
- e) SEQ ID NO:35之多肽和SEQ ID NO:36，或
- f) SEQ ID NO:43之多肽和SEQ ID NO:44。

由本發明提供之抗體，在後文中亦稱為"(根據)本發明之化合物(們)"。

在其他觀點中，本發明提供本發明之化合物，其選自包括人類IL-4專一性之單株抗體(hIL-4 mAb)，其片段及其類似物所組成之群。

hIL-4 mAb是明確認得人類IL-4的抗體，即包括對人類IL-4專一的抗原結合位置，且其特別具有它的CDRs，還有衍生自人類免疫球蛋白之重和輕鏈的其他部分。抗體可以是任何同型物，包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4，較佳的是同型物IgG1。

【實施方式】

"其片段"意指hIL-4 mAb的一部分重和輕鏈可變序列，其保留與從其中衍生該片段之分子相同的抗原結合專一性及/或中和能力，例如衍生自hIL-4 mAb的Fab片段或F(ab')₂片段。

Fab片段含有完整的輕鏈和重鏈的胺基終端部分；F(ab')₂片段則是由兩個Fab片段經由二硫鍵結合而形成的片段。可藉著傳統的方法獲得這類片段，例如以適當的蛋白水解酵素，木瓜蛋白酶及/或胃蛋白酶切開單株抗體，或藉著重組方法，並使用該片段本身作為治療及/或預防劑。

"其類似物"意指具有藉著在CDR區域外側，例如重鏈之CDR1、CDR2和CDR3的外側，或輕鏈之CDR1'、CDR2'和CDR3'的外側至少一個胺基酸修改之胺基酸序列的hIL-4 mAb。該修改包括一或數個胺基酸的化學修改、取代或重排，即不超過10個胺基酸，該修改容許胺基酸序列保留未

修改之序列的生物特徵，例如抗原專一性和親和力。例如可經由取代建構無聲突變，在CDR區域內或周圍創造核酸內切酶限制位置。

類似物亦可起因於對偶基因變化。"對偶基因變化或修改"是在編碼本發明之抗體CDR區域外部之核酸序列上的改變。這類改變或修改可歸因於遺傳密碼的簡併，或可解釋為是為了提供想要的特徵而策劃的。這類變化或改變可以或不導致任何編碼胺基酸序列的改變，但仍保留生物活性，例如抗原專一性和親和力。

我們亦發現編碼本發明之化合物的多核苷酸。

在另一項觀點中，本發明提供經過分離的多核苷酸，包括編碼本發明之化合物的多核苷酸。

在其他觀點中，本發明提供編碼本發明化合物之CDR1、CDR2和CDR3之胺基酸序列的多核苷酸，以及編碼本發明化合物之CDR1'、CDR2'和CDR3'之胺基酸序列的多核苷酸。

在另一項觀點中，本發明提供多核苷酸，包括

- a) SEQ ID NO:5之多核苷酸和SEQ ID NO:6之多核苷酸，或
- b) SEQ ID NO:13之多核苷酸和SEQ ID NO:14之多核苷酸，或
- c) SEQ ID NO:21之多核苷酸和SEQ ID NO:22之多核苷酸，或
- d) SEQ ID NO:29之多核苷酸和SEQ ID NO:30之多核苷酸，或
- e) SEQ ID NO:37之多核苷酸和SEQ ID NO:38之多核苷酸，或
- f) SEQ ID NO:45之多核苷酸和SEQ ID NO:46之多核苷酸。

在另一項觀點中，本發明提供多核苷酸，編碼

- a) SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8之多肽，或

- b) SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16之多肽，或
- c) SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24之多肽，或
- d) SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32之多肽，或
- e) SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40之多肽，或
- f) SEQ ID NO:47和SEQ ID NO:48之多肽。

SEQ ID NO:5是編碼SEQ ID NO:1之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:6是編碼SEQ ID NO:2之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:7是編碼SEQ ID NO:3之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:8是編碼SEQ ID NO:4之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:13是編碼SEQ ID NO:9之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:14是編碼SEQ ID NO:10之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:15是編碼SEQ ID NO:11之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:16是編碼SEQ ID NO:12之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:21是編碼SEQ ID NO:17之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:22是編碼SEQ ID NO:18之胺基酸序列的多核苷酸。

苷酸。

SEQ ID NO:23是編碼SEQ ID NO:19之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:24是編碼SEQ ID NO:20之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:29是編碼SEQ ID NO:25之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:30是編碼SEQ ID NO:26之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:31是編碼SEQ ID NO:27之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:32是編碼SEQ ID NO:28之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:37是編碼SEQ ID NO:33之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:38是編碼SEQ ID NO:34之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:39是編碼SEQ ID NO:35之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:40是編碼SEQ ID NO:36之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:45是編碼SEQ ID NO:41之胺基酸序列的多核
苷酸。

SEQ ID NO:46是編碼SEQ ID NO:42之胺基酸序列的多核

苷酸。

SEQ ID NO:47是編碼SEQ ID NO:43之胺基酸序列的多核苷酸。

SEQ ID NO:48是編碼SEQ ID NO:44之胺基酸序列的多核苷酸。

可藉著重組DNA技術產製本發明之化合物。因此，可建構一或多個編碼抗體、其片段或其類似物的DNA分子，在適當的控制序列下放在適當的載體中，並為了表現轉移感染至適當的宿主(生物)內。可根據，例如類似傳統的方法，連同在本文中提供之資訊，例如高變區及/或可變區之胺基酸序列和編碼這些區域之多核苷酸的知識，獲得本發明的化合物。在歐洲專利239 400中描述了建構可變功能部位基因的方法，並可如下簡單地概述：

製備可複製的表現載體，其包括適當的啟動基因，以可操作之方式與感興趣的多核苷酸序列連接，例如編碼至少一個包括CDRs之免疫球蛋白重或輕鏈的可變功能部位，以該表現載體轉化適當的細胞株，培養該已經轉化的細胞株，並獲得相對應的免疫球蛋白。

在另一項觀點中，本發明提供包括編碼本發明化合物之多核苷酸的表現載體，例如至少一個SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38、SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40、

SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:47或SEQ ID NO:48之多核苷酸。表現載體當然可包括一個以上的多核苷酸。

在另一項觀點中，本發明提供

- 包括編碼本發明化合物之多核苷酸的表現系統，其中當該表現系統或其一部分出現在可相容的宿主細胞中時，該表現系統或其一部分能夠產生本發明之化合物，例如 hIL-4 mAb；以及
- 經過分離的宿主細胞，其包括如上定義的表現系統。

表現載體，例如包括適當的啟動基因(們)和編碼重和輕鏈恆定部份之基因的表現載體是已知且可購得的，並包括例如重鏈載體IgG1和輕鏈載體人類κ。可藉著使個別的多核苷酸以可操作之方式與能夠控制在宿主細胞中之複製和表現，及/或從宿主細胞中分泌的傳統調節控制序列連接，產生傳統的表現載體，或重組質體。調節序列包括啟動基因序列，例如CMV啟動基因、LCK啟動基因和適當的信號序列。

可藉著傳統的技術，以感興趣的載體轉移感染所選出的宿主細胞，創造轉移感染的宿主細胞，然後可藉著傳統的技術培養，產生本發明之化合物。

可根據，例如類似傳統的方法，找到適當的細胞株。適當的宿主是已知的，並可根據，例如類似傳統的方法找到，且包括細胞培養物和基因轉殖的動物。

適合用來表現本發明之化合物的宿主細胞或細胞株，最

好是真核生物細胞，像是例如CHO、COS、纖維母細胞(例如3T3)和骨髓細胞等等，較佳的是哺乳動物細胞，如CHO細胞或SP2/0。

本發明之化合物展現出藥理學活性，並因此用來作為藥物。例如，本發明之化合物強有力地干擾IL-4與IL-4受體的結合，並在本文中亦稱為本發明之IL-4阻斷或中和化合物，包括hIL-4 mAb(s)。本發明之化合物顯示出活性，並可在實例1中描述的測試：親和力測量中判定其親和力。

因此，本發明之化合物顯示出對抗IL-4及/或IgE中介之疾病的治療活性，如

- 各種過敏性疾病，例如包括風疹塊、對藥物的過敏反應、鼻炎，例如過敏性鼻炎、結膜炎，例如鼻結膜炎、皮膚炎，例如異位性皮膚炎、氣喘，例如特異反應性氣喘和過敏性氣喘、過敏性休克；最好是異位性皮膚炎、過敏性氣喘、過敏性鼻炎、過敏性鼻結膜炎，如過敏性氣喘或異位性皮膚炎；
- 自體免疫疾病，包括例如川崎氏症、格雷氏(Grave's)症、休格蘭氏(Sjogren's)徵候群、自體免疫淋巴增殖性徵候群、自體免疫溶血性貧血、自體免疫葡萄膜炎、重症肌無力、紅斑性狼瘡和大疱性類天疱瘡；
- IL-4及/或IgE在其中扮演某種角色的消化系統病症，包括例如潰瘍、胃炎症反應、黏膜炎症反應、潰瘍性結腸炎、克隆氏症、炎症性腸病，以及其他IL-4及/或IgE在其中扮演某種角色的消化系統病症；

- 其中過度產生IL-4及/或IgE，並認為其對病理學有所貢獻的疾病，包括例如系統性硬化症(硬皮病)、敗血性關節炎和反應性關節炎。

在另一項觀點中，本發明提供本發明之化合物，例如hIL-4 mAb，用來作為例如對抗IL-4及/或IgE中介之疾病，例如過敏性疾病，例如異位性皮膚炎、過敏性氣喘、過敏性鼻炎，最好是異位性皮膚炎的藥物。

在另一項觀點中，本發明提供選自hIL-4 mAb、其片段及其類似物所組成之群的本發明化合物之用途。

為了在藥學上的用途，本發明之化合物包括一或多個，最好是一個本發明化合物，例如混合二或多個本發明之化合物。

在另一項觀點中，本發明提供本發明之化合物在製造用來治療由IL-4及/或IgE中介之疾病，例如過敏性疾病，例如過敏性鼻結膜炎、異位性皮膚炎、過敏性氣喘、過敏性鼻炎，最好是過敏性氣喘或異位性皮膚炎，如異位性皮膚炎之醫藥品，例如醫藥組合物上的用途。

在更進一步的觀點中，本發明提供本發明之化合物在製造用來治療上述疾病，例如選自異位性皮膚炎、過敏性氣喘和過敏性鼻炎所組成之群的醫藥品，例如醫藥組合物上的用途。

在更進一步的觀點中，本發明提供如上提及之用途的本發明化合物，其中本發明之化合物係選自hIL-4 mAb、其片段及其類似物所組成之群。

已經判定本發明之化合物，例如 hIL-4 mAb、其片段或其類似物對人類 IL-4 的親和力常數，例如等於或小於 800 pM，例如等於或小於 200 pM，如大約 30 pM 到大約 200 pM，較佳的是大約 45 pM 到大約 170 pM，如大約 100 pM，更佳的是大約 50 pM，如大約 45 pM。

已經判定本發明之化合物，例如 hIL-4 mAb、其片段或其類似物對人類 IL-4 的親和力常數，例如為 30 pM 到 200 pM，較佳的是 45 pM 到 170 pM，如 100 pM，更佳的是 50 pM，如 45 pM。因此表示為了治療由 IL-4 中介之疾病，可藉著類似單株抗體在傳統上所使用的投藥模式和類似的劑量，將本發明之化合物投與較大的哺乳動物，例如人類。

在另一項觀點中，本發明提供以等於或小於 200 pM，例如 30 至 200 pM 之解離常數，與人類 IL-4 結合的抗體。

在本發明更進一步的觀點中，按照上述使用的抗體是 hIL-4 mAb、其片段或其類似物，其以等於或小於 200 pM，例如 30 至 200 pM 之解離常數 K_d ，與人類 IL-4 結合。

在更進一步的觀點中，本發明提供治療由 IL-4 及 / 或 IgE 中介之疾病，例如過敏性疾病，例如異位性皮膚炎、過敏性氣喘、過敏性鼻炎，最好是異位性皮膚炎的方法，該治療包括對需要這類治療的患者投與有效含量的本發明化合物；例如以醫藥組合物之形式。

在本發明更進一步的觀點中，將本發明之化合物與其他在藥學上有活性之製劑同時或連續投與。治療包括治療和預防。

關於這類治療，適當的劑量當然將視例如所使用之本發明抗體的化學特性和藥物動力學數據、個別的宿主、投藥模式和待治療之狀況的性質和嚴重性而定。然而，通常為了在較大的哺乳動物，例如人類中得到令人滿意的結果，指示的每日劑量範圍是從例如大約0.1毫微克/公斤到例如大約10毫克/公斤，如從例如大約100毫微克/公斤到例如大約2毫克/公斤的本發明化合物；例如便利地以每日最高四次投與。

可藉著任何傳統的路徑，例如非經腸，例如包括靜脈內、皮內、肌肉內、皮下、鼻內投藥、注射用溶液或懸浮液或吸入粉末，投與本發明之化合物。

在另一項觀點中，本發明提供包括本發明化合物連同至少一個藥學賦形劑的醫藥組合物，例如適當之載劑及/或稀釋劑，例如填料、粘合劑、崩解劑、流動調節劑、潤滑劑、糖類和增甜劑、香料、防腐劑、穩定劑、濕潤劑及/或乳化劑、促溶劑、調節滲透壓的鹽類，及/或緩衝溶液。

在另一項觀點中，本發明提供根據本發明之醫藥組合物，更進一步包括其他具有藥學活性的製劑。

可根據例如類似傳統的方法來製造這類組合物，例如藉著混合、粒化、包膠、溶解或冷凍乾燥的製程。單位劑量形式可含有例如從例如大約0.5毫克到例如大約1000毫克，如1毫克到大約500毫克。

為了根據本發明的藥物治療，可單獨使用本發明之化合物，或與一或多個其他具有藥學活性之製劑併用。這類其他具有藥學活性之製劑包括例如其他的抗體，例如像是中

和IgE的抗體、細胞激素或細胞激素受體，根據欲治療之特定狀況來選擇。

組合包括固定的組合，其中二或多個具有藥學活性之製劑是在相同的調配物中；套組，其中二或多個具有藥學活性之製劑是在分開的調配物中，但在同一個包裝中販售，例如帶有共同-投藥的說明書；以及其中分開包裝具有藥學活性之製劑的自由組合，但給予同時或連續投藥的說明書。

在另一項觀點中，本發明亦提供在人類中診斷過敏和其他與過量IgE產生有關之狀況的方法，其包括

- a)使生物流體的試樣與本發明之抗體接觸；並
- b)測定在該抗體與人類IL-4之間發生的結合作用。

在下列的實例中，溫度均以攝氏度計(°C)且不用校正。

使用下列的縮寫：

FACS緩衝溶液	PBS, 2% FCS和 0.2% NaN ₃
FCS	胎牛血清
FITC	異硫氰酸螢光素
IC ₅₀	抑制濃度
KLH	鑰孔蠅血藍蛋白
mAb	單株抗體
MTX	胺甲碟呤
PBS	磷酸緩衝之生理鹽水
sIgD	表面免疫球蛋白D
rmIL-3	重組的老鼠介白素-3
rhIL-4	重組的人類介白素-4

rhIL-13	重組的人類介白素-13
rpm	每分鐘轉數
RPMI	Roswell Park Memorial Institute培養基
RT	室溫
TF-緩衝溶液	272 mM蔗糖, 1 mM MgCl ₂ , 7 mM磷酸 緩衝溶液 Ph 7.4

實例

實例 1 :

a) 抗體產製

將編碼抗體之序列 SEQ ID NO:5 或 7(=重鏈)和序列 SEQ ID NO:6 或 8(=輕鏈)之可變區的質體選殖到人類 κ 輕鏈和人類 IgG1 重鏈的表現卡匣內。

將專一性決定區與必要元件混合，產生完整的單株抗體，即啟動基因、前導序列，以及與抗體恆定區表現序列接合的接合捐贈位置，該表現序列為表現有功能之免疫球蛋白蛋白質所必需的。將重和輕鏈抗體的可變區卡匣，其編碼前導序列、可變區和與恆定區表現序列 CH1-CH4 接合之 3'-誘發接合捐贈位置，以及 κ ，移至哺乳動物表現載體 HC(重鏈載體，人類 IgG1)和 LC(輕鏈載體，人類 κ)內。

以共同-轉移感染的途徑，將含有輕鏈的質體和含有輕鏈的質體，導入 Sp2/0 細胞內。例如，為了轉移感染，使用在指數生長期，並具有大約 95% 之存活力的細胞。以冷的 TF-緩衝溶液沖洗細胞兩次，並以 TF-緩衝溶液將細胞濃度調整到 2×10^7 個細胞/毫升。將所獲得的 0.8 毫升細胞懸浮液與重

鏈和輕鏈各15微克混合，並放在冰上10分鐘。藉著電穿透進行轉移感染，使用Bioered Gene Pulser(280伏特和25微法拉第)。在電穿透作用之後，將細胞放在冰上15分鐘，移至50毫升冰冷的培養基中，並在37°C和5% CO₂下培養1天。至於純種系的擴大，在200 nM MTX的存在下，培養所獲得的G418抗藥性細胞。以1個存活細胞/孔的純種系密度，將一等份異質的細胞集合播種在96-孔培養盤內，在含有200 nM MTX的培養基中，容許選擇擴大細胞之純種系族群。應用限制稀釋選殖，在擴大並適應無血清的培養條件之後，產生純種系的細胞株。以0.5細胞/孔的濃度，將細胞播種在兩個96-孔培養盤內。在播種之後1天，就純種系性，以顯微鏡篩選各孔。僅使用單株抗體進行進一步的測試。

所獲得的抗體包括SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2的胺基酸序列。

b)親和力測量

在BIAcore™2000儀器上進行本發明之人類mAbs的親和力測量。將抗-人類IgG塗覆在BIAcore感應晶片CM-5(BIAcore)上，結果得以在該準備好的表面上捕捉限定含量的人類mAbs，並因此得以測量在耐火特性上的改變。隨後應用rhIL-4，結果進一步改變了耐火特性，其根據BIAevaluation 3.0軟體，容許判定締合率(K_{on} ，開速率)和解離率(K_{off} ，關速率)，以及這兩者的產物，親和力(K_d ，解離常數，以pM提供)。使用在BIA緩衝溶液中之數種濃度的rhIL-4，如同在申請專利範圍第2a)項中的描述，判定由

CDRs限定之mAb的親和力為43 pM。

c)判定對IL-4中介之IgE的抑制潛力

c1)細胞來源

藉著Ficoll-paque密度離心，從周圍血液，分別從血塊黃層中分離人類B細胞，接著在AutoMACS裝置上，利用對人類CD19或人類CD25專一的MACS小珠(Miltenyi Biotech)，進行磁性分離。

使用抗-人類sIgD FITC標示之山羊F(ab')₂抗體，接著是抗-FITC MACS小珠，以類似方式分離初始人類B細胞。

c2)細胞培養/維持

在補充有Glutamax(Invitrogen)、10% FCS、1%青黴素/鏈黴素和10毫微克/毫升rhIL-4(Novartis)的RPMI 1640培養基中，培養轉移感染物(帶有IL-4R α 和IL-13R α 1的BaF/3轉移感染物)。每週兩次以1:1分開細胞，以不含rhIL-4的新鮮培養基沖洗，並保持在這樣的培養基中過夜(=飢餓的細胞)。

在96-孔培養盤(Costar)中，在補充有Glutamax、10% FCS、1%青黴素/鏈黴素的X-Vivo培養基(Cambrex, XV15)中，培養人類活體外(初始)B細胞培養物。

c3)BAF細胞增殖測定

收集如在b)中描述的飢餓細胞，以新鮮的培養基沖洗，計數，並調整到 2×10^5 個細胞/毫升，以每孔100微升將其分配至96-孔培養盤(Costar)。為了連續滴定，以相同的培養基，製備為想要之終濃度4倍的細胞激素rhIL-4、rhIL-13和

rmIL-13。

為了連續滴定，使用在相同培養基中為想要之終濃度4倍的抗體，其為利用ELISA判定濃度之細胞培養物上清液，或得自經過純化的材料。以等體積將預先-稀釋的細胞激素與抗體混合，並將100微升預混物移至準備好裝有細胞的孔中。替背景增殖設立對照組(沒有細胞激素也沒有抗體的培養基=100%抑制)，以及最大增殖(僅有細胞激素的培養基=0%抑制)。

在37℃下，在5% CO₂的存在下培養過夜之後，每孔加入在10微升培養基中[甲基-³H]胸腺核苷(Amersham TRK120)1微居里，並培養8小時。在冷凍/融解循環之後，使用Tomtek收穫器，在濾紙墊上從培養盤中收穫細胞。在微波烘箱中，以650瓦使濾紙墊脫水2分鐘，並連同一片Meltilex Scintillation Wax(Wallac)一起移至試樣袋。蠟融化通過濾紙，並將所得的濾紙放在適當卡匣的內側，並插入微-β讀取器(Wallac)，進行閃爍計數，使用每個視野測量30秒的程式，並推測每分鐘計數。

在本測試系統中測量到抗體的IC₅₀為30 pM。

c4)在B細胞上，IL-4誘導之CD23向上-調節

以XV15將MACS分離的B細胞調整到0.5-1x10⁶個細胞/毫升，並以每孔100微升平鋪在96孔圓底培養盤中。按照上述預先-稀釋並預先-混合細胞激素(1毫微克/毫升最終)和mAb(2微克/毫升-2毫微克/毫升最終)，並加入100微升，至200微升的終體積。

在37°C下，在5% CO₂的存在下培養過夜之後，將細胞移至96-孔培養盤(Costar)，並在輕彈以FACS緩衝溶液沖洗的上清液之後，以2200 rpm(約1000xg)離心1分鐘。

以FACS緩衝溶液製備螢光染料(fluorochrome)標示之mAbs[HLA-DR FITC(目錄第MHLDR01號1:800)、CD19 PE(目錄第MHCD1904號1:200)和CD23 APC(目錄第MHCD2305號1:200)]，並以每孔50微升分配。在室溫下培養30-60分鐘之後，以FACS緩衝溶液裝滿孔，離心，並以FACS緩衝溶液沖洗所得的離心殘餘物。

將細胞再懸浮於帶有2微克/毫升碘化丙錠的FACS緩衝溶液中，並在雙激光FacsCalibur細胞流動計數器(BD Biosciences)上分析。根據其向前散射和側面散射特性，以及其排除碘化丙錠的能力與其CD19表現來選擇細胞。判定平均螢光強度，以及在CD23表現上，在任意閾值(設定在未誘導之細胞上)以上的細胞百分比。在沒有細胞激素的細胞上判定基準線表現(100%抑制)，並將0%抑制設定在與細胞激素一起但沒有mAb的細胞上。

判定在70 pM重組人類IL-4的存在下，在如上述之細胞上，該抗體對IL-4誘導之CD23表現的IC₅₀為334 pM。

c5)IL-4誘導之初始B細胞的IgE產生

以XV15將以磁性分類之初始B細胞調整到每毫升 3×10^5 個細胞，並以每孔100微升平鋪在96-孔培養盤中，在盤中央以6x6陣列排列，圍繞著PBS填滿的孔，在37°C下在5% CO₂的存在下10天。替每種欲測試之mAb準備一個培養盤，

由不-誘導和誘導的對照組各3孔，以及以一式四份重複的mAb滴定所組成，從7微克/毫升開始以3-倍稀釋進行至29毫微克/毫升之終濃度，以50微升四倍濃縮的前-稀釋度加入。誘導條件是20毫微克/毫升的rhIL-4加0.5微克/毫升終濃度的抗-CD40 mAb(Novartis)，亦以50微升四倍濃縮的前稀釋度加入。在培養期結束時，藉著標準三明治ELISA方法判定IgE濃度。

判定在如上述的細胞上，該抗體對於IL-4誘導之IgE的 IC_{50} 為2806 pM。

實例2至6：

以類似在實例1中描述的方式獲得抗體，並包括下列的胺基酸序列：

實例2是包括胺基酸序列SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10的抗體。

實例3是包括胺基酸序列SEQ ID NO:17和SEQ ID NO:18的抗體。

實例4是包括胺基酸序列SEQ ID NO:25和SEQ ID NO:26的抗體。

實例5是包括胺基酸序列SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的抗體。

實例6是包括胺基酸序列SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42的抗體。

表1概述在實例1b至c中描述的各种測試系統中，抗體的 IC_{50} 值。

表 1：

	K _d [pM]	在特定測定中測量到的IC ₅₀ [pM]		
		BAF細胞增殖	IL-4誘導之CD23	IL-4誘導之IgE
實例1	43	30	334	2806
實例2	59	50	463	5339
實例3	89	84	873	7813
實例4	66	688	848	7570
實例5	84	218	2835	9944
實例6	170	167	2869	2648

序列一覽表

SEQ ID NO:1

(重鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1、CDR2和CDR3)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWRQAPGKGLEWWTFIWDDGSFKYYAES
VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGMVTVSS

SEQ ID NO:2

(輕鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1'、CDR2'和CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISRALAWYQKPKGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGTRLEIKRT

SEQ ID NO:3

(具有前導序列之SEQ ID NO:1之多肽的胺基酸序列，以粗
體標示的胺基酸相當於前導序列)

MEFGLNWVFLVALFRGVHCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGK
GLEWWTFIWDDGSFKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFI
WGQGMVTVSS

SEQ ID NO:4

(具有前導序列之 SEQ ID NO:2 之多肽的胺基酸序列，以粗體標示的胺基酸相當於前導序列)

**MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISRALAWYQQKPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSTPITFGQGRLEIKRT**

SEQ ID NO:5

(編碼 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列的核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACATTTATATGGGATGATGGAAGTTTTAAATATTATGCAGAG
TCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCC
TGATATATTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO:6

(編碼 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列的核苷酸)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGAGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCA
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC
AACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGA
GATTAAACGAACT

SEQ ID NO:7

(編碼 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGAGTTTGGGCTGAACTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTCAGAGGTGTCCACTGTCAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGACATTTATATGGGATGATGGAAGTTTTAAATATTATGCAGAGTCCGTG
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATTTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCCTGATAT
ATTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO:8

(編碼 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCAG
ATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCAC
CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGAGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAG
GGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGT
TCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGAT

TTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC
TGGAGATTAAACGAACT

SEQ ID NO:9

(重鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1、CDR2 和 CDR3)

QVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTLSSFGMHWRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNEYADS
VKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGTMTVSS

SEQ ID NO:10

(輕鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1'、CDR2'和 CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQGIRSAWYQQNPGKAPKLLIYDASSLESQVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPVTFGQGTREIKRT

SEQ ID NO:11

(具有前導序列之 SEQ ID NO:9 之多肽的胺基酸序列，以粗體
標示的胺基酸相當於前導序列)

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGKSLRLSCAASGFTLSSFGMHWRQAPGK
GLEWVAVIWYDGSNEYADSVKGRFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIF
DIWGQGTMTVSS

SEQ ID NO:12

(具有前導序列之 SEQ ID NO:10 之多肽的胺基酸序列，以粗體
標示的胺基酸相當於前導序列)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQGIRSAWYQQNPGK
APKLLIYDASSLESQVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPVTFGQGTREIKRT

SEQ ID NO:13

(編碼 SEQ ID NO:9 之胺基酸序列的核苷酸)

CAGGTGCAACTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTC
TCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTAAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAG
ACTCCGTGAAGGGCCGATTACCCACCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA
ATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGT
CTCCTGATATTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO:14

(編碼 SEQ ID NO:10 之胺基酸序列的核苷酸)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGACAAGTCAGGGCATTTCGAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAACCCCGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTG

CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCGTCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGG
AGATTAAACGAACT

SEQ ID NO:15

(編碼 SEQ ID NO:11 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTCAAGTG
CAACTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTACCTTAAGTAGCTTTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATGAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTACCCACCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCCTGA
TATTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO:16

(編碼 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGACAAGTCAGGGCATTGCGAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAACCCC
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCGTCACCTTCGGCCAAGGGACACG
ACTGGAGATTAAACGAACT

SEQ ID NO:17

(重鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1、CDR2 和 CDR3)

QVQLVESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGKGLEWTVIWDGNNQYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIFDIWGQGTMVTSS

SEQ ID NO:18

(輕鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1'、CDR2'和 CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGSIYLAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPITFGQGRLEIKRT

SEQ ID NO:19

(具有前導序列之 SEQ ID NO:17 之多肽的胺基酸序列，以粗體
標示的胺基酸相當於前導序列)

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFTLSSYGMHWVRQAPGK
GLEWTVIWDGNNQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGSWSPDIF
DIWGQGTMVTSS

SEQ ID NO:20

(具有前導序列之 SEQ ID NO:18 之多肽的胺基酸序列，以粗體標示的胺基酸相當於前導序列)

**MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSYLAWYQQKPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQFNYPITFGQGTRLEIKRT**
SEQ ID NO:21

(編碼 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCATGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTACCCCTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGACAGTTATATGGTATGATGGAAATAATCAATACTATGCAGA
CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCT
CCTGATATTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO:22

(編碼 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的核苷酸)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG
CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGG
AGATTAAACGAACT

SEQ ID NO:23

(編碼 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCATGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTACCCCTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGACAGTTATATGGTATGATGGAAATAATCAATACTATGCAGACTCCGTG
AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGC
CTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGGCAGCTGGTCTCCTGATAT
TTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

SEQ ID NO:24

(編碼 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTGAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG

ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCATCACCTTCGGCCAAGGGACACG
ACTGGAGATTAAACGAACT

SEQ ID NO:25

(重鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1、CDR2 和 CDR3)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFSSYAISWVRQAPGQGFWMGGIIPVIGTVNYEERF
QDRVITADNSTSTAYMELTSLSRSEDAVYFCGREEGFLDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:26

(輕鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1'、CDR2'和 CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLLTFGGGKVEIKRT

SEQ ID NO:27

(具有前導序列之 SEQ ID NO:25 之多肽的胺基酸序列，以粗體
標示的胺基酸相當於前導序列)

MDWTWRFLFVAAATGVQSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFSSYAISWVRQAPGQ
GFWMGGIIPVIGTVNYEERFQDRVITADNSTSTAYMELTSLSRSEDVYFCGREEGFLDYWGQ
GLTVTVSS

SEQ ID NO:28

(具有前導序列之 SEQ ID NO:26 之多肽的胺基酸序列，以粗體
標示的胺基酸相當於前導序列)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISSALAWYQQK
GKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPLLTFGGGK
VEIKRT

SEQ ID NO:29

(編碼 SEQ ID NO:25 之胺基酸序列的核苷酸)

CAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCT
CCTGCAAGGCTTCTGGAGACACCTTCAGCAGTTATGCTATCAGTTGGGTGCGACAGGCCCT
GGACAAGGGTTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGTCATTGGTACAGTAAATTATGAAGA
GAGATTCCAGGACAGAGTCACGATTACCGCGGACAATTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGT
TGACTAGTCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTTTGTGGGAGAGAAGAGGGCTTCCTT
GACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO:30

(編碼 SEQ ID NO:26 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA

GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCTTCTCACTTTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAACGTACG

SEQ ID NO:31

(編碼 SEQ ID NO:27 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACTGGACCTGGAGGTTCTCTTTGTGGTGGCAGCAGCTACAGGTGTCCAGTCCCAGGT
CCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGC
AAGGCTTCTGGAGACACCTTCAGCAGTTATGCTATCAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACA
AGGGTTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTGTCAATTGGTACAGTAAATTATGAAGAGAGATT
CCAGGACAGAGTCACGATTACCGCGGACAATTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGACTA
GTCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTGTATTTTTGTGGGAGAGAAGAGGGCTTCCTTGACTATT
GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO:32

(編碼 SEQ ID NO:28 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCTTCTCACTTTTCGGCGGAGGGAC
CAAGGTGGAGATCAAACGTACG

SEQ ID NO:33

(重鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1、CDR2 和 CDR3)

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLS**CAASGFTFSCCGMHWVRQAPGKGLEWVAVI**WYDGSNKYYAD
SVKGRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATDSSGSFYEYFQHWGQGTLTVSS

SEQ ID NO:34

(輕鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於
CDR1'、CDR2'和 CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRAS**QGIN**SALAWYQQKPKAPKLLIY**DASSLE**SGVPSRFS**SGS**
SGTDFTLTIS**SLQPEDFATYYCQQFN**SYPYTFGQGTKLEIKRT

SEQ ID NO:35

(具有前導序列之 SEQ ID NO:33 之多肽的胺基酸序列，以粗體
標示的胺基酸相當於前導序列)

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSCCGMHWRQAPGK
GLEWVAVIWDGSKNYADSVKGRFTISRDTSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATDSSGSFYEYF
QHWGQGTLTVSS

SEQ ID NO:36

(具有前導序列之 SEQ ID NO:34 之多肽的胺基酸序列，以粗體標示的胺基酸相當於前導序列)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGINSALAWYQQKPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCQQFNTPYTFGGGTKLEIKRT

SEQ ID NO:37

(編碼 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列的核苷酸)

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTTGCTGTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGA
CTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACACTTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGACAGATAGTTCGGGGAGTT
TTTATGAATACTTCCAGCACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO:38

(編碼 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列的核苷酸)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAAACAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAG
CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG
CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGG
AGATCAAACGAACT

SEQ ID NO:39

(編碼 SEQ ID NO:35 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTGAGGTG
CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTTGCTGTGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAG
GGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACACTTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA
GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGACAGATAGTTCGGGGAGTTTTTAT
GAATACTTCCAGCACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO:40

(編碼 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCAGGTGCCA
GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA

CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAAACAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
GTTACGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAA
GCTGGAGATCAAACGAACT

SEQ ID NO:41

(重鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於 CDR1、CDR2 和 CDR3)

QVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGRGLDWVAVVWYDGGYKFYA
DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGSFYEYLQHWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:42

(輕鏈之成熟多肽的胺基酸序列，加下標線的胺基酸相當於 CDR1'、CDR2'和 CDR3')

AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSG
SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPHF~~W~~PGDQAGDQTNCG

SEQ ID NO:43

(具有前導序列之 SEQ ID NO:41 之多肽的胺基酸序列，以粗體標示的胺基酸相當於前導序列)

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVWQPGRSLRLSCAASGFTFSGYGMHWVRQAPGR
GLDWVAVVWYDGGYKFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSGSFYEY
LQHWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:44

(具有前導序列之 SEQ ID NO:42 之多肽的胺基酸序列，以粗體標示的胺基酸相當於前導序列)

MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGK
APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPHF~~W~~PGDQAGDQT
NCG

SEQ ID NO:45

(編碼 SEQ ID NO:41 之胺基酸序列的核苷酸)

CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCA
GGCAGGGGGCTGGACTGGGTGGCAGTTGTGTGGTATGATGGAGGTTATAAGTTCTATGCAGA
CTCCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGTTCCGGGGAGTT
TTTATGAATACTTACAACATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO:46

(編碼 SEQ ID NO:42 之胺基酸序列的核苷酸)

GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATC
 ACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA
 AGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAG
 CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTG
 CAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG
 ATCAAACGAACT

SEQ ID NO:47

(編碼 SEQ ID NO:43 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGTCAGGTG
 CAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG
 CAGCGTCTGGATTACCTTCAGTGGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAG
 GGGGCTGGACTGGGTGGCAGTTGTGTGGTATGATGGAGGTTATAAGTTCTATGCAGACTCCG
 TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACA
 GCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGTTCGGGGAGTTTTTAT
 GAATACTTACAACATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA

SEQ ID NO:48

(編碼 SEQ ID NO:44 之胺基酸序列的核苷酸)

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTTCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCA
 GATGTGCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
 CCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCA
 GGGAAAGCTCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAG
 GTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG
 ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGC
 TGGAGATCAAACGAACT

序列一覽表

<110> 瑞士商諾華公司

<120> 有機化合物

<130> 4-33746A/NFI 8059

<140> 094126210

<141> 2005-08-02

<150> 1.0417301.9 2. 0417302.7 3. 0417303.5 4.0417304.3
5.0417305.0 6. 0417306.8

<151> 1.0417301.9 2. 0417302.7 3. 0417303.5 4.0417304.3
5.0417305.0 6. 0417306.8

<160> 48

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 120

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 1

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

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Trp Asp Asp Gly Ser Phe Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2

<211> 109

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 2

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 3

<211> 139

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 3

Met Glu Phe Gly Leu Asn Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Phe Arg Gly
1 5 10 15

Val His Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Thr Phe Ile Trp Asp Asp Gly Ser Phe Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 4
<211> 131
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 4

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Arg Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Phe Asn Ser Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr
130

<210> 5
<211> 360
<212> DNA
<213> 人類

<400> 5
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacattt atatgggatg atggaagttt taaatattat 180
gcagagtccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ttgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agctggtctc ctgatatatt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 6
<211> 327
<212> DNA
<213> 人類

<400> 6
gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agagctttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa acgaact 327

<210> 7
<211> 441
<212> DNA
<213> 人類

<400> 7
atggagtttg ggctgaactg ggttttcctc gtgtctcttt tcagaggtgt ccactgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatgccatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt gacatttata tgggatgatg gaagttttaa atattatgca 240
gagtccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatttg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaagacacg gctgtgtatt actgtgcgag agagggcagc 360
tggtctcctg atatatttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcaggc 420
ccatccgtct tccccctggc g 441

11> 393
<212> DNA
<213> 人類

<400> 8
atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
agatgtgcca tccagttgac ccagttctca tccctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagag ctttagcctg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagctcctaa gctcctgata tatgatgcct ccagtttga aagtggggtc 240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgaac ttattactgt caacagttaa atagttaccc catcaccttc 360

ggccaaggga cacgactgga gattaaacga act

393

<210> 9

<211> 120

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 9

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10

<211> 109

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 10

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Val
85 90 95

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

<210> 11

<211> 139

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 11

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu
35 40 45

Ser Ser Phe Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 12
<211> 131
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 12

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Arg Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Lys
50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Phe Asn Ser Tyr Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr
130

<210> 13
<211> 360
<212> DNA
<213> 人類

<400> 13
caggtgcaac tggaggagtc ggggggaggc gtggccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttaagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccacc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agctggtctc ctgatatatt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 14
<211> 327
<212> DNA
<213> 人類

<400> 14
gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc ggacaagtca gggcattcgc agtgctttag cctgggtatca gcagaacccc 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcciccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccgtcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa acgaact 327

<210> 15
<211> 417
<212> DNA
<213> 人類

<400> 15
atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcaactgg tggagtcggg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120
tgtgcagcgt ctggattcac cttaagtagc tttggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagtaatga atactatgca 240

gactccgtga agggccgatt caccacctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag agagggcagc 360
 tggctctcctg atatttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 417

<210> 16
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 16
 atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcc a tccagttgac ccagcttcca tcttccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcaccatca cttgccggac aagtcagggc attcgcagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
 aacccccgga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagtta atagttacc cgtcaccttc 360
 ggccaaggga cagcactgga gattaaacga act 393

<210> 17
 <211> 120
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 17

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18

<211> 109

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 18

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95

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

<210> 19

<211> 139

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 19

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu
35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asn Asn Gln Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Ser Trp Ser Pro Asp Ile Phe Asp Ile
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 20

<211> 131

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 20

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Phe Asn Ser Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr
130

<210> 21
<211> 360
<212> DNA
<213> 人類

<400> 21
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc atggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacagtt atatggtatg atggaaataa tcaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagagggc 300
agctggctctc ctgatatttt tgatatctgg ggccaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 22
<211> 327
<212> DNA
<213> 人類

<400> 22
gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa acgaact 327

<210> 23
 <211> 417
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 23
 atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcatg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
 tgtgcagcgt ctggattcac cctcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtgggt gacagttata tggatatgatg gaaataatca atactatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtatatt actgtgagag agagggcagc 360
 tggctctcctg atatTTTTga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 417

<210> 24
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 24
 atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcacatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtt atttagcctg gtatcagcag 180
 aaaccaggga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagtta atagttaccc catcaccttc 360

ggccaaggga cagcactgga gattaaacga act 393

<210> 25

<211> 116

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 25

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

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

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Val Ile Gly Thr Val Asn Tyr Glu Glu Arg Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asn Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 26

<211> 110

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 26

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 27

<211> 135

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 27

Met Asp Trp Thr Trp Arg Phe Leu Phe Val Val Ala Ala Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val Gln Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Phe
50 55 60

Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Val Ile Gly Thr Val Asn Tyr Glu
65 70 75 80

Glu Arg Phe Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Asn Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Gly Arg Glu Glu Gly Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 28

<211> 132

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 28

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
115 120 125

Ile Lys Arg Thr
130

<210> 29

<211> 348

<212> DNA
<213> 人類

<400> 29

caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggaga caccttcagc agttatgcta tcagttgggt ggcacaggcc	120
cctggacaag ggtttgagtg gatgggaggg atcatccctg tcattggtac agtaaattat	180
gaagagagat tccaggacag agtcacgatt accgcggaca attccacgag cacagcctac	240
atggagttga ctagtctgag atctgaagac acggccgtgt atttttgtgg gagagaagag	300
ggcttccttg actattgggg ccaggggaacc ctggtcaccg tctcctca	348

<210> 30
<211> 396
<212> DNA
<213> 人類

<400> 30

atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc	60
agatgtgcca tccagttgac ccagtcctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga	120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtg ctttagcctg gtatcagcag	180
aaaccaggga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc	240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg	300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc tcttctcact	360
ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cgtacg	396

<210> 31
<211> 405
<212> 蛋白質
<213> 人類

<400> 31

atggactgga cctggagggt cctctttgtg gtggcagcag ctacagggtg ccagtcccag	60
gtccagctgg tgcagtctgg ggctgagggt aagaagcctg ggtcctcggt gaaggtctcc	120

tgcaaggcct ctggagacac cttcagcagt tatgctatca gttgggtgcg acaggcccct 180
 ggacaagggt ttgagtggat gggagggatc atccctgtca ttggtacagt aaattatgaa 240
 gagagattcc aggacagagt cacgattacc gcggacaatt ccacgagcac agcctacatg 300
 gagttgacta gtctgagatc tgaagacacg gccgtgtatt tttgtgggag agaagagggc 360
 ttccttgact attggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctca 405

<210> 32
 <211> 396
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 32
 atggacatga gggccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc 60
 agatgtgcca tccagttgac ccagttctca tctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
 gtcacatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
 aaaccaggga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 240
 ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc tcttctcact 360
 ttcggcggag ggaccaaggt ggagatcaaa cgtacg 396

<210> 33
 <211> 121
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Cys Cys
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr Asp Ser Ser Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Phe Gln His Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34

<211> 109

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 34

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 35

<211> 140

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 35

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Cys Cys Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Asp Ser Ser Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Phe Gln
115 120 125

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 36

<211> 131

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 36

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

<210> 37
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 37	
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tgctgtggca tgcactgggt cgcagggt	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca cttccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gacagatagt	300
tcggggagtt tttatgaata cttccagcac tggggccagg gcaccctggg caccgtctcc	360

tca 363

<210> 38
 <211> 327
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 38
 gccatccagt tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaac agtgcttttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt acccgtagac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa acgaact 327

<210> 39
 <211> 420
 <212> DNA
 <213> 人類

<400> 39
 atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtcctt gagactctcc 120
 tgtgcagcgt ctggattcac cttcagttgc tgtggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagtaataa atactatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacactt ccaagaacac gctgtatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagac agatagttcg 360
 gggagttttt atgaatactt ccagcactgg ggccagggca ccctgggtcac cgtctcctca 420

<210> 40
 <211> 393
 <212> DNA
 <213> 人類

```

<400> 40
atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct cccaggtgcc      60

agatgtgccca tccagttgac ccagtcacca tcttccctgt ctgcatctgt aggagacaga      120

gtcaccatca ctigccgggc aagtcagggc attaacagtg ctttagcctg gtatcagcag      180

aaaccaggga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc      240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg      300

cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc gtacactttt      360

ggccagggga ccaagctgga gatcaaacga act                                     393

```

```

<210> 41
<211> 121
<212> 蛋白質
<213> 人類

```

<400> 41

```

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

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Asp Trp Val
          35              40              45

Ala Val Val Trp Tyr Asp Gly Gly Tyr Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
          50              55              60

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

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

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Leu Gln His Trp Gly
          100              105              110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115              120

```

<210> 42
 <211> 110
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 42

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

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

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro His
 85 90 95

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

<210> 43
 <211> 140
 <212> 蛋白質
 <213> 人類

<400> 43

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Gly Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu
50 55 60

Asp Trp Val Ala Val Val Trp Tyr Asp Gly Gly Tyr Lys Phe Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Ser Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Leu Gln
115 120 125

His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 44

<211> 132

<212> 蛋白質

<213> 人類

<400> 44

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
35 40 45

Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
50 55 60

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

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
100 105 110

Phe Asn Ser Tyr Pro His Phe Trp Pro Gly Asp Gln Ala Gly Asp Gln
115 120 125

Thr Asn Cys Gly
130

<210> 45
<211> 363
<212> DNA
<213> 人類

<400> 45
caggtgcagt tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt ggctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg ggctggactg ggtggcagtt gtgtggtatg atggaggtta taagttctat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagccctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagt 300
tcggggagtt ttatgaata cttacaacat tggggccagg gcaccctggc caccgtctcc 360
tca 363

<210> 46
<211> 325
<212> DNA
<213> 人類

<400> 46
gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accctcactt ttggccaggg 300

gaccaagctg gagatcaaac gaact 325

<210> 47
<211> 420
<212> DNA
<213> 人類

<400> 47
atggagtttg ggctgagctg gggtttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgctcag 60
gtgcagtttg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtggc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcagggggc tggactgggt ggcagtgtg tggtatgatg gaggttataa gttctatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag agatagttcg 360
gggagttttt atgaatactt acaacattgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 420

<210> 48
<211> 391
<212> DNA
<213> 人類

<400> 48
atggacatga ggggtccccgc tcagctcctg gggcttctgc tgctctggct ccaggtgcc 60
agatgtgcca tccagttgac ccagtcacca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120
gtcaccatca cttgccgggc aagtcagggc attagcagtg ctttagcctg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagctcctaa gctcctgac tatgatgcct ccagtttgga aagtggggtc 240
ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgcaac ttattactgt caacagttta atagttaccc tcacttttgg 360
ccaggggacc aagctggaga tcaaacgaac t 391

五、中文發明摘要：

本發明係關於對人類介白素-4有專一性的抗體，以及其在治療IL-4及/或IgE中介疾病上的用途。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

發明專利說明書

中文說明書替換頁(100年9月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094126210

※ 申請日期：94.8.2

C07K 16/24 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 37/35 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

人類IL-4專一性之抗體及相關多核苷酸、表現載體、宿主細胞、用途及醫藥組合物

HUMAN IL-4 SPECIFIC ANTIBODIES AND RELEVANT
POLYNUCLEOTIDES, EXPRESSION VECTOR, HOST CELL, USE
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 亞瑟 科隆尼卡
CANONICA, ARTHUR

2. 華納 帝提克
DIETIKER, WERNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

100年9月21日修(更)正本

第 094126210 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(100 年 9 月)

十、申請專利範圍：

1. 一種人類抗 IL-4 之抗體，其具有按順序包括高變區 CDR1、CDR2 和 CDR3 的第一個功能部位，以及按順序包括高變區 CDR1'、CDR2' 和 CDR3' 的第二個功能部位，其中
該 CDR1 具有胺基酸序列 Gly-Phe-Thr-Phe-Ser-Ser-Tyr-Ala-Met-His，
該 CDR2 具有胺基酸序列 Phe-Ile-Trp-Asp-Asp-Gly-Ser-Phe-Lys-Tyr-Tyr-Ala-Glu-Ser-Val-Lys-Gly，
該 CDR3 具有胺基酸序列 Glu-Gly-Ser-Trp-Ser-Pro-Asp-Ile-Phe，
該 CDR1' 具有胺基酸序列 Ser-Gln-Gly-Ile-Ser-Arg-Ala，
該 CDR2' 具有胺基酸序列 Asp-Ala-Ser，
該 CDR3' 具有胺基酸序列 Phe-Asn-Ser-Tyr-Pro-Ile。
2. 如請求項 1 之人類抗 IL-4 之抗體，其含有 SEQ ID NO:1 之多肽和 SEQ ID NO:2 之多肽。
3. 如請求項 1 或 2 之抗體，其係選自人類 IL-4 專一性之單株抗體、其片段及其類似物所組成之群。
4. 一種經過分離的多核苷酸，其編碼如請求項 1 或 2 之抗體。
5. 一種經過分離之多核苷酸，其含有
SEQ ID NO:5 之多核苷酸和 SEQ ID NO:6 之多核苷酸。
6. 一種表現載體，其含有如請求項 4 或 5 之多核苷酸。
7. 一種經分離的宿主細胞，其含有如請求項 6 之表現載體。
8. 一種如請求項 1 或 2 之抗體之用途，其係作為藥物。

9. 一種如請求項1或2之抗體之用途，其係用於製造治療由IL-4及/或IgE中介之疾病的醫藥品。
10. 如請求項9之用途，其中該疾病係選自異位性皮膚炎、過敏性氣喘和過敏性鼻炎所組成之群。
11. 如請求項8至10中任一項之用途，其中該抗體係選自人類IL-4單株抗體、其片段及其類似物所組成之群。
12. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1或2之抗體，連同至少一種藥學上可接受之賦形劑。