I762925

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I762925 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：109115301　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 05 月 08 日

(51)Int. Cl.：　*A61K39/42　(2006.01)*　*A61P31/18　(2006.01)*

G01N33/569　(2006.01)

(30)優先權：2019/05/21　美國　62/850,994

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC.　(US)

美國

(72)發明人：摩特　布萊恩 MOLDT, BRIAN (US)；佩斯　克雷格　S PACE, CRAIG S. (AU)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW　201731870A　WO　2012/030904A2

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：63 項　圖式數：4　共 341 頁

(54)名稱

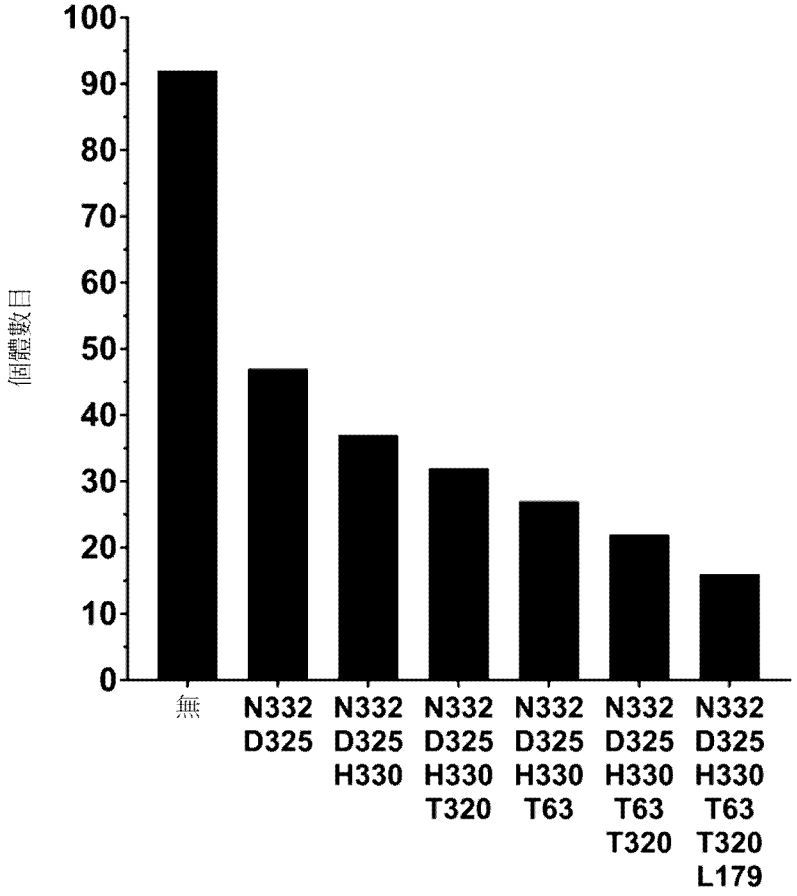
鑑別對使用 GP120 V3 聚醣導向之抗體的治療敏感之 HIV 病患的方法

(57)摘要

本發明提供可由結合於 HIV gp120 V3 聚醣區之抗體靶向鑑別感染 HIV 之病患群體的方法。

Provided are methods for identifying patient populations infected with HIV that can be targeted by antibodies that bind to HIV gp120 V3 glycan region.

指定代表圖：


個體數目
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
無
N332 D325
N332 D325 H330
N332 D325 H330 T320
N332 D325 H330 T63
N332 D325 H330 T63 T320
N332 D325 H330 T63 T320 L179

【圖1】

公告本

I762925

【發明摘要】

【中文發明名稱】

鑑別對使用GP120 V3聚醣導向之抗體的治療敏感之HIV病患的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF IDENTIFYING HIV PATIENTS SENSITIVE TO THERAPY WITH GP120 V3 GLYCAN-DIRECTED ANTIBODIES

【中文】

本發明提供可由結合於HIV gp120 V3聚醣區之抗體靶向鑑別感染HIV之病患群體的方法。

【英文】

Provided are methods for identifying patient populations infected with HIV that can be targeted by antibodies that bind to HIV gp120 V3 glycan region.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

鑑別對使用GP120 V3聚醣導向之抗體的治療敏感之HIV病患的方法

【英文發明名稱】

METHODS OF IDENTIFYING HIV PATIENTS SENSITIVE TO THERAPY WITH GP120 V3 GLYCAN-DIRECTED ANTIBODIES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】人類免疫缺乏病毒(HIV)感染及相關疾病為全世界一大公眾健康問題。大多數當前批准之針對HIV感染之治療靶向病毒逆轉錄酶、蛋白酶及整合酶，但HIV對此等現有藥物之耐藥性、長期毒性及病患不能堅持每天給藥方案已證實為與此等治療相關的問題。因此，發現及研發新穎HIV藥物很重要。

【0002】WO 2009/066702、WO 2012/030904、WO 2014/063059、WO 2016/149698、WO 2017/106346；WO 2018/075564及WO 2018/125813, McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70；Sok及Burton, *Nat Immunol*. 2018 19(11):1179-1188；Possas,等 人, *Expert Opin Ther Pat*. 2018年7月; 28(7):551-560； 及Stephenson及Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31-37描述衍生自感染HIV之供體之記憶B細胞的人類抗HIV抗體，其靶向gp120之V3聚醣區，且能夠抑制來自複數個分枝系之HIV-1物種的感染。抗體之治療用途可能由於需要可由HIV gp120 V3聚醣區抗體靶向鑑別感染HIV-1物種之病患而受到限制。

【發明內容】

【0003】提供鑑別最可能受益於使用靶向HIV gp120之V3聚醣區之抗體的治療之病患的方法。

【0004】因此，在一個態樣中，提供治療或預防有需要之人類個體之HIV的方法，該方法包含：a)鑑別感染HIV或HIV之群體之人類個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：對應於胺基酸殘基位置332之位置的醣基化天冬醯胺(N332聚醣)、對應於胺基酸殘基位置325之位置的天冬胺酸(D325)及一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基：對應於胺基酸殘基位置63之位置的蘇胺酸(T63)、對應於胺基酸殘基位置179之位置的白胺酸(L179)、對應於胺基酸殘基位置320之位置的蘇胺酸(T320)及對應於胺基酸殘基位置330之位置的組胺酸(H330)，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4；及b)向該個體投與有效量之抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段與VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區，該等VH區及VL區結合於第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片(patch)內之gp120之抗原決定基。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325及T63；ii. N332聚醣、D325及L179；iii. N332聚醣、D325及T320；iv. N332聚醣、D325及H330；v. N332聚醣、D325、T63及L179；vi. N332聚醣、D325、T63及T320；vii. N332聚醣、D325、T63及H330；viii. N332聚醣、D325、L179及T320；ix. N332聚醣、D325、L179及H330；x. N332聚醣、D325、T320及H330；xi. N332聚醣、D325、T63、T320及H330；xii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；xiii. N332聚醣、D325、T63、L179及H330；xiv. N332聚醣、D325、L179、T320及

H330；或xv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325及T63；ii. N332聚醣、D325及L179；iii. N332聚醣、D325及T320；或iv. N332聚醣、D325及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、T63及L179；ii. N332聚醣、D325、T63及T320；iii. N332聚醣、D325、T63及H330；iv. N332聚醣、D325、L179及T320；v. N332聚醣、D325、L179及H330；或vi. N332聚醣、D325、T320及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；ii. N332聚醣、D325、T63、T320及H330；iii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；或iv. N332聚醣、D325、T63、L179及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、T63及H330；ii. N332聚醣、D325、T320及H330；iii. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或iv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該個體感染有HIV或HIV之群體，該HIV或HIV之群體表現進一步包含以下胺基酸殘基中之一或多種之gp120：胺基酸殘基301之聚醣(聚醣301)；胺基酸殘基677之離胺酸(K677)；位置17處除色

胺酸外之胺基酸殘基(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V或Y) (非_W17)；位置747處除精胺酸外之胺基酸殘基(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W或Y) (非_R747)；插入_321.01 (例如，在位置G321與K322之間插入任何胺基酸(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y))；位置429之麩胺酸(E429)；位置442之麩醯胺酸(Q442)；位置335之精胺酸(R335)；位置165之異白胺酸(I165)；位置393之絲胺酸(S393)；位置307之異白胺酸(I307)；位置295之聚醣(295聚醣)；及/或位置300之天冬醯胺(N300)，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該HIV之群體中之至少90%，例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%的HIV物種包含所列舉的胺基酸殘基。在一些實施例中，所投與之抗體或其抗原結合片段與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區：GS-9722 (依帕韋單抗(elipovimab))、GS-9721、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1及VRC29.03。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區：GS-9722、GS-9721、PGT-121、PGT-

121.66、PGT-121.414、PGT-124、PGT-134、GS-2872、10-1074、10-1074-J、PGT-122及PGT-123。在一些實施例中，該等方法包含投與包含Fc區之抗體，該Fc區包含一或多個延長血清半衰期之胺基酸取代。在一些實施例中，該等方法包含投與包含Fc區之抗體，該Fc區在指定位置(EU索引編號)處包含以下胺基酸：i.位置252之酪胺酸、位置254之蘇胺酸及位置256之麩胺酸(YTE)；或ii.位置428之白胺酸及位置434之絲胺酸(LS)。在一些實施例中，該等方法包含投與包含Fc區之抗體，該Fc區在指定位置(EU索引編號)處包含以下胺基酸：i.位置239之天冬胺酸及位置332之麩胺酸(DE)；ii.位置239之天冬胺酸、位置332之麩胺酸及位置330之白胺酸(DEL)；iii.位置239之天冬胺酸、位置332之麩胺酸、位置236之丙胺酸(DEA)；或iv.位置239之天冬胺酸、位置332之麩胺酸、位置236之丙胺酸及位置330之白胺酸(DEAL)。在一些實施例中，該等方法包含投與抗原結合片段。在一些實施例中，抗原結合片段選自由以下組成之群：scFv、Fab、Fab2、Fab'、$F(ab')_2$、Fv及雙功能抗體。在一些實施例中，抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體之一或多個臂。在一些實施例中，人類個體急性感染有HIV。在一些實施例中，向患有Fiebig IV期或更早期，例如Fiebig III期、Fiebig II期或Fiebig I期之HIV感染之人類個體投與抗體。在一些實施例中，向尚未血清轉化之人類個體投與抗體。在一些實施例中，人類個體最近感染有HIV，例如在1、2、3或4週內，或在偵測、血清轉化或症狀顯現之前。在一些實施例中，向患有Fiebig V期或Fiebig VI期之HIV感染之人類個體投與抗體。在一些實施例中，人類個體慢性感染有HIV。在一些實施例中，人類個體感染有HIV B分枝系病毒。在一些實施例中，人類個體感染有HIV B分枝系病毒，且該等方法需要鑑別感染

HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚 醣 、D325、T63及H330；ii. N332聚 醣 、D325、L179、T320及H330； 或iii. N332聚 醣 、D325、T63、L179、T320及H330。在一些實施例中，人類個體感染有HIV A分枝系病毒。在一些實施例中，人類個體感染有HIV C分枝系病毒。在一些實施例中，該等方法進一步包含向該個體投與一或多種用以治療HIV感染之另外治療劑。在一些實施例中，該個體未接受抗逆轉錄病毒治療(ART)，或ART在投與該抗體之前中斷。在一些實施例中，ART在一或多次投與該抗體或其抗原結合片段之後中斷。在一些實施例中，該等方法進一步包含向該個體投與一或多種抗逆轉錄病毒治療(ART)劑。在一些實施例中，該等方法進一步包含向該個體投與第二抗體或其抗原結合片段，其結合於選自由以下組成之群的gp120之抗原決定基或區域：第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖端；CD4結合位點(CD4bs)；gp120/ gp41界面；或gp120靜默面。在一些實施例中，第二抗體或其抗原結合片段結合於第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖端中之gp120之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區：PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01。在一些實施例中，第二抗體或其抗原結合片段結合於CD4結合位點(CD4bs)中之gp120之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區：b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01 VRC08、VRC0801、NIH45-46、GS-

9723、GS-5423、3BNC117、3BNC60、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N6LS (VRC-HIVMAB091-00-AB)、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9及N60P25。在一些實施例中，第二抗體或其抗原結合片段結合於gp120/gp41界面中之gp120之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區 ：PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34及VRC34.01。在一些實施例中，第二抗體或其抗原結合片段結合於gp120靜默面之抗原決定基或區域，且與來自抗體VRC-PG05之VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區。在一些實施例中，第二抗體或其抗原結合片段結合於近膜區域(MPER)中之gp41之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區 ：10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2及LN01。在一些實施例中，第二抗體或其抗原結合片段結合於gp41融合肽之抗原決定基或區域，且與來自選自由VRC34及ACS202組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區。在一些實施例中，該等方法進一步包含向該個體投與TLR促效劑。在一些實施例中，TLR促效劑為TLR2促效劑、TLR3促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑或TLR9促效劑。在一些實施例中，TLR7促效劑選自由以下組成之群：維沙莫德(vesatolimod)、咪喹莫特(imiquimod)及雷西莫特(resiquimod)。在一些實施例中，該等方法包含以預定時間間隔多次投與該抗體或其抗原結合片段，視情況與TLR促效劑一起投與。在一些實施例中，在一或多次投與該抗體或其抗原結合片段之後，該個體在不存在抗逆轉錄病毒治療(ART)的

情況下在至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、至少4年、至少5年或更長的時間內不展現HIV或AIDS之症狀。在一些實施例中，在一或多次投與該抗體之後，在不存在抗逆轉錄病毒治療(ART)的情況下在至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年或更久的時間內，該個體每毫升血液之HIV病毒負荷複本數小於500，例如小於400、小於300、小於200、小於100、小於50。

【0005】在另一態樣中，提供鑑別感染對抗體或其抗原結合片段敏感之HIV或HIV之群體之人類個體的方法，該抗體或其抗原結合片段與VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區，該等VH區及VL區結合於第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片內之gp120的抗原決定基。在一些實施例中，該等方法包含在來自人類個體之生物樣品中鑑別包含以下胺基酸殘基之gp120：對應於胺基酸殘基位置332之位置的醣基化天冬醯胺(N332聚醣)、對應於胺基酸殘基位置325之位置的天冬胺酸(D325)及一或多個選自由以下組成之群的胺基酸殘基：對應於胺基酸殘基位置63之位置的蘇胺酸(T63)、對應於胺基酸殘基位置179之位置的白胺酸(L179)、對應於胺基酸殘基位置320之位置的蘇胺酸(T320)及對應於胺基酸殘基位置330之位置的組胺酸(H330)，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325及T63；ii. N332聚醣、D325及L179；iii. N332聚醣、D325及T320；iv. N332聚醣、D325及H330；v. N332聚醣、D325、T63及L179；vi. N332聚醣、D325、T63及T320；vii. N332聚醣、D325、T63及H330；viii. N332聚醣、D325、L179及T320；ix. N332聚醣、D325、

L179及H330；x. N332聚 醣 、D325、T320及H330；xi. N332聚 醣 、D325、T63、T320及H330；xii. N332聚 醣 、D325、T63、L179及T320；xiii. N332聚 醣 、D325、T63、L179及H330；xiv. N332聚 醣 、D325、L179、T320及H330； 或xv. N332聚 醣 、D325、T63、L179、T320及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325及T63；ii. N332聚醣、D325及L179；iii. N332聚醣 、D325及T320； 或iv. N332聚醣 、D325及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、T63及L179；ii. N332聚醣、D325、T63及T320；iii. N332聚 醣 、D325、T63及H330；iv. N332聚醣 、D325、L179及T320；v. N332聚 醣 、D325、L179及H330； 或vi. N332聚醣、D325、T320及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；ii. N332聚 醣 、D325、T63、T320及H330；iii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；或iv. N332聚醣、D325、T63、L179及H330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、T63及H330；ii. N332聚 醣 、D325、T320及H330；iii. N332聚 醣 、D325、L179、T320及H330；或iv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330，其中胺基酸

位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該個體感染有HIV或HIV之群體，該HIV或HIV之群體表現進一步包含以下胺基酸殘基中之一或多種之gp120：胺基酸殘基301之聚醣(聚醣301)；胺基酸殘基677之離胺酸(K677)；位置17處除色胺酸外之胺基酸殘基(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V或Y) (非_W17)；位置747處除精胺酸外之胺基酸殘基(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W或Y) (非_R747)；插入_321.01 (例如，在位置G321與K322之間插入任何胺基酸(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y))；位置429之麩胺酸(E429)；位置442之麩醯胺酸(Q442)；位置335之精胺酸(R335)；位置165之異白胺酸(I165)；位置393之絲胺酸(S393)；位置307之異白胺酸(I307)；位置295之聚醣(295聚醣)；及/或位置300之天冬醯胺(N300)，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區：GS-9722、GS-9721、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、PGDM21、PCDN-33A、BF520.1及VRC29.03。在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段與來自選自由以下組成之群的抗體的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區：GS-9722、GS-9721、PGT-121、PGT-

121.66、PGT-121.414、PGT-124、PGT-134、GS-2872、10-1074、10-1074-J、PGT-122及PGT-123。在一些實施例中，人類個體急性感染有HIV。在一些實施例中，向患有Fiebig IV期或更早期之HIV感染之人類個體投與抗體。在一些實施例中，向尚未血清轉化之人類個體投與抗體。在一些實施例中，人類個體最近感染有HIV。在一些實施例中，向患有Fiebig V期或Fiebig VI期之HIV感染之人類個體投與抗體。在一些實施例中，人類個體慢性感染有HIV。在一些實施例中，人類個體感染有HIV B分枝系病毒。在一些實施例中，人類個體感染有HIV B分枝系病毒，且該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：i. N332聚醣、D325、T63及H330；ii. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或iii. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330。在一些實施例中，人類個體感染有HIV A分枝系病毒。在一些實施例中，人類個體感染有HIV C分枝系病毒。

【0006】關於本文所述之方法之其他實施例，在一些實施例中，在一或多個由分離自該個體之HIV或HIV之群體表現之gp120多肽序列中鑑別出gp120胺基酸。在一些實施例中，在一或多個編碼來自分離自該個體之HIV或HIV之群體之gp120多肽的gp120聚核苷酸序列中鑑別出gp120胺基酸。在各種實施例中，該等方法需要對編碼來自HIV之群體之gp120的聚核苷酸序列執行次世代定序(NGS)。在一些實施例中，gp120變異體之頻率量經偵測為病毒群體之約1%，例如頻率量經偵測為病毒群體之約0.5%。在一些實施例中，在一或多個來自個體之生物樣品中鑑別出gp120胺基酸，其中該一或多個生物樣品自血液、周邊血液單核細胞(PBMC)、血清、血漿、精液或淋巴結獲得。在一些實施例中，該等方法需要在血清

或血漿樣品中鑑別HIV RNA之群體。在一些實施例中，該等方法進一步包含自個體獲得一或多個生物樣品之步驟。在一些實施例中，自個體獲得兩個或更多個生物樣品。在一些實施例中，兩個或更多個生物樣品在兩個或更多個不同時間點自相同組織或體液獲得。在一些實施例中，兩個或更多個生物樣品自不同組織或體液或自不同解剖位置獲得。

定義

【0007】除非特別標註，否則詞語「一(a/an)」表示一或多個/種。

【0008】「約」意謂相對於參考之數量、含量、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度，數量、含量、值、數目、頻率、百分比、尺寸、大小、量、重量或長度變化至多30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在結合術語「約」使用之數值的情形下論述的任何實施例中，其特別涵蓋術語約可省略之情形。

【0009】除非上下文另有要求，否則在本說明書及申請專利範圍中，詞語「包含(comprise)」及其變化形式(諸如「包含(comprises及comprising)」)應視為開放的包括性意義，亦即視為「包括但不限於」。若本文使用術語「包含」，則應瞭解本發明進一步包括如下實施例，其中此等術語用「由……組成」或「基本上由……組成」置換。

【0010】「由…組成」意謂包括且限於在片語「由…組成」中間的任何事物。因此，片語「由……組成」指示所列要素為所需或必選的，且不可存在其他要素。

【0011】「基本上由……組成」意謂包括該片語中間所列之任何要素，且限於不干擾或促進所列要素在本發明中所指定之活性或作用的其他

要素。因此，片語「基本上由……組成」指示所列要素為所需或必選的，但其他要素視情況選用且視其是否影響所列要素之活性或作用而定，可存在或可不存在。

【0012】整個本說明書對「一個實施例(one embodiment)」或「一實施例(an embodiment)」之提及意謂結合實施例描述之特定特點、結構或特徵包括於本文所述之至少一個實施例中。因此，片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」在整個本說明書中出現未必皆參考同一實施例。另外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特點、結構或特徵。

【0013】「增加」或「提高」之量通常為「統計學上顯著」之量，且可包括為本文所述之量或含量的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50倍或更多倍(例如100、500、1000倍) (包括其間且大於1之所有整數及小數點，例如2.1、2.2、2.3、2.4等)的增加。其亦可包括增加本文所述之量或含量的至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少150%、至少200%、至少500%或至少1000%。

【0014】「減少」或「降低」或「較小」之量通常為「統計學上顯著」之量，且可包括為本文所述之量或含量的約1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50倍或更多倍(例如100、500、1000倍) (包括其間且大於1之所有整數及小數點，例如1.5、1.6、1.7、1.8等)的減少。其亦可包括本文所述之量或含量的至少10%、至少20%、至少30%、至少

40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少100%、至少150%、至少200%、至少500%或至少1000%的減少。

【0015】「組合物」可包含活性劑(例如造影劑)及惰性或活性載劑(例如醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑)。組合物可為醫藥組合物。在特定實施例中，組合物為無菌的，實質內毒素上不含內毒素，或在所用劑量或濃度下對接受者無毒。

【0016】「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑或乳化劑，其已經美國食品與藥物管理局(the United States Food and Drug Administration)批准為可接受用於人類或家畜。

【0017】「生物樣品」或「樣品」係指來自患有或疑似患有可偵測HIV之個體之任何體液、細胞或固體組織樣品。

【0018】「個體(subject)」、「個體(individual)」或「病患」係指任何哺乳動物，包括人類及非人類靈長類動物。在特定實施例中，哺乳動物為人類。

【0019】如本文所用之術語「緩衝液」表示醫藥學上可接受之賦形劑，其使醫藥製劑之pH穩定。適合緩衝液為此項技術中所熟知。適合的醫藥學上可接受之緩衝液包括但不限於乙酸鹽緩衝液、組胺酸緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、丁二酸鹽緩衝液、tris緩衝液及磷酸鹽緩衝液。在某些實施例中，緩衝液之濃度為約0.01 mM至約1000 mM、約0.1 mM至約1000 mM、約0.1 mM至約500 mM、約0.1至約200 mM、約0.1至約100 mM、約1 mM至約1000 mM、約1 mM至約500 mM、約1 mM至約200 mM、約

1 mM至約100 mM、約1 mM至約50 mM、約2 mM至約60 mM、約4 mM至約60 mM、或約4 mM至約40 mM、約5 mM至約20 mM、或約5 mM至約25 mM。

【0020】「視情況(optional/optionally)」意謂隨後描述情形之事件可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。

【0021】「醫藥組合物」係指化合物及介質之調配物，其在此項技術中一般公認用於將生物學活性化合物遞送至哺乳動物，例如人類。此類介質可包括其任何醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0022】「有效量」或「治療有效量」係指抗體或其抗原結合片段在單獨或與另一治療劑組合投與至細胞、組織或個體時足以在個體中實現治療或有益結果的量。構成「有效量」之量將視抗體或其抗原結合片段及其特定用途而變化，且亦可能視病況及其嚴重程度、投與方式、待治療個體之年齡而變化，但可由一般技術者考慮其自身知識及本發明常規地確定。治療學上有效劑量進一步係指抗體或其抗原結合片段足以治療、預防或改善感染或疾病病況或感染或疾病之進展的量，及足以實現該等病況之治療、治癒、預防或改善之速率提高的量。在應用於單獨投與之個別抗體或其抗原結合片段時，治療學上有效劑量係指單獨的活性成分。當應用於組合時，治療學上有效劑量係指無論以組合形式連續或同時投與，產生治療作用之活性成分之組合量。

【0023】如本文所用之「治療(treat/treating/treatment)」覆蓋治療患有所關注疾病或病況之個體(例如哺乳動物，諸如人類)之所關注疾病、損傷或病況(例如HIV-1感染)，且包括：(i)抑制疾病、損傷或病況之進

展，亦即遏制其發展；(ii)減少或緩解疾病、損傷或病況，亦即使疾病或病況消退；或(iii)緩解由疾病、損傷或病況引起之症狀。如本文所用之術語「疾病」、「病症」及「病況」可互換地使用。如本文所用，「抑制」、「治療」及「改善」可互換使用且係指例如穩定症狀、延長存活期、部分或完全改善症狀及部分或完全根除病況、疾病或病症。

【0024】如本文所用，「預防(prevent/prevention)」包括(i)預防或抑制疾病、損傷或病況在個體中發生，尤其在該個體易患該病況但尚未診斷患有該病況時；或(ii)減少疾病、損傷或病況在個體中發生之可能性。

【0025】如本文所用，術語「抗體」意謂一種經分離或重組結合劑，其包含特異性結合抗原之抗原決定基所必需的可變區序列。因此，抗體為展現所要生物活性(例如結合特定目標抗原)之抗體或其片段之任何形式。因此，其以最廣泛意義使用且尤其覆蓋單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、奈米抗體、雙功能抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，包括但不限於scFv、Fab及Fab2，只要其展現所要生物活性即可。

【0026】術語「人類抗體」係指除可能的非人類CDR區以外，含有人類來源之序列的抗體，且並非暗示存在Ig分子之完整結構，僅暗示該抗體在人類中具有最小免疫原性作用。

【0027】「抗體片段」包含完整抗體之一部分，例如完整抗體之抗原結合區或可變區。抗體片段之實例包括Fab、Fab′、F(ab′)2及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體(例如Zapata等人, Protein Eng. 8(10): 1057-1062 (1995))；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。木瓜蛋白酶消化抗體產生兩個一致的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，

其各自具有單一抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名稱反映容易結晶之能力。胃蛋白酶處理產生具有兩個抗原組合位點且仍能夠使抗原交聯之F(ab′)2片段。

【0028】"Fv"為含有完整抗原識別位點及結合位點之最小抗體片段。此區域由緊密非共價締合之一個重鏈及一個輕鏈可變域之二聚體組成。在此組態中，各可變域之三個CDR通常相互作用以在VH-VL二聚體之表面上界定抗原結合位點。一般而言，六個CDR一起賦予對抗體的抗原結合特異性，但存在當六個CDR中之一或多種缺失或經修飾(例如藉由改變一或多個CDR之胺基酸序列，例如藉由胺基酸插入、缺失或取代)時維持抗原結合特異性的實例。另外，甚至單一可變域(或僅包含對抗原具有特異性之三個CDR之Fv的一半)亦能夠識別及結合抗原，但親和力低於完整結合位點。如對於PGT121及使用輕鏈框架3之殘基與gp120抗原相互作用的密切相關之體細胞變異體所示，除CDR中所存在之殘基以外的殘基亦可能對於抗原結合及/或特異性很重要或在其中起作用(Julien等人Science 342:1477-83 (2013)；Julien等人PLOS Pathog. 9: e1003342 (2013))。此等殘基部分地由異常的三個胺基酸插入產生，該插入在PGT121及相關體細胞變異體(例如PGT122、PGT123、PGT124、PGT133、PGT134、10-1074)中延伸另外短表面環，該環接觸N332連接之聚醣與HIV Env上之蛋白質殘基，從而在PGT121輕鏈中在LC CDR 2與LC CDR 3之間有效形成另一(例如第四)互補決定區(CDR)環。

【0029】術語「高變區」係指抗體中通常負責抗原結合之胺基酸殘基。高變區一般包含來自「互補決定區」或「CDR」之胺基酸殘基(例如，在根據Kabat編號系統；Kabat等人, Sequences of Proteins of

Immunological Interest,第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)進行編號時，VL中約殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)附近，以及VH中約31-35 (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)附近)；及/或來自「高變環」之彼等殘基(例如在根據Chothia編號系統；Chothia及Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)進行編號時，VL中殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)及89-97 (L3)，以及VH中26-32 (H1)、52-56 (H2)及95-101 (H3))；及/或來自「高變環」VCDR之彼等殘基(例如，在根據IMGT編號系統；Lefranc, M.P.等人Nucl. Acids Res. 27:209-212 (1999), Ruiz, M.等人Nucl. Acids Res. 28:219-221 (2000)進行編號時，VL中殘基27-38 (L1)、56-65 (L2)及105-120 (L3)，以及VH中27-38 (H1)、56-65 (H2)及105-120 (H3))。視情況，抗體在一或多個以下點具有對稱插入：在根據AHo；Honneger, A.及Plunkthun, A. J. Mol. Biol. 309:657-670 (2001))進行編號時，VL中28、36 (L1)、63、74-75 (L2)及123 (L3)，以及VH中28、36 (H1)、63、74-75 (H2)及123 (H3)。

【0030】「Fab」片段為抗體上結合於抗原之區域。其由重鏈及輕鏈中之各者之一個恆定域及一個可變域組成。此等域使單體之胺基端處的互補位(抗原結合位點)成形。兩個可變域結合其特異性抗原上之抗原決定基。Fab片段與Fab′片段不同之處在於，在包括一或多個來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸之重鏈CH1域的羧基端處添加幾個殘基。Fab′-SH為本文中之Fab′名稱，其中恆定域之半胱胺酸殘基攜帶游離硫醇基。F(ab′)2抗體片段最初以其間具有鉸鏈半胱胺酸之Fab′片段對形式產生。抗體片段之其他化學偶合亦為已知的。

【0031】來自任何脊椎動物物種之抗體(免疫球蛋白)之「輕鏈」可

基於其可變域或恆定域之胺基酸序列而指定為兩種明顯不同類型(稱為κ及λ)中之一者。視重鏈恆定域之胺基酸序列而定，免疫球蛋白可指定為不同類別。存在五類主要免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等免疫球蛋白中之若干者可以進一步劃分為子類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。

【0032】「單鏈Fv」或「scFv」或「sFv」抗體片段包含抗體之VH及VL域，其中此等域存在於單一多肽鏈中。在一些實施例中，Fv多肽在VH與VL域之間進一步包含多肽連接子，其使得sFv能夠形成用於抗原結合之所要結構。

【0033】術語「雙功能抗體」係指具有兩個抗原結合位點之小抗體片段，該等片段包含連接於同一多肽鏈中之輕鏈可變域(VL)的重鏈可變域(VH) (VH-VL)。藉由使用過短以使得同一鏈上之兩個域之間不能配對的連接子，迫使該等域與另一條鏈之互補域配對，且形成兩個抗原結合位點。雙功能抗體更充分地描述於例如EP 404,097；WO 93/11161；及Hollinger等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)中。

【0034】「經分離」抗體或其抗原結合片段為自其天然環境之組分鑑別及分離及/或回收的抗體或其抗原結合片段。其天然環境之污染組分為將干擾抗體之診斷性或治療性用途之材料，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在一些實施例中，將抗體(1)純化至如藉由勞立法(Lowry method)所測定，大於抗體之95重量%，例如大於99重量%，(2)純化至足以藉由使用旋杯定序儀獲得至少N端或內部胺基酸序列之15個殘基的程度，或(3)藉由SDS-PAGE在還原或非還原條件下使用庫馬斯(Coomassie)藍或銀染色劑純化至均質。由於抗體天然環境中之至少一種

組分將不存在，因此經分離抗體包括原位位於重組細胞內之抗體。然而，通常，經分離抗體將藉由至少一個純化步驟來製備。

【0035】「特異性結合於」或「特異於」特定多肽或特定多肽上之抗原決定基的抗體或其抗原結合片段為結合於特定多肽或特定多肽上之抗原決定基而實質上不結合於任何其他多肽或多肽抗原決定基的抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，本發明之抗體特異性結合於抗原(例如HIV-1 gp120多肽)，其中以單株抗體、scFv、Fab之形式或抗體之其他形式，在約4℃、25℃、37℃或42℃之溫度下量測，解離常數Kd等於或低於100 nM、視情況低於10 nM、視情況低於1 nM、視情況低於0.5 nM、視情況低於0.1 nM、視情況低於0.01 nM或視情況低於0.005 nM。抗體之親和力可使用習知技術容易地測定，例如Scatchard等人(Ann. N. Y. Acad. Sci. USA 51: 660 (1949), ELISA assays, biolayer interferometry (BLI) assays, and surface plasmon resonance (SPR) assays)所述之技術。抗體對抗原、細胞或其組織之結合特性一般可使用免疫偵測法測定及評定，該等免疫偵測法包括例如基於免疫螢光之分析，諸如免疫組織化學(IHC)及/或螢光活化細胞分選(FACS)。

【0036】如本文所用，「內化」抗體為在結合於哺乳動物細胞上之抗原(例如細胞表面多肽或受體)時由該細胞吸收(亦即進入細胞)的抗體。內化抗體當然將包括抗體片段、人類或嵌合抗體及抗體結合物。對於某些治療應用，涵蓋活體內內化。內化之抗體分子之數目將為足夠的或充分的以殺死細胞或抑制其生長，尤其係經感染細胞。視抗體或抗體結合物之效能而定，在一些情況下，單一抗體分子吸收於細胞中足以殺死抗體所結合的目標細胞。舉例而言，某些毒素能高度有效地殺死以使得內化結合於抗體

之毒素的一個分子足以殺死經感染細胞。

【0037】術語「拮抗性」抗體以最廣泛意義使用，且包括如下抗體，其部分或完全阻斷、抑制或中和其特異性結合之抗原決定基、多肽或細胞之生物活性。鑑別拮抗性抗體之方法可包含使候選拮抗性抗體特異性結合之多肽或細胞與候選拮抗性抗體接觸且量測一或多個通常與多肽或細胞相關之生物活性的可偵測變化。

【0038】「抑制經感染細胞生長之抗體」或「生長抑制性」抗體為如下抗體，其結合於表現或能夠表現抗體所結合之HIV1抗原決定基的經感染細胞且使經感染細胞發生可量測之生長抑制。較佳生長抑制性抗體相較於適當對照使經感染細胞之生長抑制大於20%，較佳約20%至約50%且甚至更佳大於50% (例如約50%至約100%)，該對照通常為未用測試之抗體處理之經感染細胞。生長抑制可在於細胞培養物中約0.1至約30 μg/ml或約0.5 nM至約200 nM之抗體濃度下量測，其中生長抑制在經感染細胞暴露於抗體後1-10天測定。經感染細胞活體內之生長抑制可以此項技術中已知之各種方式測定。若以約1 μg/kg至約100 mg/kg體重投與抗體在距首次投與抗體約5天至3個月內、較佳約5至30天內使經感染細胞之百分比或經感染細胞之總數降低，則該抗體在活體內具有生長抑制性。

【0039】「誘導細胞凋亡」之抗體為如下抗體，其如藉由磷脂結合蛋白V之結合、DNA之片段化、細胞收縮、內質網膨脹、細胞片段化及/或膜囊(稱為細胞凋亡體)形成所測定，誘導計劃性細胞死亡。細胞較佳為經感染細胞。可使用各種方法評估與細胞凋亡相關之細胞事件。舉例而言，磷脂醯基絲胺酸(PS)易位可藉由磷脂結合蛋白結合量測；DNA片段化可經由DNA梯度變化評估；且細胞核/染色質凝聚以及DNA片段化可藉

由亞二倍體細胞之任何增加評估。較佳地，誘導細胞凋亡之抗體為如下抗體，其在磷脂結合蛋白結合分析中，相對於未處理的細胞，產生約2至50倍、較佳約5至50倍且最佳約10至50倍磷脂結合蛋白結合誘導。

【0040】抗體「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區(例如原生序列Fc區或胺基酸序列變異型Fc區)之生物活性且隨抗體同型而變化。抗體效應功能之實例包括：Clq結合及補體依賴性細胞毒性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用(例如抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP))；下調細胞表面受體(例如B細胞受體)；及B細胞活化。

【0041】「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或「ADCC」係指一種細胞毒性形式，其中結合至某些細胞毒性細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性球及巨噬細胞)上所存在之Fc受體(FcR)的所分泌或外源投與之Ig使得此等細胞毒性效應細胞能夠特異性地結合於攜有抗原的目標細胞且隨後用細胞毒素殺死目標細胞。抗體「武裝」細胞毒性細胞且為該殺滅所需的。用於介導ACC之初級細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核球表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。FcR在造血細胞上之表現概述於Ravetch及Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991)第464頁之表4中。為評定所關注分子之ADCC活性，可進行活體外ADCC分析，諸如美國專利第5,500,362號或第5,821,337號中所述之活體外ADCC分析。適用於該等分析之效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。可替代地或另外，抗體或其抗原結合片段之ADCC活性可在活體內評定，例如在動物模型中，諸如Clynes等人, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:652-656 (1998)中所揭示之動物模型。

【0042】「Fc受體」或「FcR」描述結合於抗體之Fc區的受體。在某些實施例中，FcR為原生序列人類FcR。另外，較佳FcR為結合IgG抗體(γ受體)且包括FcγRI、FcγRII及FcγRIII子類之受體(包括此等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式)的FcR。FcγRII受體包括FcγRIIA (「活化受體」)及FcγRIIB (「抑制受體」)，其具有不同之處主要在於其細胞質域的類似胺基酸序列；及FcγRIIC，其包括與活化細胞質區融合之FcγRIIB胞外域。活化受體FcγRIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化模體(ITAM)。抑制受體FcγRIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制模體(ITIM) (參見綜述M. in Daeron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997))。FcR在Ravetch及Kinet, Annu. Rev. Immunol 9:457-92 (1991)；Capel等人, Immunomethods 4:25-34 (1994)；及de Haas等人, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995)中綜述。其他FcR包括將來鑑別之FcR，由本文術語「FcR」涵蓋。該術語亦包括新生兒受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, J. Immunol. 117:587 (1976)及Kim等人, J. Immunol. 24:249 (1994))，且其藉由內飲後之FcRn依賴性再循環在救助IgG以免溶酶體降解中起作用。於內皮細胞中胞飲後之FcRn結合已顯示對於維持抗體之長時間藥物動力學半衰期很重要。可在活體外進行抗體之pH依賴性人類FcRn結合的評定以提供有利臨床藥物動力學潛力之預測(Datta-Mannan及Wroblewski, Drug Metab. Dispos. 42:1867-1872 (2014))。

【0043】「人類效應細胞」為表現一或多個FcR且執行效應功能之白血球。較佳地，該等細胞至少表現FcγRIII且執行ADCC效應功能。介導ADCC之人類白血球之實例包括PBMC、NK細胞、單核球、細胞毒性T

細胞及嗜中性球；其中PBMC及NK細胞為較佳的。效應細胞可自原生來源，例如自血液分離。

【0044】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」係指目標細胞在補體存在下裂解。經典補體路徑之活化藉由補體系統(Clq)之第一組分結合於(適當子類之)抗體引發，該等抗體結合於其同源抗原。為評定補體活化，可進行CDC分析，例如如Gazzano-Santoro等人, J. Immunol. Methods 202: 163 (1996)中所述。

【0045】「中和抗體」為可活體外中和病原體在宿主中及/或在目標細胞中引發及/或維持感染之能力的抗體。本文描述中和單株人類抗體及其抗原結合片段，其中抗體識別來自HIV之抗原，例如gp120多肽。在某些實施例中，「中和抗體」可抑制HIV-1病毒(例如SF162及/或JR-CSF)之進入，其中中和指數> 1.5或> 2.0 (Kostrikis LG等人/ Virol. 1996；70(1): 445-458)。「廣泛中和抗體」意謂在中和分析中中和超過一個HIV-1病毒物種(來自不同分枝系及分枝系內之不同病毒株)之抗體。廣泛中和抗體可中和HIV-1之至少2、3、4、5、6、7、8、9種或更多種不同病毒株，該等病毒株屬於相同或不同分枝系。在特定實施例中，廣泛中和抗體可中和屬於至少2、3、4、5或6個不同分枝系之多個HIV-1物種。在某些實施例中，在中和分析中，單株抗體中和約50%輸入病毒之抑制濃度可為低於約0.0001 μg/ml、低於約0.001 μg/ml、低於約0.01 μg/ml、低於約0.1 μg/ml、低於約0.5 μg/ml、低於約1.0 μg/ml、低於約5 μg/ml、低於約10 μg/ml、低於約25 μg/ml、低於約50 μg/ml或低於約100 μg/ml。

【0046】將HIV病毒劃分為特定組M、N、O及P，其中M為「主要」組且負責全球HIV/AIDS之大部分。基於遺傳序列，M組進一步再分為在

獨特地理位置流行之亞型(亦稱為分枝系)。

【0047】M組「亞型」或「分枝系」為由遺傳序列資料定義之HIV-1 M組之亞型。M組亞型之實例包括亞型A-K。已知一些亞型毒力較大或對不同藥物具有耐藥性。亦存在衍生自不同亞型之病毒之間的重組之「循環重組形式」或CRF，該等不同亞型各自給定編號。舉例而言，CRF12_BF為亞型B與F之間的重組。在西非常見亞型A。亞型B為在歐洲、美洲、日本、泰國及澳大利亞的主要形式。亞型C為南非、東非、印度、尼泊爾及中國部分地區之主要形式。亞型D一般僅見於東非及中非。亞型E從未以非重組形式鑑別，其僅與亞型A重組為CRF01_AE。已在中非、南美及東歐發現亞型F。已在非洲及中歐發現亞型G (及CRF02_AG)。亞型H限於中非。亞型I最初用於描述現在稱為CRF04_cpx之病毒株，其中cpx表示數種亞型之「複合」重組。亞型J主要在北非、中非及西非發現，且加勒比海亞型K (Caribbean Subtype K)限於剛果民主共和國(the Democratic Republic of Congo)及喀麥隆(Cameroon)。此等亞型有時進一步分成次亞型，諸如A1及A2或F1及F2。2015年，在古巴(Cuba)發現具有亞型D蛋白酶之病毒株CRF19 (亞型A、亞型D及亞型G之重組)與快速進展為AIDS高度相關。

【0048】「HIV向性」係指HIV病毒對特定宿主細胞之特異性，其部分藉由病毒表面結構與宿主細胞表面上所存在之受體的相互作用測定。病患病毒之HIV向性可例如藉由定序分析或藉由TROFILE®分析(monogrambio.com) (參見例如，Lee,等人, AIDS Res Hum Retroviruses. (2013) 29(6):979-84)量測。

【0049】HIV可感染多種細胞，諸如其表面上表現CD4分子之CD4+

輔助T細胞及巨噬細胞。HIV-1進入巨噬細胞及T輔助細胞不僅經由病毒粒子包膜醣蛋白(例如gp120)與目標細胞上之CD4分子之相互作用介導，而且經由其趨化因子共受體介導。HIV-1之巨噬細胞(M向性)病毒株或非融合誘導病毒株(NSI)使用β-趨化因子受體CCR5進入，且因此能夠在巨噬細胞及CD4+ T細胞中複製。此等病毒株稱為R5病毒。無論病毒遺傳亞型如何，幾乎所有初級HIV-1分離株均使用此CCR5共受體。T向性分離株或融合誘導(SI)病毒株在初級CD4+ T細胞以及巨噬細胞中複製且使用α-趨化因子受體CSCR4進入。此等病毒株稱為X4病毒。僅使用CCR5受體之病毒稱為R5，僅使用CXCR4之病毒稱為X4，且使用兩者之病毒稱為X4R5或雙重/混合向性。然而，僅使用共受體不能解釋病毒向性，因為並非所有R5病毒能夠在巨噬細胞上使用CCR5進行產毒性感染(productive infection)。

【0050】本文中亦描述「非中和抗體」，其在某些實施例中為結合於一或多個病毒之病毒株但不中和病毒的抗體。然而，在Fc介導之殺滅方面，非中和抗體仍可消除表現抗體所結合但不中和之病毒抗原的細胞。因此，在某些實施例中，抗體可結合病毒抗原且消除經病毒感染細胞而不中和該病毒。

【0051】術語「核酸分子」係指核苷酸之聚合形式且包括RNA、cDNA、基因體DNA之有義股與反義股及合成形式以及以上之混合聚合物。在特定實施例中，核苷酸係指核糖核苷酸、去氧核苷酸或核苷酸任一類型之經修飾形式及其組合。該等術語亦包括但不限於DNA之單股及雙股形式。另外，聚核苷酸(例如cDNA或mRNA)可包括藉由天然存在及/或非天然存在之核苷酸鍵連接在一起的天然存在與經修飾之核苷酸中之任一

者或兩者。熟習此項技術者應容易地瞭解，核酸分子可經化學或生物化學修飾，或可含有非天然或衍生之核苷酸鹼基。該等修飾包括例如標記物、甲基化、用類似物取代天然存在之核苷酸中之一或多種、核苷酸間修飾(諸如不帶電鍵(例如膦酸甲酯、磷酸三酯、胺基磷酸酯、胺基甲酸酯等)、帶電鍵(例如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)、側接部分(例如多肽)、嵌入劑(例如吖啶、補骨脂素等)、螯合劑、烷基化劑及經修飾之鍵(例如α變旋異構核酸等))。以上術語亦意欲包括任何拓樸構形，包括單股、雙股、部分雙螺旋、三螺旋、髮夾、環形及鎖式構形。除非另外指定，否則提及核酸序列涵蓋其互補序列。因此，提及具有特定序列之核酸分子應理解為涵蓋具有其互補序列的其互補股。該術語亦包括經密碼子優化之核酸。

【0052】術語「可操作地連接」係指兩個或更多個核酸序列元件通常實體連接且彼此呈功能關係。舉例而言，若啟動子能夠引發或調節編碼序列之轉錄或表現，則該啟動子可操作地連接於編碼序列，在此情況下，編碼序列應理解為「處於」啟動子「之控制下」。

【0053】如本文所用，「取代」表示分別經不同胺基酸或核苷酸置換一或多個胺基酸或核苷酸。

【0054】「經分離」核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。經分離核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置之染色體位置。

【0055】「編碼抗體或其片段之經分離核酸」係指一或多個編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)之核酸分子，包括單一載體或單獨載體中之該一或多個核酸分子及存在於宿主細胞中之一或多個位置的該一或多個核酸分

子。

【0056】如本文所用，術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠傳播其所連接之另一核酸分子。該術語包括作為自我複製核酸結構的載體以及併入已將其引入之宿主細胞之基因體中的載體。某些載體能夠導引可操作地連接其之核酸的表現。

【0057】如本文所用之術語聚核苷酸「變異體」為如下聚核苷酸，其與本文特別揭示之聚核苷酸之不同之處通常在於一或多個取代、缺失、添加及/或插入。該等變異體可天然存在或可以合成方式產生，例如藉由修飾本文所述之一或多個聚核苷酸序列及評估如本文所述之編碼多肽之一或多種生物活性及/或使用此項技術中熟知之多種技術中之任一者。

【0058】如本文所用之術語多肽「變異體」為如下多肽，其與本文特別揭示之多肽之不同之處通常在於一或多個取代、缺失、添加及/或插入。該等變異體可天然存在或可以合成方式產生，例如藉由修飾本發明之一或多個以上多肽序列及評估如本文所述之多肽之一或多種生物活性及/或使用此項技術中熟知之多種技術中之任一者。

【0059】術語「變異體」亦可指包含一或多個核苷酸或胺基酸突變之任何天然存在或經工程改造之分子。在一個實施例中，該分子為抗體。舉例而言，體細胞變異體可涵蓋天然存在之所有相關抗體，其為同一B細胞譜系之一部分或衍生自同一B細胞譜系。經工程改造之變異體可涵蓋抗體進行之所有單一突變或組合突變。

【0060】可在本發明之聚核苷酸及多肽之結構中進行修飾且仍獲得編碼具有所要特徵之變異體或衍生多肽之功能分子。若需要更改多肽之胺基酸序列以形成等效或甚至改良之本發明之多肽的變異體或部分，熟習此

項技術者通常將改變一或多個編碼DNA序列之密碼子。

【0061】舉例而言，在蛋白質結構中，某些胺基酸可用其他胺基酸取代而不會顯著損失其結合其他多肽(例如抗原)或細胞之能力。因為蛋白質之結合能力及性質定義蛋白質之生物功能活性，所以某些胺基酸序列取代可在蛋白質序列及當然其基礎DNA編碼序列中進行，且仍然獲得具有類似特性之蛋白質。因此，預期可在所揭示之抗體及其抗原結合片段之多肽序列或編碼該等多肽之相應DNA序列中進行各種變化而不會顯著損失其生物學效用或活性。

【0062】在許多情況下，多肽變異體會含有一或多個保守取代。「保守取代」為如下取代，其中一個胺基酸經取代為另一個具有類似特性之胺基酸，以使得熟習肽化學技術者將期望多肽之二級結構及親水性質實質上不變。

【0063】在比較聚核苷酸及多肽序列時，若如下所述兩個序列中之核苷酸或胺基酸之序列在比對最大一致性時相同，則兩個序列稱為「一致」。兩個序列之間的比較通常藉由在比較窗口比較序列以鑑別且比較具有序列類似性之局部區來進行。如本文所用之「比較窗口」係指至少約20個、通常30至約75個、40至約50個鄰近位置之鏈段，其中兩個序列經最佳比對之後，序列可與鄰近位置之相同數目的參考序列進行比較。

【0064】用於比較之序列比對可使用生物資訊軟體之Lasergene套件中之Megalign程式(DNASTAR, Inc., Madison, WI)使用預設參數來進行。此程式體現以下參考文獻中所述之若干比對流程：Dayhoff, M.O. (1978) A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (編) Atlas of Protein

Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC第5卷, 增刊3, 第345-358頁；Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogenes第626-645頁 Methods in Enzymology第183卷, Academic Press, Inc., San Diego, CA；Higgins, D.G.及Sharp, P.M. (1989) CABIOS 5: 151-153；Myers, E.W.及Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17；Robinson, E.D. (1971) Comb. Theor 77: 105；Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425；Sneath, P.H.A.及Sokal, R.R. (1973) Numerical Taxonomy - the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA；Wilbur, W.J.及Lipman, D.J. (1983) Proc. Natl. Acad., Sci. USA 80:726-730。

【0065】可替代地，用於比較之序列比對可藉由如下方法進行：Smith及Waterman (1981) Add. APL. Math 2:482之局部一致性演算法；Needleman及Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443之一致性比對演算法；Pearson及Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444之類似性方法搜尋；此等演算法之電腦化實施(GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, WI)；或觀察。

【0066】適合於測定序列一致性及序列類似性百分比之演算法的一個實例為BLAST及BLAST 2.0演算法，其分別描述於Altschul等人, (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402及Altschul等人, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410中。可使用BLAST及BLAST 2.0，例如用本文所述之參數，以測定本文所述之聚核苷酸及多肽的序列一致性百分比。執行

BLAST分析之軟體為可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)公開獲得。

【0067】在一個說明性實例中，對於核苷酸序列，可使用參數M (對於匹配殘基對的獎勵分值；始終>0)及N (對於錯配殘基的懲罰分值；始終<0)計算累計分值。當以下情況時，字命中者沿各方向之延伸中斷：累積比對分值自其達成之最大值降低數量X；累積分值由於一或多個負分殘基比對之累加而變成零或以下；或達至任一序列之末端。BLAST演算法參數W、T及X決定比對之靈敏度及速度。BLASTN程式(對於核苷酸序列)使用字長(W) 11及期望值(E) 10作為預設值，且BLOSUM62計分矩陣(參見Henikoff及Henikoff (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915)比對使用如下參數作為預設值：(B) 50，期望值(E) 10，M=5，N=-4及兩股比較。

【0068】對於胺基酸序列，可使用計分矩陣計算累計分值。當以下情況時，字命中者沿各方向之延伸中斷：累積比對分值自其達成之最大值降低數量X；累積分值由於一或多個負分殘基比對之累加而變成零或以下；或達至任一序列之末端。BLAST演算法參數W、T及X決定比對之靈敏度及速度。

【0069】在一種方法中，「序列一致性百分比」藉由在至少20個位置之比較窗口比較兩個最佳比對序列確定，其中比較窗口中之聚核苷酸或多肽序列部分相較於用於兩個序列之最佳比對的參考序列(其不包含添加或缺失)可包含20%或更小，通常5%至15%，或10%至12%之添加或缺失(亦即，間隙)。該百分比藉由如下方法計算：測定兩個序列中一致核酸鹼基或胺基酸殘基存在之位置數以得到匹配位置數，將匹配位置數除以參考序

列中之位置總數(亦即視窗大小)且將結果乘以100，得到序列一致性之百分比。

【0070】「同源性」係指在序列比對且必要時引入間隙以獲得最大同源性百分比之後，聚核苷酸或多肽序列變異體中與非變異序列一致的殘基之百分比。

【0071】「結合親和力」可指結合解離常數(Kd)或表觀親和力(例如EC50)值。

【圖式簡單說明】

【0072】圖1說明自蘇黎士原發性HIV感染小組研究(Zurich Primary HIV Infection Cohort Study)篩選之對GS-9722 (依帕韋單抗)基因型預測敏感之個體的數目。在GenoSure HIV包膜RNA分析中分析來自92個個體之ART前的血漿樣品。「無」指示所有所篩選個體對HIV包膜基因中之特定胺基酸無選擇。胺基酸位置指示各類別。

【0073】圖2說明自蘇黎士原發性HIV感染小組研究篩選之對GS-9722基因型預測敏感之B分枝系個體的數目。在GenoSure HIV包膜RNA分析中分析來自59個經B分枝系感染之個體之ART前的血漿樣品。「無」指示所有所篩選個體對HIV包膜基因中之特定胺基酸無選擇。胺基酸位置指示各類別。

【0074】圖3說明GS-9722對衍生自來自蘇黎士原發性HIV感染小組研究之ART前的血漿樣品之群體病毒(swarm virus)敏感。在PHENOSENSE® HIV進入分析(Monogram Biosciences)中分析來自29個陽性預測值為80.7%或更高之樣品的病毒。胺基酸位置指示各類別。

【0075】圖4說明GS-9722對自衍生自來自蘇黎士原發性HIV感染小

組研究之ART前的血漿樣品之群體病毒次選殖的病毒敏感。在PHENOSENSE® HIV進入分析(Monogram Biosciences)中分析二十個來自四個ART前的血漿樣品之個別病毒，其中群體病毒藉由基因型預測為敏感的，且藉由表型測試為敏感的。實線指示群體病毒之IC50。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0076】本申請案主張2019年5月21日申請之美國臨時專利申請案第62/850,994號之根據35 U.S.C. § 119(e)的權益，該申請案出於所有目的在此以全文引用之方式併入本文中。

1. 引言

【0077】本發明方法部分地基於感染HIV之病患群體的意外發現，該等病患群體在不存在共投與針對其他HIV抗原(例如gp41)或相同HIV抗原之非重疊抗原決定基(例如，針對CD4結合位點區域或V2尖端區域中之gp120)之另外抗HIV抗體的情況下對投與抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段起反應。該等病患感染有具有與V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段結合之gp120蛋白的HIV之物種。

【0078】一般而言，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之人類個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下之gp120：對應於胺基酸殘基位置332之位置的醣基化天冬醯胺(N332聚醣)、對應於胺基酸殘基位置325之位置的天冬胺酸(D325)及一或多種以下胺基酸：對應於胺基酸殘基位置63之位置的蘇胺酸(T63)、對應於胺基酸殘基位置179之位置的白胺酸(L179)、對應於胺基酸殘基位置320之位置的蘇胺酸(T320)及對應於胺基酸殘基位置330之位置的組胺酸(H330)，其中胺基酸位置參考SEQ ID

NO: 4 (亦即，NCBI Ref Seq No. NP_057856.1之殘基1-511)。在各種實施例中，聚醣為寡甘露糖。

2. 鑑別對用抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段治療起反應的個體

【0079】在一些實施例中，藉由接受使鑑別出HIV gp120胺基酸殘基之病患感染的HIV物種之報告鑑別病患，該等胺基酸殘基存在於所關注指定胺基酸位置，例如位置332及325及一或多個由以下組成之群的胺基酸位置：63、179、320及330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，藉由進行一或多個分析(例如，聚核苷酸或多肽定序)以測定gp120或存在於使病患感染之HIV物種之gp120蛋白之所關注指定胺基酸位置的胺基酸殘基之胺基酸序列鑑別病患。自個體獲得之gp120蛋白之全長或部分序列的鑑別可在聚核苷酸或多肽層面下測定。在一些實施例中，在多肽層面下測定存在於所關注gp120殘基位置之胺基酸。

【0080】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325及T63之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0081】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325及L179之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0082】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325及T320之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0083】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體

之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325及H330之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0084】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T63及L179之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0085】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T63及T320之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0086】在一些實施例中，個體感染有HIV B分枝系病毒。在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T63及H330之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0087】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T320及H330之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0088】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、L179、T320及H330之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在一些實施例中，個體感染有HIV A分枝系及/或HIV C分枝系病毒。在一些實施例中，個體感染有HIV A分枝系、B分枝系及/或HIV C分枝系病毒。

【0089】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T63、L179及T320之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0090】在各種實施例中，該等方法需要鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含N332聚醣、D325、T63、L179及H330之gp120，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

【0091】在一些實施例中，個體感染有HIV或HIV之群體，該HIV或HIV之群體表現其進一步包含以下胺基酸殘基中之一或多種的gp120：胺基酸殘基301之聚醣(聚醣301)；胺基酸殘基677之離胺酸(K677)；位置17處除色胺酸(Trp，W)外之胺基酸殘基(例如，丙胺酸(Ala，A)；半胱胺酸(Cys，C)；天冬胺酸(aspartate/aspartic acid) (Asp，D)；麩胺酸(glutamate/glutamic acid) (Glu，E)；苯丙胺酸(Phe，F)；甘胺酸(Gly，G)；組胺酸(His，H)；異白胺酸(Ile，I)；離胺酸(Lys，K)；白胺酸(Leu，L)；甲硫胺酸(Met，M)；天冬醯胺(Asn，N)；脯胺酸(Pro，P)；麩醯胺酸(Gln，Q)；精胺酸(Arg，R)；絲胺酸(Ser，S)；蘇胺酸(Thr，T)；纈胺酸(Val，V)或酪胺酸(Tyr，Y)) (非_W17)；位置747處除精胺酸外之胺基酸殘基(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、S、T、V、W或Y) (非_R747)；插入_321.01 (例如，在位置G321與K322之間插入任何胺基酸(例如A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W或Y))；位置429之麩胺酸(E429)；位置442之麩醯胺酸(Q442)；位置335之精胺酸(R335)；位置165之異白胺酸(I165)；位置393之絲胺酸(S393)；位置307之異白胺酸(I307)；位置295之聚醣(295聚醣)；及/或位置300之天冬醯胺(N300)，其中胺基酸位置參

考SEQ ID NO: 4。

gp120

【0092】包膜醣蛋白gp120 (或gp120)為120 kDa醣蛋白，其為HIV外層之一部分。其自身呈現為由連接在一起且藉由gp41蛋白錨定至膜上之三個gp120分子組成的病毒膜尖。Gp120對病毒感染至關重要，因為其有助於HIV藉由其與細胞表面受體之相互作用進入宿主細胞。此等受體包括DC-SIGN、硫酸乙醯肝素蛋白聚醣及CD4受體。結合於輔助T細胞上之CD4誘導引起病毒與宿主細胞膜融合之gp120及gp41之構形變化的級聯起始。

【0093】Gp120由HIV *env*基因編碼。*env*基因編碼約850個胺基酸之基因產物。初級*env*產物為蛋白質gp160，其藉由細胞蛋白酶弗林蛋白酶(furin)在內質網中裂解為gp120 (約480個胺基酸)及gp41 (約345個胺基酸)。

【0094】gp120上之V3聚醣位點部分藉由CCR5共受體位點之區段且部分藉由周圍偽裝聚醣(所謂的「高甘露糖補片」)形成(Sok,等人, *Immunity* (2016) 45, 31-45)。針對V3聚醣位點之廣泛中和抗體(bnAb)在HIV感染中發現之所有Ab中最常見(Walker,等人, *PLoS Pathog.* (2010) 6:e1001028 (2010)；Landais,等人, *PLoS Pathog.* (2016) 12:e1005369；Georgiev,等人*Science* (2013) 340:751-756)。下文提供gp120之V3區域之共同序列(Milich等人, *J Virol.*, 67(9):5623-5634 (1993)：

CTRPNNNTRKSIHIGPGRAFYTTGEIIGDIRQAHC (SEQ ID NO: 1).

【0095】下文提供HIV純系WITO之例示性gp160多肽之胺基酸序列(V3高變環加粗，且N332潛在的N連接之醣基化位點加粗且加下劃線)：

MKVMGTKKNYQHLWRWGIMLLGMLMMSSAAEQLWVTVYYGVPVWREANTTLFCASDAKAYDTEV
HNVWATHACVPTDPNPQEVVMGNVTEDFNMWKNNMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVTL
HCTNVTISSTNGSTANVTMREEMKNCSFNTTTVIRDKIQKEYALFYKLDIVPIEGKNTNTSYRL
INCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGKGPCRNVSTVQCTHGIKPVVST
QLLLNGSLAEEDIIIRSENFTNNGKNIIVQLKEPVKIN**CTRPGNNTRRSINIGPGRAFYATGAI**
IGDIRKAHCNISTEQWNNTLTQIVDKLREQFGNKTIIFNQSSGGDPEVVMHTFNCGGEFFYCNS
TQLFNSTWFNNGTSTWNSTADNITLPCRIKQVINMWQEVGKAMYAPPIRGQIDCSSNITGLILT
RDGGSNSSQNETFRPGGGNMKDNWRSELYKYKVVKIEPLGIAPTRAKRRVVQREKRAVTLGAVF
LGFLGAAGSTMGAASLTLTVQARLLLSGIVQQQSNLLRAIEAQQHMLQLTVWGIKQLQARVLAI
ERYLKDQQLLGIWGCSGKLICTTTVPWNTSWSNKSYDYIWNNMTWMQWEREIDNYTGFIYTLIE
ESQNQQEKNELELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKLFIMIIGGLVGLRIVCAVLSIVNRVRQG
YSPLSFQTRLPNPRGPDRPEETEGEGGERDRDRSARLVNGFLAIIWDDLRSLCLFSYHRLRDLL
LIVARVVEILGRRGWEILKYWWNLLKYWSQELKNSAVSLLNVTAIAVAEGTDRVIEIVQRAVRA
ILHIPTRIRQGFERALL (SEQ ID NO: 2)

【0096】下文提供NCBI Ref Seq No. NP_057856.1中鑑別之HIV純系之例示性gp160多肽之胺基酸序列(V3高變環加粗，且N332潛在的N連接之醣基化位點加粗且加下劃線)：

MRVKEKYQHLWRWGWRWGTMLLGMLMICSATEKLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCASDAKAYDTE
VHNVWATHACVPTDPNPQEVVLVNVTENFNMWKNDMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVS
LKCTDLKNDINTNSSSGRMIMEKGEIKNCSFNISTSIRGKVQKEYAFFYKLDIIPIDNDTTSYK
LTSCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGTGPCTNVSTVQCTHGIRPVVS
TQLLLNGSLAEEEVVIRSVNFTDNAKTIIVQLNTSVEIN**CTRPNNNTRKRIRIQRGPGRAFVTI**
GKIGNMRQAHCNISRAKWNNTLKQIASKLREQFGNNKTIIFKQSSGGDPEIVTHSFNCGGEFFY
CNSTQLFNSIWFNSTWSTEGSNNTEGSDTITLPCRIKQIINMWQKVGKAMYAPPISGQIRCSSN
ITGLLLTRDGGNSNNESEIFRPGGGDMRDNWRSELYKYKVVKIEPLGVAPTKAKRRVVQREKRA
VGIGALFLGFLGAAGSTMGAASMTLTVQARQLLSGIVQQQNNLLRAIEAQQHLLQLTVWGIKQL
QARILAVERYLKDQQLLGIWGCSGKLICTTAVPWNASWSNKSLEQIWNHTTWMEWDREINNYTS
LIHSLIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWFNITNWLWYIKLFIMIVGGLVGLRIVFAVLSI
VNRVRQGYSPLSFQTHLPTPRGPDRPEGIEEEGGERDRDRSIRLVNGSLALIWDDLRSLCLFSY
HRLRDLLLIVTRIVELLGRRGWEALKYWWNLLQYWSQELKNSAVSLLNATAIAVAEGTDRVIEV
VQGACRAIRHIPRRIRQGLERILL (SEQ ID NO: 3)

【0097】下文提供HXB2亞型B HIV-1分離株(Genbank寄存編號K0345；對應於NCBI Ref Seq No. NP_057856.1之殘基1-511)之例示性gp120多肽之胺基酸序列(V3高變環加粗，且N332潛在的N連接之醣基化位點加粗且加下劃線；信號肽加下劃線)：

MRVKEKYQHLWRWGWRWGTMLLGMLMICSATEKLWVTVYYGVPVWKEATTTLFCASDAKAYDTE
VHNVWATHACVPTDPNPQEVVLVNVTENFNMWKNDMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVS
LKCTDLKNDTNTNSSSGRMIMEKGEIKNCSFNISTSIRGKVQKEYAFFYKLDIIPIDNDTTSYK
LTSCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAGFAILKCNNKTFNGTGPCTNVSTVQCTHGIRPVVS
TQLLLNGSLAEEEVVIRSVNFTDNAKTIIVQLNTSVEIN**CTRPNNNTRKRIRIQRGPGRAFVTI**
GKIGNMRQAHCNISRAKWNNTLKQIASKLREQFGNNKTIIFKQSSGGDPEIVTHSFNCGGEFFY
CNSTQLFNSIWFNSTWSTEGSNNTEGSDTITLPCRIKQIINMWQKVGKAMYAPPISGQIRCSSN
ITGLLLTRDGGNSNNESEIFRPGGGDMRDNWRSELYKYKVVKIEPLGVAPTKAKRRVVQREKR
(SEQ ID NO: 4)

【0098】下文提供例示性gp120多肽之胺基酸序列：

AEQLWVTVYYGVPVWREANTTLFCASDAKAYDTEVHNVWATHACVPTDPNPQEVVMGNVTEDFN
MWKNNMVEQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTPLCVTLHCTNVTISSTNGSTANVTMREEMKNCSFN
TTTVIRDKIQKEYALFYKLDIVPIEGKNTNTSYRLINCNTSVITQACPKVSFEPIPIHYCAPAG
FAILKCNNKTFNGKGPCRNVSTVQCTHGIKPVVSTQLLLNGSLAEEDIIIRSENFTNNGKNIIV
QLKEPVKIN**CTRPGNNTRRSINIGPGRAFYATGAIIGDIRKAHCN**ISTEQWNNTLTQIVDKLRE
QFGNKTIIFNQSSGGDPEVVMHTFNCGGEFFYCNSTQLFNSTWFNNGTSTWNSTADNITLPCRI
KQVINMWQEVGKAMYAPPIRGQIDCSSNITGLILTRDGGSNSSQNETFRPGGGNMKDNWRSELY

KYKVVKIEPLGIAPTRAKRRVVQREKR (SEQ ID NO: 5)。

【0099】下文提供另一例示性gp120多肽之胺基酸序列(參見bioafrica.net/proteomics/ENV-GP120prot.html)：

TEKLWVTVYY GVPVWKEATT TLFCASDAKA YDTEVHNVWA THACVPTDPN
PQEVVLVNVT ENFNMWKNDM VEQMHEDIIS LWDQSLKPCV KLTPLCVSLK
CTDLKNDTNT NSSSGRMIME KGEIKNCSFN ISTSIRGKVQ KEYAFFYKLD
IIPIDNDTTS YKLTSCNTSV ITQACPKVSF EPIPIHYCAP AGFAILKCNN
KTFNGTGPCT NVSTVQCTHG IRPVVSTQLL LNGSLAEEEV VIRSVNFTDN
AKTIIVQLNT SVEINCTRPN NNTRKRIRIQ RGPGRAFVTI GKIGNMRQAH
CNISRAKWNN TLKQIASKLR EQFGNNKTII FKQSSGGDPE IVTHSFNCGG
EFFYCNSTQL FNSTWFNSTW STEGSNNTEG SDTITLPCRI KQIINMWQKV
GKAMYAPPIS GQIRCSSNIT GLLLTRDGGN SNNESEIFRP GGGDMRDNWR
SELYKYKVVK IEPLGVAPTK AKRRVVQREK R (SEQ ID NO: 6)

【0100】HIV-1之眾所周知的特點為非依賴性人類免疫缺乏病毒1型(HIV-1)分離株中之基因體多樣性，在來自同一病患之連續分離株中且甚至在單個病患分離株內之程度較低。儘管此序列異質性分佈在整個基因體中，但大部分異質性位於*env*基因中。比較來自若干不同分離株之所預測胺基酸序列顯示序列異質性簇聚在表面醣蛋白gp120之五個可變區(指定V1至V5)中。V3區域儘管僅有35個胺基酸長，但展現相當大的序列可變性。引起關注地，不管此可變性如何，V3區域均包括介導與$CD4^+$細胞之

相互作用的決定子。gp120可變性增加使得病毒複製量更高，表明不同HIV-1變異體感染之個體之病毒適應度增加。潛在的N連接之醣基化位點(PNGS)之可變性亦使得病毒適應度增加。PNGS使得長鏈碳水化合物與gp120之高可變區結合。因此，*env*中之PNGS數目可藉由向中和抗體提供或多或少的敏感性而影響病毒之適應度。

生物樣品

【0101】所關注HIV gp120胺基酸殘基自存在或疑似存在於來自個體之生物樣品中之HIV確定。生物樣品可來自已知或疑似含有HIV之個體之固體組織或生物體液。在各種實施例中，生物樣品包含或來自血液、周邊血液單核細胞(PBMC)、血清、血漿、精液或淋巴結。在一些實施例中，生物樣品包含或來自膽汁、血液、血漿、血清、母乳、糞便、膿、唾液、皮脂、精液、汗液、淚液、尿液或嘔吐物。在例如藉由抗逆轉錄病毒(ART)治療遏制病毒量之病患中，生物樣品包含已知或疑似含有HIV病毒窩之個體的固體組織或生物體液，例如包含潛伏感染HIV之CD4+ T細胞(包括記憶及非記憶效應CD4+ T細胞)、CD4+ T細胞之造血祖細胞、γδT細胞(包括記憶及非記憶效應γδT細胞)、自然殺手(NK)細胞、骨髓細胞(包括單核球及巨噬細胞)、骨髓細胞及濾泡性樹突狀細胞之造血祖細胞的固體組織及/或生物體液。可能攜帶潛伏感染HIV之細胞之解剖學病毒窩包括淋巴組織、腦及中樞神經系統、胃腸道及腸相關淋巴組織(GALT)、生殖道、肺及皮膚。例如在Kuo,等人, *Curr Opin HIV AIDS*. (2018) 13(2):137-142；Mzingwane,等人, *Rev Med Virol*. (2017) 3月；27(2),doi: 10.1002/rmv.1924 (PMID 28128885)；Churchill,等人, *Nat Rev Microbiol*. (2016) 14(1):55-60；Barton,等人, *Trends Microbiol*. (2016)

24(5):345-355中描述發現攜帶潛伏感染HIV之細胞及HIV病毒窩的組織及細胞，該等文獻出於所有目的在此以全文引用之方式併入本文中。

【0102】在一些實施例中，評估來自單個病患之多個生物樣品。舉例而言，在一些實施例中，評估來自單個病患之兩個或更多個不同組織或兩個或更多個不同解剖學病毒窩的兩個或更多個生物樣品。

感染期

【0103】在各種實施例中，人類個體為成人、青少年或嬰兒。個體可具有症狀(例如，病毒血症)或無症狀(例如，急性地感染的或ART遏制的)。在一些實施例中，人類個體急性感染或最近感染有HIV。在某些實施例中，個體尚未血清轉化。在一些實施例中，人類個體慢性感染有HIV。個體可能或可能不接受抗逆轉錄病毒治療(ART)方案。

【0104】可將病患分類為Fiebig I-VI期，其係基於陽性HIV-1臨床診斷性分析(藉由PCR量測之病毒RNA、藉由酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)量測之p24及p31病毒抗原)的依序獲得。p24抗原為病毒核心蛋白，其在一旦HIV-1 RNA含量上升至高於10,000個複本/毫升時且在可偵測HIV抗體產生之前在緩升階段期間短暫出現在血液中。在Fiebig I期中，在緩升病毒血症期間，僅可偵測到血液中之HIV-1 RNA。在用以偵測p24抗原之測試的結果變為陽性時，Fiebig II期約7天後開始。在Fiebig III期中，p24抗原之後約5天內測試結果變為陽性，可用足夠敏感的酶免疫分析(EIA) (例如，第三代EIA)偵測IgM抗HIV-1抗體。III期通常在急性逆轉錄病毒症狀開始之後1-2週出現。Fiebig IV期表示不確定西方墨點測試之發展，且在EIA測試顯示陽性結果之後約3天出現。轉化為明顯陽性的西方墨點測試，Fiebig V期一般在初次感染之後又7天，或約1個月之後

出現。例如在Fiebig,等人, AIDS. (2003) 17(13):1871-9；Cohen,等人, *J Infect Dis*. (2010) 202 Suppl 2:S270-7； 及McMichael,等人, *Nature Reviews Immunology* (2010) 10:11-23中描述HIV感染之Fiebig期，該等文獻出於所有目的在此以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，自患有Fiebig IV期或更早期，例如Fiebig I期、Fiebig II期、Fiebig III期或Fiebig IV期之HIV感染之人類個體評估生物樣品。在一些實施例中，自患有Fiebig V期或Fiebig VI期之HIV感染之人類個體評估生物樣品。

【0105】在一些實施例中，該等方法進一步包含自個體之獲得生物樣品之步驟。在一些實施例中，該等方法需要接受HIV gp120胺基酸殘基之報告，該等胺基酸殘基存在於所關注指定位置，例如332及325及一或多個由以下組成之群的胺基酸位置：63、179、320及330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。

測定所關注gp120胺基酸

【0106】可在聚核苷酸或多肽層面進行個體之HIV gp120序列於所關注指定位置，例如332及325及一或多個由以下組成之群的胺基酸位置之胺基酸殘基的測定：63、179、320及330，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。在聚核苷酸之層面，自一或多個生物樣品分離之HIV RNA或原病毒DNA可使用此項技術中已知之方法定序。在一些實施例中，對自個體之兩個或更多個生物樣品分離之HIV RNA或原病毒DNA定序。在一些實施例中，兩個或更多個生物樣品獲自不同組織來源(例如血液、周邊血液單核細胞、淋巴結及/或精液)。在一些實施例中，兩個或更多個生物樣品在不同時間點，例如相隔1、2、3、4、5、6、7或8週，相隔3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月獲得。

【0107】視需要，可使用黏接至且擴增HIV *env*編碼序列、且尤其gp120之V3可變區的引子。在一些實施例中，可使用引子之巢狀構造。在各種實施例中，對RNA直接定序，或可進行逆轉錄酶聚合酶鏈反應(RT-PCR)。在一些實施例中，可進行桑格定序(Sanger sequencing)，例如在定序以測定V3區域中之胺基酸殘基時，或在對來自疾病之Fiebig早期，例如在Fiebig III期之前，例如Fiebig I或II期的病患之樣品定序時。在各種實施例中，進行單基因體擴增(SGA)及定序。例如在Salazar-Gonzalez等人(2008) *J Virol* 82:3952-3970；及Keele等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2008) 105(21):7552-7中描述用於血漿HIV病毒粒子RNA之單基因體擴增(SGA)及定序之方法。例如在Bar等人, *N Engl J Med*. (2016) 375(21): 2037-2050；及Mendoza等人, *Nature*. (2018) 561(7724):479-484中描述用以測定HIV gp120序列之胺基酸序列變化的SGA應用，且其可用於本文所述之方法中。在各種實施例中，高通量、次世代定序(NGS)、大規模平行或深度定序技術用於對來自單個病患或個體之一或多個生物樣品中的HIV物種之群體之至少包括V3可變區之gp120定序。在該等情況下，對至少編碼gp120之V3可變區之多個核酸序列定序及比對。在一些實施例中，對gp120之全長定序。用於進行可用於測定來自病患之一或多個生物樣品中之HIV物種的gp120序列之NGS定序的說明性平台包括Illumina (Solexa)(illumina.com)、Ion torrent: Proton/PGM定序(thermofisher.com)、SOLiD (thermofisher.com)及Single Molecule, Real-Time (SMRT) Sequencing (Pacific Biosciences, pacb.com)。例如在Shioda等人, *J Virol*. (1997) 71(7):4871-81；Colón等人, *J Virol Antivir Res*. (2015) 4(3). pii: 143 (PMID: 27358904)；Kafando等人, *PLoS One*. (2017)

12(12): e0189999；Hebberecht等人, *PLoS One*. (2018) 13(4):e0195679, Andrews等人, *Sci Rep*. (2018) 8(1):5743及Landais等人*Immunity*. (2017) 47(5): 990-1003中描述用於對來自病患至少包括V3聚醣區之HIV gp120進行分離及定序之方法，且該方法可應用於本發明方法中。視需要，核酸序列之較短序列讀段(「片段重疊組(contigs)」)可組裝成較長序列，至少包括gp120之V3可變區。例如在Huang等人, *Bioinformation*. (2018) 14(8): 449-454；Hiener等人, *J Vis Exp*. (2018) 10月16日；(140). doi: 10.3791/58016； 及Wymant等人, *Virus Evol*. (2018) 5月18日；4(1):vey007.doi: 10.1093/ve/vey007中描述可應用於本發明方法中之HIV基因體序列之片段重疊組組裝的方法。

【0108】在一些實施例中，自單個病患之一或多個生物樣品獲得的HIV之群體中至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100% gp120之定序V3可變區包含胺基酸序列，其包含對應於胺基酸殘基位置332之位置的醣基化天冬醯胺(N332聚醣)、對應於胺基酸殘基位置325之位置的天冬胺酸(D325)及以下中之一或多種：對應於胺基酸殘基位置63之位置的蘇胺酸(T63)、對應於胺基酸殘基位置179之位置的白胺酸(L179)、對應於胺基酸殘基位置320之位置的蘇胺酸(T320)及對應於胺基酸殘基位置330之位置的組胺酸(H330)，其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4。如本文所用，當任何給定聚合物組分(例如，胺基酸、核苷酸，一般亦稱為「殘基」)之位置參考所選胺基酸或核酸聚合物中相同或等效位置(例如，基於最佳比對或共同序列)而非給定聚合物中組分之實際數字位置指定時，給定胺基酸聚合物或核酸聚合物之編號「與」所選或參考胺基酸聚合物或核酸聚合

物之編號「對應」或「相關」。在一些實施例中，HIV gp120變異體之頻率量經偵測為病毒群體之約1% (例如，1%突變體或變異體頻率)。在一些實施例中，HIV gp120變異體之頻率量經偵測為病毒群體之約0.5%。根據經驗，1%頻率下之變異體之可靠偵測將需要至少1000個複本/毫升之HIV RNA含量。參見例如Casadellà,等人, *Virus Research* 239 (2017) 69-81；Noguera-Julian,等人, *J Infect Dis*. (2017) 216(增刊_9):S829-S833及Lee, 等人, *Sci Rep*. (2020) 10(1):1634。

3. 投與抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段

【0109】在某些實施例中，該等方法需要投與抗HIV抗體或其抗原結合片段或抗原結合分子，其靶向gp120之V3聚醣結合區。

【0110】HIV-1為HIV之主要家族，且占全球所有感染的95%。HIV-2主要在幾個西非國家中看到。

【0111】將HIV病毒劃分為特定組M、N、O及P，其中M為「主要」組且負責全球大部分HIV/AIDS。基依據其遺傳序列，M組進一步再分為在獨特地理位置流行之亞型(亦稱為分枝系)。

【0112】M組「亞型」或「分枝系」為由遺傳序列資料定義之HIV-1 M組之亞型。M組亞型之實例包括亞型A-K。已知一些亞型毒力較大或對不同藥物具有耐藥性。亦存在自不同亞型之病毒之間重組衍生之「循環重組形式」或CRF，該等不同亞型各自指定編號。舉例而言，CRF12_BF為亞型B與F之間的重組。在西非常見亞型A。亞型B為在歐洲、美洲、日本、泰國及澳大利亞的主要形式。亞型C為南非、東非、印度、尼泊爾及中國部分地區之主要形式。亞型D一般僅見於東非及中非。亞型E從未以非重組形式鑑別，其僅與亞型A重組為CRF01_AE。已在中非、南美及東

歐發現亞型F。已在非洲及中歐發現亞型G (及CRF02_AG)。亞型H限於中非。亞型I最初用於描述現在稱為CRF04_cpx之病毒株，其中cpx表示數種亞型之「複合」重組。亞型J主要在北非、中非及西非發現，且加勒比海亞型K限於剛果民主共和國及喀麥隆。此等亞型有時進一步分成次亞型，諸如A1及A2或F1及F2。2015年，在古巴發現具有亞型D蛋白酶之病毒株CRF19 (亞型A、亞型D及亞型G之重組)與快速進展為AIDS高度相關。

【0113】本發明尤其提供需要投與人類抗HIV中和抗體(例如，廣泛中和Ab)之方法，該等人類抗HIV中和抗體靶向感染HIV之細胞之表面上的gp120多肽之V3聚醣區。針對病毒包膜蛋白之中和抗體藉由阻斷易感細胞之感染提供針對HIV-1暴露之適應性免疫防禦。廣泛中和指示抗體可中和來自不同分枝系之HIV-1分離株。因此，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段具有交叉分枝系結合活性。

導向HIV gp120之V3聚醣區之抗體及其抗原結合片段

【0114】在本文所述之方法之某些實施例中，向個體投與抗體或其抗原結合片段或抗原結合分子，其結合於V3聚醣區，例如第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片內之gp120之抗原決定基或區域內的HIV gp120蛋白。在某些實施例中，所投與抗體或其抗原結合片段或抗原結合分子結合於細胞表面上表現之HIV-1抗原，且消除或殺死經感染細胞。

【0115】在某些實施例中，所投與抗體或其抗原結合片段或抗原結合分子為或衍生自靶向HIV-1之人類中和抗體(例如，單株)。「中和抗體」為可活體外中和HIV在宿主中及/或在目標細胞中引發及/或維持感染之能

力的抗體。本發明提供中和單株人類抗體，其中該抗體識別來自HIV之抗原，例如gp120多肽。在某些實施例中，「中和抗體」可抑制HIV-1病毒(例如SF162及/或JR-CSF)之進入，其中中和指數> 1.5或> 2.0 (Kostrikis LG等人, *J. Virol.*, 70(1): 445-458 (1996))。

【0116】在一些實施例中，所投與抗體或其抗原結合片段或抗原結合分子為或衍生自靶向HIV-1之人類廣泛中和抗體(例如，單株)。「廣泛中和抗體」意謂在中和分析中中和超過一個HIV-1病毒物種(來自不同分枝系及分枝系內之不同病毒株)之抗體。廣泛中和抗體可中和HIV-1之至少2、3、4、5、6、7、8、9種或更多種不同病毒株，該等病毒株屬於相同或不同分枝系。在特定實施例中，廣泛中和抗體可中和屬於至少2、3、4、5或6個不同分枝系之多個HIV-1物種。在某些實施例中，在中和分析中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段中和約50%輸入病毒之抑制濃度可低於約0.0001 μg/ml、低於約0.001 μg/ml、低於約0.01 μg/ml、低於約0.1 μg/ml、低於約0.5 μg/ml、低於約1.0 μg/ml、低於約5 μg/ml、低於約10 μg/ml、低於約25 μg/ml、低於約50 μg/ml或低於約100 μg/ml。

【0117】說明性廣泛中和抗體包括但不限於GS-9722 (依帕韋單抗)、GS-9721、PGT-121、PGT-121.66、PGT-121.414、PGT-122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-128、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、10-1074、10-1074-J、VRC24、2G12、BG18、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、DH270.1、DH270.6、PGDM12、VRC41.01、

PGDM21、PCDN-33A、BF520.1及VRC29.03，該等說明性廣泛中和抗體結合於第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片中之gp120，且其可用於本文所述之方法中。例如在WO 2012/030904；WO 2014/063059；WO 2016/149698；WO 2017/106346；WO 2018/075564、WO 2018/125813；WO 2018/237148、WO 2019/226829、WO 2020/023827、WO2020/056145及Kerwin,等人, *J Pharm Sci*. 2020年1月；109(1):233-246中描述另外的廣泛中和抗體，其結合於第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片中之gp120，且其可用於本文所述之方法中，該等文獻出於所有目的在此以全文引用之方式併入本文中。

【0118】表A1-A4中提供靶向HIV gp120 V3聚醣區之抗體或抗原結合片段之互補決定區(CDR)的說明性序列。表B中提供靶向HIV gp120 V3聚醣區之抗體或抗原結合片段之VH及VL的說明性序列。

表A1-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Kabat)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
1	DSYWS SEQ ID NO:7	YVHKSGDTNYSPSLKS SEQ ID NO:8	TLHGRRIYGIVAFNEW FTYFYMDV SEQ ID NO:9	GEKSLGSRAVQ SEQ ID NO:10	NNQDRPS SEQ ID NO:11	HIWDSRVPTK WV SEQ ID NO:12
2	DSYWS SEQ ID NO:7	YVHKSGDTNYNPSLKS SEQ ID NO:13	TLHGRRIYGIVAFNEW FTYFYMDV SEQ ID NO:9	GEKSLGSRAVQ SEQ ID NO:10	NNQDRPS SEQ ID NO:11	HIWDSRVPTK WV SEQ ID NO:12
3	NYYWT SEQ ID NO:14	YISDRESATYNPSLNS SEQ ID NO:15	ARRGQRIYGVVSFGEF FYYYSMDV SEQ ID NO:16	GRQALGSRAVQ SEQ ID NO:17	NNQDRPS SEQ ID NO:11	HMWDSRSGFS WS SEQ ID NO:18
4	NYYWT SEQ ID NO:14	YISDRETTTYNPSLNS SEQ ID NO:19	ARRGQRIYGVVSFGEF FYYYYMDV SEQ ID NO:20	GRQALGSRAVQ SEQ ID NO:17	NNQDRPS SEQ ID NO:11	HMWDSRSGFS WS SEQ ID NO:18
5	GRFWS SEQ ID NO:21	YFSDTDRSEYNPSLRS SEQ ID NO:22	AQQGKRIYGIVSFGEF FYYYYMDA SEQ ID NO:23	GERSRGSRAVQ SEQ ID NO:24	NNQDRPA SEQ ID NO:25	HYWDSRSPIS WI SEQ ID NO:26
6	GRFWS SEQ ID NO:21	YFSDTDRSEYNPSLRS SEQ ID NO:22	AQQGKRIYGIVSFGEL FYYYYMDA SEQ ID NO:27	GERSRGSRAVQ SEQ ID NO:24	NNQDRPA SEQ ID NO:25	HYWDSRSPIS WI SEQ ID NO:26
7	DNYWS SEQ ID NO:28	YVHDSGDTNYNPSLKS SEQ ID NO:29	TKHGRRIYGVVAFKEW FTYFYMDV SEQ ID NO:30	GEESLGSRSVI SEQ ID NO:31	NNNDRPS SEQ ID NO:32	HIWDSRRPTN WV SEQ ID NO:33
8	DAYWS SEQ ID	YVHHSGDTNYNPSLKR SEQ ID NO:35	ALHGKRIYGIVALGEL FTYFYMDV	GKESIGSRAVQ SEQ ID	NNQDRPA SEQ ID	HIYDARGGTN WV

表A1-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Kabat)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	NO:34		SEQ ID NO:36	NO:37	NO:25	SEQ ID NO:38
9	ACTYFWG SEQ ID NO:39	SLSHCQSFWGSGWTFH NPSLKS SEQ ID NO:40	FDGEVLVYNHWPKPAW VDL SEQ ID NO:41	NGTATNFVS SEQ ID NO:42	GVDKRPP SEQ ID NO:43	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
10	ACDYFWG SEQ ID NO:45	GLSHCAGYYNTGWTYH NPSLKS SEQ ID NO:46	FDGEVLVYHDWPKPAW VDL SEQ ID NO:47	TGTSNRFVS SEQ ID NO:48	GVNKRPS SEQ ID NO:49	SSLVGNWDVI SEQ ID NO:50
11	ACDYFWG SEQ ID NO:45	SLSHCAGYYNSGWTYH NPSLKS SEQ ID NO:51	FGGDVLVYHDWPKPAW VDL SEQ ID NO:52	TGNINNFVS SEQ ID NO:53	GVNKRPS SEQ ID NO:49	GSLAGNWDVV SEQ ID NO:54
12	ACNSFWG SEQ ID NO:55	SLSHCASYWNRGWTYH NPSLKS SEQ ID NO:56	FGGEVLRYTDWPKPAW VDL SEQ ID NO:57	TGTSNNFVS SEQ ID NO:58	DVNKRPS SEQ ID NO:59	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
13	GCDYFWG SEQ ID NO:61	GLSHCAGYYNTGWTYH NPSLKS SEQ ID NO:46	FDGEVLVYNDWPKPAW VDL SEQ ID NO:63	TGTSNNFVS SEQ ID NO:58	GVNKRPS SEQ ID NO:49	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
14	TGHYYWG SEQ ID NO:64	HIHYTTAVLHNPSLKS SEQ ID NO:65	SGGDILYYYEWQKPHW FSP SEQ ID NO:66	NGTSSDIGGWN FVS SEQ ID NO:67	EVNKRPS SEQ ID NO:68	SSLFGRWDVV SEQ ID NO:69
15	GTDWGENDFHY G SEQ ID NO:70	SIHWRGRTTHYKTSFR S SEQ ID NO:71	HKYHDIFRVVPVAGWF DP SEQ ID NO:72	RASQNVKNNLA SEQ ID NO:73	DASSRAG SEQ ID NO:74	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
16	GGEWGDSDYHW G SEQ ID NO:76	SIHWRGTTHYNAPFRG SEQ ID NO:77	HKYHDIVMVVPIAGWF DP SEQ ID NO:78	RASQSVKNNLA SEQ ID NO:79	DTSSRAS SEQ ID NO:80	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
17	GGEWGDKDYHW	SIHWRGTTHYKESLRR	HRHHDVFMLVPIAGWF	RASQNINKNLA	ETYSKIA	QQYEEWPRT

表A1-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Kabat)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	G SEQ ID NO:81	SEQ ID NO:82	DV SEQ ID NO:83	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO:62	SEQ ID NO:75
18	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYNGATTYNPSLRS SEQ ID NO:86	NAIRIYGVVALGEWFH YGMDV SEQ ID NO:87	SGAPLTSRFTY SEQ ID NO:88	RSSQRSS SEQ ID NO:89	QSSDTSDSYK M SEQ ID NO:90
19	SDHSWT SEQ ID NO:85	DVHYNGDNTYNPSLRG SEQ ID NO:91	NVIRVFGVISLGEWFH YGMDV SEQ ID NO:92	SGPPLASRYTY SEQ ID NO:93	RDRQFPS SEQ ID NO:94	QSSDTSDSYK M SEQ ID NO:90
20	SDHSWT SEQ ID NO:85	DVHYNGDTTYNPSLRG SEQ ID NO:96	NVIRVFGVISLGEWFH YGMDV SEQ ID NO:92	SGPPLASRYTY SEQ ID NO: 93	RDRQFPS SEQ ID NO:94	QSSDTSDSYK M SEQ ID NO:90
21	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYNGATTYNPSLRS SEQ ID NO:86	NAIRIYGVVALGEWFH YGMDV SEQ ID NO: 87	SGAALTSRFTY SEQ ID NO:97	RTSQRSS SEQ ID NO:98	QSSDTSDSYK M SEQ ID NO:90
22	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYGGDITYNPSLRS SEQ ID NO:99	NVIRVFGVIALGEWFH YGMDV SEQ ID NO:100	SGPPLASRYCY SEQ ID NO:101	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDINDSYK M SEQ ID NO:95
23	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYGGDITYNPSLRS SEQ ID NO:99	NVIRVFGVIALGEWFH YGMDV SEQ ID NO:100	SGPPLASRYCY SEQ ID NO:101	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDTSDSFK M SEQ ID NO:103
24	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYGGDITYNPSLRS SEQ ID NO:99	NVIRVFGVIALGEWFH YGMDV SEQ ID NO:100	SGPPLATRYCY SEQ ID NO:104	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDTSDSYK M SEQ ID

表A1-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Kabat)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
						NO:90
25	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYNGDKTYNPSLRG SEQ ID NO:105	NVIRVFGVISLGEWFH YGMDV SEQ ID NO:92	SGPPLASRYTY SEQ ID NO:93	RDRQFPS SEQ ID NO:94	QSSDTSDSYK M SEQ ID NO:90
26	SDHSWT SEQ ID NO:85	DIHYGGDITYNPSLRS SEQ ID NO:99	NVIRVFGVIALGEWFH YGMDV SEQ ID NO:100	SGPPLASRYCY SEQ ID NO:101	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDNSDSFK M SEQ ID NO:107
27	DYAMA SEQ ID NO:108	FMRGWAYGGSAQFAAF AVG SEQ ID NO:109	EQRNKDYRYGQEGFGY SYGMDV SEQ ID NO:110	RASHFIANYVN SEQ ID NO:111	ESSTLQR SEQ ID NO:112	QQSHSPPVT SEQ ID NO:113
28	DYAMA SEQ ID NO:108	FIRGWAYGQAAQYGKS ASG SEQ ID NO:114	EQRGGDGRYSGDGFGY PYGMDV SEQ ID NO:115	RASHFIANYVN SEQ ID NO:111	QSWTLNR SEQ ID NO:116	QQSHSPPLS SEQ ID NO:117
29	DYAMA SEQ ID NO:108	FIRGWAYGQSAQYGKS ASG SEQ ID NO:118	EQRGANGRYGGDGFGY SYGMDV SEQ ID NO:119	RASHFIANYVN SEQ ID NO:111	ESSTLNR SEQ ID NO:120	QQSHSPPVS SEQ ID NO:121

表A2-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Chothia)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
30	GASISD SEQ ID NO:123	YVHKSGDTN SEQ ID NO:124	TLHGRRIYGIVAFNEWF TYFYMDV SEQ ID NO:9	GEKSLGSRAVQ SEQ ID NO:10	NNQDRP S SEQ ID NO:11	HIWDSRVPTK WV SEQ ID NO:12
31	GDSMNN SEQ ID NO:125	YISDRESAT SEQ ID NO:126	ARRGQRIYGVVSFGEFF YYYSMDV SEQ ID NO:16	GRQALGSRAVQ SEQ ID NO:17	NNQDRP S SEQ ID	HMWDSRSGFS WS SEQ ID

表A2-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Chothia)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
					NO:11	NO:18
32	GGSISN SEQ ID NO:127	YISDRETTT SEQ ID NO:128	ARRGQRIYGVVSFGEFF YYYYMDV SEQ ID NO:20	GRQALGSRAVQ SEQ ID NO:17	NNQDRP S SEQ ID NO:11	HMWDSRSGFS WS SEQ ID NO:18
33	NGSVSG SEQ ID NO:129	YFSDTDRSE SEQ ID NO:130	AQQGKRIYGIVSFGEFF YYYYMDA SEQ ID NO:23	GERSRGSRAVQ SEQ ID NO:24	NNQDRP A SEQ ID NO:25	HYWDSRSPIS WI SEQ ID NO:26
34	NGSVSG SEQ ID NO:129	YFSDTDRSE SEQ ID NO:130	AQQGKRIYGIVSFGELF YYYYMDA SEQ ID NO:27	GERSRGSRAVQ SEQ ID NO:24	NNQDRP A SEQ ID NO:25	HYWDSRSPIS WI SEQ ID NO:26
35	GTLVRD SEQ ID NO:131	YVHDSGDTN SEQ ID NO:132	TKHGRRIYGVVAFKEWF TYFYMDV SEQ ID NO:30	GEESLGSRSVI SEQ ID NO:31	NNNDRP S SEQ ID NO:32	HIWDSRRPTN WV SEQ ID NO:33
36	GASIND SEQ ID NO:133	YVHHSGDTN SEQ ID NO:134	ALHGKRIYGIVALGELF TYFYMDV SEQ ID NO:36	GKESIGSRAVQ SEQ ID NO:37	NNQDRP A SEQ ID NO:25	HIYDARGGTN WV SEQ ID NO:38
37	GESTGACT SEQ ID NO:135	SLSHCQSFWGSGW TF SEQ ID NO:136	FDGEVLVYNHWPKPAWV DL SEQ ID NO:41	NGTATNFVS SEQ ID NO:42	GVDKRP P SEQ ID NO:43	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
38	GDSTAACD SEQ ID NO:137	GLSHCAGYYNTGW TY SEQ ID NO:138	FDGEVLVYHDWPKPAWV DL SEQ ID NO:47	TGTSNRFVS SEQ ID NO:48	GVNKRP S SEQ ID NO:49	SSLVGNWDVI SEQ ID NO:50
39	GDSTAACD	SLSHCAGYYNSGW	FGGDVLVYHDWPKPAWV	TGNINNFVS	GVNKRP	GSLAGNWDVV

表A2-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Chothia)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	SEQ ID NO:137	TY SEQ ID NO:106	DL SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:53	S SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:54
40	GDSTAACN SEQ ID NO:139	SLSHCASYWNRGW TYHNPSLKS SEQ ID NO:56	FGGEVLRYTDWPKPAWV DL SEQ ID NO:57	TGTSNNFVS SEQ ID NO:58	DVNKRP S SEQ ID NO:59	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
41	GDSTAGCD SEQ ID NO:141	GLSHCAGYYNTGW TY SEQ ID NO:138	FDGEVLVYNDWPKPAWV DL SEQ ID NO:63	TGTSNNFVS SEQ ID NO:58	GVNKRP S SEQ ID NO:49	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
42	GESINTGH SEQ ID NO:142	HIHYTTAVL SEQ ID NO:143	SGGDILYYYEWQKPHWF SP SEQ ID NO:66	NGTSSDIGGWNFVS SEQ ID NO:67	EVNKRP S SEQ ID NO:68	SSLFGRWDVV SEQ ID NO:69
43	GGSMRGTDWGEN D SEQ ID NO:144	SIHWRGRTTH SEQ ID NO:145	HKYHDIFRVVPVAGWFD P SEQ ID NO:72	RASQNVKNNLA SEQ ID NO:73	DASSRA G SEQ ID NO:74	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
44	GGSIRGGEWGDS D SEQ ID NO:146	SIHWRGTTH SEQ ID NO:147	HKYHDIVMVVPIAGWFD P SEQ ID NO:78	RASQSVKNNLA SEQ ID NO:79	DTSSRA S SEQ ID NO:80	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
45	GDSIRGGEWGDK D SEQ ID NO:148	SIHWRGTTH SEQ ID NO:147	HRHHDVFMLVPIAGWFD V SEQ ID NO:83	RASQNINKNLA SEQ ID NO:84	ETYSKI A SEQ ID NO:62	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
46	QDSRPSDH SEQ ID NO:149	HYNGA SEQ ID NO:150	NAIRIYGVVALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:87	SGAPLTSRFTY SEQ ID NO:88	RSSQRS S SEQ ID	QSSDTSDSYK M SEQ ID

表A2-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Chothia)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
					NO:89	NO:90
47	NDSRPSDH SEQ ID NO:151	HYNGA SEQ ID NO:150	NAIRIYGVVALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:87	SGAPLTSRFTY SEQ ID NO:88	RSSQRSS SEQ ID NO:89	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
48	GDSRPSDH SEQ ID NO:152	HYNGD SEQ ID NO:153	NVIRVFGVISLGEWFHY GMDV SEQ ID NO:92	SGPPLASRYTY SEQ ID NO:93	RDRQFPS SEQ ID NO:94	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
49	NDSRPSDH SEQ ID NO:151	HYNGA SEQ ID NO:150	NAIRIYGVVALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:87	SGAALTSRFTY SEQ ID NO:97	RTSQRSS SEQ ID NO:98	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
50	GDSRPSDH SEQ ID NO:152	HYGGD SEQ ID NO:122	NVIRVFGVIALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:100	SGPPLASRYCY SEQ ID NO:101	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDINDSYKM SEQ ID NO:95
51	GDSRPSDH SEQ ID NO:152	HYGGD SEQ ID NO:122	NVIRVFGVIALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:100	SGPPLASRYCY SEQ ID NO:101	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDTSDSFKM SEQ ID NO:103
52	GDSRPSDH SEQ ID NO:152	HYGGD SEQ ID NO:122	NVIRVFGVIALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:100	SGPPLATRYCY SEQ ID NO:104	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
53	GDSRPSDH SEQ ID NO:152	HYGGD SEQ ID NO:122	NVIRVFGVIALGEWFHY GMDV SEQ ID NO:100	SGPPLASRYCY SEQ ID NO:101	RDRQFSS SEQ ID NO:102	QSSDNSDSFKM SEQ ID NO:107
54	GFYFPDY	RGWAYGGS	EQRNKDYRYGQEGFGYS	RASHFIANYVN	ESSTLQ	QQSHSPPVT

表A2-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Chothia)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	SEQ ID NO:154	SEQ ID NO:155	YGMDV SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:111	R SEQ ID NO:112	SEQ ID NO:113
55	DFYFPDY SEQ ID NO:156	RGWAYGQA SEQ ID NO:157	EQRGGDGRYSGDGFGYP YGMDV SEQ ID NO:115	RASHFIANYVN SEQ ID NO:111	QSWTLN R SEQ ID NO:116	QQSHSPPLS SEQ ID NO:117
56	DFYFPDY SEQ ID NO:158	RGWAYGQS SEQ ID NO:159	EQRGANGRYGGDGFGYS YGMDV SEQ ID NO:119	RASHFIANYVN SEQ ID NO:111	ESSTLN R SEQ ID NO:120	QQSHSPPVS SEQ ID NO:121

表A3-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (IMGT)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
57	GASISDSY SEQ ID NO:160	VHKSGDT SEQ ID NO:161	ARTLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYM DV SEQ ID NO:162	SLGSRA SEQ ID NO:163	NNQ SEQ ID NO:164	HIWDSRVPTKW V SEQ ID NO:12
58	GDSMNNYY SEQ ID NO:165	ISDRESA SEQ ID NO:166	ATARRGQRIYGVVSFGEFFYYYSM DV SEQ ID NO:167	ALGSRA SEQ ID NO:168	NNQ SEQ ID NO:164	HMWDSRSGFSW S SEQ ID NO:18
180	GDSMNNYY SEQ ID NO:165	ISDRESA SEQ ID NO:166	ARARRGQRIYGVVSFGEFFYYYSM DV SEQ ID NO:461	ALGSRA SEQ ID NO:168	NNQ SEQ ID NO:164	HMWDSRSGFSW S SEQ ID NO:18
59	GGSISNYY SEQ ID	ISDRETT SEQ ID	ATARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYM DV	ALGSRA SEQ ID	NNQ SEQ ID	HMWDSRSGFSW S

表A3-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (IMGT)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	NO:169	NO:170	SEQ ID NO:171	NO:168	NO:164	SEQ ID NO:18
60	NGSVSGRF SEQ ID NO:172	FSDTDRS SEQ ID NO:173	ARAQQGKRIYGIVSFGELFYYYYMDA SEQ ID NO:174	SRGSRA SEQ ID NO:175	NNQ SEQ ID NO:164	HYWDSRSPISWI SEQ ID NO:26
61	NGSVSGRF SEQ ID NO:172	FSDTDRS SEQ ID NO:173	ARAQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMDA SEQ ID NO:176	SRGSRA SEQ ID NO:175	NNQ SEQ ID NO:164	HYWDSRSPISWI SEQ ID NO:26
62	GTLVRDNY SEQ ID NO:177	VHDSGDT SEQ ID NO:178	ATTKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMDV SEQ ID NO:179	SIGSRA SEQ ID NO:180	NNQ SEQ ID NO:164	HIYDARGGTNWV SEQ ID NO:38
63	GASINDAY SEQ ID NO:181	VHHSGDT SEQ ID NO:182	ARALHGKRIYGIVALGELFTYFYMDV SEQ ID NO:183	SLGSRS SEQ ID NO:184	NNN SEQ ID NO:185	HIWDSRRPTNWV SEQ ID NO:33
64	GESTGACTYF SEQ ID NO:186	LSHCQSFWGSGWT SEQ ID NO:187	ARFDGEVLVYNHWPKPAWVDL SEQ ID NO:188	ATNF SEQ ID NO:189	GVD SEQ ID NO:190	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
65	GDSTAACDYF SEQ ID NO:191	LSHCAGYYNTGWT SEQ ID NO:192	ARFDGEVLVYHDWPKPAWVDL SEQ ID NO:193	SNRF SEQ ID NO:194	GVN SEQ ID NO:195	SSLVGNWDVI SEQ ID NO:50
66	GDSTAACDYF SEQ ID NO:191	LSHCAGYYNSGWT SEQ ID NO:196	ARFGGDVLVYHDWPKPAWVDL SEQ ID NO:197	INNF SEQ ID NO:198	GVN SEQ ID NO:195	GSLAGNWDVV SEQ ID NO:54

表A3-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (IMGT)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
67	GDSTAACNSF SEQ ID NO:199	LSHCASYWNRGWT SEQ ID NO:200	ARFGGEVLRYTDWPKPAWVDL SEQ ID NO:201	SNNF SEQ ID NO:202	DVN SEQ ID NO:399	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
68	GDSTAGCDYF SEQ ID NO:203	LSHCAGYYNTGWT SEQ ID NO:204	ARFDGEVLVYNDWPKPAWVDL SEQ ID NO:205	SNNF SEQ ID NO:202	GVN SEQ ID NO:195	GSLVGNWDVI SEQ ID NO:44
69	GESINTGHYY SEQ ID NO:206	IHYTTAV SEQ ID NO:207	VRSGGDILYYYEWQKPHWFSP SEQ ID NO:208	SSDIGGWNF SEQ ID NO:209	EVN SEQ ID NO:210	SSLFGRWDVV SEQ ID NO:69
70	GGSMRGTDW GENDFH SEQ ID NO:211	IHWRGRTT SEQ ID NO:212	ARHKYHDIFRVVPVAGWFDP SEQ ID NO:213	QNVKNN SEQ ID NO:214	DAS SEQ ID NO:215	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
71	GGSIRGGEW GDSDYH SEQ ID NO:216	IHWRGTT SEQ ID NO:217	VKHKYHDIVMVVPIAGWFDP SEQ ID NO:218	QSVKNN SEQ ID NO:219	DTS SEQ ID NO:220	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
72	GDSIRGGEW GDKDYH SEQ ID NO:221	IHWRGTT SEQ ID NO:217	ARHRHHDVFMLVPIAGWFDV SEQ ID NO:60	QNINKN SEQ ID NO:223	ETY SEQ ID NO:224	QQYEEWPRT SEQ ID NO:75
73	QDSRPSDHS SEQ ID NO:225	IHYNGAT SEQ ID NO:226	NAIRIYGVVALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:87	PLTSRF SEQ ID NO:227	RSS SEQ ID NO:228	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
74	NDSRPSDHS SEQ ID NO:229	IHYNGAT SEQ ID NO:226	NAIRIYGVVALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:87	PLTSRF SEQ ID NO:227	RSS SEQ ID NO:228	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90

表A3-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (IMGT)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
75	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	VHYNGDN SEQ ID NO:231	NVIRVFGVISLGEWFHYGMDV SEQ ID NO:92	PLASRY SEQ ID NO:232	RDR SEQ ID NO:233	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
76	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	VHYNGDT SEQ ID NO:234	NVIRVFGVISLGEWFHYGMDV SEQ ID NO:92	PLASRY SEQ ID NO:232	RDR SEQ ID NO:233	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
77	NDSRPSDHS SEQ ID NO:229	IHYNGAT SEQ ID NO:226	NAIRIYGVVALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:87	ALTSRF SEQ ID NO:235	RTS SEQ ID NO:398	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
78	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	IHYGGDI SEQ ID NO:236	NVIRVFGVIALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:100	PLASRY SEQ ID NO:232	RDR SEQ ID NO:233	QSSDINDSYKM SEQ ID NO:95
79	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	IHYGGDI SEQ ID NO:236	NVIRVFGVIALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:100	PLASRY SEQ ID NO:232	RDR SEQ ID NO:233	QSSDTSDSFKM SEQ ID NO:103
80	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	IHYGGDI SEQ ID NO:236	NVIRVFGVIALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:100	PLATRY SEQ ID NO:237	RDR SEQ ID NO:233	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
81	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	IHYNGDK SEQ ID NO:238	NVIRVFGVISLGEWFHYGMDV SEQ ID NO:92	PLASRY SEQ ID NO:232	RDR SEQ ID NO:233	QSSDTSDSYKM SEQ ID NO:90
82	GDSRPSDHS SEQ ID NO:230	IHYGGDI SEQ ID NO:236	NVIRVFGVIALGEWFHYGMDV SEQ ID NO:100	PLASRY SEQ ID NO:232	RDR SEQ ID NO:233	QSSDNSDSFKM SEQ ID NO:107
83	GFYFPDYA SEQ ID NO:239	MRGWAYGGSA SEQ ID NO:240	EQRNKDYRYGQEGFGYSYGMDV SEQ ID NO:110	HFIANY SEQ ID NO:241	ESS SEQ ID NO:242	QQSHSPPVT SEQ ID NO:113
84	DFYFPDYA SEQ ID NO:243	IRGWAYGQAA SEQ ID NO:244	EQRGGDGRYSGDGFGYPYGMDV SEQ ID NO:115	HFIANY SEQ ID NO:241	QSW SEQ ID NO:245	QQSHSPPLS SEQ ID NO:117

表A3-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (IMGT)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
85	DFYFPDYA SEQ ID NO:243	IRGWAYGQSA SEQ ID NO:246	EQRGANGRYGGDGFGYSYGMDV SEQ ID NO:119	HFIANY SEQ ID NO:241	ESS SEQ ID NO:247	QQSHSPPVS SEQ ID NO:121

表A4-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Honegger)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
86	VSGASISDSY SEQ ID NO:248	VHKSGDTNYSPSLKSR SEQ ID NO:249	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMD SEQ ID NO:250	EKSLGSRA SEQ ID NO:251	NNQDRPSGIPER SEQ ID NO:252	WDSRVPTKW SEQ ID NO:253
87	VSGASISDSY SEQ ID NO:248	VHKSGDTNYNPSLKSR SEQ ID NO:254	TLHGRRIYGIVAFNEWFTYFYMD SEQ ID NO:250	EKSLGSRA SEQ ID NO:251	NNQDRPSGIPER SEQ ID NO:252	WDSRVPTKW SEQ ID NO:253
88	VSGDSMNNYY SEQ ID NO:255	ISDRESATYNPSLNSR SEQ ID NO:256	ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYSMD SEQ ID NO:257	RQALGSRA SEQ ID NO:258	NNQDRPSGIPER SEQ ID NO:252	WDSRSGFSW SEQ ID NO:259
89	VSGGSISNYY SEQ ID NO:260	ISDRETTTYNPSLNSR SEQ ID NO:261	ARRGQRIYGVVSFGEFFYYYYMD SEQ ID NO:262	RQALGSRA SEQ ID NO:258	NNQDRPSGIPER SEQ ID NO:252	WDSRSGFSW SEQ ID NO:259
90	VSNGSVSGRF SEQ ID	FSDTDRSEYNPSLRSR	AQQGKRIYGIVSFGELFYYYYM	ERSRGSRA SEQ ID	NNQDRPAGVSER SEQ ID	WDSRSPISW SEQ ID

表A4-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Honegger)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	NO:263	SEQ ID NO:264	D SEQ ID NO:265	NO:266	NO:267	NO:268
91	VSNGSVSGRF SEQ ID NO:263	FSDTDRSEYNPSLRSR SEQ ID NO:264	AQQGKRIYGIVSFGEFFYYYYMD SEQ ID NO:397	ERSRGSRA SEQ ID NO:266	NNQDRPAGVSER SEQ ID NO:267	WDSRSPISW SEQ ID NO:268
92	VSGASINDAY SEQ ID NO:269	VHHSGDTNYNPSLKRR SEQ ID NO:270	ALHGKRIYGIVALGELFTYFYMD SEQ ID NO:271	KESIGSRA SEQ ID NO:272	NNQDRPAGVPER SEQ ID NO:273	YDARGGTNW SEQ ID NO:274
93	VSGTLVRDNY SEQ ID NO:275	VHDSGDTNYNPSLKSR SEQ ID NO:276	TKHGRRIYGVVAFKEWFTYFYMD SEQ ID NO:277	EESLGSRS SEQ ID NO:278	NNNDRPSGIPDR SEQ ID NO:279	WDSRRPTNW SEQ ID NO:280
94	VSGESTGACTYF SEQ ID NO:281	LSHCQSFWGSGWTFHNPSLKSR SEQ ID NO:282	FDGEVLVYNHWPKPAWVD SEQ ID NO:283	GTATNF SEQ ID NO:284	GVDKRPPGVPDR SEQ ID NO:285	LVGNWDV SEQ ID NO:286
95	VSGDSTAACDYF SEQ ID NO:287	LSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSR SEQ ID NO:288	FDGEVLVYHDWPKPAWVD SEQ ID NO:289	GTSNRF SEQ ID NO:290	GVNKRPSGVPDR SEQ ID NO:291	LVGNWDV SEQ ID NO:286
96	VSGDSTAACDYF SEQ ID NO:287	LSHCAGYYNSGWTYHNPSLKSR SEQ ID NO:292	FGGDVLVYHDWPKPAWVD SEQ ID NO:293	GNINNF SEQ ID NO:294	GVNKRPSGVPDR SEQ ID NO:295	LAGNWDV SEQ ID NO:296

表A4-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Honegger)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
97	VSGDSTAACNSF SEQ ID NO:297	LSHCASYWNRGWTYH NPSLKSR SEQ ID NO:298	FGGEVLRYTDW PKPAWVD SEQ ID NO:299	GTSNNF SEQ ID NO:300	DVNKRPSGVPDR SEQ ID NO:301	LVGNWDV SEQ ID NO:286
98	VSGDSTAGCDYF SEQ ID NO:302	LSHCAGYYNTGWTYH NPSLKSR SEQ ID NO:288	FDGEVLVYNDW PKPAWVD SEQ ID NO:303	GTSNNF SEQ ID NO:300	GVNKRPSGVPDR SEQ ID NO:295	LVGNWDV SEQ ID NO:286
99	VSGESINTGHYY SEQ ID NO:304	IHYTTAVLHNPSLKS R SEQ ID NO:305	SGGDILYYYEW QKPHWFS SEQ ID NO:306	GTSSDIGGWN F SEQ ID NO:307	EVNKRPSGVPGR SEQ ID NO:308	LFGRWDV SEQ ID NO:309
100	VSGGSMRGTDWG ENDFH SEQ ID NO:310	IHWRGRTTHYKTSFR SR SEQ ID NO:311	HKYHDIFRVVP VAGWFD SEQ ID NO:312	ASQNVKNN SEQ ID NO:313	DASSRAGGIPDR SEQ ID NO:314	YEEWPR SEQ ID NO:315
101	ASGGSIRGGEWG DSDYH SEQ ID NO:316	IHWRGTTHYNAPFRG R SEQ ID NO:317	HKYHDIVMVVP IAGWFD SEQ ID NO:318	ASQSVKNN SEQ ID NO:319	DTSSRASGIPAR SEQ ID NO:320	YEEWPR SEQ ID NO:315
102	VSGDSIRGGEWG DKDYH SEQ ID NO:321	IHWRGTTHYKESLRR R SEQ ID NO:322	HRHHDVFMLVP IAGWFD SEQ ID NO:323	ASQNINKN SEQ ID NO:324	ETYSKIAAFPAR SEQ ID NO:325	YEEWPR SEQ ID NO:315
103	VSQDSRPSDHS SEQ ID NO:326	IHYNGATTYNPSLRS R SEQ ID NO:327	NAIRIYGVVAL GEWFHYGMD SEQ ID NO:328	GAPLTSRF SEQ ID NO:329	RSSQRSSGWSGR SEQ ID NO:330	SDTSDSYK SEQ ID NO:331
104	VSNDSRPSDHS SEQ ID	IHYNGATTYNPSLRS R	NAIRIYGVVAL GEWFHYGMD	GAPLTSRF SEQ ID	RSSQRSSGWSGR SEQ ID	SDTSDSYK SEQ ID

表A4-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Honegger)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
	NO:332	SEQ ID NO:327	SEQ ID NO:328	NO:329	NO:330	NO:331
105	VFGDSRPSDHS SEQ ID NO:333	VHYNGDNTYNPSLRG R SEQ ID NO:334	NVIRVFGVISL GEWFHYGMD SEQ ID NO:335	GPPLASRY SEQ ID NO:336	RDRQFPSGVSGR SEQ ID NO:337	SDTSDSYK SEQ ID NO:338
106	VFGDSRPSDHS SEQ ID NO:333	VHYNGDTTYNPSLRG R SEQ ID NO:339	NVIRVFGVISL GEWFHYGMD SEQ ID NO:335	GPPLASRY SEQ ID NO:336	RDRQFPSGVSGR SEQ ID NO:337	SDTSDSYK SEQ ID NO:338
107	VSNDSRPSDHS SEQ ID NO:332	IHYNGATTYNPSLRS R SEQ ID NO:327	NAIRIYGVVAL GEWFHYGMD SEQ ID NO:328	GAALTSRF SEQ ID NO:340	RTSQRSSGWSGR SEQ ID NO:341	SDTSDSYK SEQ ID NO:338
108	ISGDSRPSDHS SEQ ID NO:342	IHYGGDITYNPSLRS R SEQ ID NO:343	NVIRVFGVIAL GEWFHYGMD SEQ ID NO:344	GPPLASRY SEQ ID NO:336	RDRQFSSGMSGR SEQ ID NO:345	SDINDSYK SEQ ID NO:346
109	ISGDSRPSDHS SEQ ID NO:342	IHYGGDITYNPSLRS R SEQ ID NO:343	NVIRVFGVIAL GEWFHYGMD SEQ ID NO:344	GPPLASRY SEQ ID NO:336	RDRQFSSGISGR SEQ ID NO:347	SDTSDSFK SEQ ID NO:348
110	ISGDSRPSDHS SEQ ID NO:342	IHYGGDITYNPSLRS R SEQ ID NO:343	NVIRVFGVIAL GEWFHYGMD SEQ ID NO:344	GPPLATRY SEQ ID NO:349	RDRQFSSGVSGR SEQ ID NO:350	SDTSDSYK SEQ ID NO:338
111	VFGDSRPSDHS SEQ ID NO:333	IHYNGDKTYNPSLRG R SEQ ID NO:351	NVIRVFGVISL GEWFHYGMD SEQ ID NO:335	GPPLASRY SEQ ID NO:336	RDRQFPSGVSGR SEQ ID NO:337	SDTSDSYK SEQ ID NO:338

表A4-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR (Honegger)						
Ab 名稱	**VH - CDR1**	**VH - CDR2**	**VH - CDR3**	**VL - CDR1**	**VL - CDR2**	**VL - CDR3**
112	ISGDSRPSDHS SEQ ID NO:342	IHYGGDITYNPSLRS R SEQ ID NO:343	NVIRVFGVIAL GEWFHYGMD SEQ ID NO:344	GPPLASRY SEQ ID NO:336	RDRQFSSGISGR SEQ ID NO:347	SDNSDSFK SEQ ID NO:352
113	ASGFYFPDYA SEQ ID NO:353	MRGWAYGGSAQFAAF AVGK SEQ ID NO:354	EQRNKDYRYGQ EGFGYSYGMD SEQ ID NO:355	ASHFIANY SEQ ID NO:356	ESSTLQRGVPSR SEQ ID NO:357	SHSPPV SEQ ID NO:358
114	AFDFYFPDYA SEQ ID NO:359	IRGWAYGQAAQYGKS ASGR SEQ ID NO:360	EQRGGDGRYSG DGFGYPYGMD SEQ ID NO:361	ASHFIANY SEQ ID NO:356	QSWTLNRGIPSR SEQ ID NO:362	SHSPPL SEQ ID NO:363
115	AFDFYFPDYA SEQ ID NO:359	IRGWAYGQSAQYGKS ASGR SEQ ID NO:364	EQRGANGRYGG DGFGYSYGMD SEQ ID NO:365	ASHFIANY SEQ ID NO:356	ESSTLNRGVPSR SEQ ID NO:366	SHSPPV SEQ ID NO:358

表B-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之VH/VL				
Ab 名稱	**SEQ ID NO**	**VH**	**SEQ ID NO**	**VL**
150	400	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWI RRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYSPSLKSRVNLSLDTS KNQVSLSLVAATAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFN EWFTYFYMDVWGNGTQVTVSS	401	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRA GQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSPFGT TATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVF GGGTTLTVL
151	402	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWI RRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYNPSLKSRVHLSLDTS KNQVSLSLTGVTAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFN EWFTYFYMDVWGTGTQVTVSS	403	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRA GQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDFRPGT TATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVF GGGTTLTVL
181	462	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWI	463	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRA

表B-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之VH/VL				
Ab 名稱	**SEQ ID NO**	**VH**	**SEQ ID NO**	**VL**
		RRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYNPSLKSRVHLSLDTS KNQVSLSLTGVTAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFN EWFTYFYMDVWGTGTQVTVSS		GQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPD**S**RPGT TATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVF GGGTTLTVL
182	464	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWI RQPPGKGLEWIGYVHKSGDTNYSPSLKSRVNLSLDTS KNQVSLSLSAATAADSGVYYCARTLHGRRIYGIVAFN EWFTYFYMDVWGNGTQVTVSS	465	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQQRA GQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSGFGT TATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVF GGGTTLTVL
152	402	QMQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGASISDSYWSWI RRSPGKGLEWIGYVHKSGDTNYNPSLKSRVHLSLDTS KNQVSLSLTGVTAADSGKYYCARTLHGRRIYGIVAFN EWFTYFYMDVWGTGTQVTVSS	404	SDISVAPGETARISCGEKSLGSRAVQWYQHRA GQAPSLIIYNNQDRPSGIPERFSGSPDSRPGT TATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRVPTKWVF GGGTTLTVL
153	405	QVQLQESGPGLVKPSETLSVTCSVSGDSMNNYYWTWI RQSPGKGLEWIGYISDRESATYNPSLNSRVVISRDTS KNQLSLKLNSVTPADTAVYYCATARRGQRIYGVVSFG EFFYYYSMDVWGKGTTVTVSS	406	SYVRPLSVALGETARISCGRQALGSRAVQWYQ HRPGQAPILLIYNNQDRPSGIPERFSGTPDIN FGTRATLTISGVEAGDEADYYCHMWDSRSGFS WSFGGATRLTVL
183	466	QVQLQESGPGLVKPSETLSVTCSVSGDSMNNYYWTWI RQSPGKGLEWIGYISDRESATYNPSLNSRVTISRDTS KNQFSLKLNSVTPADTAVYYCARARRGQRIYGVVSFG EFFYYYSMDVWGKGTTVTVSS	467	SPVRPLSVALGETARISCGRQALGSRAVQWYQ HRPGQAPILLIYNNQDRPSGIPERFSGTPDIN FGTRATLTISGVEAGDEADYYCHMWDSRSGFS WSFGGATRLTVL
154	407	QVQLQESGPGLVRPSETLSVTCIVSGGSISNYYWTWI RQSPGKGLEWIGYISDRETTTYNPSLNSRAVISRDTS KNQLSLQLRSVTTADTAIYFCATARRGQRIYGVVSFG EFFYYYYMDVWGKGTAVTVSS	408	SYVSPLSVALGETARISCGRQALGSRAVQWYQ HKPGQAPILLIYNNQDRPSGIPERFSGTPDIN FGTTATLTISGVEVGDEADYYCHMWDSRSGFS WSFGGATRLTV
155	409	QVHLQESGPGLVTPSETLSLTCTVSNGSVSGRFWSWI RQSPGRGLEWIGYFSDTDRSEYNPSLRSRLTLSVDRS KNQLSLRLKSVTAADSATYYCARAQQGKRIYGIVSFG EFFYYYYMDAWGKGTPVTVSS	410	SLNPLSLAPGATAKIPCGERSRGSRAVQWYQQ KPGQAPTLIIYNNQDRPAGVSERFSGNPDVAI GVTATLTISRVEVGDEADYYCHYWDSRSPISW IFGGGTQLTVL
156	411	QVHLQESGPGLVTPSETLSLTCTVSNGSVSGRFWSWI RQSPGRGLEWIGYFSDTDRSEYNPSLRSRLTLSVDRS KNQLSLKLKSVTAADSATYYCARAQQGKRIYGIVSFG	412	SLNPLSLAPGATAKIPCGERSRGSRAVQWYQQ KPGQAPTLIIYNNQDRPAGVSERFSGNPDVAI GVTATLTISRVEVGDEGDYYCHYWDSRSPISW

表B-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之VH/VL				
Ab 名稱	**SEQ ID NO**	**VH**	**SEQ ID NO**	**VL**
		ELFYYYYMDAWGKGTPVTVSS		IFAGGTQLTVL
157	413	QVHLQESGPGLVKPSETLSLTCNVSGTLVRDNYWSWI RQPLGKQPEWIGYVHDSGDTNYNPSLKSRVHLSLDKS KNLVSLRLTGVTAADSAIYYCATTKHGRRIYGVVAFK EWFTYFYMDVWGKGTSVTVSS	414	TFVSVAPGQTARITCGEESLGSRSVIWYQQRP GQAPSLIIYNNNDRPSGIPDRFSGSPGSTFGT TATLTITSVEAGDEADYYCHIWDSRRPTNWVF GEGTTLIVL
158	415	QLHLQESGPGLVKPPETLSLTCSVSGASINDAYWSWI RQSPGKRPEWVGYVHHSGDTNYNPSLKRRVTFSLDTA KNEVSLKLVDLTAADSATYFCARALHGKRIYGIVALG ELFTYFYMDVWGKGTAVTVSS	416	SSMSVSPGETAKISCGKESIGSRAVQWYQQKP GQPPSLIIYNNQDRPAGVPERFSASPDFRPGT TATLTITNVDAEDEADYYCHIYDARGGTNWVF DRGTTLTVL
159	417	QSQLQESGPRLVEASETLSLTCNVSGESTGACTYFWG WVRQAPGKGLEWIGSLSHCQSFWGSGWTFHNPSLKSR LTISLDTPKNQVFLKLTSLTAADTATYYCARFDGEVL VYNHWPKPAWVDLWGRGIPVTVSS	418	QSALTQPPSASGSPGQSITISCNGTATNFVSW YQQFPDKAPKLIIFGVDKRPPGVPDRFSGSRS GTTASLTVSRLQTDDEAVYYCGSLVGNWDVIF GGGTTLTVL
160	419	QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTAACDYFWG WVRQPPGKGLEWIGGLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSR LTISLDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCARFDGEVL VYHDWPKPAWVDLWGRGTLVTVSS	420	QSALTQPPSASGSPGQSISISCTGTSNRFVSW YQQHPGKAPKLVIYGVNKRPSGVPDRFSGSKS GNTASLTVSGLQTDDEAVYYCSSLVGNWDVIF GGGTKLTVL
161	421	QLQMQESGPGLVKPSETLSLSCTVSGDSIRGGEWGDK DYHWGWVRHSAGKGLEWIGSIHWRGTTHYKESLRRRV SMSIDTSRNWFSLRLASVTAADTAVYFCARHRHHDVF MLVPIAGWFDVWGPGVQVTVSS	422	EIVMTQSPDTLSVSPGETVTLSCRASQNINKN LAWYQYKPGQSPRLVIFETYSKIAAFPARFVA SGSGTEFTLTINNMQSEDVAVYYCQQYEEWPR TFGQGTKVDIK
162	423	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSMRGTDWGEN DFHYGWIRQSSAKGLEWIGSIHWRGRTTHYKTSFRSR ATLSIDTSNNRFSLTFSFVTAADTAVYYCARHKYHDI FRVVPVAGWFDPWGQGLLVTVSS	424	EIVMTQSPPTLSVSPGETATLSCRASQNVKNN LAWYQLKPGQAPRLLIFDASSRAGGIPDRFSG SGYGTDFTLTVNSVQSEDFGDYFCQQYEEWPR TFGQGTKVDIK
163	425	EVHLEESGPGLVRPSETLSLTCTASGGSIRGGEWGDS DYHWGWVRHSPEKGLEWIGSIHWRGTTHYNAPFRGRG RLSIDLSRNQFSLRLTSVTAEDTAVYYCVKHKYHDIV MVVPIAGWFDPWGQGLQVTVSS	426	EIMMTQSPAILSVSPGDRATLSCRASQSVKNN LAWYQKRPGQAPRLLIFDTSSRASGIPARFSG GGSGTEFTLTVNSMQSEDFATYYCQQYEEWPR TFGQGTKVEIK
164	427	QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTAACDYFWG	428	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGNINNFVSW

表B-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之VH/VL				
Ab 名稱	**SEQ ID NO**	**VH**	**SEQ ID NO**	**VL**
		WVRQPPGKGLEWIGSLSHCAGYYNSGWTYHNPSLKSR LTISLDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCARFGGDVL VYHDWPKPAWVDLWGRGVLVTVSS		YQQHPGKAPKLVIYGVNKRPSGVPDRFSGSKS GNAASLTVSGLQTDDEAVYYCGSLAGNWDVVF GGGTKLTVL
165	429	QPQLQESGPTLVEASETLSLTCAVSGDSTAACNSFWG WVRQPPGKGLEWVGSLSHCASYWNRGWTYHNPSLKSR LTLALDTPKNLVFLKLNSVTAADTATYYCARFGGEVL RYTDWPKPAWVDLWGRGTLVTVSS	430	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSNNFVSW YQQHAGKAPKLVIYDVNKRPSGVPDRFSGSKS GNTASLTVSGLQTDDEAVYYCGSLVGNWDVIF GGGTKLTVL
166	431	QPQLQESGPGLVEASETLSLTCTVSGDSTAGCDYFWG WVRQPPGKGLEWIGGLSHCAGYYNTGWTYHNPSLKSR LTISLDTPKNQVFLKLNSVTAADTAIYYCARFDGEVL VYNDWPKPAWVDLWGRGTLVTVSS	432	QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSNNFVSW YQQHPAKAPKLVIYGVNKRPSGVPDRFSGSKS GNTASLTVSGLQTDDEAVYYCGSLVGNWDVIF GGGTKLTVL
167	433	QVQLQESGPGLVKPAETLSLTCSVSGESINTGHYYWG WVRQVPGKGLEWIGHIHYTTAVLHNPSLKSRLTIKIY TLRNQITLRLSNVTAADTAVYHCVRSGGDILYYYEWQ KPHWFSPWGPGIHVTVSS	434	QSALTQPPSASGSLGQSVTISCNGTSSDIGGW NFVSWYQQFPGRAPRLIIFEVNKRPSGVPGRF SGSKSGNSASLTVSGLQSDDEGQYFCSSLFGR WDVVFGGGTKLTVL
168	435	QVQLRESGPGLVKPSETLSLSCTVSQDSRPSDHSWTW VRQSPGKALEWIGDIHYNGATTYNPSLRSRVRIELDQ SIPRFSLKMTSMTAADTGMYYCARNAIRIYGVVALGE WFHYGMDVWGQGTAVTVSS	436	WASSELTQPPSVSVSPGQTARITCSGAPLTSR FTYWYRQKPGQAPVLIISRSSQRSSGWSGRFS ASWSGTTVTLTIRGVQADDEADYYCQSSDTSD SYKMFGGGTKLTVL
169	437	QVQLRESGPGLVKPSETLSLSCTVSNDSRPSDHSWTW VRQSPGKALEWIGDIHYNGATTYNPSLRSRVRIELDQ SIPRFSLKMTSMTAADTGMYYCARNAIRIYGVVALGE WFHYGMDVWGQGTAVTVSS	438	SSELTQPPSVSVSPGQTARITCSGAPLTSRFT YWYRQKPGQAPVLIISRSSQRSSGWSGRFSAS WSGTTVTLTIRGVQADDEADYYCQSSDTSDSY KMFGGGTKLTVL
170	439	EVQLRESGPRLVKPSETLSLSCDVFGDSRPSDHSWTW VRQPPGKALEWIGDVHYNGDNTYNPSLRGRVKIDVDR STHRFSLTLKSLTAADTGIYFCARNVIRVFGVISLGE WFHYGMDVWGPGTAVIVSS	440	SSELTQAPSVSVSPGQTATIACSGPPLASRYT YWYRQKPGQAPVLIIFRDRQFPSGVSGRFSAS KSGTTATLTIRDVQVEDEGDYYCQSSDTSDSY KMFGGGTTLTVL
171	441	EVQLRESGPGLVKPSETLSLSCDVFGDSRPSDHSWTW VRQPPGKALEWIGDVHYNGDTTYNPSLRGRVKIDVDR STHRFSLTLNSLTAADTGIYFCARNVIRVFGVISLGE	442	SSELTQAPSVSVSPGQTATIACSGPPLASRYT YWYRQKPGQAPVLIIFRDRQFPSGVSGRFSAS KSGTTATLTIRDVQVEDEGDYYCQSSDTSDSY

表B-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之VH/VL				
Ab 名稱	**SEQ ID NO**	**VH**	**SEQ ID NO**	**VL**
		WFHYGMDVWGQGTAVTVSS		KMFGGGTTLTVL
172	443	QVQLRESGPGLVKPSETLSLTCTVSNDSRPSDHSWTW VRQSPGKALEWIGDIHYNGATTYNPSLRSRVRIELDQ SIPRFSLKMTSMTAADTGMYYCARNAIRIYGVVALGE WFHYGMDVWGQGTAVTVSS	444	SSELTQPPSVSVSPGQTAKITCSGAALTSRFT YWYRQKPGQAPVLIISRTSQRSSGWSGRFSAS WSGTTVTLTIRGVQADDEGDYYCQSSDTSDSY KMFGGGTKLTVL
173	445	EVQLRESGPGLVKPSGNMALTCTISGDSRPSDHSWTW VRQSPGKALEWIGDIHYGGDITYNPSLRSRVKLEVDT STNRFFLKMTSLTVADTGIYFCARNVIRVFGVIALGE WFHYGMDVWGQGTAITVSP	446	SSELTQTPSVTVSPGETARIACSGPPLASRYC YWYRQKPGQAPVLIIFRDRQFSSGMSGRFASS HSGTTVTLTIRDVRVEDEADYYCQSSDINDSY KMFGGGTKVTVL
174	447	EVQLRESGPGLVKPSGNMALTCTISGDSRPSDHSWTW VRQSPGKTLEWIGDIHYGGDITYNPSLRSRVKLEVDT SSNRFFLKMTSLTVADTGIYFCARNVIRVFGVIALGE WFHYGMDVWGQGTAITVSP	448	SSELTQTASVTVSPGETARIACSGPPLASRYC YWYRQKPGQAPVLIIFRDRQFSSGISGRFSSS QSGTTVTLTIRDVRVEDEADYYCQSSDTSDSF KMFGGGTKLTVL
175	449	QVQLRESGPGLVKPSGNMALTCTISGDSRPSDHSWTW VRQSPGKALEWIGDIHYGGDITYNPSLRSRVELEVDR STNRFFLKMTSLSVADTGMYFCARNVIRVFGVIALGE WFHYGMDVWGQGTAITVSP	450	SSELTQAPSVTVSPGDTARIACSGPPLATRYC YWYRQKSGQAPVLIIFRDRQFSSGVSGRFSSS QSGSTVTLTIRDVRVEDEADYYCQSSDTSDSY KMFGGGTKLTVL
176	451	QVQLRESGPGLVKPSETLSLSCDVFGDSRPSDHSWTW VRQPPGKALEWIGDIHYNGDKTYNPSLRGRVKIDVDR STHRFSLTLNSLTAADTGMYFCARNVIRVFGVISLGE WFHYGMDVWGPGTAVTV	452	SSELTQAPSVSVSPGQTARIACSGPPLASRYT YWYRQKPGQAPVLIIFRDRQFPSGVSGRFSAS KSGTTGTLTIRDVQAEDEGDYYCQSSDTSDSY KMFGGGTTLTVL
177	453	QVQLRESGPGLVKPSGNMALTCTISGDSRPSDHSWTW VRQSPGKALEWIGDIHYGGDITYNPSLRSRVKLEVDT SSNRFFLKMTSLTVADTGIYFCARNVIRVFGVIALGE WFHYGMDVWGQGTAITVSP	454	SSELTQAPSVTLSPGETARIACSGPPLASRYC YWYRQKPGQAPVLIIFRDRQFSSGISGRFSSS QSGTTVTLTIRDVRVEDEADYYCQSSDNSDSF KMFGGGTKLTVL
178	455	AEQLVESGGGLVPPGRSLRLSCSASGFYFPDYAMAWV RQAPGQGLQWVGFMRGWAYGGSAQFAAFAVGKFAISR DDGRNVVYLDVKNPTFEDTGVYFCAREQRNKDYRYGQ EGFGYSYGMDVWGRGTTVVVST	456	DIHMTQSPVSLSASVGDRVTITCRASHFIANY VNWYQQKPGKAPTLLIFESSTLQRGVPSRFSA YGDGTEFTLSINTLQPEDFASYICQQSHSPPV TFGAGTRVDQK
179	457	EERLVESGGGLVPPGRSLRLSCSAFDFYFPDYAMAWV	458	DILMTQSPVSLSASIGERITITCRASHFIANY

表B-抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之VH/VL				
Ab 名稱	**SEQ ID NO**	**VH**	**SEQ ID NO**	**VL**
		RQAPGKGLEWIGFIRGWAYGQAAQYGKSASGRMTISR DDSRRVVYLDIKSPIEEDTGAYFCAREQRGGDGRYSG DGFGYPYGMDVWGRGTMVTVSA		VNWYQQRPGKAPKLLIFQSWTLNRGIPSRFSG YGDGTEFTLSISALQSEDFGTYICQQSHSPPL SFGGGTRVDQT
180	459	EERLVESGGGLVPPGRSLRLSCSAFDFYFPDYAMAWV RQAPGRALEWIGFIRGWAYGQSAQYGKSASGRMTISR DDSRRVVYLDIKSPTHEDTGVYFCAREQRGANGRYGG DGFGYSYGMDVWGRGTMVSVSA	460	DIQMTQSPFTLSASVGERVTITCRASHFIANY VNWYQQRPGRAPKLLIFESSTLNRGVPSRFSG SGDGTEFTLSISALQSEDFATYICQQSHSPPV SFGGGTRVDQT

【0119】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其包含VH-CDR1、VH-CDR2及VH-CDR3；及VL，其包含VL-CDR1、VL-CDR2及第二VH-CDR3；其中VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VH-CDR3包含以下中所闡述之序列：SEQ ID NO: 7、8、9、10、11及12；SEQ ID NO: 7、13、9、10、11及12；SEQ ID NO: 14、15、16、17、11及18；SEQ ID NO: 14、19、20、17、11及18；SEQ ID NO: 21、22、23、24、25及26；SEQ ID NO: 21、22、27、24、25及26；SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；SEQ ID NO: 34、35、36、37、25及38；SEQ ID NO: 39、40、41、42、43及44；SEQ ID NO: 45、46、47、48、49及50；SEQ ID NO: 45、51、52、53、49及54；SEQ ID NO: 55、56、57、58、59及44；SEQ ID NO: 61、46、63、58、49及44；SEQ ID NO: 64、65、66、67、68及69；SEQ ID NO: 70、71、72、73、74及75；SEQ ID NO: 76、77、78、79、80及75；SEQ ID NO: 81、82、83、84、85及75；SEQ ID NO: 85、86、87、88、89及90；SEQ ID NO: 85、91、92、93、94及90；SEQ ID NO: 85、96、92、93、94及90；SEQ ID NO: 85、86、87、97、98及90；SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及95；SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及103；SEQ ID NO: 85、99、100、104、102及90；SEQ ID NO: 85、105、92、93、94及90；SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及107；SEQ ID NO: 108、109、110、111、112、113；SEQ ID NO: 108、114、115、111、116及117；或SEQ ID NO: 108、118、119、111、120及121 (根據Kabat之CDR)。

【0120】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其包含VH-CDR1、VH-CDR2及VH-CDR3；及VL，其包含VL-CDR1、VL-CDR2及第二VH-CDR3；其中VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VH-CDR3包含以下中所闡述之序列：SEQ ID NO: 123、124、9、10、11及12；SEQ ID NO: 125、126、16、17、11及18；SEQ ID NO: 127、128、20、17、11及18；SEQ ID NO: 129、130、23、24、25及26；SEQ ID NO: 129、130、27、24、25及26；SEQ ID NO: 131、132、30、31、32及33；SEQ ID NO: 133、134、36、37、25及38；SEQ ID NO: 135、136、41、42、43及44；SEQ ID NO: 137、138、47、48、49及50；SEQ ID NO: 137、138、52、53、49及54；SEQ ID NO: 139、56、57、58、59及44；SEQ ID NO: 141、138、63、58、49及44；SEQ ID NO: 142、143、66、67、68及69；SEQ ID NO: 144、145、72、73、74及75；SEQ ID NO: 146、147、78、79、80及75；SEQ ID NO: 146、147、83、84、85及75；SEQ ID NO: 149、150、87、88、89及90；SEQ ID NO: 151、150、87、88、89及90；SEQ ID NO: 152、153、92、93、94及90；SEQ ID NO: 151、150、87、97、98及90；SEQ ID NO: 152、153、100、101、102及95；SEQ ID NO: 152、153、100、101、102及103；SEQ ID NO: 152、153、100、104、102及90；SEQ ID NO: 152、153、100、101、102及107；SEQ ID NO: 154、155、110、111、116及117；SEQ ID NO: 156、157、115、111、116及117； 或SEQ ID NO: 158、159、119、111、120及121 (根據Chothia之CDR)。

【0121】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗

原結合片段包含：VH，其包含VH-CDR1、VH-CDR2及VH-CDR3；及VL，其包含VL-CDR1、VL-CDR2及第二VH-CDR3；其中VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VH-CDR3包含以下中所闡述之序列：SEQ ID NO: 160、161、162、163、164及12；SEQ ID NO: 165、166、167、168、164及18；SEQ ID NO: 165、166、461、168、164及18；SEQ ID NO: 169、170、171、168、164及18；SEQ ID NO: 172、173、174、175、164及26；SEQ ID NO: 172、173、176、175、164及26；SEQ ID NO: 177、178、179、180、164及38；SEQ ID NO: 181、182、183、184、185及33；SEQ ID NO: 186、187、188、189、190及44；SEQ ID NO: 191、192、193、194、195及50；SEQ ID NO: 191、196、197、198、195及54；SEQ ID NO: 199、200、201、202、399及44；SEQ ID NO: 203、204、205、202、195及44；SEQ ID NO: 206、207、208、209、210及69；211、212、213、214、215及75；SEQ ID NO: 216、217、218、219、220及75；SEQ ID NO: 221、217、83、223、224及75；SEQ ID NO: 225、226、87、227、228及90；SEQ ID NO: 229、226、87、227、228及90；SEQ ID NO: 230、231、92、232、233及90；SEQ ID NO: 230、234、92、232、233及90；SEQ ID NO: 229、226、87、235、398及90；SEQ ID NO: 230、236、100、232、233及95；SEQ ID NO: 230、236、100、232、233及103；SEQ ID NO: 230、236、100、237、233及90；SEQ ID NO: 230、238、92、232、233及107；SEQ ID NO: 239、240、110、241、242及113；SEQ ID NO: 243、244、115、241、245及117；或SEQ ID NO: 243、246、119、241、247及121 (根據IMGT之CDR)。

【0122】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其包含VH-CDR1、VH-CDR2及VH-CDR3；及VL，其包含VL-CDR1、VL-CDR2及第二VH-CDR3；其中VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VH-CDR3包含以下中所闡述之序列：SEQ ID NO: 248、249、250、251、252及253；SEQ ID NO: 248、254、250、251 252及253；SEQ ID NO: 255、256、257、258、252及259；SEQ ID NO: 260、261、262、258、252及259；SEQ ID NO: 263、264、265、266、267及268；SEQ ID NO: 263、264、397、266、267及268；SEQ ID NO: 269、270、271、272、273及274；SEQ ID NO: 275、276、277、278、279及280；SEQ ID NO: 281、282、283、284、285及286；SEQ ID NO: 287、288、289、290、291及286；SEQ ID NO: 287、292、293、294、295及296；SEQ ID NO: 297、298、299、300、301及286；SEQ ID NO: 302、288、303、300、295及286；SEQ ID NO: 304、305、306、307、308及309；SEQ ID NO: 310、311、312、313、314及315；SEQ ID NO: 316、316、318、319、320及315；SEQ ID NO: 321、322、323、324、325及315；326、327、328、329、330及331；SEQ ID NO: 332、327、328、329、330及331；SEQ ID NO: 333、334、335、336、337及338；SEQ ID NO: 333、339、335、336、337及338；SEQ ID NO: 332、327、328、340、341及338；SEQ ID NO: 342、343、344、336、345及346；SEQ ID NO: 342、343、344、336、347及348；SEQ ID NO: 342、343、344、349、350及338；SEQ ID NO: 333、351、335、336、337及338；SEQ ID NO: 342、343、344、336、347及352；SEQ ID NO: 353、354、355、356、

357及358；SEQ ID NO: 359、360、361、356、362及363；或SEQ ID NO: 359、364、365、356、366及358 (根據Honegger之CDR)。

【0123】表A1-A4中提供適用於本文所述之方法中之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之CDR序列的說明性實施例。

【0124】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段包含VH及VL，其包含與分別如選自以下所闡述之胺基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%一致的胺基酸序列：SEQ ID NO: 400及401；SEQ ID NO: 402及403；SEQ ID NO: 402及404；SEQ ID NO: 462及463；SEQ ID NO: 464及465；SEQ ID NO: 405及406；SEQ ID NO: 466及467；SEQ ID NO: 407及408；SEQ ID NO: 409及410；SEQ ID NO: 411及412；SEQ ID NO: 413及414；SEQ ID NO: 415及416；SEQ ID NO: 417及418；SEQ ID NO: 419及420；SEQ ID NO: 421及422；SEQ ID NO: 423及424；SEQ ID NO: 425及426；SEQ ID NO: 427及428；SEQ ID NO: 429及430；SEQ ID NO: 431及432；SEQ ID NO: 433及434；SEQ ID NO: 435及436；SEQ ID NO: 437及438；SEQ ID NO: 439及440；SEQ ID NO: 441及442；SEQ ID NO: 443及444；SEQ ID NO: 445及446；SEQ ID NO: 447及448；SEQ ID NO: 449及450；SEQ ID NO: 451及452；SEQ ID NO: 453及454；SEQ ID NO: 455及456；SEQ ID NO: 457及458；或SEQ ID NO: 459及460。表B中提供適用於本文所述之方法中的抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段之可變域VH及VL序列的說明性實施例。

【0125】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體包含VH及VL胺基酸序列，其與下文分別所闡述之胺基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致，且其在指定位置(根據Kabat編號之位置)處包含以下胺基酸中之一或多種：SEQ ID NO: 400或402，其包含以下中之一或多種：位置82a-82c之Ser-Ser-Val (SSV)或Thr-Gly-Val (TGV)、位置39之Gln (Q)、位置60之Asn (N)、位置68之His (H)、位置105之Lys (K)、His (H)或Thr (T)中的任一種、位置2之Leu (L)、位置32之Ala (A)及/或位置95之Ala (A)；及SEQ ID NO: 401、403或404，其包含以下中之一或多種：位置67之Gly (G)、位置67a之Tyr (Y)、Phe (F)或Thr (T)、位置67b之Arg (R)、位置67c之Pro (P)及/或位置103之Lys (K)。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體包含VH及VL胺基酸序列，其與下文分別所闡述之胺基酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致，且其在指定位置(根據Kabat編號之位置)處包含以下胺基酸中之一或多種：SEQ ID NO: 400或402，其包含以下中之一或多種：位置82a-82c之Thr-Gly-Val (TGV)、位置60之Asn (N)、位置68之His (H)、位置105之Lys (K)、His (H)及/或Thr (T)中的任一種；及SEQ ID NO: 401、403或404，其包含以下中之一或多種：位置67之Gly (G)、位置67a之Tyr (Y)、Phe (F)或Thr (T)、位置67b之Arg (R)、位置67c之Pro (P)。

增加血清半衰期之Fc突變

【0126】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區

或Fc域包含促進抗結合分子之血清半衰期增加的胺基酸修飾。已描述增加抗體之半衰期之突變。在一個實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者的Fc區或Fc域在位置252 (EU編號)處包含甲硫胺酸至酪胺酸之取代、在位置254 (EU編號)處包含絲胺酸至蘇胺酸之取代且在位置256 (EU編號)處包含蘇胺酸至麩胺酸之取代。參見例如，美國專利第7,658,921號。此類突變體指定為「YTE突變體」，展現相對於相同抗體之野生型形式，半衰期增加四倍(Dall'Acqua,等人, J Biol Chem, 281: 23514-24 (2006)；Robbie,等人, Antimicrob Agents Chemotherap., 57(12):6147-6153 (2013))。在某些實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者的Fc區或Fc域包含IgG恆定域，其在位置251-257、285-290、308-314、385-389及428-436 (EU編號)處包含一個、兩個、三個或更多個胺基酸殘基之胺基酸取代。可替代地，M428L及N434S (「LS」)取代可增加多特異性抗原結合分子之藥物動力學半衰期。在其他實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者之Fc區或Fc域包含M428L及N434S取代(EU編號)。在其他實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者之Fc區或Fc域包含T250Q及M428L (EU編號)突變。在其他實施例中，靶向CD3之重鏈及靶向HIV抗原之重鏈中之一者或兩者之Fc區或Fc域包含H433K及N434F (EU編號)突變。

增強效應活性之Fc突變

【0127】在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區或Fc域包含轉譯後及/或胺基酸修飾，其增加效應活性，例如具有改良之FcγIIIa結合及增加之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。在一些實施例中，抗

HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DE修飾(亦即S239D及I332E，藉由EU編號)。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DEL修飾(亦即S239D、I332E及A330L，藉由EU編號)。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DEA修飾(亦即S239D、I332E及G236A，藉由EU編號)。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區或Fc域在Fc區中包含DEAL修飾(亦即S239D、I332E、G236A及A330L，藉由EU編號)。參見例如美國專利第7,317,091號；第7,662,925號；第8,039,592號；第8,093,357號；第8,093,359號；第8,383,109號；第8,388,955號；第8,735,545號；第8,858,937號；第8,937,158號；第9,040,041號；第9,353,187號；第10,184,000號；及第10,584,176號。增加效應活性，例如具有提高之FcγIIIa結合及增加之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)的另外胺基酸修飾包括但不限於(EU編號)第一Fc域上之F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、S298A/E333A/K334A或L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A及第二Fc域上之D270E/K326D/A330M/K334E。增加C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)之胺基酸突變包括但不限於(EU編號) S267E/H268F/S324T或K326W/E333S。在例如Wang,等人, *Protein Cell* (2018) 9(1): 63-73；及Saunders, *Front Immunol.* (2019) 10:1296中綜述增強效應活性之Fc區突變。

【0128】在其他實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段具有經修飾之醣基化，其例如可能轉譯後或藉由遺傳工程改造經引入。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結

合片段例如在抗體或其抗原結合片段中存在之醣基化位點處經去海藻醣基化。大多數經批准單株抗體為IgG1同型，其中兩個N連接之雙觸角複合型寡糖結合於Fc區。Fc區藉由其與FcγR家族之白血球受體之相互作用行使ADCC之效應功能。去海藻醣基化單株抗體為經工程改造以使得抗體Fc區中之寡糖不具有任何海藻糖單位的單株抗體。

【0129】在一些實施例中，視需要，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體之Fc區或Fc域可包含轉譯後及/或胺基酸修飾以增加血清半衰期及增強效應活性。

4. 使用兩種或更多種抗HIV抗體的組合治療

【0130】在某些實施例中，本發明提供一種治療或預防患有HIV感染或處於患有HIV感染之風險下的人類個體之HIV感染的方法。該方法包含向人類個體投與治療有效量之如本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段、或其醫藥組合物，以及治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑。在一個實施例中，提供一種治療患有感染或處於患有感染之風險下的人類個體之HIV感染的方法，該方法包含向人類個體投與治療有效量之本文所揭示之一或多種抗體或其醫藥學上可接受之鹽，以及治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種、或一至三種)另外治療劑。

抗體組合治療

【0131】在一些實施例中，抗V3聚醣抗體或其抗原結合片段與第二抗HIV抗體一起共投與。在一些實施例中，抗V3聚醣抗體或其抗原結合片段與第二抗HIV抗體一起共投與，該第二抗HIV抗體結合於選自由以下組成之群的gp120之抗原決定基或區域：(i)第二可變環(V2)及/或Env三聚

體尖端；(ii) CD4結合位點(CD4bs)；(iii) gp120/gp41界面；或(v) gp120靜默面。例如在McCoy, *Retrovirology* (2018) 15:70；Sok及Burton, *Nat Immunol*. 2018 19(11):1179-1188；Possas,等人, *Expert Opin Ther Pat*. 2018年7月 ；28(7):551-560； 及Stephenson及Barouch, *Curr HIV/AIDS Rep* (2016) 13:31-37中描述與廣泛中和抗體結合之gp120之前述抗原決定基或區域，該等文獻出於所有目的在此以全文引用之方式併入本文中。

【0132】在一些實施例中，組合治療需要共投與抗V3聚醣抗體或其抗原結合片段及另一種抗HIV廣泛中和抗體或bNAb (亦即，中和多種HIV-1病毒株之中和抗體)。各種bNAb為此項技術中已知的，且可用作組合治療劑。所用另外說明性bNAb包括如下bNAb，其包含VH及VL，與選自由以下組成之群的gp120之抗原決定基或區域結合或競爭：(i)第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖端；(ii) CD4結合位點(CD4bs)；(iii) gp120/gp41界面；或(v) gp120靜默面。用於抗HIV抗體組合治療中之說明性bNAb包括如下bNAb，其包含VH及VL，與以下結合或競爭：2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2及LN01 (其所有結合gp41之MPER)；PG9、PG16、CH01-04 (其所有結合V1V2-聚醣)、2G12 (其結合於外域聚醣)；b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01 VRC08、VRC0801、NIH45-46、GS-9723、GS-5423、3BNC117、3BNC60、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N6LS (VRC-HIVMAB091-00-AB)、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9及N60P25 (其所有結合於CD4結合位點)。

【0133】在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於第二可變環(V2)及/或Env三聚體尖端中之gp120之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的CDR及/或VH區及VL區競爭或包含該等CDR及/或VH區 及VL區 ：PG9、PG16、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGT-145、CH01、CH59、PGDM1400、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01。

【0134】在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於CD4結合位點(CD4bs)中之gp120之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的CDR及/或VH區及VL區競爭或包含該等CDR及/或VH區 及VL區 ：b12、F105、VRC01、VRC07、VRC07-523、VRC03、VRC06、VRC06b01 VRC08、VRC0801、NIH45-46、GS-9723、GS-5423、3BNC117、3BNC60、VRC-PG04、PGV04；CH103、44-VRC13.01、1NC9、12A12、N6、N6LS (VRC-HIVMAB091-00-AB)、N49-P7、NC-Cow1、IOMA、CH235及CH235.12、N49P6、N49P7、N49P11、N49P9及N60P25。

【0135】在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於gp120/gp41界面中之gp120之抗原決定基或區域，且與來自選自由以下組成之群的抗體的CDR及/或VH區及VL區競爭或包含該等CDR及/或VH區及VL區 ：PGT-151、CAP248-2B、35O22、8ANC195、ACS202、VRC34及VRC34.01。

【0136】在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於gp120靜默面之抗原決定基或區域，且與抗體VRC-PG05之第二VH區及VL區競

爭或包含該等第二VH區及VL區。

【0137】在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於近膜區域(MPER)中之gp41之抗原決定基或區域，且與選自由以下組成之群的抗體之第二VH區及VL區競爭或包含該等第二VH區及VL區：10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2及LN01。在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於KLIC (如SEQ ID NO: 468所揭示之「KLIC」)之抗原決定基或區域、跨膜蛋白gp41之不可變位點，且與純系3人類單株抗體(Cl3hmAb) (Protheragen)之第二VH區及VL區競爭或包含該等第二VH區及VL區。參看例如Vanini等人, AIDS. (1993) 7(2):167-74。

【0138】在一些實施例中，組合治療包括如下抗體，其結合於gp41融合肽之抗原決定基或區域，且與選自由VRC34及ACS202組成之群的抗體的第二VH區及VL區競爭或包含該等第二VH區及VL區。

【0139】在一些實施例中，組合治療包括結合於HIV抗原之多特異性，例如雙特異性或三特異性抗體。HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab及10E8v4/PGT121-VRC01。

【0140】在投與之前，bNAbs可經改良以具有增強之藥物類似特性、降低之免疫原性、增強之ADCC及適合的藥物動力學特性。該等抗體顯示結合於病毒粒子或經感染細胞之表面上表現之HIV包膜醣蛋白，且介導病毒之直接中和以及有效NK、單核球及PBMC殺死此等細胞。此特性允許該等抗體藉由中和病毒來治療HIV感染，且亦殺死及消除經感染個體

中之潛伏HIV感染細胞，可能導致HIV之滅菌治癒。

【0141】在各種實施例中，組合抗HIV抗體治療中所投與之所有抗體可具有Fc及/或轉譯後修飾，其如上所述增加血清半衰期及/或增強效應活性。

【0142】在各種實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段及視情況組合之bNAbs可在活體內遞送，例如在活體內自所投與之mRNA或經工程改造之B細胞表現。活體內遞送之bNAb之實例包括AAV8-VRC07；mRNA編碼之抗HIV抗體VRC01；及經工程改造之B細胞編碼之3BNC117 (Hartweger等人, *J. Exp. Med.* 2019, 1301)。

5. 使用其他抗HIV治療劑之組合治療

【0143】在某些實施例中，提供一種治療或預防患有感染或處於患有感染之風險下之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之如本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段並組合使用治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑。在一個實施例中，提供一種治療患有感染或處於患有感染之風險下之人類之HIV感染的方法，其包含向人類投與治療有效量之如本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段並組合使用治療有效量之一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑。

【0144】在一個實施例中，提供醫藥組合物，其包含如本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段並組合使用一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【0145】在某些實施例中，提供治療HIV感染之方法，其包含向有需要之病患投與治療有效量之如本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段並組合使用治療有效量之一或多種適用於治療HIV感染之另外治療劑。

【0146】在某些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段與一種、兩種、三種、四種或更多種另外治療劑組合。在某些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段與兩種另外治療劑組合。在其他實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段與三種另外治療劑組合。在其他實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段與四種另外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種另外治療劑可為選自同一類治療劑的不同治療劑(例如，一或多種抗HIV廣泛中和抗體)，及/或其可選自不同類治療劑。

HIV組合治療之投與

【0147】在某些實施例中，如本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段與一或多種另外治療劑一起共投與。共投與本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種另外治療劑一般係指同時或依序投與本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段及一或多種另外治療劑，以使得治療有效量之本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段及一或多種另外治療劑均存在於病患體內。當依序投與時，該組合可以兩次或更多次投與形式投與。

【0148】共投與包括同時投與以及在投與單位劑量之一或多種另外治療劑之前或之後投與單位劑量之如本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導

向之抗體或其抗原結合片段。舉例而言，如本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段可在投與一或多種另外治療劑幾秒、幾分鐘、幾小時或幾天內投與。在一些實施例中，首先投與單位劑量之本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段，隨後在幾秒、幾分鐘、幾小時或幾天內投與單位劑量之一或多種另外治療劑。可替代地，首先投與單位劑量之一或多種另外治療劑，隨後在幾秒、幾分鐘、幾小時或幾天內投與單位劑量之本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段。在其他實施例中，首先投與單位劑量之本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段，隨後，在幾小時(例如，1-12小時、1-24小時、1-36小時、1-48小時、1-60小時、1-72小時)之時段之後，投與單位劑量之一或多種另外治療劑。在又其他實施例中，首先投與單位劑量之一或多種另外治療劑，隨後，在幾小時(例如，1-12小時、1-24小時、1-36小時、1-48小時、1-60小時、1-72小時)之時段之後，投與單位劑量之本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段。

【0149】在某些實施例中，本文所揭示之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種另外治療劑以向病患同時投與之整體劑型形式組合，例如呈經口、靜脈內、肌肉內或皮下投與之固體、液體或懸浮液劑型形式。

【0150】在某些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段經調配為液體溶液或懸浮液，其可視情況含有一或多種適用於治療HIV之其他化合物。在某些實施例中，液體溶液或懸浮液可含有另一種用於治療HIV之活性成分，諸如HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷

酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、藥物動力學增強劑及其組合。

【0151】在某些實施例中，該等液體溶液或懸浮液適用於每天一次、每週一次(亦即，QW)、每二週一次(亦即，每隔一週一次或每兩週一次或Q2W)、每月一次(亦即，QM)或每兩月一次給藥(亦即，每隔一個月一次或每兩個月一次或Q2M)的給藥或投與時間間隔。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段每天一次、每週一次(亦即，QW)、每二週一次(亦即，每隔一週一次或每兩週一次或Q2W)、每月一次(亦即，QM)、每兩月一次給藥(亦即，每隔一個月一次或每兩個月一次或Q2M)、每三個月一次(亦即，Q3M)、每四個月一次(亦即，Q4M)。

HIV組合治療

【0152】在上述實施例中，另外治療劑可為抗HIV劑、HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV衣殼抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、免疫調節劑(例如，免疫刺激劑)、免疫治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物結合物、基因修飾劑、基因編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞治療劑(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及經工程改造之T細胞受體、TCR-T、自體T細胞治療劑)、潛伏期逆轉劑、靶向HIV衣殼之化合物、基於免疫之治療劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白、HIV p17基質蛋白、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異

構酶A調節劑、蛋白二硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚合拮抗劑、HIV-1病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV-1 Nef調節劑(例如，Nef抑制劑)、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含有COMM域之蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶激活複合體抑制劑、G6PD及NADH氧化酶抑制劑、mTOR複合體1抑制劑、mTOR複合體2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、TAT蛋白抑制劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因治療劑、TNF α配位體抑制劑、IFN拮抗劑、HIV疫苗及其組合。

【0153】在一些實施例中，另外治療劑選自由以下組成之群：HIV之組合藥物、治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏期逆轉劑、HIV衣殼抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、免疫調節劑(例如，免疫刺激劑)、免疫治療劑、基於免疫之治療劑、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療蛋白及其組合。

HIV組合藥物

【0154】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一種、兩種、三種、四種或更多種另外抗HIV治療劑組合。可組合之實例抗HIV治療劑包括但不限於ATRIPLA® (依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸田諾弗地索普西(tenofovir disoproxil fumarate)及安卓西他賓(emtricitabine))；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林(rilpivirine)、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋(elvitegravir)、考比西他(cobicistat)、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓；TDF +FTC)；DESCOVY® (田諾弗艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及安卓西他賓)；ODEFSEY® (田諾弗艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (田諾弗艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋r)；BIKTARVY (比替拉韋(bictegravir) +安卓西他賓+田諾弗艾拉酚胺)、阿德福韋(adefovir)；阿德福韋酯(adefovir dipivoxil)；考比西他；安卓西他賓；田諾弗；田諾弗艾拉酚胺及埃替格韋；田諾弗地索普西；反丁烯二酸田諾弗地索普西；田諾弗艾拉酚胺；半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺；TRIUMEQ® (都魯拉韋(dolutegravir)、阿巴卡韋(abacavir)及拉米夫定(lamivudine))；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；勞特雷韋(raltegravir)；聚乙二醇化勞特雷韋；勞特雷韋及拉米夫定；馬拉維若(maraviroc)；田諾弗+安卓西他賓+馬拉維若、恩夫韋地(enfuvirtide)；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；COMBIVIR® (齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；

阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋(darunavir)；達盧那韋及考比西他；都魯拉韋及利匹韋林；都魯拉韋及鹽酸利匹韋林；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；勞特雷韋及拉米夫定；多拉韋林(doravirine)、拉米夫定及反丁烯二酸田諾弗地索普西；多拉韋林、拉米夫定及田諾弗地索普西；都魯拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸田諾弗地索普西、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、洛匹那韋+利托那韋、洛匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、洛匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、田諾弗+拉米夫定及反丁烯二酸田諾弗地索普西+安卓西他賓+鹽酸利匹韋林、洛匹那韋、利托那韋、齊多夫定及拉米夫定；卡伯拉韋(cabotegravir) +利匹韋林；爾必達(elpida) (艾法韋林(elsulfavirine)；VM-1500；VM-1500A)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋及考比西他；達盧那韋及考比西他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；都魯拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋；拉米夫定；普拉斯汀(prolastin)；夫沙那韋(fosamprenavir)；夫沙那韋鈣依法韋侖；依法韋侖、拉米夫定及安卓西他賓；依曲韋林(etravirine)；奈非那韋(nelfinavir)；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新(didanosine)；司他夫定(stavudine)；茚地那韋(indinavir)；硫酸茚地那韋；田諾弗及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋(saquinavir)；甲磺酸沙喹那韋；阿地介白素(aldesleukin)；紮西他濱(zalcitabine)；替拉那韋(tipranavir)；安普那韋(amprenavir)；地拉韋定(delavirdine)；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞西普托(receptol))；拉米夫定及反丁烯二酸田諾弗地索普

西；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸田諾弗地索普西；福斯非茲(phosphazid)；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

其他HIV藥物

【0155】 可與本發明之藥劑組合的治療HIV之其他藥物之實例包括黑麴菌素C (aspernigrin C)、醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒性、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因治療、MazF基因治療、BlockAide、貝韋瑞特(bevirimat)衍生物、ABX-464、AG-1105、APH-0812、苔蘚蟲素(bryostatin)類似物、BIT-225、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修飾之反義寡核苷酸、FX-101、格里菲斯辛(griffithsin)、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羥氯喹(hydroxychloroquine)、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、MK-8591 (伊司他韋(islatravir))、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、M1-TFV、PA-1050040 (PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反應蛋白(thrombospondin)類似物、TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、rfhSP-D、[^{18}F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529及VIR-576。

HIV蛋白酶抑制劑

【0156】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV蛋白酶抑制劑組合。HIV蛋白酶抑制劑之實例包括安普那韋、阿紮那韋、貝卡那韋(brecanavir)、達盧那韋、夫沙那韋、夫沙那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、洛匹那韋、奈非那韋、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙喹那韋、甲磺酸沙喹那韋、替拉那韋、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031及TMC-310911。

HIV核糖核酸酶H抑制劑

【0157】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV核糖核酸酶H抑制劑組合。可組合之HIV核糖核酸酶H抑制劑之實例包括NSC-727447。

HIV Nef抑制劑

【0158】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV Nef抑制劑組合。可組合之HIV Nef抑制劑之實例包括FP-1。

HIV逆轉錄酶抑制劑

【0159】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與非核苷或非核苷酸抑制劑組合。HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括達匹韋林(dapivirine)、地拉韋定、甲磺酸地拉韋定、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平、利匹韋林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、VM-1500A-LAI、PF-3450074、艾法韋林(經口持續釋放，

HIV感染)、艾法韋林(長效可注射奈米懸浮液，HIV感染)及艾法韋林(VM-1500)。

【0160】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV核苷或核苷酸抑制劑組合。HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括阿德福韋、阿德福韋雙匹酯、阿茲夫定(azvudine)、安卓西他賓、田諾弗、田諾弗艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺、田諾弗地索普西、反丁烯二酸田諾弗地索普西、田諾弗十八烷氧基乙基酯(AGX-1009)、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、VIDEX®及VIDEX EC® (地達諾新，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿普瑞西他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸田諾弗地索普西、福齊夫定替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲、司他夫定、紮西他濱、齊多夫定、羅法福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0161】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV整合酶抑制劑組合。HIV整合酶抑制劑之實例包括埃替格韋、埃替格韋(延長釋放微膠囊)、薑黃素(curcumin)、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、

酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、勞特雷韋、聚乙二醇化勞特雷韋、都魯拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡伯拉韋(長效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgin)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芪二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T-169、STP-0404、VM-3500及卡伯拉韋。

【0162】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)組合。HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括CX-05045、CX-05168及CX-14442。

HIV進入抑制劑

【0163】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV進入抑制劑組合。HIV進入(融合)抑制劑之實例包括AAR-501、LBT-5001、森尼韋若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4附著抑制劑、gp120抑制劑、gp160抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0164】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與CCR5抑制劑組合。CCR5抑制劑之實例包括阿普納維(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、馬拉維若(長效可注射奈米乳液)、森尼韋若、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-

0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、塞拉維諾(thioraviroc)及vMIP (海米普(Haimipu))。

【0165】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與CXCR4抑制劑組合。CXCR4抑制劑之實例包括普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (海米普)。

【0166】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與gp41抑制劑組合。gp41抑制劑之實例包括艾博韋他(albuvirtide)、恩夫韋地、格里菲斯辛(gp41/gp120/gp160抑制劑)、BMS-986197、恩夫韋地生物較佳物、恩夫韋地生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、C13hmAb、PIE-12三聚體及西夫韋他。

【0167】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與CD4附著抑制劑組合。CD4附著抑制劑之實例包括伊利祖單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0168】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與gp120抑制劑組合。gp120抑制劑之實例包括抗HIV殺微生物劑、Radha-108 (瑞西普托(receptol)) 3B3-PE38、BanLec、基於膨潤土之奈米醫學、福斯薩維緩血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、VVX-004及BMS-663068。

【0169】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與gp160抑制劑組合。可組合之gp160抑制劑之實例包括防己醇靈(fangchinoline)。

HIV成熟抑制劑

【0170】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV成熟抑制劑組合。HIV成熟抑制劑之實例包括BMS-955176、GSK-3640254及GSK-2838232。

潛伏期逆轉劑

【0171】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV潛伏期逆轉劑組合。可與一或多種本文所述之多特異性抗原結合分子組合之潛伏期逆轉劑之實例包括IL-15受體促效劑(例如，ALT-803；介白素-15/Fc融合蛋白(例如，XmAb24306)；重組介白素-15 (例如，AM0015、NIZ-985)；聚乙二醇化IL-15 (例如，NKTR-255))；鐸樣受體(TLR)促效劑(包括TLR7促效劑，例如GS-9620及TLR8促效劑，例如GS-9688)、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑(諸如萬珂(velcade))、蛋白激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-溴域4 (BRD4)抑制劑、離子黴素、IAP拮抗劑(細胞凋亡蛋白質之抑制劑，諸如APG-1387、LBW-242)、SMAC模擬物(包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406)、Debio-1143、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸或辛二醯基、醯苯胺及異羥肟酸)、NIZ-985、IL-15調節抗體(包括IL-15、IL-15融合蛋白及IL-15受體促效劑，例如ALT-803)、JQ1、二硫龍(disulfiram)、雙性黴素B (amphotericin B)及諸如拉格唑拉(largazole)類似物之泛素抑制劑、APH-0812及GSK-343。HDAC抑制劑之實例包括羅米地辛(romidepsin)、伏立諾他(vorinostat)及帕比諾他(panobinostat)。PKC活化劑之實例包括吲哚內醯胺(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇B (ingenol B)及DAG-內酯。

鐸樣受體(TLR)促效劑

【0172】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與鐸樣受體(TLR)之促效劑組合，該促效劑例如TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)之促效劑。可與一或多種本文所述之多特異性抗原結合分子一起共投與或組合之實例TLR7促效劑包括但不限於AL-034、DSP-0509、GS-9620 (維沙莫德)、維沙莫德類似物、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特)、GSK-2245035、雷西莫特、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795及US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira

Therapeutics)中所揭示之化合物。可共投與之TLR7/TLR8促效劑為NKTR-262、特拉莫德(telratolimod)及BDB-001。可與一或多種本文所述之多特異性抗原結合分子一起共投與或組合之實例TLR8促效劑包括但不限 於E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特(motolimod)、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052及US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)中所揭示之化合物。可共投與之實例TLR9促效劑包括但不限於AST-008、庫比莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、利騰莫特(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、勒菲妥莫特(lefitolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德(tilsotolimod)及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括瑞他立德(rintatolimod)、聚-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。TLR4促效劑之實例包括G-100及GSK-1795091。

組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑

【0173】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與組蛋白脫乙醯基酶，例如組蛋白脫乙醯基酶1、組蛋白脫乙醯基酶9 (HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734)之抑制劑組合。HDAC抑制劑之實例包括但不限於阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、貝林諾他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CT-101、CUDC-907 (非米斯他(fimepinostat))、恩替諾特(entinostat)、吉韋諾他(givinostat)、莫塞諾他(mocetinostat)、帕比諾他(panobinostat)、普拉諾他(pracinostat)、奎西諾他(quisinostat) (JNJ-26481585)、雷米諾他(resminostat)、瑞科諾他(ricolinostat)、羅米地辛、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏立諾他、替諾斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)及恩替諾特。

細胞週期素依賴性激酶(CDK)抑制劑或拮抗劑

【0174】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與細胞週期素依賴性激酶(CDK)，例如細胞週期素依賴性激酶4 (CDK4；NCBI基因ID：1019)、細胞週期素依賴性激酶6 (CDK6；NCBI基因ID：1021)、細胞週期素依賴性激酶9 (CDK9；NCBI基因ID：1025)之抑制劑或拮抗劑組合。在一些實施例中，CDK4/CDK6/CDK9抑制劑或拮抗劑選自由VS2-370組成之群。

干擾素基因刺激蛋白(STING)促效劑

【0175】在一些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與干擾素基因刺激蛋白(STING)組合。在一些實施例

中，STING受體促效劑或活化劑選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。

RIG-I促效劑

【0176】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與DExD/H-盒解螺旋酶58 (DDX58；亦稱為RIG-I、RIG1、RIGI、RLR-1、SGMRT2；NCBI基因ID：23586)之促效劑組合。在一些實施例中，本文所述之藥劑與RIG-I調節劑(諸如RGT-100)或NOD2調節劑(諸如SB-9200，亦稱為GS 9992；因阿瑞奇福(inarigivir))及IR-103組合。說明性RIG-I促效劑為由Hemann,等人, J Immunol 2016年5月1日, 196 (1增刊) 76.1所述之KIN1148。另外RIG-I促效劑描述於例如Elion,等人, Cancer Res. (2018) 78(21):6183-6195；及Liu,等人, J Virol. (2016) 90(20):9406-19中。RIG-I促效劑為可商購的，例如可購自Invivogen (invivogen.com)。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0177】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與抗TIM-3 (亦稱為A型肝炎病毒細胞受體2抗體(HAVCR2；NCBI基因ID：84868))，諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390組合。在一些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與抗LAG-3 (淋巴球活化)(NCBI基因ID：3902)抗體，諸如瑞拉單抗(relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385組合。

衣殼抑制劑

【0178】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與衣殼抑制劑組合。可與本發明之藥劑組合之衣殼抑制劑之實例包括衣殼聚合抑制劑或衣殼破壞化合物、HIV核衣殼p7(NCp7)抑制劑，諸如偶氮二甲醯胺、HIV p24衣殼蛋白抑制劑、GS-6207、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列、PF-3450074及國際專利公開案第WO 2019/087016號中所述之化合物。

基於免疫之治療

【0179】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與基於免疫之治療組合。基於免疫之治療之實例包括鐸樣受體(TLR)調節劑，諸如TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12及TLR13；計劃性細胞死亡蛋白1 (PD-1)調節劑；計劃性死亡配位體1 (PD-L1)調節劑；IL-15調節劑(例如，IL-15受體促效劑(例如，ALT-803；介白素-15/Fc融合蛋白(例如，XmAb24306)；重組介白素-15 (例如，AM0015、NIZ-985)；聚乙二醇化IL-15 (例如，NKTR-255))；德瑪韋(DermaVir)；介白素-7；氯奎寧(plaquenil) (羥氯喹)；普留淨(proleukin) (阿地介白素、IL-2)；干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；羥基脲；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil) (MPA)及其酯衍生的黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)；利巴韋林；聚合物聚乙二亞胺(PEI)；吉朋(gepon)；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、諾姆福隆(normferon)、聚乙二醇化干擾素α-2a (peginterferon alfa-2a)、

聚乙二醇化干擾素α-2b、RPI-MN、STING調節劑、RIG-I調節劑、NOD2調節劑、SB-9200及IR-103。

【0180】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與TLR促效劑組合。TLR促效劑之實例包括但不限於：維沙莫德(GS-9620)、勒菲妥莫特、替索莫德、瑞他立德、DSP-0509、AL-034、G-100、庫比莫德、AST-008、莫托莫特、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德。

免疫檢查點受體蛋白調節劑

【0181】在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與抑制免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑及/或與一或多種刺激免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑或促效劑組合。抑制免疫檢查點之阻斷或抑制可積極地調節T細胞或NK細胞活化，且防止經感染細胞之免疫逃逸。刺激免疫檢查點之活化或刺激可加強免疫檢查點抑制劑在感染性治療劑中之作用。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節T細胞反應(例如，Xu,等人, J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110中綜述)。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應(例如，Davis,等人, Semin Immunol. (2017) 31:64-75及Chiossone,等人, Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688中綜述)。

【0182】可與本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段組合之免疫檢查點蛋白或受體之實例包括但不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含有跨膜及免疫球蛋白域的2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、

MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含有V組域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1、B7H4)；V型免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；自然殺手細胞毒性受體3配位體1 (NCR3LG1、B7H6)；HERV-H LTR相關2 (HHLA2、B7H7)；誘導性T細胞共刺激因子(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激因子配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴球相關(BTLA))；TNFRSF17 (BCMA、CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC I類多肽相關序列A (MICA)；MHC I類多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274、PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR、CD155)；含有PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含有T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域的4 (TIMD4；TIM4)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴球活化3 (LAG3、CD223)；信號傳導淋巴球性活化分子家族成員1 (SLAMF1、SLAM、CD150)；淋巴球抗原9 (LY9、CD229、SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6、

CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7、CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E；ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G；ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L；ULBP6)；淋巴球活化3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2、CD159c、NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3、NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4、NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。

【0183】在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種T細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性T細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD274 (CD274、PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1配位體2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD276 (B7H3)；含有V組域的T細胞活化抑制因子1 (VTCN1、B7H4)；V型免疫調節受體 (VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；

TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴球相關(BTLA))；含有PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴球活化3 (LAG3、CD223)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種T細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激因子(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激因子配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏附分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏附分子(PVR、CD155)。參見例如Xu,等人, J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110。

【0184】在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種NK細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性NK細胞抑制免疫檢查點蛋白或受體

包括但不限於殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1、CD94)。在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種NK細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性NK細胞刺激免疫檢查點蛋白或受體包括但不限於CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。參見例如Davis,等人, Semin Immunol. (2017) 31:64-75；Fang,等人, Semin Immunol. (2017) 31:37-54；及Chiossone,等人, Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688。

【0185】在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之蛋白質(例如，抗體或其片段或抗體模擬物)抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之小的有機分子抑制劑。

【0186】可共投與之CTLA4之抑制劑之實例包括但不限於伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-

392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/ CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0187】可共投與之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括但不限於帕博利珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、賽咪單抗(cemiplimab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯帕塔利單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (緹勒珠單抗(tislelizumab))、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利單抗(toripalimab))、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (坎立珠單抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181 (布地格單抗(budigalimab))、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、CBT-502、TSR-042 (多斯利單抗(dostarlimab))、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (信迪利單抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-

013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0188】在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑選自由以下組成之群：GS-4224、GS-4416、INCB086550及MAX10181。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0189】在各種實施例中，如本文所述之抗體或抗原結合片段與抗TIGIT抗體，諸如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0190】在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一或多種TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，該促效劑例如TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基 因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基 因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS，NCBI基 因ID：355)、TNFRSF7 (CD27，NCBI基 因ID：939)、TNFRSF8 (CD30，NCBI基 因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137，NCBI基 因ID：3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基 因ID：8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基 因ID：8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3，NCBI基 因ID：8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4，NCBI基 因ID：8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK，NCBI基 因ID：8792)、TNFRSF11B (NCBI基 因ID：

4982)、TNFRSF12A (CD266，NCBI基因ID：51330)、TNFRSF13B (CD267，NCBI基因ID：23495)、TNFRSF13C (CD268，NCBI基因ID：115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269，NCBI基因ID：608)、TNFRSF18 (GITR、CD357，NCBI基因ID：8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID：55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6，NCBI基因ID：27242)及TNFRSF25 (DR3，NCBI基因ID：8718)中之一或多種之促效劑。

【0191】可共投與之實例抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括但不限於MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368及WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281及WO2018089628中所述之抗體。

【0192】可共投與之實例抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括但不限於RG7876、SEA-CD40、APX-005M及ABBV-428。

【0193】在一些實施例中，共投與抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)。

【0194】可共投與之實例抗TNFRSF9 (4-1BB、CD137)抗體包括但不限於烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-05082566)、AGEN2373及ADG-106。

【0195】可共投與之實例抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括但不限於MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323及WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189

及WO2018089628中所述之抗體。在一些實施例中，共投與抗體或其片段：共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)。該等抗體描述於例如WO2017096179及WO2018089628中。

介白素受體促效劑

【0196】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與介白素受體促效劑，諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑組合；IL-2受體促效劑，諸如普留淨(阿地介白素，IL-2)之實例；聚乙二醇化IL-2 (例如，NKTR-214)；IL-2之經修飾變異體(例如，THOR-707)、奔貝格阿地介白素(bempegaldesleukin)、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15受體促效劑，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15 Synthorin (聚乙二醇化IL-15)、P-22339及IL-15-PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括CYT-107。

【0197】可與本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段組合之另外介白素受體促效劑之實例包括干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；Flt3促效劑，諸如CDX-301；吉朋；諾姆福隆、聚乙二醇化干擾素α-2a、聚乙二醇化干擾素α-2b、RPI-MN。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0198】在各種實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與雙特異性NK細胞接合子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE) (例如，不具有Fc)或針對NK細胞活化受體之雙特異性抗體(例如，具有Fc)組合，該NK細胞活化受體例如CD16A，C型凝集素受體

(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H及NKG2F)、天然細胞毒性受體(NKp30、NKp44及NKp46)、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR (其介導抗體依賴性細胞毒性)、SLAM家族受體(例如，2B4、SLAM6及SLAM7)殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) (KIR-2DS及KIR-3DS)、DNAM-1及CD137 (4-1BB)。可共投與之說明性抗CD16雙特異性抗體BiKE或TriKE包括AFM26 (BCMA/CD16A)及AFM-13 (CD16/CD30)。視需要，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。BiKE及TriKE描述於例如Felices,等人, Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346；Fang,等人, Semin Immunol. (2017) 31:37-54中。三特異性NK細胞接合子(TRiKE)之實例包括OXS-3550及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0199】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與PI3K抑制劑組合。PI3K抑制劑之實例包括艾德斯布(idelalisib)、艾培昔布(alpelisib)、布帕昔布(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、考班昔布(copanlisib)、杜維力絲(duvelisib)、吉達昔布(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕努昔布(panulisib)、哌立福新(perifosine)、皮克立西(pictilisib)、皮拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布鈉、索諾昔布(sonolisib)、泰尼昔布(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、

SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765及ZSTK-474。

α-4/β-7拮抗劑

【0200】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與α-4/β-7拮抗劑組合。整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

藥物動力學增強劑

【0201】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與藥物動力學增強劑組合。藥物動力學增強劑之實例包括考比西他及利托那韋。

另外治療劑

【0202】另外治療劑之實例包括揭示於以下中之化合物：WO 2004/096286 (Gilead Sciences)；WO 2006/015261 (Gilead Sciences)；WO 2006/110157 (Gilead Sciences)；WO 2012/003497 (Gilead Sciences)；WO 2012/003498 (Gilead Sciences)；WO 2012/145728 (Gilead Sciences)；WO 2013/006738 (Gilead Sciences)；WO 2013/159064 (Gilead Sciences)；WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)；WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)；WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)；WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences)及WO 2013/091096

(Boehringer Ingelheim)。

HIV組合治療

【0203】在一特定實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與一種、兩種、三種、四種或更多種選自以下之另外治療劑組合：ATRIPLA® (依法韋侖、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；COMPLERA® (EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；STRIBILD® (埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓)；TRUVADA® (反丁烯二酸田諾弗地索普西及安卓西他賓；TDF +FTC)；DESCOVY® (田諾弗艾拉酚胺及安卓西他賓)；ODEFSEY® (田諾弗艾拉酚胺、安卓西他賓及利匹韋林)；GENVOYA® (田諾弗艾拉酚胺、安卓西他賓、考比西他及埃替格韋)；阿德福韋；阿德福韋酯；考比西他；安卓西他賓；田諾弗；田諾弗地索普西；反丁烯二酸田諾弗地索普西；田諾弗艾拉酚胺；半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺；TRIUMEQ® (都魯拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；都魯拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；勞特雷韋；勞特雷韋及拉米夫定；馬拉維若；恩夫韋地；ALUVIA® (KALETRA®；洛匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR® (齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM® (LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋及考比西他；達盧那韋及考比西他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；都魯拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋；拉米夫定；普拉斯汀；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地

達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；田諾弗及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙奎那韋；沙喹那韋甲磺酸酯；阿地介白素；紮西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋定；甲磺酸地拉韋定；Radha-108 (瑞西普托)；拉米夫定及反丁烯二酸田諾弗地索普西；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸田諾弗地索普西；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0204】熟習此項技術者應瞭解上文所列之另外治療劑可包括於上文所列之類別中之超過一者中。特定類別不意欲限制彼等類別中所列之彼等化合物之功能性。

【0205】在一具體實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一具體實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在另一實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑組合。

【0206】在一特定實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與硫酸阿巴卡韋、田諾弗、田諾弗地索普西、反丁烯二酸田諾弗地索普西、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯、田諾弗艾拉酚胺

或半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺組合。

【0207】在一特定實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與田諾弗、田諾弗地索普西、反丁烯二酸田諾弗地索普西、田諾弗艾拉酚胺或半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺組合。

【0208】在一特定實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與以下組合：選自由以下組成之群的第一另外治療劑：硫酸阿巴卡韋、田諾弗、田諾弗地索普西、反丁烯二酸田諾弗地索普西、田諾弗艾拉酚胺及半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺；及選自由安卓西他賓及拉米夫定組成之群的第二另外治療劑。

【0209】在一特定實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與以下組合：選自由以下組成之群的第一另外治療劑：田諾弗、田諾弗地索普西、反丁烯二酸田諾弗地索普西、田諾弗艾拉酚胺及半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺；及第二另外治療劑，其中該第二另外治療劑為安卓西他賓。

【0210】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段以例如1 mg至50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、1000 mg或1500 mg抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段之範圍內的治療有效劑量與一或多種另外治療劑組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段以例如約0.1 mg/kg至約0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、8 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg或50 mg/kg抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段之範

圍內的治療有效劑量與一或多種另外治療劑組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段以例如約5 mg至約10 mg、20 mg、25 mg、50 mg、100 mg、125 mg、150 mg、250 mg、300 mg、500 mg、1000 mg或1500 mg抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段之範圍內的治療有效劑量與一或多種另外治療劑組合。

【0211】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與5-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺或田諾弗艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30、或10-30 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺或田諾弗艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與10 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺或田諾弗艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與25 mg反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸田諾弗艾拉酚胺或田諾弗艾拉酚胺及200 mg安卓西他賓組合。在一些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段以與具體且單獨地列出各劑量組合之情況相同的任何劑量之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段(例如，1 mg至500 mg如本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段)與本文所提供之藥劑組合。

【0212】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與200-400 mg反丁烯二酸田諾弗地索普西、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或田諾弗地索普西及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400 mg反丁烯二酸田諾弗地索普西、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或田諾弗地索普西及200 mg安卓西他賓組合。在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與300 mg反丁烯二酸田諾弗地索普西、半反丁烯二酸替諾福韋雙索酯或田諾弗地索普西及200 mg安卓西他賓組合。抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段可以與具體且單獨地列出各劑量組合之情況相同的任何劑量(例如，1 mg至500 mg抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段)與本文所提供之藥劑組合。

長效HIV抑制劑

【0213】在一些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段可與長效HIV抑制劑一起共投與。作為長效HIV抑制劑研發之藥物之實例包括但不限於：卡伯格韋LA、利匹韋林LA、任何整合酶LA、VM-1500 LAI、馬拉維若(LAI)、田諾弗植入物、MK-8591植入物、長效都魯拉韋。

【0214】在一個實施例中，套組包含本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段以及一或多種(例如，一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)另外治療劑。

HIV疫苗

【0215】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與HIV疫苗組合。HIV疫苗之實例包括肽疫苗、重組亞單位蛋白質疫苗、存活載體疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4衍生之肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗(例如，Ad5、Ad26或Ad35)、猴(simian)腺病毒(黑猩猩(chimpanzee)、大猩猩(gorilla)、恆河猴(rhesus)，亦即rhAd)、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗(例如，ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基於柯沙奇病毒(Coxsackievirus)之疫苗、基於腸溶性病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、基於雙分段或三分段沙狀病毒(arenavirus)之疫苗(例如，LCMV、皮欽德(Pichinde))、基於三聚體之HIV-1疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草嵌紋病毒(tobacco mosaic virus)載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒(Varicella-zoster virus)之疫苗、基於人類副流行性感冒病毒3 (PIV3)之疫苗、基於痘病毒(poxvirus)之疫苗(經修飾之痘苗病毒安卡拉(Ankara) (MVA)、正痘病毒衍生之NYVAC及禽痘病毒(avipoxvirus)衍生之ALVAC (金絲雀痘病毒(canarypox virus))病毒株)；基於鳥痘病毒(fowlpox virus)之疫苗、基於棒狀病毒(rhabdovirus)之疫苗，諸如水泡性口炎病毒(Vesicular stomatitis virus；VSV)及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人類CMV (rhCMV)之疫苗、基於α病毒之疫苗(諸如塞姆利基森林病毒(semliki forest virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒(venezuelan equine encephalitis virus)及辛得比斯病毒(sindbis virus) (參見例如、Lauer,等人、*Clin Vaccine Immunol.* (2017) 24(1): e00298-16)；基於LNP調配之mRNA之治療性疫苗；及LNP調配之自我複製RNA/

自放大RNA疫苗。

【0216】HIV疫苗之實例包括但不限於抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664 gp140輔佐疫苗、BG505 SOSIP.GT1.1 gp140輔佐疫苗、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1亞型C疫苗、MPER-656脂質體次單位疫苗、萊目因(Remune)、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分枝系DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC輔佐疫苗、TatImmune、GTU-多HIV (FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基於N123-VRC-34.01誘導抗原決定基之HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env分枝系C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表現SCaVII之DNA及Sev載體疫苗、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA嵌合體疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-

6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001及病毒樣顆粒疫苗(諸如假病毒顆粒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、結合多肽疫苗、樹突狀細胞疫苗、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、I i-關鍵/MHC II級抗原決定基雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分枝系Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺乏之HCMV載體HIV gag疫苗、重組重組疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治療性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變異型gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60mer之疫苗、PD-201401、env (A、B、C、A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E)蛋白質疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(GLA-SE輔佐)、HIV p24gag初打-加打質體DNA疫苗、HIV-1 iglb12中和VRC-01抗體刺激抗CD4疫苗、MVA-BN HIV-1疫苗方案、UBI HIV gp120、基於mRNA之預防性疫苗、VPI-211及TBL-1203HI。

生育控制(避孕)組合治療

【0217】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與生育控制或避孕方案組合。用於生育控制(避孕)之治療劑包括乙酸環丙孕酮、去氧孕烯、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇、乙炔基雌二醇、炔諾醇、依託孕烯

(etonogestrel)、L-5-甲基四氫葉酸鹽(levomefolate)、左炔諾孕酮、利奈孕酮、乙酸甲羥孕酮、雌醇甲醚、米非司酮(mifepristone)、迷索前列醇、乙酸諾美孕酮、諾孕曲明(norelgestromin)、炔諾酮、異炔諾酮、諾孕酯、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)及其任何組合。

基因治療及細胞治療

【0218】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與基因或細胞治療方案組合。基因治療及細胞治療包括但不限於使基因靜默之基因修飾；直接殺死經感染細胞之基因途徑；經設計以代替大部分病患自身免疫系統以增強對經感染細胞的免疫反應或活化病患自身免疫系統以殺死經感染細胞或找到及殺死經感染細胞的免疫細胞之輸注；改變細胞活性以進一步改變針對感染之內源免疫反應性的基因途徑。細胞治療之實例包括基於LB-1903、ENOB-HV-01、GOVX-B01及SupT1細胞之治療。樹突狀細胞治療之實例包括AGS-004。CCR5基因編輯劑包括SB-728T。CCR5基因抑制劑包括Cal-1。在一些實施例中，表現C34-CCR5/C34-CXCR4之CD4陽性T細胞與抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段一起共投與。在一些實施例中，抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與AGT-103轉導之自體T細胞治療或AAV-eCD4-Ig基因治療一起共投與。

基因編輯劑

【0219】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與基因編輯劑，例如靶向HIV之基因編輯劑組合。在各種實施例中，基因體編輯系統可選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9複

合體、鋅指核酸酶複合體、TALEN複合體、導向核酸內切酶複合體及巨核酸酶複合體。說明性的靶向HIV之CRISPR/Cas9系統包括但不限於EBT-101。

CAR-T細胞治療

【0220】在一些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段可與經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群體一起共投與，其中該CAR包含HIV抗原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上之CD4誘導之結合位點、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或其組合。細胞可為自體的或同種異體的。HIV CAR-T之實例包括可轉化之CAR-T、VC-CAR-T、抗CD4 CART細胞治療、經基因工程改造以表現CD4 CAR之自體造血幹細胞及C46肽。

TCR-T細胞治療

【0221】在某些實施例中，本文所述之抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或抗原結合片段與TCR-T細胞之群體組合。TCR-T細胞經工程改造以靶向存在於經病毒感染之細胞之表面上的HIV衍生肽。

6. 套組

【0222】進一步提供用於進行如本文所述之診斷及治療方法之套組。在一些實施例中，套組包含用於至少使生物樣品中之HIV物種之gp120 V3聚醣區擴增及定序之引子。在一些實施例中，套組包含用於至少使生物樣品中之HIV物種之gp120 V3聚醣區擴增及定序的巢套引子之套件或組。在一些實施例中，套組包含用於使全長gp120擴增及定序之一對

引子或一組巢套引子。在一些實施例中，套組包含樣品製備、核酸定量、擴增及/或定序試劑，例如用於分離RNA及/或DNA之核酸分離試劑、蛋白質變性溶劑、緩衝液、dNTP、逆轉錄酶、聚合酶及/或偵測標記物。在一些實施例中，套組包含庫製備試劑，例如條碼試劑及/或目標特異性引子。在一些實施例中，套組包含分析指南及/或軟體，例如以促進實踐本文所述之診斷方法。在一些實施例中，套組包含用於至少使生物樣品中之HIV物種之gp120 V3聚醣區定序及偵測或鑑別表現包含以下之gp120之HIV物種的指令：對應於胺基酸殘基位置332之位置的醣基化天冬醯胺(N332聚醣)、對應於胺基酸殘基位置325之位置的天冬胺酸(D325)及一或多種以下胺基酸：對應於胺基酸殘基位置63之位置的蘇胺酸(T63)、對應於胺基酸殘基位置179之位置的白胺酸(L179)、對應於胺基酸殘基位置320之位置的蘇胺酸(T320)及對應於胺基酸殘基位置330之位置的組胺酸(H330)，其中如本文所述，胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4(亦即，NCBI Ref Seq No. NP_057856.1之殘基1-511)。

【0223】在一個實施例中，套組包含一或多種醫藥學封裝，其包含含有本文所述之醫藥組合物之成分中之一或多種的一或多種容器(例如，小瓶、安瓿、預負載注射器)，該等成分諸如針對HIV gp120 V3聚醣區之抗體或其抗原結合片段或編碼如本文所提供的該抗體或抗原結合片段之一或多種聚核苷酸。在一些情況下，套組含有本文所述之醫藥組合物。在一些實施例中，套組包含一或多種容器，其包含呈水溶液形式或凍乾形式的針對HIV gp120 V3聚醣區之抗體或其抗原結合片段或編碼該抗體或抗原結合片段之一或多種聚核苷酸。視情況與該一或多種容器相關的可為呈由管理醫藥或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構所規定之形式的注意

事項，該注意事項反映由人類投與之製造、使用或銷售機構之批准。

實例

【0224】提供以下實例以說明，而非限制所主張之發明。

實例1

鑑別對使用抗HIV gp120 V3聚醣導向之抗體或其抗原結合片段的治療有反應之感染HIV之病患

【0225】此實例展現鑑別與病毒對PGT121及其衍生物GS-9722 (依帕韋單抗)之中和的易感性相關之Env基因型，以預先篩選感染HIV之個體對PGT121/GS-9722的易感性。

【0226】HIV包膜基因中之高水準序列多樣性使得在臨床試驗中對個體進行廣泛中和抗體(bNAb)的預先篩選具有吸引力，從而提高高反應率之可能性。為了鑑別會預測病毒對PGT121及GS-9722之易感性的Env基因型，吾等檢查PGT121及GS-9722中和資料及206個B分枝系Env之相應Env序列。

【0227】GS-9722為PGT121之工程改造之變異體，其維持與PGT121相同之中和活性，如在用PGT121及GS-9722測試之397個HIV病毒株中PGT121及GS-9722中和IC50之統計學上高度顯著之相關性(r^2=0.9698，P<0.0001)所證明。因此，吾等將對自參與Gilead資助之臨床試驗的病毒血症個體分離之140個B分枝系Env所獲得之GS-9722中和資料與自Los Alamos HIV序列資料庫獲得之可公開獲得的PGT121中和資料(n=66)組合，以提高統計功效。

【0228】全長Env胺基酸序列使用ClustalW進行比對，且在目視檢查後進行手動調整。為了鑑別與對PGT121/GS-9722之中和的敏感性相關

之基因型，吾等藉由費雪精準檢定(Fisher's exact test)將PGT121/GS-9722敏感性病毒中各殘基處的胺基酸及潛在的N連接之醣基化位點(PNGS)之頻率與PGT121/GS-9722耐藥性病毒中之頻率進行比較。N連接之醣基化模體為N-X-S/T，其中X為除脯胺酸外之任何殘基。對PGT121/GS-9722之中和敏感性定義為IC50 <1 μg/mL。對於與對PGT121/GS-9722之敏感性統計學上顯著相關的殘基，陽性預測值(PPV；亦即，在基因型存在時Env對PGT121/GS-9722敏感的機率)及敏感性(亦即，在Env對PGT121/GS-9722敏感時基因型存在的機率)按下文所述計算：

表1

用於計算PGT121/GS-9722敏感性之基因型決定子之PPV、NPV、敏感性及特異性的2 × 2表

	PGT121/GS-9722敏感性	PGT121/GS-9722耐藥性
基因型(+)	a	c
基因型(-)	b	d

$$\text{PPV} = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{敏感性} = \frac{a}{a+b}$$

【0229】曼-惠特尼檢定(Mann-Whitney test)亦應用於鑑別易感性的決定子，與用於將Env界定為「易感性」與「耐藥性」的1 μg/mL截止值無關。

【0230】與對PGT121/GS-9722之易感性在統計學上相關及/或先前報導與PGT121感受性相關之殘基在表2中列出，藉由遞減PPV排序。在先前報導賦予對PGT121之易感性之殘基中，此B分枝系資料集中307I、295 PNGS及300 PNGS與對PGT121/GS-9722之易感性在統計學上不相關。吾等鑑別出與對PGT121/GS-9722之易感性顯著相關的許多先前未報導之殘

基。

表2

在B分枝系Env中與對PGT121/GS-9722中和之易感性相關之個別基因型

病毒基因型[1]	PPV	敏感性	費雪精準 P值	曼-惠特尼 P值
K677	78.8	31.8	0.005	0.002
非_W17	75.3	47.3	0.0031	0.0001
332聚醣*	75.1	98.4	0.0001	0.0001
非_R747	74.4	51.9	0.0023	0.0075
插入_321.01	73.8	45.7	0.0118	0.0365
E429	71.7	80.6	0.0001	0.0001
Q442	70.7	50.4	0.0423	0.0155
T63	69.6	86.8	0.0002	0.0009
R335	69.3	47.3	0.1092	0.0035
H330*	68.9	87.6	0.0003	0.0009
i165	68.3	66.7	0.0397	0.1486
D325*	67.3	89.1	0.0037	0.0033
T320	66.5	86.0	0.0266	0.0193
L179	66.0	81.4	0.0855	0.0123
S393	65.2	82.9	0.1529	0.0165
301聚醣*	64.5	98.4	0.0158	0.0147
i307*	64.1	91.5	0.2443	0.5291
295聚醣*	63.9	76.7	0.617	0.1188
N300*	61.9	74.4	0.7423	0.0629
無選擇	62.6	100	na	na

[1]病毒基因型，指示自HIV包膜基因轉譯之特定胺基酸殘基之存在

*文獻中報導賦予對PGT121中和之易感性之殘基(Julg等人, *Sci Transl Med*. (2017) 9(408))。

【0231】因為抗原決定基由超過一個殘基構成，所以評估與對PGT121/GS-9722之易感性在統計學上相關的基因型決定子之組合，從而查看組合個別基因型決定子是否藉由優先富集真陽性而非假陽性來改善PPV。亦考慮敏感性，因為低敏感性的基因型將需要篩選較大數目的個體，以使足夠數目的個體參與臨床試驗。

【0232】提供最高PPV及敏感性之組合基因型在表3中列出，且在圖1中示出。合併與對PGT121/GS-9722中和的易感性相關之先前未報導之基因型的若干組合基因型提供比起可僅使用先前所述之基因型達成的PPV

更高的PPV。所獲最高PPV為98.4% (對於含有胺基酸N332聚醣/D325/H330/T63/T320/L179之病毒)，其表示比起無基因型選擇之62.6%之陽性預測值增加了57%。

表3

在B分枝系Env中與對PGT121/GS-9722中和之易感性相關之個別及組合基因型

病毒基因型[1]	PPV	敏感性	費雪精準 P值	曼-惠特尼 P值
N332聚醣/D325/H330/T63/T320/L179	98.4	47.3	0.0001	0.0001
N332聚醣/D325/H330/T63/T320	93.7	57.4	0.0001	0.0001
N332聚醣/D325/H330/T320/L179	93.3	54.3	0.0001	n.a.
N332聚醣/D325/H330/T63	91.6	67.4	0.0001	0.0001
N332聚醣/D325/H330/T320	86.1	67.4	0.0001	0.0001
332PNGS/301PNGS/D325/H330*	83.9	76.7	0.0001	0.0001
N332聚醣/D325/H330*	83.5	78.3	0.0001	0.0001
N332聚醣/D325*	80.7	87.6	0.0001	0.0001
聚醣332	75.1	98.4	0.0001	0.0001
聚醣301	64.5	98.4	0.0158	0.0147
D325	67.3	89.1	0.0037	0.0033
H330	68.9	87.6	0.0003	0.0009
T63	69.6	86.8	0.0002	0.0009
T320	66.5	86	0.0266	0.0193
L179	66	81.4	0.0855	0.0123
無選擇[2]	62.6	100	n.a.	n.a.

[1]病毒基因型，指示自HIV包膜基因轉譯之特定胺基酸殘基之存在
[3]無，指示206種B亞型病毒對HIV包膜基因中之特定胺基酸無選擇
*指示包含與對PGT121之易感性相關之文獻中先前報導之殘基的基因型。參見例如Julg等人, *Sci Transl Med.* (2017) 9(408)。

【0233】表3中針對B分枝系之PGT121/GS-9722之組合基因型用於使用66個A分枝系Env及258個C分枝系Env之中和資料及相應Env序列測定A分枝系(表4)及C分枝系(表5)之PPV、敏感性及流行率。A分枝系及C分枝系資料集為自Los Alamos HIV序列資料庫獲得之公開可用的資料。針對A分枝系所獲之最高PPV為93.8% (對於含有胺基酸N332聚醣/D325/H330/T320/L179之病毒)，其表示比起無基因型選擇之50%之陽性

預測值增加了88%。針對C分枝系所獲之最高PPV為89.3% (對於含有胺基酸N332聚醣/D325/H330/T320/L179之病毒)，其表示比起無基因型選擇之58.5%之陽性預測值增加了53%。

表4

在A分枝系Env中與對PGT121中和之易感性相關之個別及組合基因型

病毒基因型[1]	PPV	敏感性	流行率
N332聚醣/D325/H330/T63/T320/L179	92.9	39.4	21.2
N332聚醣/D325/H330/T63/T320	70.8	51.5	36.4
N332聚醣/D325/H330/T63	69.2	54.6	39.4
N332聚醣/D325/H330/T320/L179	93.8	45.5	24.2
N332聚醣/D325/H330/T320	73.1	57.6	39.4
N332聚醣/D325/H330	71.4	60.6	42.4
N332聚醣/D325	68.8	66.7	48.5
聚醣332	68.4	78.8	57.6
無選擇[2]	50	100	100

[1]病毒基因型，指示自HIV包膜基因轉譯之特定胺基酸殘基之存在
[2]無，指示66種A分枝系病毒對HIV包膜基因中之特定胺基酸無選擇

表5

在C分枝系Env中與對PGT121中和之易感性相關之個別及組合基因型

病毒基因型[1]	PPV	敏感性	流行率
N332聚醣/D325/H330/T63/T320/L179	81.8	6.0	4.3
N332聚醣/D325/H330/T63/T320	85.7	8.0	5.4
N332聚醣/D325/H330/T63	86.7	8.6	5.8
N332聚醣/D325/H330/T320/L179	89.3	44.4	29.1
N332聚醣/D325/H330/T320	88.0	62.9	41.9
N332聚醣/D325/H330	86.6	72.9	49.2
N332聚醣/D325	81.1	82.1	59.3
聚醣332	73.7	92.7	73.6
無選擇[2]	58.5	100	100

[1]病毒基因型，指示自HIV包膜基因轉譯之特定胺基酸殘基之存在
[2]無，指示258種C分枝系病毒對HIV包膜基因中之特定胺基酸無選擇

【0234】針對A分枝系、B分枝系及C分枝系病毒序列測定PGT121/GS-9722組合基因型中所用之個別胺基酸(T63、L179、T320、D325、H330、N332、非P333及S/T334)之流行率(表6)。所有胺基酸顯示流行率在B分枝系中、在除L179 (51.5%)外之A分枝系中且在除T63

(10.1%)外之C分枝系中高於60%。

表6

個別胺基酸在A分枝系、B分枝系及C分枝系病毒中之流行率

位置	流行率[1]		
	A分枝系	B分枝系	C分枝系
T63	84.8	78.2	10.1
L179	51.5	77.2	63.2
T320	89.4	81.1	86
D325	80.3	83	80.2
H330	72.7	79.6	75.2
N332	66.7	86.9	83.7
非P333	100	100	100
S/T334	62.1	84	77.6

[1]分析係基於來自PGT121/GS-9722資料集之66個A分枝系、206個B分枝系及258個C分枝系病毒

【0235】10-1074為靶向HIV gp120之V3聚醣區且係關於PGT121/GS-9722之廣泛中和抗體。參見例如, Mouquet,等人, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012年11月20日；109(47):E3268-77及Walker,等人, *Nature*. 2011年9月22日；477(7365):466-70。表3中PGT121/GS-9722之組合基因型用於使用315個B分枝系Env之中和資料及相應Env序列測定10-1074之PPV、敏感性及流行率(表7)。315個B分枝系資料集由自參與Gilead資助的臨床試驗之病毒血症個體分離的143個B分枝系Env及來自自Los Alamos HIV序列資料庫獲得之公開可用的資料的172個B分枝系Env組成。所獲最高PPV為100% (對於含有胺基酸N332聚醣/D325/H330/T63/T320/L179之病毒)，其表示比起無基因型選擇之62.2%之陽性預測值增加了61%。

表7

在B分枝系Env中與對10-1074中和之易感性相關之個別及組合基因型

病毒基因型[1]	PPV	敏感性	流行率
N332聚醣/D325/H330/T63/T320/L179	100.0	38.8	24.1
N332聚醣/D325/H330/T63/T320	99.0	51.5	32.4
N332聚醣/D325/H330/T63	98.5	65.8	41.6
N332聚醣/D325/H330/T320/L179	96.8	46.4	29.8
N332聚醣/D325/H330/T320	94.4	59.7	39.4
N332聚醣/D325/H330*	93.6	75.0	49.8
N332聚醣/D325	92.2	84.7	57.1
聚醣332	86.9	98.0	70.2
無選擇[2]	62.2	100	100

[1]病毒基因型，指示自HIV包膜基因轉譯之特定胺基酸殘基之存在
[2]無，指示315種B分枝系病毒對HIV包膜基因中之特定胺基酸無選擇

【0236】隨後，最高評分基因型演算法(表3)應用於分析來自蘇黎士原發性HIV感染小組研究(ZPHI)的經HIV感染之個體的ART前的血漿樣品以預測其是否對GS-9722治療敏感。總共92個個別血漿樣品在HIV包膜基因之NGS分析(GenoSure HIV Envelope RNA Assay, Monogram Biosciences, South San Francisco, CA)中進行分析。若衍生病毒序列含有演算法指定之胺基酸而無序列可變性(指定位置上零序列可變性)，則個體表徵為給定基因型陽性。利用此等準則，預測47/92、37/92、32/92、27/92、22/92及16/92個體對GS-9722具有敏感性(圖1)，其中相應陽性預測值分別為80.7%、83.5%、86.1%、91.6%、93.7%及98.4% (表3)。對於B分枝系感染之個體(92個個體中有59個)，預測35/59、27/59、22/59、23/59、18/59及12/59對GS-9722具有敏感性(圖2)，其中相應陽性預測值分別為80.7%、83.5%、86.1%、91.6%、93.7%及98.4% (表3)。

【0237】針對GS-9722敏感性預測之組合基因型中所用之個別胺基酸(T63、L179、T320、D325、H330、N332、NotP333及S/T334)之100%守恆(指定位置上零序列可變性)針對所有個體(n=92)及感染有B分枝

系之個體之子組(n=59)之ART前的血漿樣品進行測定(表8)。

表8

ZPHI個體中個別胺基酸之100%守恆

位置	100%守恆(個體%)	
	所有個體	B分枝系感染之個體
T63	64	75
L179	59	58
T320	86	85
D325	70	73
H330	65	71
N332	76	85
非P333	100	100
S/T334	74	85

[1]分析係基於來自ZPHI個體的92個(所有個體)及59個(B分枝系個體)ART前的血漿樣品

【0238】為確認對GS-9722之敏感性的基因型預測，來自ZPHI之ART前的血漿樣品之病毒群在GS-9722中和分析(PhenoSense HIV Entry Assay, Monogram Biosciences, South San Francisco, CA)中進行選殖及評估。病毒衍生自陽性預測值為80.7%或更高之29個B分枝系樣品。在IC50為1 μg/ml或更低時，衍生病毒表徵為GS 9722敏感的。利用此等準則，確認25/29、20/22、16/18、18/20、14/16及10/11病毒對GS-9722具有敏感性(圖2)，其中相應陽性預測值分別為80.7%、83.5%、86.1%、91.6%、93.7%及98.4% (表3)。

【0239】為進一步確認對GS-9722之基因型預測及表型敏感性，來自ZPHI之ART前的血漿樣品之4個病毒群的20種個別病毒在GS-9722中和分析(PhenoSense HIV Entry Assay, Monogram Biosciences, South San Francisco, CA)中進行次選殖及評估。所有個別病毒對GS-9722敏感，其

中IC50與病毒群相當(圖4)。

【0240】應理解，本文中所述之實例及實施例僅出於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及所附申請專利範圍之範疇內。本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案均出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【序列表】

<110> 美商基利科學股份有限公司(GILEAD SCIENCES, INC.)

<120> 鑑別對使用GP120 V3聚醣導向之抗體的治療敏感之HIV病患的方法

<150> 62/850,994
<151> 2019-05-21

<160> 468

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 1
Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile His Ile Gly Pro
1 5 10 15

Gly Arg Ala Phe Tyr Thr Thr Gly Glu Ile Ile Gly Asp Ile Arg Gln
20 25 30

Ala His Cys
35

<210> 2
<211> 849
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 2
Met Lys Val Met Gly Thr Lys Lys Asn Tyr Gln His Leu Trp Arg Trp
1 5 10 15

```
Gly Ile Met Leu Leu Gly Met Leu Met Met Ser Ser Ala Ala Glu Gln
            20                  25                  30

Leu Trp Val Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Arg Glu Ala Asn
        35                  40                  45

Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn Pro
65                  70                  75                  80

Gln Glu Val Val Met Gly Asn Val Thr Glu Asp Phe Asn Met Trp Lys
                85                  90                  95

Asn Asn Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp Asp
            100                 105                 110

Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu
        115                 120                 125

His Cys Thr Asn Val Thr Ile Ser Ser Thr Asn Gly Ser Thr Ala Asn
    130                 135                 140

Val Thr Met Arg Glu Glu Met Lys Asn Cys Ser Phe Asn Thr Thr Thr
145                 150                 155                 160

Val Ile Arg Asp Lys Ile Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe Tyr Lys Leu
                165                 170                 175

Asp Ile Val Pro Ile Glu Gly Lys Asn Thr Asn Thr Ser Tyr Arg Leu
            180                 185                 190

Ile Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val Ser
        195                 200                 205

Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala Ile
    210                 215                 220
```

Leu Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Asn Gly Lys Gly Pro Cys Arg Asn
225 230 235 240

Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro Val Val Ser Thr
245 250 255

Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Asp Ile Ile Ile Arg
260 265 270

Ser Glu Asn Phe Thr Asn Asn Gly Lys Asn Ile Ile Val Gln Leu Lys
275 280 285

Glu Pro Val Lys Ile Asn Cys Thr Arg Pro Gly Asn Asn Thr Arg Arg
290 295 300

Ser Ile Asn Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr Gly Ala Ile
305 310 315 320

Ile Gly Asp Ile Arg Lys Ala His Cys Asn Ile Ser Thr Glu Gln Trp
325 330 335

Asn Asn Thr Leu Thr Gln Ile Val Asp Lys Leu Arg Glu Gln Phe Gly
340 345 350

Asn Lys Thr Ile Ile Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp Pro Glu Val
355 360 365

Val Met His Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr Cys Asn Ser
370 375 380

Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Phe Asn Asn Gly Thr Ser Thr Trp
385 390 395 400

Asn Ser Thr Ala Asp Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Val
405 410 415

Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile
420 425 430

Arg Gly Gln Ile Asp Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu Ile Leu Thr
435 440 445

Arg Asp Gly Gly Ser Asn Ser Ser Gln Asn Glu Thr Phe Arg Pro Gly
450 455 460

Gly Gly Asn Met Lys Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys
465 470 475 480

Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg Ala Lys Arg
485 490 495

Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala Val Thr Leu Gly Ala Val Phe
500 505 510

Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly Ala Ala Ser Leu
515 520 525

Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Leu Leu Leu Ser Gly Ile Val Gln Gln
530 535 540

Gln Ser Asn Leu Leu Arg Ala Ile Glu Ala Gln Gln His Met Leu Gln
545 550 555 560

Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln Leu Gln Ala Arg Val Leu Ala Ile
565 570 575

Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser
580 585 590

Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Thr Val Pro Trp Asn Thr Ser Trp Ser
595 600 605

Asn Lys Ser Tyr Asp Tyr Ile Trp Asn Asn Met Thr Trp Met Gln Trp
610 615 620

```
Glu Arg Glu Ile Asp Asn Tyr Thr Gly Phe Ile Tyr Thr Leu Ile Glu
625                 630                 635                 640

Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys Asn Glu Leu Glu Leu Leu Glu Leu
                645                 650                 655

Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn Trp Phe Asn Ile Thr Asn Trp Leu
            660                 665                 670

Trp Tyr Ile Lys Leu Phe Ile Met Ile Ile Gly Gly Leu Val Gly Leu
        675                 680                 685

Arg Ile Val Cys Ala Val Leu Ser Ile Val Asn Arg Val Arg Gln Gly
    690                 695                 700

Tyr Ser Pro Leu Ser Phe Gln Thr Arg Leu Pro Asn Pro Arg Gly Pro
705                 710                 715                 720

Asp Arg Pro Glu Glu Thr Glu Gly Glu Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp
                725                 730                 735

Arg Ser Ala Arg Leu Val Asn Gly Phe Leu Ala Ile Ile Trp Asp Asp
            740                 745                 750

Leu Arg Ser Leu Cys Leu Phe Ser Tyr His Arg Leu Arg Asp Leu Leu
        755                 760                 765

Leu Ile Val Ala Arg Val Val Glu Ile Leu Gly Arg Arg Gly Trp Glu
    770                 775                 780

Ile Leu Lys Tyr Trp Trp Asn Leu Leu Lys Tyr Trp Ser Gln Glu Leu
785                 790                 795                 800

Lys Asn Ser Ala Val Ser Leu Leu Asn Val Thr Ala Ile Ala Val Ala
                805                 810                 815
```

Glu Gly Thr Asp Arg Val Ile Glu Ile Val Gln Arg Ala Val Arg Ala
820 825 830

Ile Leu His Ile Pro Thr Arg Ile Arg Gln Gly Phe Glu Arg Ala Leu
835 840 845

Leu

<210> 3
<211> 856
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒1

<400> 3
Met Arg Val Lys Glu Lys Tyr Gln His Leu Trp Arg Trp Gly Trp Arg
1 5 10 15

Trp Gly Thr Met Leu Leu Gly Met Leu Met Ile Cys Ser Ala Thr Glu
20 25 30

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

Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu
50 55 60

Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn
65 70 75 80

Pro Gln Glu Val Val Leu Val Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp
85 90 95

Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp
100 105 110

Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Ser
115 120 125

Leu Lys Cys Thr Asp Leu Lys Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Ser Ser
130 135 140

Gly Arg Met Ile Met Glu Lys Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn
145 150 155 160

Ile Ser Thr Ser Ile Arg Gly Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Phe Phe
165 170 175

Tyr Lys Leu Asp Ile Ile Pro Ile Asp Asn Asp Thr Thr Ser Tyr Lys
180 185 190

Leu Thr Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val
195 200 205

Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala
210 215 220

Ile Leu Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Thr
225 230 235 240

Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser
245 250 255

Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile
260 265 270

Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu
275 280 285

Asn Thr Ser Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg
290 295 300

Lys Arg Ile Arg Ile Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile
305 310 315 320

Gly Lys Ile Gly Asn Met Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala
325 330 335

Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Gln Ile Ala Ser Lys Leu Arg Glu Gln
340 345 350

Phe Gly Asn Asn Lys Thr Ile Ile Phe Lys Gln Ser Ser Gly Gly Asp
355 360 365

Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
370 375 380

Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Phe Asn Ser Thr Trp
385 390 395 400

Ser Thr Glu Gly Ser Asn Asn Thr Glu Gly Ser Asp Thr Ile Thr Leu
405 410 415

Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Val Gly Lys
420 425 430

Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn
435 440 445

Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Ser Asn Asn Glu
450 455 460

Ser Glu Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg
465 470 475 480

Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val
485 490 495

Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg Ala
500 505 510

Val Gly Ile Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser
515 520 525

Thr Met Gly Ala Ala Ser Met Thr Leu Thr Val Gln Ala Arg Gln Leu
530 535 540

Leu Ser Gly Ile Val Gln Gln Gln Asn Asn Leu Leu Arg Ala Ile Glu
545 550 555 560

Ala Gln Gln His Leu Leu Gln Leu Thr Val Trp Gly Ile Lys Gln Leu
565 570 575

Gln Ala Arg Ile Leu Ala Val Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu
580 585 590

Leu Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Ala Val
595 600 605

Pro Trp Asn Ala Ser Trp Ser Asn Lys Ser Leu Glu Gln Ile Trp Asn
610 615 620

His Thr Thr Trp Met Glu Trp Asp Arg Glu Ile Asn Asn Tyr Thr Ser
625 630 635 640

Leu Ile His Ser Leu Ile Glu Glu Ser Gln Asn Gln Gln Glu Lys Asn
645 650 655

Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu Trp Asn Trp
660 665 670

Phe Asn Ile Thr Asn Trp Leu Trp Tyr Ile Lys Leu Phe Ile Met Ile
675 680 685

Val Gly Gly Leu Val Gly Leu Arg Ile Val Phe Ala Val Leu Ser Ile
690 695 700

Val Asn Arg Val Arg Gln Gly Tyr Ser Pro Leu Ser Phe Gln Thr His
705 710 715 720

Leu Pro Thr Pro Arg Gly Pro Asp Arg Pro Glu Gly Ile Glu Glu Glu
725 730 735

Gly Gly Glu Arg Asp Arg Asp Arg Ser Ile Arg Leu Val Asn Gly Ser
740 745 750

Leu Ala Leu Ile Trp Asp Asp Leu Arg Ser Leu Cys Leu Phe Ser Tyr
755 760 765

His Arg Leu Arg Asp Leu Leu Leu Ile Val Thr Arg Ile Val Glu Leu
770 775 780

Leu Gly Arg Arg Gly Trp Glu Ala Leu Lys Tyr Trp Trp Asn Leu Leu
785 790 795 800

Gln Tyr Trp Ser Gln Glu Leu Lys Asn Ser Ala Val Ser Leu Leu Asn
805 810 815

Ala Thr Ala Ile Ala Val Ala Glu Gly Thr Asp Arg Val Ile Glu Val
820 825 830

Val Gln Gly Ala Cys Arg Ala Ile Arg His Ile Pro Arg Arg Ile Arg
835 840 845

Gln Gly Leu Glu Arg Ile Leu Leu
850 855

<210> 4
<211> 511
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒1

<400> 4
Met Arg Val Lys Glu Lys Tyr Gln His Leu Trp Arg Trp Gly Trp Arg
1 5 10 15

Trp Gly Thr Met Leu Leu Gly Met Leu Met Ile Cys Ser Ala Thr Glu
20 25 30

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

```
Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp Thr Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp Pro Asn
65                  70                  75                  80

Pro Gln Glu Val Val Leu Val Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn Met Trp
                85                  90                  95

Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser Leu Trp
            100                 105                 110

Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Ser
        115                 120                 125

Leu Lys Cys Thr Asp Leu Lys Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser Ser Ser
    130                 135                 140

Gly Arg Met Ile Met Glu Lys Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser Phe Asn
145                 150                 155                 160

Ile Ser Thr Ser Ile Arg Gly Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala Phe Phe
                165                 170                 175

Tyr Lys Leu Asp Ile Ile Pro Ile Asp Asn Asp Thr Thr Ser Tyr Lys
            180                 185                 190

Leu Thr Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro Lys Val
        195                 200                 205

Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly Phe Ala
    210                 215                 220

Ile Leu Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Asn Gly Thr Gly Pro Cys Thr
225                 230                 235                 240
```

```
Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val Val Ser
                245                 250                 255

Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val Val Ile
            260                 265                 270

Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val Gln Leu
        275                 280                 285

Asn Thr Ser Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg
    290                 295                 300

Lys Arg Ile Arg Ile Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile
305                 310                 315                 320

Gly Lys Ile Gly Asn Met Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser Arg Ala
                325                 330                 335

Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Gln Ile Ala Ser Lys Leu Arg Glu Gln
            340                 345                 350

Phe Gly Asn Asn Lys Thr Ile Ile Phe Lys Gln Ser Ser Gly Gly Asp
        355                 360                 365

Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
    370                 375                 380

Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Phe Asn Ser Thr Trp
385                 390                 395                 400

Ser Thr Glu Gly Ser Asn Asn Thr Glu Gly Ser Asp Thr Ile Thr Leu
                405                 410                 415

Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Val Gly Lys
            420                 425                 430

Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser Ser Asn
        435                 440                 445
```

Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Ser Asn Asn Glu
450 455 460

Ser Glu Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn Trp Arg
465 470 475 480

Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Val
485 490 495

Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg
500 505 510

<210> 5
<211> 475
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒1

<400> 5
Ala Glu Gln Leu Trp Val Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Arg
1 5 10 15

Glu Ala Asn Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp
20 25 30

Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp
35 40 45

Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Met Gly Asn Val Thr Glu Asp Phe Asn
50 55 60

Met Trp Lys Asn Asn Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser
65 70 75 80

Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys
85 90 95

Val Thr Leu His Cys Thr Asn Val Thr Ile Ser Ser Thr Asn Gly Ser
100 105 110

Thr Ala Asn Val Thr Met Arg Glu Glu Met Lys Asn Cys Ser Phe Asn
115 120 125

Thr Thr Thr Val Ile Arg Asp Lys Ile Gln Lys Glu Tyr Ala Leu Phe
130 135 140

Tyr Lys Leu Asp Ile Val Pro Ile Glu Gly Lys Asn Thr Asn Thr Ser
145 150 155 160

Tyr Arg Leu Ile Asn Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro
165 170 175

Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly
180 185 190

Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Asn Gly Lys Gly Pro
195 200 205

Cys Arg Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Lys Pro Val
210 215 220

Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Asp Ile
225 230 235 240

Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Thr Asn Asn Gly Lys Asn Ile Ile Val
245 250 255

Gln Leu Lys Glu Pro Val Lys Ile Asn Cys Thr Arg Pro Gly Asn Asn
260 265 270

Thr Arg Arg Ser Ile Asn Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe Tyr Ala Thr
275 280 285

Gly Ala Ile Ile Gly Asp Ile Arg Lys Ala His Cys Asn Ile Ser Thr
290 295 300

```
Glu Gln Trp Asn Asn Thr Leu Thr Gln Ile Val Asp Lys Leu Arg Glu
305                 310                 315                 320

Gln Phe Gly Asn Lys Thr Ile Ile Phe Asn Gln Ser Ser Gly Gly Asp
                325                 330                 335

Pro Glu Val Val Met His Thr Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr
            340                 345                 350

Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Phe Asn Asn Gly Thr
        355                 360                 365

Ser Thr Trp Asn Ser Thr Ala Asp Asn Ile Thr Leu Pro Cys Arg Ile
    370                 375                 380

Lys Gln Val Ile Asn Met Trp Gln Glu Val Gly Lys Ala Met Tyr Ala
385                 390                 395                 400

Pro Pro Ile Arg Gly Gln Ile Asp Cys Ser Ser Asn Ile Thr Gly Leu
                405                 410                 415

Ile Leu Thr Arg Asp Gly Gly Ser Asn Ser Ser Gln Asn Glu Thr Phe
            420                 425                 430

Arg Pro Gly Gly Gly Asn Met Lys Asp Asn Trp Arg Ser Glu Leu Tyr
        435                 440                 445

Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu Gly Ile Ala Pro Thr Arg
    450                 455                 460

Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys Arg
465                 470                 475
```

<210> 6
<211> 481
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒1

<400> 6

```
Thr Glu Lys Leu Trp Val Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Lys
1               5                  10                  15

Glu Ala Thr Thr Thr Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr Asp
            20                  25                  30

Thr Glu Val His Asn Val Trp Ala Thr His Ala Cys Val Pro Thr Asp
        35                  40                  45

Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu Val Asn Val Thr Glu Asn Phe Asn
    50                  55                  60

Met Trp Lys Asn Asp Met Val Glu Gln Met His Glu Asp Ile Ile Ser
65                  70                  75                  80

Leu Trp Asp Gln Ser Leu Lys Pro Cys Val Lys Leu Thr Pro Leu Cys
                85                  90                  95

Val Ser Leu Lys Cys Thr Asp Leu Lys Asn Asp Thr Asn Thr Asn Ser
            100                 105                 110

Ser Ser Gly Arg Met Ile Met Glu Lys Gly Glu Ile Lys Asn Cys Ser
        115                 120                 125

Phe Asn Ile Ser Thr Ser Ile Arg Gly Lys Val Gln Lys Glu Tyr Ala
    130                 135                 140

Phe Phe Tyr Lys Leu Asp Ile Ile Pro Ile Asp Asn Asp Thr Thr Ser
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Leu Thr Ser Cys Asn Thr Ser Val Ile Thr Gln Ala Cys Pro
                165                 170                 175

Lys Val Ser Phe Glu Pro Ile Pro Ile His Tyr Cys Ala Pro Ala Gly
            180                 185                 190

Phe Ala Ile Leu Lys Cys Asn Asn Lys Thr Phe Asn Gly Thr Gly Pro
        195                 200                 205
```

Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys Thr His Gly Ile Arg Pro Val
210 215 220

Val Ser Thr Gln Leu Leu Leu Asn Gly Ser Leu Ala Glu Glu Glu Val
225 230 235 240

Val Ile Arg Ser Val Asn Phe Thr Asp Asn Ala Lys Thr Ile Ile Val
245 250 255

Gln Leu Asn Thr Ser Val Glu Ile Asn Cys Thr Arg Pro Asn Asn Asn
260 265 270

Thr Arg Lys Arg Ile Arg Ile Gln Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val
275 280 285

Thr Ile Gly Lys Ile Gly Asn Met Arg Gln Ala His Cys Asn Ile Ser
290 295 300

Arg Ala Lys Trp Asn Asn Thr Leu Lys Gln Ile Ala Ser Lys Leu Arg
305 310 315 320

Glu Gln Phe Gly Asn Asn Lys Thr Ile Ile Phe Lys Gln Ser Ser Gly
325 330 335

Gly Asp Pro Glu Ile Val Thr His Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe
340 345 350

Phe Tyr Cys Asn Ser Thr Gln Leu Phe Asn Ser Thr Trp Phe Asn Ser
355 360 365

Thr Trp Ser Thr Glu Gly Ser Asn Asn Thr Glu Gly Ser Asp Thr Ile
370 375 380

Thr Leu Pro Cys Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp Gln Lys Val
385 390 395 400

Gly Lys Ala Met Tyr Ala Pro Pro Ile Ser Gly Gln Ile Arg Cys Ser
405 410 415

Ser Asn Ile Thr Gly Leu Leu Leu Thr Arg Asp Gly Gly Asn Ser Asn
420 425 430

Asn Glu Ser Glu Ile Phe Arg Pro Gly Gly Gly Asp Met Arg Asp Asn
435 440 445

Trp Arg Ser Glu Leu Tyr Lys Tyr Lys Val Val Lys Ile Glu Pro Leu
450 455 460

Gly Val Ala Pro Thr Lys Ala Lys Arg Arg Val Val Gln Arg Glu Lys
465 470 475 480

Arg

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 7
Asp Ser Tyr Trp Ser
1 5

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 8
Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 9
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 9
Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu Trp
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 10
Gly Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 11
Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 12
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 12
His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val
1 5 10

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 13
Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 14
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 14
Asn Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 15

Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn Ser
1 5 10 15

<210> 16
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 16
Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val
20

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 17
Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln
1 5 10

<210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 18
His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser Trp Ser
1 5 10

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 19
Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn Ser
1 5 10 15

<210> 20
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 20
Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
20

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 21
Gly Arg Phe Trp Ser
1 5

<210> 22
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 22
Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 23
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 23
Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala
20

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 24
Gly Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala Val Gln
1 5 10

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 25
Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala
1 5

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

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 26
His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp Ile
1 5 10

<210> 27
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 27
Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu Leu
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala
20

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 28
Asp Asn Tyr Trp Ser
1 5

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 29
Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 30
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 30
Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Phe Lys Glu Trp
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 31
Gly Glu Glu Ser Leu Gly Ser Arg Ser Val Ile
1 5 10

<210> 32
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 32
Asn Asn Asn Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 33
His Ile Trp Asp Ser Arg Arg Pro Thr Asn Trp Val
1 5 10

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 34
Asp Ala Tyr Trp Ser
1 5

<210> 35
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 35

Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Arg
1 5 10 15

<210> 36
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 36
Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Leu Gly Glu Leu
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 37
Gly Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala Val Gln
1 5 10

<210> 38
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 38
His Ile Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn Trp Val
1 5 10

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 39
Ala Cys Thr Tyr Phe Trp Gly
1 5

<210> 40
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 40
Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp Thr Phe His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 41
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 41
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 42
Asn Gly Thr Ala Thr Asn Phe Val Ser
1 5

<210> 43
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 43
Gly Val Asp Lys Arg Pro Pro
1 5

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 44
Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile
1 5 10

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 45
Ala Cys Asp Tyr Phe Trp Gly
1 5

<210> 46
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 46
Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr Tyr His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 47
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 47
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 48
Thr Gly Thr Ser Asn Arg Phe Val Ser
1 5

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 49
Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 50
Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile
1 5 10

<210> 51
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 51
Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp Thr Tyr His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 52
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 52
Phe Gly Gly Asp Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 53
Thr Gly Asn Ile Asn Asn Phe Val Ser
1 5

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 54
Gly Ser Leu Ala Gly Asn Trp Asp Val Val
1 5 10

<210> 55
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 55
Ala Cys Asn Ser Phe Trp Gly
1 5

<210> 56
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 56
Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp Thr Tyr His
1 5 10 15

Asn Pro Ser Leu Lys Ser
20

<210> 57
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 57
Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 58
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 58
Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser
1 5

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 59
Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 60
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 60
Ala Arg His Arg His His Asp Val Phe Met Leu Val Pro Ile Ala Gly
1 5 10 15

Trp Phe Asp Val
20

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 61
Gly Cys Asp Tyr Phe Trp Gly
1 5

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 62
Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala
1 5

<210> 63
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 63
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp Leu

<210> 64
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 64

Thr Gly His Tyr Tyr Trp Gly
1 5

<210> 65
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 65
His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 66
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 66
Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys Pro His Trp
1 5 10 15

Phe Ser Pro

<210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 67
Asn Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Trp Asn Phe Val Ser
1 5 10

<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 68
Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 69
Ser Ser Leu Phe Gly Arg Trp Asp Val Val
1 5 10

<210> 70
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 70
Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe His Tyr Gly
1 5 10

<210> 71
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 71
Ser Ile His Trp Arg Gly Arg Thr Thr His Tyr Lys Thr Ser Phe Arg
1 5 10 15

Ser

<210> 72
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 72
His Lys Tyr His Asp Ile Phe Arg Val Val Pro Val Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 73
Arg Ala Ser Gln Asn Val Lys Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 74
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Gly
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 75
Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 76
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 76
Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr His Trp Gly
1 5 10

<210> 77
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 77
Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His Tyr Asn Ala Pro Phe Arg Gly
1 5 10 15

<210> 78
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 78
His Lys Tyr His Asp Ile Val Met Val Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp Pro

<210> 79
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 79
Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 80
Asp Thr Ser Ser Arg Ala Ser
1 5

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 81
Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His Trp Gly
1 5 10

<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 82
Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg
1 5 10 15

<210> 83
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 83
His Arg His His Asp Val Phe Met Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp Val

<210> 84
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 84

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

<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 85
Ser Asp His Ser Trp Thr
1 5

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 86
Asp Ile His Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 87
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 87
Asn Ala Ile Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Leu Gly Glu Trp Phe His
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 88
Ser Gly Ala Pro Leu Thr Ser Arg Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 89
Arg Ser Ser Gln Arg Ser Ser
1 5

<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 90
Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr Lys Met
1 5 10

<210> 91
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 91
Asp Val His Tyr Asn Gly Asp Asn Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 92
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 92
Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ser Leu Gly Glu Trp Phe His
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 93
Ser Gly Pro Pro Leu Ala Ser Arg Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 94
Arg Asp Arg Gln Phe Pro Ser
1 5

<210> 95
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 95
Gln Ser Ser Asp Ile Asn Asp Ser Tyr Lys Met
1 5 10

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 96
Asp Val His Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 97
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 97
Ser Gly Ala Ala Leu Thr Ser Arg Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 98
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 98
Arg Thr Ser Gln Arg Ser Ser
1 5

<210> 99
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 99
Asp Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 100
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 100
Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ala Leu Gly Glu Trp Phe His
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 101

Ser Gly Pro Pro Leu Ala Ser Arg Tyr Cys Tyr
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 102
Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser
1 5

<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 103
Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Phe Lys Met
1 5 10

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 104
Ser Gly Pro Pro Leu Ala Thr Arg Tyr Cys Tyr
1 5 10

<210> 105
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 105
Asp Ile His Tyr Asn Gly Asp Lys Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 106
Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 107
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 107
Gln Ser Ser Asp Asn Ser Asp Ser Phe Lys Met
1 5 10

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 108
Asp Tyr Ala Met Ala
1 5

<210> 109
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 109
Phe Met Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gly Ser Ala Gln Phe Ala Ala Phe
1 5 10 15

Ala Val Gly

<210> 110
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 110
Glu Gln Arg Asn Lys Asp Tyr Arg Tyr Gly Gln Glu Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 111
Arg Ala Ser His Phe Ile Ala Asn Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 112
Glu Ser Ser Thr Leu Gln Arg
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 113
Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Val Thr
1 5

<210> 114
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 114
Phe Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ala Ala Gln Tyr Gly Lys Ser
1 5 10 15

Ala Ser Gly

<210> 115
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 115
Glu Gln Arg Gly Gly Asp Gly Arg Tyr Ser Gly Asp Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Pro Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 116
Gln Ser Trp Thr Leu Asn Arg
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 117
Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Leu Ser
1 5

<210> 118
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 118
Phe Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ser Ala Gln Tyr Gly Lys Ser
1 5 10 15

Ala Ser Gly

<210> 119
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 119
Glu Gln Arg Gly Ala Asn Gly Arg Tyr Gly Gly Asp Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 120
Glu Ser Ser Thr Leu Asn Arg
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 121
Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Val Ser
1 5

<210> 122
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 122
His Tyr Gly Gly Asp
1 5

<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 123
Gly Ala Ser Ile Ser Asp
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 124
Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn
1 5

<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 125
Gly Asp Ser Met Asn Asn
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 126
Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala Thr
1 5

<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 127
Gly Gly Ser Ile Ser Asn
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 128
Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr
1 5

<210> 129
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 129
Asn Gly Ser Val Ser Gly
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 130
Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu
1 5

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 131
Gly Thr Leu Val Arg Asp
1 5

<210> 132
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 132
Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn
1 5

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 133
Gly Ala Ser Ile Asn Asp
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 134
Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn
1 5

<210> 135
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 135

Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys Thr
1 5

<210> 136
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 136
Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp Thr Phe
1 5 10 15

<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 137
Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asp
1 5

<210> 138
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 138
Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr Tyr
1 5 10 15

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 139
Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asn
1 5

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 141
Gly Asp Ser Thr Ala Gly Cys Asp
1 5

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 142
Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly His
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 143
His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu
1 5

<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 144
Gly Gly Ser Met Arg Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp
1 5 10

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 145
Ser Ile His Trp Arg Gly Arg Thr Thr His
1 5 10

<210> 146
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 146
Gly Gly Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp
1 5 10

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 147
Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His
1 5

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 148
Gly Asp Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp
1 5 10

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 149
Gln Asp Ser Arg Pro Ser Asp His
1 5

<210> 150
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 150
His Tyr Asn Gly Ala
1 5

<210> 151
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 151
Asn Asp Ser Arg Pro Ser Asp His
1 5

<210> 152
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 152
Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp His
1 5

<210> 153
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 153
His Tyr Asn Gly Asp
1 5

<210> 154
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 154
Gly Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr
1 5

<210> 155
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 155
Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gly Ser
1 5

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 156
Asp Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr
1 5

<210> 157
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 157

Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ala
1 5

<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 158
Asp Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr
1 5

<210> 159
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 159
Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ser
1 5

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 160
Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser Tyr
1 5

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 161
Val His Lys Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 162
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 162
Ala Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn
1 5 10 15

Glu Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20 25

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 163
Ser Leu Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 164
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 164
Asn Asn Gln
1

<210> 165
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 165
Gly Asp Ser Met Asn Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 166
Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala
1 5

<210> 167
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 167
Ala Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly
1 5 10 15

Glu Phe Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val
20 25

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 168
Ala Leu Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 169
Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 170
Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr
1 5

<210> 171
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 171
Ala Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly
1 5 10 15

Glu Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
20 25

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 172
Asn Gly Ser Val Ser Gly Arg Phe
1 5

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 173
Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser
1 5

<210> 174
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 174

Ala Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly
1 5 10 15

Glu Leu Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala
20 25

<210> 175
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 175
Ser Arg Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 176
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 176
Ala Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly
1 5 10 15

Glu Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala
20 25

<210> 177
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 177

Gly Thr Leu Val Arg Asp Asn Tyr
1 5

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 178
Val His Asp Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 179
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 179
Ala Thr Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Phe Lys
1 5 10 15

Glu Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20 25

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 180
Ser Ile Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 181
Gly Ala Ser Ile Asn Asp Ala Tyr
1 5

<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 182
Val His His Ser Gly Asp Thr
1 5

<210> 183
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 183
Ala Arg Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Leu Gly
1 5 10 15

Glu Leu Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val
20 25

<210> 184
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 184
Ser Leu Gly Ser Arg Ser
1 5

<210> 185
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 185
Asn Asn Asn
1

<210> 186
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 186
Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys Thr Tyr Phe
1 5 10

<210> 187
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 187
Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp Thr
1 5 10

<210> 188
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 188
Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro
1 5 10 15

Ala Trp Val Asp Leu
20

<210> 189
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 189
Ala Thr Asn Phe
1

<210> 190
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 190
Gly Val Asp
1

<210> 191
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 191
Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asp Tyr Phe
1 5 10

<210> 192
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 192
Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr
1 5 10

<210> 193
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 193
Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro
1 5 10 15

Ala Trp Val Asp Leu
20

<210> 194
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 194
Ser Asn Arg Phe
1

<210> 195
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 195
Gly Val Asn
1

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 196
Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp Thr
1 5 10

<210> 197
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 197
Ala Arg Phe Gly Gly Asp Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro
1 5 10 15

Ala Trp Val Asp Leu
20

<210> 198
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 198
Ile Asn Asn Phe
1

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 199
Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 200
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 200
Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp Thr
1 5 10

<210> 201
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 201
Ala Arg Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro
1 5 10 15

Ala Trp Val Asp Leu
20

<210> 202
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 202
Ser Asn Asn Phe
1

<210> 203
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 203
Gly Asp Ser Thr Ala Gly Cys Asp Tyr Phe
1 5 10

<210> 204
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 204
Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr
1 5 10

<210> 205
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 205
Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro
1 5 10 15

Ala Trp Val Asp Leu
20

<210> 206
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 206
Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly His Tyr Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 207
Ile His Tyr Thr Thr Ala Val
1 5

<210> 208
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 208
Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys Pro
1 5 10 15

His Trp Phe Ser Pro
20

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 209
Ser Ser Asp Ile Gly Gly Trp Asn Phe
1 5

<210> 210
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 210
Glu Val Asn
1

<210> 211
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 211
Gly Gly Ser Met Arg Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe His
1 5 10 15

<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 212
Ile His Trp Arg Gly Arg Thr Thr
1 5

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

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 213
Ala Arg His Lys Tyr His Asp Ile Phe Arg Val Val Pro Val Ala Gly
1 5 10 15

Trp Phe Asp Pro
20

<210> 214
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 214
Gln Asn Val Lys Asn Asn
1 5

<210> 215
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 215
Asp Ala Ser
1

<210> 216
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 216
Gly Gly Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 217
Ile His Trp Arg Gly Thr Thr
1 5

<210> 218
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 218
Val Lys His Lys Tyr His Asp Ile Val Met Val Val Pro Ile Ala Gly
1 5 10 15

Trp Phe Asp Pro
20

<210> 219
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 219
Gln Ser Val Lys Asn Asn
1 5

<210> 220
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 220
Asp Thr Ser
1

<210> 221
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 221
Gly Asp Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His
1 5 10 15

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 223
Gln Asn Ile Asn Lys Asn
1 5

<210> 224
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 224
Glu Thr Tyr
1

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 225
Gln Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 226
Ile His Tyr Asn Gly Ala Thr
1 5

<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 227
Pro Leu Thr Ser Arg Phe
1 5

<210> 228
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 228
Arg Ser Ser
1

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 229
Asn Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 230
Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 231
Val His Tyr Asn Gly Asp Asn
1 5

<210> 232
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 232
Pro Leu Ala Ser Arg Tyr
1 5

<210> 233
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 233
Arg Asp Arg
1

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 234
Val His Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 235
Ala Leu Thr Ser Arg Phe
1 5

<210> 236
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 236
Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile
1 5

<210> 237
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 237
Pro Leu Ala Thr Arg Tyr
1 5

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 238
Ile His Tyr Asn Gly Asp Lys
1 5

<210> 239
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 239

Gly Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 240
Met Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gly Ser Ala
1 5 10

<210> 241
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 241
His Phe Ile Ala Asn Tyr
1 5

<210> 242
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 242
Glu Ser Ser
1

<210> 243
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 243
Asp Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 244
Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ala Ala
1 5 10

<210> 245
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 245
Gln Ser Trp
1

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 246
Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ser Ala
1 5 10

<210> 247
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 247
Glu Ser Ser
1

<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 248
Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 249
Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser Arg
1 5 10 15

<210> 250
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 250
Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu Trp
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp
20

<210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 251
Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 252
Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 253

Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp
1 5

<210> 254
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 254
Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
1 5 10 15

<210> 255
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 255
Val Ser Gly Asp Ser Met Asn Asn Tyr Tyr
1 5 10

<210> 256
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 256
Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn Ser Arg
1 5 10 15

<210> 257
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 257
Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp
20

<210> 258
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 258
Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 259
Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser Trp
1 5

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 260
Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr
1 5 10

<210> 261
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 261
Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn Ser Arg
1 5 10 15

<210> 262
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 262
Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
20

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 263
Val Ser Asn Gly Ser Val Ser Gly Arg Phe
1 5 10

<210> 264
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 264
Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg
1 5 10 15

<210> 265
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 265
Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu Leu
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
20

<210> 266
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 266
Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 267
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 267
Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg
1 5 10

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 268
Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp
1 5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 269
Val Ser Gly Ala Ser Ile Asn Asp Ala Tyr
1 5 10

<210> 270
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 270

Val His His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Arg Arg
1 5 10 15

<210> 271
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 271
Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Leu Gly Glu Leu
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp
20

<210> 272
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 272
Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala
1 5

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 273
Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala Gly Val Pro Glu Arg
1 5 10

<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 274
Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn Trp
1 5

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 275
Val Ser Gly Thr Leu Val Arg Asp Asn Tyr
1 5 10

<210> 276
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 276
Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
1 5 10 15

<210> 277
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 277
Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Phe Lys Glu Trp
1 5 10 15

Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp
20

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 278
Glu Glu Ser Leu Gly Ser Arg Ser
1 5

<210> 279
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 279
Asn Asn Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg
1 5 10

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 280
Trp Asp Ser Arg Arg Pro Thr Asn Trp
1 5

<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 281
Val Ser Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys Thr Tyr Phe
1 5 10

<210> 282
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 282
Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp Thr Phe His Asn
1 5 10 15

Pro Ser Leu Lys Ser Arg
20

<210> 283
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 283
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp

<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 284
Gly Thr Ala Thr Asn Phe
1 5

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 285
Gly Val Asp Lys Arg Pro Pro Gly Val Pro Asp Arg
1 5 10

<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 286
Leu Val Gly Asn Trp Asp Val
1 5

<210> 287
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 287
Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asp Tyr Phe
1 5 10

<210> 288
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 288
Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp Thr Tyr His Asn
1 5 10 15

Pro Ser Leu Lys Ser Arg
20

<210> 289
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 289
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp

<210> 290
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 290
Gly Thr Ser Asn Arg Phe
1 5

<210> 291
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 291
Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
1 5 10

<210> 292
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 292
Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp Thr Tyr His Asn
1 5 10 15

Pro Ser Leu Lys Ser Arg
20

<210> 293
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 293

Phe Gly Gly Asp Val Leu Val Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp

<210> 294
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 294
Gly Asn Ile Asn Asn Phe
1 5

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 295
Gly Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
1 5 10

<210> 296
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 296
Leu Ala Gly Asn Trp Asp Val
1 5

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 297
Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys Asn Ser Phe
1 5 10

<210> 298
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 298
Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp Thr Tyr His Asn
1 5 10 15

Pro Ser Leu Lys Ser Arg
20

<210> 299
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 299
Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 300
Gly Thr Ser Asn Asn Phe
1 5

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 301
Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
1 5 10

<210> 302
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 302
Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Gly Cys Asp Tyr Phe
1 5 10

<210> 303
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 303
Phe Asp Gly Glu Val Leu Val Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp
1 5 10 15

Val Asp

<210> 304
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 304
Val Ser Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly His Tyr Tyr
1 5 10

<210> 305
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 305
Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
1 5 10 15

<210> 306
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 306
Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys Pro His Trp
1 5 10 15

Phe Ser

<210> 307
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 307
Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Trp Asn Phe
1 5 10

<210> 308
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 308
Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg
1 5 10

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 309
Leu Phe Gly Arg Trp Asp Val
1 5

<210> 310
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 310
Val Ser Gly Gly Ser Met Arg Gly Thr Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe
1 5 10 15

His

<210> 311
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 311
Ile His Trp Arg Gly Arg Thr Thr His Tyr Lys Thr Ser Phe Arg Ser
1 5 10 15

Arg

<210> 312
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 312
His Lys Tyr His Asp Ile Phe Arg Val Val Pro Val Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp

<210> 313
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 313
Ala Ser Gln Asn Val Lys Asn Asn
1 5

<210> 314
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 314
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Gly Gly Ile Pro Asp Arg
1 5 10

<210> 315
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 315
Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
1 5

<210> 316
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 316
Ala Ser Gly Gly Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr
1 5 10 15

His

<210> 317
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 317
Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His Tyr Asn Ala Pro Phe Arg Gly Arg
1 5 10 15

<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 318
His Lys Tyr His Asp Ile Val Met Val Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp

<210> 319
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 319
Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Asn
1 5

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 320
Asp Thr Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
1 5 10

<210> 321
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 321
Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Gly Gly Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr
1 5 10 15

His

<210> 322
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 322

Ile His Trp Arg Gly Thr Thr His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg Arg
1 5 10 15

<210> 323
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 323
His Arg His His Asp Val Phe Met Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe
1 5 10 15

Asp

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 324
Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn
1 5

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 325
Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala Ala Phe Pro Ala Arg
1 5 10

<210> 326
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 326
Val Ser Gln Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5 10

<210> 327
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 327
Ile His Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg
1 5 10 15

<210> 328
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 328
Asn Ala Ile Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Leu Gly Glu Trp Phe His
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp
20

<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 329
Gly Ala Pro Leu Thr Ser Arg Phe
1 5

<210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 330
Arg Ser Ser Gln Arg Ser Ser Gly Trp Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 331
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 331
Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr Lys
1 5

<210> 332
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 332
Val Ser Asn Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5 10

<210> 333
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 333
Val Phe Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5 10

<210> 334
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 334
Val His Tyr Asn Gly Asp Asn Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly Arg
1 5 10 15

<210> 335
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 335
Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ser Leu Gly Glu Trp Phe His
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp
20

<210> 336
<211> 8

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 336
Gly Pro Pro Leu Ala Ser Arg Tyr
1 5

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 337
Arg Asp Arg Gln Phe Pro Ser Gly Val Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 338
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 338
Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr Lys
1 5

<210> 339
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 339

Val His Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly Arg
1 5 10 15

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 340
Gly Ala Ala Leu Thr Ser Arg Phe
1 5

<210> 341
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 341
Arg Thr Ser Gln Arg Ser Ser Gly Trp Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 342
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 342
Ile Ser Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp His Ser
1 5 10

<210> 343
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 343
Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser Arg
1 5 10 15

<210> 344
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 344
Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ala Leu Gly Glu Trp Phe His
1 5 10 15

Tyr Gly Met Asp
20

<210> 345
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 345
Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Met Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 346
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 346
Ser Asp Ile Asn Asp Ser Tyr Lys
1 5

<210> 347
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 347
Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Ile Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 348
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 348
Ser Asp Thr Ser Asp Ser Phe Lys
1 5

<210> 349
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 349
Gly Pro Pro Leu Ala Thr Arg Tyr
1 5

<210> 350
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 350
Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Val Ser Gly Arg
1 5 10

<210> 351
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 351
Ile His Tyr Asn Gly Asp Lys Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly Arg
1 5 10 15

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 352
Ser Asp Asn Ser Asp Ser Phe Lys
1 5

<210> 353
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 353

Ala Ser Gly Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr Ala
1 5 10

<210> 354
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 354
Met Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gly Ser Ala Gln Phe Ala Ala Phe Ala
1 5 10 15

Val Gly Lys

<210> 355
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 355
Glu Gln Arg Asn Lys Asp Tyr Arg Tyr Gly Gln Glu Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Met Asp
20

<210> 356
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 356

Ala Ser His Phe Ile Ala Asn Tyr
1 5

<210> 357
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 357
Glu Ser Ser Thr Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 358
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 358
Ser His Ser Pro Pro Val
1 5

<210> 359
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 359
Ala Phe Asp Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr Ala
1 5 10

<210> 360
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 360
Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ala Ala Gln Tyr Gly Lys Ser Ala
1 5 10 15

Ser Gly Arg

<210> 361
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 361
Glu Gln Arg Gly Gly Asp Gly Arg Tyr Ser Gly Asp Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Pro Tyr Gly Met Asp
20

<210> 362
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 362
Gln Ser Trp Thr Leu Asn Arg Gly Ile Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 363
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 363
Ser His Ser Pro Pro Leu
1 5

<210> 364
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 364
Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ser Ala Gln Tyr Gly Lys Ser Ala
1 5 10 15

Ser Gly Arg

<210> 365
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 365
Glu Gln Arg Gly Ala Asn Gly Arg Tyr Gly Gly Asp Gly Phe Gly Tyr
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Met Asp
20

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 366
Glu Ser Ser Thr Leu Asn Arg Gly Val Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 397

Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu Phe
1 5 10 15

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
20

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 398
Arg Thr Ser
1

<210> 399
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 399
Asp Val Asn
1

<210> 400
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Arg Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
100 105 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 401
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 401
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1 5 10 15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
35 40 45

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Pro Asp Ser Pro Phe Gly Thr
50 55 60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 402
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 402
Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Arg Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
100 105 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 403
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 403
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1 5 10 15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
35 40 45

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Pro Asp Phe Arg Pro Gly Thr
50 55 60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 404
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 404
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1 5 10 15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
35 40 45

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Pro Asp Ser Arg Pro Gly Thr
50 55 60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 405
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 405
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Ser Val Ser Gly Asp Ser Met Asn Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn
50 55 60

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

Lys Leu Asn Ser Val Thr Pro Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu
100 105 110

Phe Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 406
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 406
Ser Tyr Val Arg Pro Leu Ser Val Ala Leu Gly Glu Thr Ala Arg Ile
1 5 10 15

Ser Cys Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln
20 25 30

His Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Gln Asp
35 40 45

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Pro Asp Ile Asn
50 55 60

Phe Gly Thr Arg Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly Asp
65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser
85 90 95

Trp Ser Phe Gly Gly Ala Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 407
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 407
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Thr Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn
50 55 60

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

Gln Leu Arg Ser Val Thr Thr Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Thr Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu
100 105 110

Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ala Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 408
Ser Tyr Val Ser Pro Leu Ser Val Ala Leu Gly Glu Thr Ala Arg Ile
1 5 10 15

Ser Cys Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln
20 25 30

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

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Pro Asp Ile Asn
50 55 60

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

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser
85 90 95

Trp Ser Phe Gly Gly Ala Thr Arg Leu Thr Val
100 105

<210> 409
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 409
Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Thr Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Ser Val Ser Gly Arg
20 25 30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg
50 55 60

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

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

Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu
100 105 110

Phe Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala Trp Gly Lys Gly Thr Pro Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 410
Ser Leu Asn Pro Leu Ser Leu Ala Pro Gly Ala Thr Ala Lys Ile Pro
1 5 10 15

Cys Gly Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln
20 25 30

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg
35 40 45

Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Asn Pro Asp Val Ala Ile
50 55 60

Gly Val Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly Asp Glu
65 70 75 80

Ala Asp Tyr Tyr Cys His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp
85 90 95

Ile Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 411
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 411
Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Thr Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Gly Ser Val Ser Gly Arg
20 25 30

Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Phe Ser Asp Thr Asp Arg Ser Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Arg
50 55 60

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

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

Arg Ala Gln Gln Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ser Phe Gly Glu
100 105 110

Leu Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Ala Trp Gly Lys Gly Thr Pro Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 412
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 412

Ser Leu Asn Pro Leu Ser Leu Ala Pro Gly Ala Thr Ala Lys Ile Pro
1 5 10 15

Cys Gly Glu Arg Ser Arg Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln
20 25 30

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg
35 40 45

Pro Ala Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser Gly Asn Pro Asp Val Ala Ile
50 55 60

Gly Val Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Val Gly Asp Glu
65 70 75 80

Gly Asp Tyr Tyr Cys His Tyr Trp Asp Ser Arg Ser Pro Ile Ser Trp
85 90 95

Ile Phe Ala Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 413
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 413
Gln Val His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Thr Leu Val Arg Asp Asn
20 25 30

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

Gly Tyr Val His Asp Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val His Leu Ser Leu Asp Lys Ser Lys Asn Leu Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Thr Thr Lys His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Phe Lys Glu
100 105 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ser Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 414
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 414
Thr Phe Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly
1 5 10 15

Glu Glu Ser Leu Gly Ser Arg Ser Val Ile Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Asn Asp Arg Pro Ser
35 40 45

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Pro Gly Ser Thr Phe Gly Thr
50 55 60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Arg Pro Thr Asn Trp Val Phe
85 90 95

Gly Glu Gly Thr Thr Leu Ile Val Leu
100 105

<210> 415
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 415
Gln Leu His Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Pro Glu
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Val His His Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Arg Arg Val Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ala Lys Asn Glu Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Ala Leu His Gly Lys Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Leu Gly Glu
100 105 110

Leu Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Ala Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 416
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 416
Ser Ser Met Ser Val Ser Pro Gly Glu Thr Ala Lys Ile Ser Cys Gly
1 5 10 15

Lys Glu Ser Ile Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
20 25 30

Gly Gln Pro Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ala
35 40 45

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

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Ala Glu Asp Glu Ala Asp
65 70 75 80

Tyr Tyr Cys His Ile Tyr Asp Ala Arg Gly Gly Thr Asn Trp Val Phe
85 90 95

Asp Arg Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 417
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 417
Gln Ser Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Arg Leu Val Glu Ala Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Glu Ser Thr Gly Ala Cys
20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Gln Ser Phe Trp Gly Ser Gly Trp
50 55 60

Thr Phe His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Leu Asp
65 70 75 80

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Thr Ser Leu Thr Ala Ala
85 90 95

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val
100 105 110

Tyr Asn His Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Ile Pro Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 418
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 418
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ala Thr Asn Phe Val Ser Trp
20 25 30

Tyr Gln Gln Phe Pro Asp Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Phe Gly Val
35 40 45

Asp Lys Arg Pro Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser
50 55 60

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Arg Leu Gln Thr Asp Asp Glu
65 70 75 80

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 419
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 419
Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu Ala Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys
20 25 30

Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp
50 55 60

Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Leu Asp
65 70 75 80

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
85 90 95

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val
100 105 110

Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 420
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 420
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Ser Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Arg Phe Val Ser Trp
20 25 30

Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile Tyr Gly Val
35 40 45

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr Asp Asp Glu
65 70 75 80

Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 421
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 421
Gln Leu Gln Met Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Arg Gly Gly
20 25 30

Glu Trp Gly Asp Lys Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg His Ser Ala
35 40 45

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr
50 55 60

His Tyr Lys Glu Ser Leu Arg Arg Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr
65 70 75 80

Ser Arg Asn Trp Phe Ser Leu Arg Leu Ala Ser Val Thr Ala Ala Asp
85 90 95

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg His Arg His His Asp Val Phe Met
100 105 110

Leu Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Val Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 422
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 422
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Lys Asn
20 25 30

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

Phe Glu Thr Tyr Ser Lys Ile Ala Ala Phe Pro Ala Arg Phe Val Ala
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Met Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 423
<211> 134

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 423
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Met Arg Gly Thr
20 25 30

Asp Trp Gly Glu Asn Asp Phe His Tyr Gly Trp Ile Arg Gln Ser Ser
35 40 45

Ala Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Arg Thr
50 55 60

Thr His Tyr Lys Thr Ser Phe Arg Ser Arg Ala Thr Leu Ser Ile Asp
65 70 75 80

Thr Ser Asn Asn Arg Phe Ser Leu Thr Phe Ser Phe Val Thr Ala Ala
85 90 95

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg His Lys Tyr His Asp Ile Phe
100 105 110

Arg Val Val Pro Val Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Leu
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 424
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 424
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Val Lys Asn Asn
20 25 30

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

Phe Asp Ala Ser Ser Arg Ala Gly Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 425
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 425
Glu Val His Leu Glu Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Glu Trp Gly Asp Ser Asp Tyr His Trp Gly Trp Val Arg His Ser Pro
35 40 45

Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Ser Ile His Trp Arg Gly Thr Thr
50 55 60

His Tyr Asn Ala Pro Phe Arg Gly Arg Gly Arg Leu Ser Ile Asp Leu
65 70 75 80

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys His Lys Tyr His Asp Ile Val Met
100 105 110

Val Val Pro Ile Ala Gly Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Leu Gln
115 120 125

Val Thr Val Ser Ser
130

<210> 426
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 426
Glu Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Lys Asn Asn
20 25 30

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

Phe Asp Thr Ser Ser Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Met Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Glu Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 427
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 427
Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu Ala Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys
20 25 30

Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Ser Gly Trp
50 55 60

Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Leu Asp
65 70 75 80

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
85 90 95

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Asp Val Leu Val
100 105 110

Tyr His Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Val Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 428
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 428
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Asn Ile Asn Asn Phe Val Ser Trp
20 25 30

Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile Tyr Gly Val
35 40 45

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Gly Asn Ala Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr Asp Asp Glu
65 70 75 80

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Ala Gly Asn Trp Asp Val Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 429
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 429
Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Glu Ala Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Ala Cys
20 25 30

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

Trp Val Gly Ser Leu Ser His Cys Ala Ser Tyr Trp Asn Arg Gly Trp
50 55 60

Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Leu Ala Leu Asp
65 70 75 80

Thr Pro Lys Asn Leu Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
85 90 95

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Gly Gly Glu Val Leu Arg
100 105 110

Tyr Thr Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 430
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 430
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser Trp
20 25 30

Tyr Gln Gln His Ala Gly Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile Tyr Asp Val
35 40 45

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr Asp Asp Glu
65 70 75 80

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 431
<211> 135
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 431
Gln Pro Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Glu Ala Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Thr Ala Gly Cys
20 25 30

Asp Tyr Phe Trp Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Gly Leu Ser His Cys Ala Gly Tyr Tyr Asn Thr Gly Trp
50 55 60

Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Leu Asp
65 70 75 80

Thr Pro Lys Asn Gln Val Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
85 90 95

Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Phe Asp Gly Glu Val Leu Val
100 105 110

Tyr Asn Asp Trp Pro Lys Pro Ala Trp Val Asp Leu Trp Gly Arg Gly
115 120 125

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 432
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 432
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asn Phe Val Ser Trp
20 25 30

Tyr Gln Gln His Pro Ala Lys Ala Pro Lys Leu Val Ile Tyr Gly Val
35 40 45

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
50 55 60

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Thr Asp Asp Glu
65 70 75 80

Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Ser Leu Val Gly Asn Trp Asp Val Ile Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 433
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 433
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ala Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Glu Ser Ile Asn Thr Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly His Ile His Tyr Thr Thr Ala Val Leu His Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Lys Ile Tyr Thr Leu Arg Asn Gln Ile
65 70 75 80

Thr Leu Arg Leu Ser Asn Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr His
85 90 95

Cys Val Arg Ser Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Tyr Tyr Glu Trp Gln Lys
100 105 110

Pro His Trp Phe Ser Pro Trp Gly Pro Gly Ile His Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 434
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 434
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Leu Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Asn Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Trp
20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Arg Ala Pro Arg Leu
35 40 45

Ile Ile Phe Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ser Asp Asp Glu Gly Gln Tyr Phe Cys Ser Ser Leu Phe Gly Arg
85 90 95

Trp Asp Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 435
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 435
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Gln Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Arg Val Arg Ile Glu Leu Asp Gln Ser Ile Pro Arg Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Met Thr Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Ala Ile Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 436
<211> 110

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 436
Trp Ala Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro
1 5 10 15

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

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

Ile Ser Arg Ser Ser Gln Arg Ser Ser Gly Trp Ser Gly Arg Phe Ser
50 55 60

Ala Ser Trp Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Gly Val Gln
65 70 75 80

Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp
85 90 95

Ser Tyr Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 437
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 437
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Arg Val Arg Ile Glu Leu Asp Gln Ser Ile Pro Arg Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Met Thr Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Ala Ile Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 438
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 438
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Arg Ser Ser Gln Arg Ser Ser Gly Trp Ser Gly Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Trp Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Gly Val Gln Ala Asp
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 439
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 439
Glu Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Arg Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Asp Val Phe Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Val His Tyr Asn Gly Asp Asn Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Thr Leu Lys Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ser Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr Ala Val Ile Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 440
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 440
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Pro Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Lys Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 441
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 441
Glu Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Asp Val Phe Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Val His Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Thr Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ser Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 442
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 442
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Pro Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Lys Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 443
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 443
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asn Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Arg Val Arg Ile Glu Leu Asp Gln Ser Ile Pro Arg Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Met Thr Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Gly Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Ala Ile Arg Ile Tyr Gly Val Val Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 444
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 444
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Arg Thr Ser Gln Arg Ser Ser Gly Trp Ser Gly Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Trp Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Gly Val Gln Ala Asp
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 445
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 445
Glu Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Asn Met Ala Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Gly Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Ile Thr Val
115 120 125

Ser Pro
130

<210> 446
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 446
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Thr Pro Ser Val Thr Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Met Ser Gly Arg Phe Ala Ser Ser
50 55 60

His Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Arg Val Glu
65 70 75 80

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

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105

<210> 447
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 447
Glu Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Asn Met Ala Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Gly Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Ile Thr Val
115 120 125

Ser Pro
130

<210> 448
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 448
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Thr Ala Ser Val Thr Val Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Ile Ser Gly Arg Phe Ser Ser Ser
50 55 60

Gln Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Arg Val Glu
65 70 75 80

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

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 449
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 449

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

Asn Met Ala Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Arg Val Glu Leu Glu Val Asp Arg Ser Thr Asn Arg Phe Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Ile Thr Val
115 120 125

Ser Pro
130

<210> 450
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 450
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Thr Val Ser Pro Gly Asp
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser Ser Ser
50 55 60

Gln Ser Gly Ser Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Arg Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 451
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 451
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ser Cys Asp Val Phe Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Asn Gly Asp Lys Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Thr Leu Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ser Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr Ala Val Thr Val
115 120 125

<210> 452
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 452
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Pro Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser Ala Ser
50 55 60

Lys Ser Gly Thr Thr Gly Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Thr Ser Asp Ser Tyr
85 90 95

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 453
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 453
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Asn Met Ala Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Asp Ser Arg Pro Ser Asp
20 25 30

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

Ile Gly Asp Ile His Tyr Gly Gly Asp Ile Thr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Met Thr Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Gly Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Val Ile Arg Val Phe Gly Val Ile Ala Leu Gly Glu Trp
100 105 110

Phe His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Ala Ile Thr Val
115 120 125

Ser Pro
130

<210> 454
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 454
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Thr Leu Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

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

Arg Asp Arg Gln Phe Ser Ser Gly Ile Ser Gly Arg Phe Ser Ser Ser
50 55 60

Gln Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Arg Asp Val Arg Val Glu
65 70 75 80

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

Lys Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 455
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 455
Ala Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Pro Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Met Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gly Ser Ala Gln Phe Ala Ala
50 55 60

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

Val Tyr Leu Asp Val Lys Asn Pro Thr Phe Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Phe Cys Ala Arg Glu Gln Arg Asn Lys Asp Tyr Arg Tyr Gly Gln Glu
100 105 110

Gly Phe Gly Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr
115 120 125

Val Val Val Ser Thr
130

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 456
Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Phe Glu Ser Ser Thr Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Ile Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Val Asp Gln Lys
100 105

<210> 457
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 457
Glu Glu Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Pro Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Phe Asp Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Phe Ile Arg Gly Trp Ala Tyr Gly Gln Ala Ala Gln Tyr Gly Lys
50 55 60

Ser Ala Ser Gly Arg Met Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Arg Val
65 70 75 80

Val Tyr Leu Asp Ile Lys Ser Pro Ile Glu Glu Asp Thr Gly Ala Tyr
85 90 95

Phe Cys Ala Arg Glu Gln Arg Gly Gly Asp Gly Arg Tyr Ser Gly Asp
100 105 110

Gly Phe Gly Tyr Pro Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Met
115 120 125

Val Thr Val Ser Ala
130

<210> 458
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 458
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Val Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1 5 10 15

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

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

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

Tyr Gly Asp Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ala Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Ile Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Leu
85 90 95

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Gln Thr
100 105

<210> 459
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 459
Glu Glu Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Pro Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Phe Asp Phe Tyr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ser Ala Ser Gly Arg Met Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Arg Val
65 70 75 80

Val Tyr Leu Asp Ile Lys Ser Pro Thr His Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Phe Cys Ala Arg Glu Gln Arg Gly Ala Asn Gly Arg Tyr Gly Gly Asp
100 105 110

Gly Phe Gly Tyr Ser Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Met
115 120 125

Val Ser Val Ser Ala
130

<210> 460
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 460
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Phe Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser His Phe Ile Ala Asn Tyr
20 25 30

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

Phe Glu Ser Ser Thr Leu Asn Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Ser Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Asp Gln Thr
100 105

<210> 461
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成肽」

<400> 461

Ala Arg Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly
1 5 10 15

Glu Phe Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val
20 25

<210> 462
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 462
Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Arg Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
100 105 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 463
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 463
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1 5 10 15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln His Arg Ala
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
35 40 45

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Pro Asp Ser Arg Pro Gly Thr
50 55 60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 464
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 464
Gln Met Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Asp Ser
20 25 30

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

Gly Tyr Val His Lys Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Ser Leu Ser Ala Ala Thr Ala Ala Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Thr Leu His Gly Arg Arg Ile Tyr Gly Ile Val Ala Phe Asn Glu
100 105 110

Trp Phe Thr Tyr Phe Tyr Met Asp Val Trp Gly Asn Gly Thr Gln Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 465
<211> 105
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 465
Ser Asp Ile Ser Val Ala Pro Gly Glu Thr Ala Arg Ile Ser Cys Gly
1 5 10 15

Glu Lys Ser Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Ala
20 25 30

Gly Gln Ala Pro Ser Leu Ile Ile Tyr Asn Asn Gln Asp Arg Pro Ser
35 40 45

Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Pro Asp Ser Gly Phe Gly Thr
50 55 60

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

Tyr Tyr Cys His Ile Trp Asp Ser Arg Val Pro Thr Lys Trp Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Thr Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 466
<211> 132
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 466
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Val Thr Cys Ser Val Ser Gly Asp Ser Met Asn Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Ser Asp Arg Glu Ser Ala Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Asn
50 55 60

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

Lys Leu Asn Ser Val Thr Pro Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Arg Gly Gln Arg Ile Tyr Gly Val Val Ser Phe Gly Glu
100 105 110

Phe Phe Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 467
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」

<400> 467
Ser Pro Val Arg Pro Leu Ser Val Ala Leu Gly Glu Thr Ala Arg Ile
1 5 10 15

Ser Cys Gly Arg Gln Ala Leu Gly Ser Arg Ala Val Gln Trp Tyr Gln
20 25 30

His Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Leu Ile Tyr Asn Asn Gln Asp
35 40 45

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Pro Asp Ile Asn
50 55 60

Phe Gly Thr Arg Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly Asp
65 70 75 80

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Met Trp Asp Ser Arg Ser Gly Phe Ser
85 90 95

Trp Ser Phe Gly Gly Ala Thr Arg Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 468
<211> 4
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒1

<400> 468
Lys Leu Ile Cys
1

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種抗體或其抗原結合片段用於製備在有需要之人類個體治療或預防HIV的醫藥品之用途，其中：

(a) 該個體感染HIV或HIV之群體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：

i. N332聚醣、D325及T63；

ii. N332聚醣、D325及L179；

iii. N332聚醣、D325及T320；

iv. N332聚醣、D325及H330；

v. N332聚醣、D325、T63及L179；

vi. N332聚醣、D325、T63及T320；

vii. N332聚醣、D325、T63及H330；

viii. N332聚醣、D325、L179及T320；

ix. N332聚醣、D325、L179及H330；

x. N332聚醣、D325、T320及H330；

xi. N332聚醣、D325、T63、T320及H330；

xii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；

xiii. N332聚醣、D325、T63、L179及H330；

xiv. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或

xv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330，

其中胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4；及

(b) 該抗體或其抗原結合片段與結合於第三可變環(V3)及/或包含

N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片(patch)內之gp120的抗原決定基之VH區及VL區競爭，或包含該VH區及VL區，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有VH-CDR1、VH-CDR2及VH-CDR3之VH以及包含VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3之VL；其中該VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3分別包含如下所示序列：

i. SEQ ID NO: 7、8、9、10、11及12；

ii. SEQ ID NO: 7、13、9、10、11及12；

iii. SEQ ID NO: 14、15、16、17、11及18；

iv. SEQ ID NO: 14、19、20、17、11及18；

v. SEQ ID NO: 21、22、23、24、25及26；

vi. SEQ ID NO: 21、22、27、24、25及26；

vii. SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；

viii. SEQ ID NO: 34、35、36、37、25及38；

ix. SEQ ID NO: 39、40、41、42、43及44；

x. SEQ ID NO: 45、46、47、48、49及50；

xi. SEQ ID NO: 45、51、52、53、49及54；

xii. SEQ ID NO: 55、56、57、58、59及44；

xiii. SEQ ID NO: 61、46、63、58、49及44；

xiv. SEQ ID NO: 64、65、66、67、68及69；

xv. SEQ ID NO: 70、71、72、73、74及75；

xvi. SEQ ID NO: 76、77、78、79、80及75；

xvii. SEQ ID NO: 81、82、83、84、85及75；

xviii. SEQ ID NO: 85、86、87、88、89及90；

xix. SEQ ID NO: 85、91、92、93、94及90；

xx. SEQ ID NO: 85、96、92、93、94及90；

xxi. SEQ ID NO: 85、86、87、97、98及90；

xxii. SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及95；

xxiii. SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及103；

xxiv. SEQ ID NO: 85、99、100、104、102及90；

xxv. SEQ ID NO: 85、105、92、93、94及90；

xxvi. SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及107；

xxvii. SEQ ID NO: 108、109、110、111、112及113；

xxviii. SEQ ID NO: 108、114、115、111、116及117；或

xxix. SEQ ID NO: 108、118、119、111、120及121，其中該等CDR係根據Kabat編號系統。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：

i. N332聚醣、D325及T63；

ii. N332聚醣、D325及L179；

iii. N332聚醣、D325及T320；或

iv. N332聚醣、D325及H330。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：

i. N332聚醣、D325、T63及L179；

ii. N332聚醣、D325、T63及T320；

iii. N332聚醣、D325、T63及H330；

iv. N332聚醣、D325、L179及T320；

v. N332聚醣、D325、L179及H330；或

vi. N332聚醣、D325、T320及H330。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：

i. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；

ii. N332聚醣、D325、T63、T320及H330；

iii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；或

iv. N332聚醣、D325、T63、L179及H330。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：

i. N332聚醣、D325、T63及H330；

ii. N332聚醣、D325、T320及H330；

iii. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或

iv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該HIV或HIV之群體表現進一步包含一或多種以下胺基酸殘基之gp120：

i.聚醣301；

ii. K677；

iii. 非_W17；

iv. 非_R747；

v. 插入_321.01；

vi. E429；

vii. Q442；

viii. R335；

ix. I165；

x. S393；

xi. I307；

xii. 295聚醣；及/或

xiii. N300。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該HIV之群體中之至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%的HIV物種包含所列舉的胺基酸殘基。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗體或其抗原結合片段包含VH及VL，其中該VH及VL分別包含與如下所示序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致性之胺基酸序列：

i. SEQ ID NO: 400及401；

ii. SEQ ID NO: 402及403；

iii. SEQ ID NO: 402及404；

iv. SEQ ID NO: 462及463；

v. SEQ ID NO: 464及465；

vi. SEQ ID NO: 405及406；

vii. SEQ ID NO: 466及467；

viii. SEQ ID NO: 407及408；

ix. SEQ ID NO: 409及410；

x. SEQ ID NO: 411及412；

xi. SEQ ID NO: 413及414；

xii. SEQ ID NO: 415及416；

xiii. SEQ ID NO: 417及418；

xiv. SEQ ID NO: 419及420；

xv. SEQ ID NO: 421及422；

xvi. SEQ ID NO: 423及424；

xvii. SEQ ID NO: 425及426；

xviii. SEQ ID NO: 427及428；

xix. SEQ ID NO: 429及430；

xx. SEQ ID NO: 431及432；

xxi. SEQ ID NO: 433及434；

xxii. SEQ ID NO: 435及436；

xxiii. SEQ ID NO: 437及438；

xxiv. SEQ ID NO: 439及440；

xxv. SEQ ID NO: 441及442；

xxvi. SEQ ID NO: 443及444；

xxvii. SEQ ID NO: 445及446；

xxviii. SEQ ID NO: 447及448；

xxix. SEQ ID NO: 449及450；

xxx. SEQ ID NO: 451及452；

xxxi. SEQ ID NO: 453及454；

xxxii. SEQ ID NO: 455及456；

xxxiii. SEQ ID NO: 457及458；或

xxxiv. SEQ ID NO: 459及460。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗體包含Fc區，該Fc區包含以下在指定位置(EU索引編號)之胺基酸：

i.位置252之酪胺酸、位置254之蘇胺酸及位置256之麩胺酸(YTE)；或

ii.位置428之白胺酸及位置434之絲胺酸(LS)。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗體包含Fc區，該Fc區包含以下在指定位置(EU索引編號)之胺基酸：

i.位置239之天冬胺酸及位置332之麩胺酸(DE)；

ii.位置239之天冬胺酸、位置332之麩胺酸及位置330之白胺酸(DEL)；

iii.位置239之天冬胺酸、位置332之麩胺酸、位置236之丙胺酸(DEA)；或

iv.位置239之天冬胺酸、位置332之麩胺酸、位置236之丙胺酸及位置330之白胺酸(DEAL)。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品包含抗原結合片段。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該抗原結合片段選自由以下組成之群：scFv、Fab、Fab2、Fab'、F(ab')2、Fv及雙功能抗體(diabody)。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗體為多特異性抗體。

【請求項14】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該人類個體急性感染HIV。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該人類個體患有Fiebig IV期或更早期之HIV感染。

【請求項16】

如請求項14之用途，其中該人類個體尚未血清轉化。

【請求項17】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該人類個體最近感染HIV。

【請求項18】

如請求項17之用途，其中該醫藥品係用於投與患有Fiebig V期或Fiebig VI期之HIV感染的人類個體。

【請求項19】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該人類個體慢性感染HIV。

【請求項20】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該人類個體感染HIV B分枝系(clade)病毒。

【請求項21】

如請求項20之用途，其中該個體感染表現包含以下胺基酸殘基之gp120的HIV或HIV之群體：

i. N332聚醣、D325、T63及H330；

ii. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或

iii. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330。

【請求項22】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該人類個體感染HIV A分枝系病毒。

【請求項23】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該人類個體感染HIV C分枝系病毒。

【請求項24】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品進一步包含或與一或多種用以治療HIV感染的另外治療劑併用。

【請求項25】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該個體未接受抗逆轉錄病毒治療(ART)，或在投與該醫藥品之前中斷ART。

【請求項26】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在一或多次投與該醫藥品之後中斷ART。

【請求項27】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品進一步包含或與一或多種抗逆轉錄病毒治療(ART)劑併用。

【請求項28】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在一或多次投與該醫藥品之後，該個體在未接受抗逆轉錄病毒治療(ART)的情況下不展現HIV或AIDS之症狀至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年或更久。

【請求項29】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在一或多次投與該抗體之後，在未接受抗逆轉錄病毒治療(ART)的情況下該個體每毫升血液之病毒負荷複本數小於500，例如小於400、小於300、小於200、小於100、小於50至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年或更久。

【請求項30】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在分離自該個體之HIV或HIV之群體表現之一或多個gp120多肽序列中鑑別出該等gp120胺基酸。

【請求項31】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在分離自該個體之HIV或HIV之群體之一或多個gp120聚核苷酸序列中鑑別出編碼該等gp120胺基酸之聚核苷酸序列。

【請求項32】

如請求項31之用途，其中該等gp120胺基酸係藉由對編碼來自HIV群體之gp120的聚核苷酸序列執行次世代定序(NGS)鑑別。

【請求項33】

如請求項32之用途，其中偵測出gp120變異體之頻率為病毒群體之約1%。

【請求項34】

如請求項1至5中任一項之用途，其中在一或多個來自該個體之生物樣品中鑑別出該等gp120胺基酸，其中該一或多個生物樣品獲自血液、周邊血液單核細胞(PBMCs)、血清、血漿、精液或淋巴結。

【請求項35】

如請求項34之用途，其中兩個或更多個該生物樣品係在兩個或更多個不同時間點獲自相同組織或體液。

【請求項36】

如請求項34之用途，其中兩個或更多個該生物樣品獲自不同組織或體液或獲自不同解剖位置。

【請求項37】

如請求項1至5中任一項之用途，其中HIV RNA之群體係於在來自該個體之血清或血漿樣品中鑑別出HIV RNA之群體。

【請求項38】

一種鑑別感染對抗體或其抗原結合片段敏感之HIV或HIV之群體之人類個體的方法，該抗體或其抗原結合片段與結合於第三可變環(V3)及/或包含N332寡甘露糖聚醣之高甘露糖補片內之gp120的抗原決定基的VH區及VL區競爭或包含該等VH區及VL區，該方法包含在來自該人類個體之

一或多個生物樣品中鑑別表現包含以下胺基酸殘基之gp120之HIV：

i. N332聚醣、D325及T63；

ii. N332聚醣、D325及L179；

iii. N332聚醣、D325及T320；

iv. N332聚醣、D325及H330；

v. N332聚醣、D325、T63及L179；

vi. N332聚醣、D325、T63及T320；

vii. N332聚醣、D325、T63及H330；

viii. N332聚醣、D325、L179及T320；

ix. N332聚醣、D325、L179及H330；

x. N332聚醣、D325、T320及H330；

xi. N332聚醣、D325、T63、T320及H330；

xii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；

xiii. N332聚醣、D325、T63、L179及H330；

xiv. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或

xv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330，

其中該等胺基酸位置參考SEQ ID NO: 4，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有VH-CDR1、VH-CDR2及VH-CDR3之VH以及包含VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3之VL；其中該VH-CDR1、VH-CDR2、VH-CDR3、VL-CDR1、VL-CDR2及VL-CDR3分別包含如下所示序列：

i. SEQ ID NO: 7、8、9、10、11及12；

ii. SEQ ID NO: 7、13、9、10、11及12；

iii. SEQ ID NO: 14、15、16、17、11及18；

iv. SEQ ID NO: 14、19、20、17、11及18；

v. SEQ ID NO: 21、22、23、24、25及26；

vi. SEQ ID NO: 21、22、27、24、25及26；

vii. SEQ ID NO: 28、29、30、31、32及33；

viii. SEQ ID NO: 34、35、36、37、25及38；

ix. SEQ ID NO: 39、40、41、42、43及44；

x. SEQ ID NO: 45、46、47、48、49及50；

xi. SEQ ID NO: 45、51、52、53、49及54；

xii. SEQ ID NO: 55、56、57、58、59及44；

xiii. SEQ ID NO: 61、46、63、58、49及44；

xiv. SEQ ID NO: 64、65、66、67、68及69；

xv. SEQ ID NO: 70、71、72、73、74及75；

xvi. SEQ ID NO: 76、77、78、79、80及75；

xvii. SEQ ID NO: 81、82、83、84、85及75；

xviii. SEQ ID NO: 85、86、87、88、89及90；

xix. SEQ ID NO: 85、91、92、93、94及90；

xx. SEQ ID NO: 85、96、92、93、94及90；

xxi. SEQ ID NO: 85、86、87、97、98及90；

xxii. SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及95；

xxiii. SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及103；

xxiv. SEQ ID NO: 85、99、100、104、102及90；

xxv. SEQ ID NO: 85、105、92、93、94及90；

xxvi. SEQ ID NO: 85、99、100、101、102及107；

xxvii. SEQ ID NO: 108、109、110、111、112及113；

xxviii. SEQ ID NO: 108、114、115、111、116及117；或

xxix. SEQ ID NO: 108、118、119、111、120及121，其中該等CDR係根據Kabat編號系統。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該個體感染表現包含以下胺基酸殘基之gp120的HIV或HIV之群體：

i. N332聚醣、D325及T63；

ii. N332聚醣、D325及L179；

iii. N332聚醣、D325及T320；或

iv. N332聚醣、D325及H330。

【請求項40】

如請求項38之方法，其中該個體感染表現包含以下胺基酸殘基之gp120的HIV或HIV之群體：

i. N332聚醣、D325、T63及L179；

ii. N332聚醣、D325、T63及T320；

iii. N332聚醣、D325、T63及H330；

iv. N332聚醣、D325、L179及T320；

v. N332聚醣、D325、L179及H330；或

vi. N332聚醣、D325、T320及H330。

【請求項41】

如請求項38之方法，其包含鑑別感染表現包含以下胺基酸殘基之gp120的HIV或HIV之群體之個體：

i. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；

ii. N332聚醣、D325、T63、T320及H330；

iii. N332聚醣、D325、T63、L179及T320；或

iv. N332聚醣、D325、T63、L179及H330。

【請求項42】

如請求項38之方法，其包含鑑別感染表現包含以下胺基酸殘基之gp120的HIV或HIV之群體之個體：

i. N332聚醣、D325、T63及H330；

ii. N332聚醣、D325、T320及H330；

iii. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或

iv. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330。

【請求項43】

如請求項38至42中任一項之方法，其包含鑑別感染表現包含以下胺基酸殘基之gp120的HIV或HIV之群體之個體：

i.聚醣301；

ii. K677；

iii.非_W17；

iv.非_R747；

v.插入_321.01；

vi. E429；

vii. Q442；

viii. R335；

ix. I165；

x. S393；

xi. I307；

xii. 295聚醣；及/或

xiii. N300。

【請求項44】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該HIV之群體中之至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%的HIV物種包含該等列舉的胺基酸殘基。

【請求項45】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含VH及VL，其中該VH及VL分別包含與如下所示序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%一致性之胺基酸序列：

i. SEQ ID NO: 400及401；

ii. SEQ ID NO: 402及403；

iii. SEQ ID NO: 402及404；

iv. SEQ ID NO: 462及463；

v. SEQ ID NO: 464及465；

vi. SEQ ID NO: 405及406；

vii. SEQ ID NO: 466及467；

viii. SEQ ID NO: 407及408；

ix. SEQ ID NO: 409及410；

x. SEQ ID NO: 411及412；

xi. SEQ ID NO: 413及414；

xii. SEQ ID NO: 415及416；

xiii. SEQ ID NO: 417及418；

xiv. SEQ ID NO: 419及420；

xv. SEQ ID NO: 421及422；

xvi. SEQ ID NO: 423及424；

xvii. SEQ ID NO: 425及426；

xviii. SEQ ID NO: 427及428；

xix. SEQ ID NO: 429及430；

xx. SEQ ID NO: 431及432；

xxi. SEQ ID NO: 433及434；

xxii. SEQ ID NO: 435及436；

xxiii. SEQ ID NO: 437及438；

xxiv. SEQ ID NO: 439及440；

xxv. SEQ ID NO: 441及442；

xxvi. SEQ ID NO: 443及444；

xxvii. SEQ ID NO: 445及446；

xxviii. SEQ ID NO: 447及448；

xxix. SEQ ID NO: 449及450；

xxx. SEQ ID NO: 451及452；

xxxi. SEQ ID NO: 453及454；

xxxii. SEQ ID NO: 455及456；

xxxiii. SEQ ID NO: 457及458；或

xxxiv. SEQ ID NO: 459及460。

【請求項46】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該人類個體急性感染HIV。

【請求項47】

如請求項46之方法，其中該人類個體患有Fiebig IV期或更早期之HIV感染。

【請求項48】

如請求項46之方法，其中該人類個體尚未血清轉化。

【請求項49】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該人類個體最近感染HIV。

【請求項50】

如請求項49之方法，其中該人類個體患有Fiebig V期或Fiebig VI期之HIV感染。

【請求項51】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該人類個體慢性感染HIV。

【請求項52】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該人類個體感染HIV B分枝系病毒。

【請求項53】

如請求項52之方法，其包含鑑別感染HIV或HIV之群體之個體，該HIV或HIV之群體表現包含以下胺基酸殘基之gp120：

i. N332聚醣、D325、T63及H330；

ii. N332聚醣、D325、L179、T320及H330；或

iii. N332聚醣、D325、T63、L179、T320及H330。

【請求項54】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該人類個體感染HIV A分枝系病毒。

【請求項55】

如請求項38至42中任一項之方法，其中該人類個體感染HIV C分枝系病毒。

【請求項56】

如請求項38至42中任一項之方法，其中在分離自該個體之HIV或HIV之群體表現之一或多個gp120多肽序列中鑑別出該等gp120胺基酸。

【請求項57】

如請求項38至42中任一項之方法，其中在分離自該個體之HIV或HIV之群體之一或多個gp120聚核苷酸序列中鑑別出編碼該等gp120胺基酸之聚核苷酸。

【請求項58】

如請求項57之方法，其包含對編碼HIV群體之gp120的聚核苷酸序列執行次世代定序(NGS)。

【請求項59】

如請求項58之方法，其中偵測到gp120變異體之頻率為病毒群體之約1%。

【請求項60】

如請求項38至42中任一項之方法，其中在一或多個來自該個體之生物樣品中鑑別出該等gp120胺基酸，其中該一或多個生物樣品獲自血液、周邊血液單核細胞(PBMCs)、血清、血漿、精液或淋巴結。

【請求項61】

如請求項38至42中任一項之方法，其包含鑑別血清或血漿樣品中HIV RNA之群體。

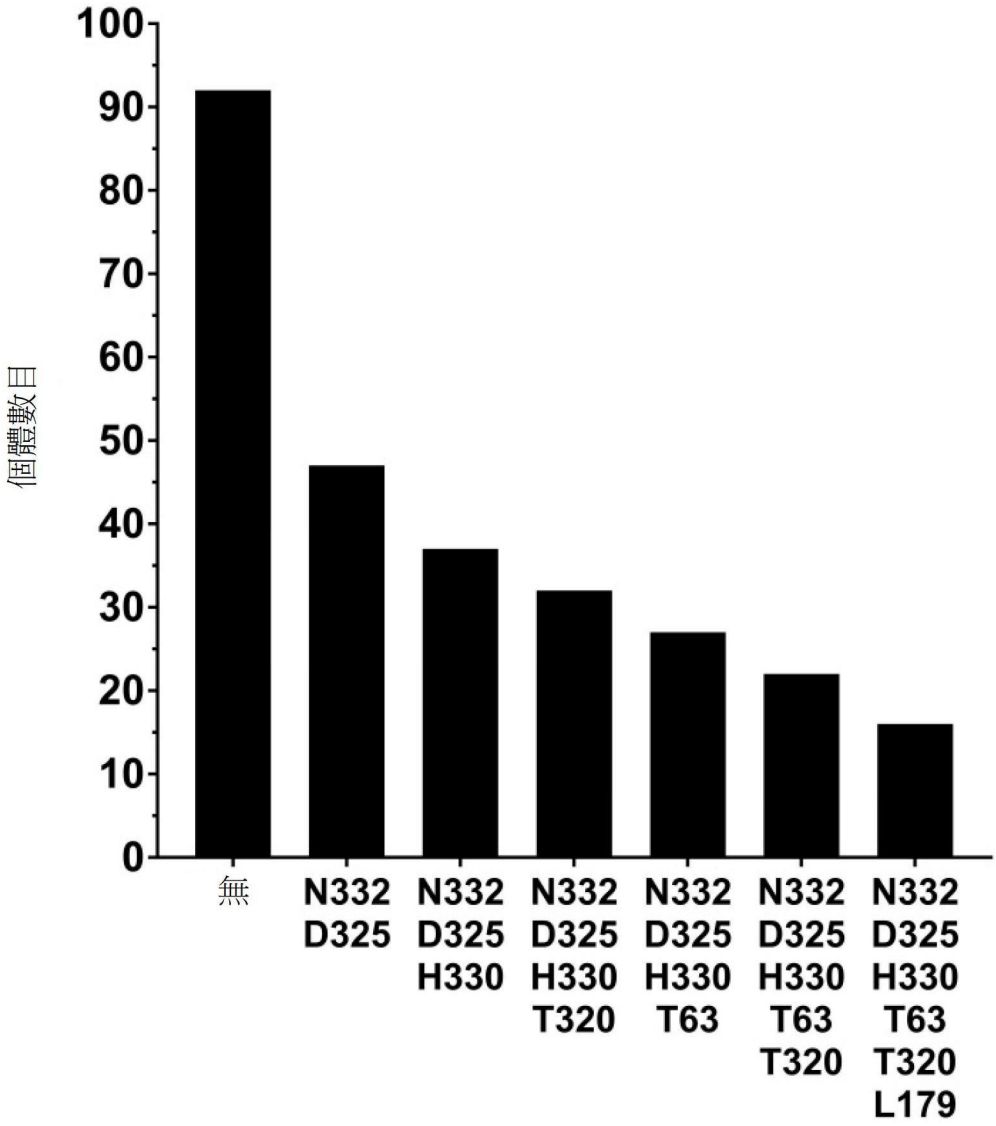
【請求項62】

如請求項38至42中任一項之方法，其中兩個或更多個該生物樣品係在兩個或更多個不同時間點獲自相同組織或體液。

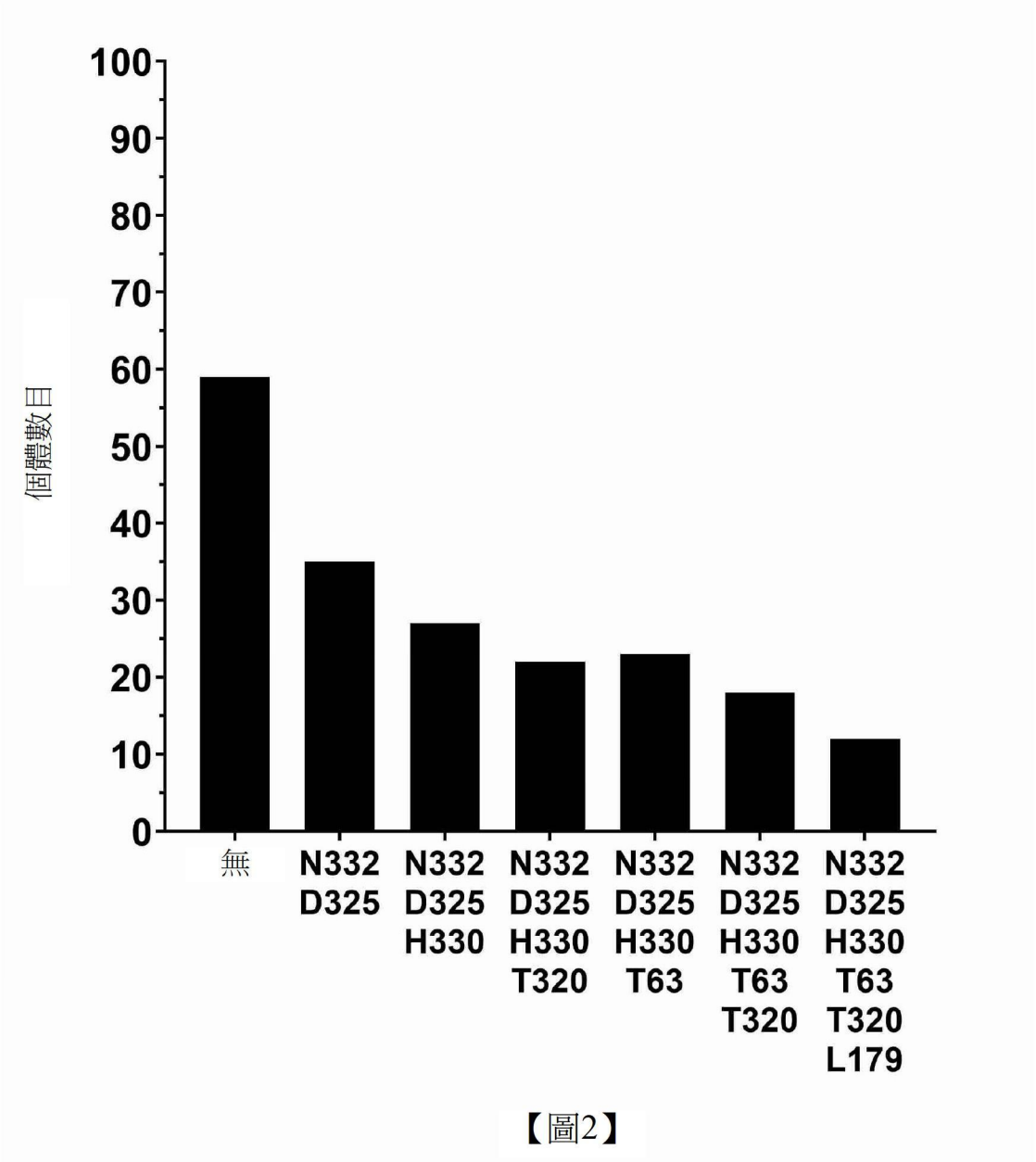
【請求項63】

如請求項38至42中任一項之方法，其中兩個或更多個該生物樣品獲自不同組織或體液或獲自不同解剖位置。

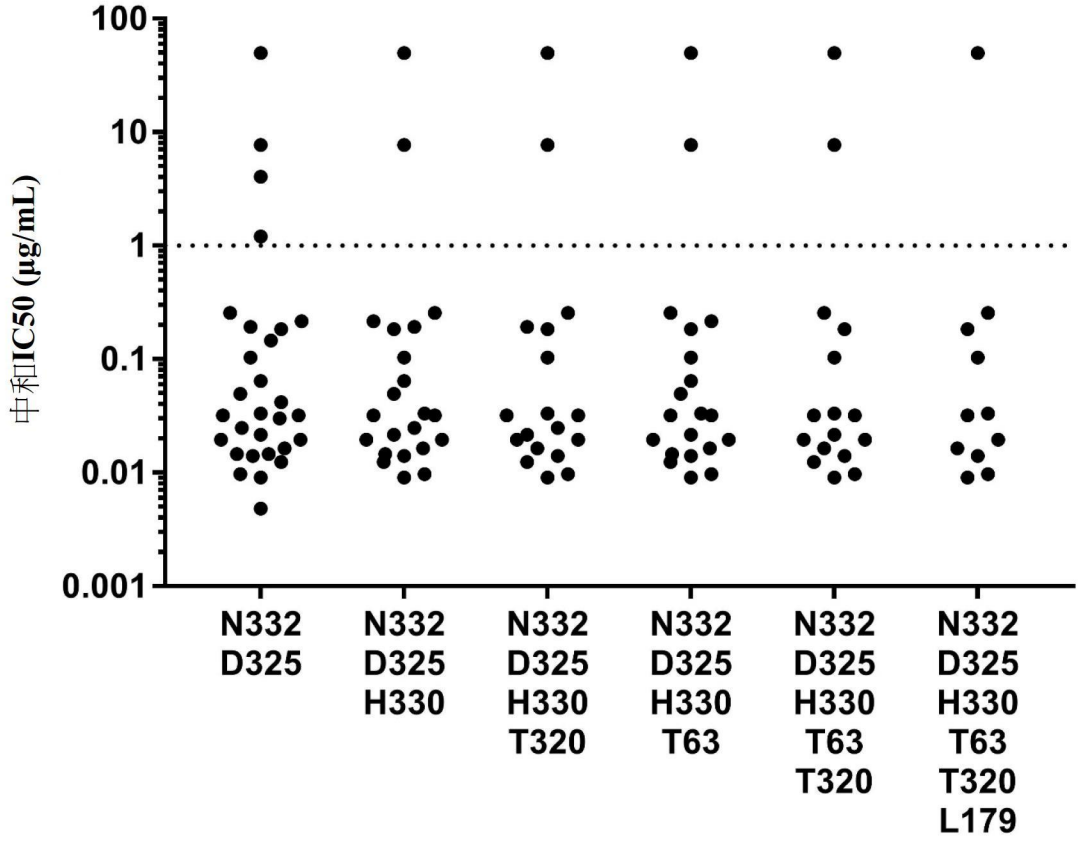
【發明圖式】


個體數目
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
無
N332 D325
N332 D325 H330
N332 D325 H330 T320
N332 D325 H330 T63
N332 D325 H330 T63 T320
N332 D325 H330 T63 T320 L179

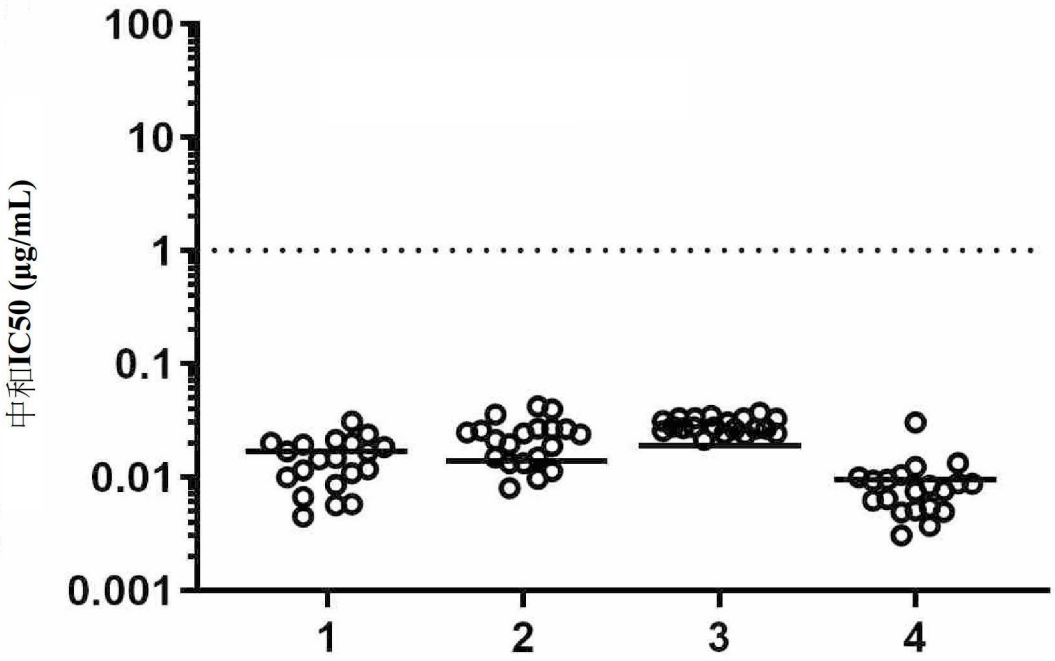
【圖1】


個體數目
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
無
N332 D325
N332 D325 H330
N332 D325 H330 T320
N332 D325 H330 T63
N332 D325 H330 T63 T320
N332 D325 H330 T63 T320 L179

【圖2】


中和IC50 (μg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
N332 D325
N332 D325 H330
N332 D325 H330 T320
N332 D325 H330 T63
N332 D325 H330 T63 T320
N332 D325 H330 T63 T320 L179

【圖3】



【圖4】