

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

與集落刺激因子 1 受體(CSF1R)結合之抗體類

Antibodies that bind CSF1R

【技術領域】

本發明提供與集落刺激因子 1 受體 (CSF1R) 結合之抗體類。本發明亦提供能形成與 CSF1R 結合之抗體類之抗體重鏈及輕鏈。此外，本發明提供包含一或多種特定互補決定區 (CDR) 之抗體類、重鏈及輕鏈。本發明提供編碼抗 CSF1R 之抗體類的多核苷酸。亦提供編碼抗體重鏈或輕鏈之多核苷酸。本發明提供使用抗 CSF1R 之抗體類的治療方法。該等方法包括但不限於治療類風濕性關節炎、骨流失及多發性硬化症之方法。

【先前技術】

集落刺激因子 1 受體 (以下稱爲 CSF1R；本技術領域亦稱爲 FMS、FIM2、C-FMS 及 CD115) 係包含 N-端胞外域 (ECD) 及 C-端胞內域之單次跨膜受體，其具有酪胺酸激酶活性。配體 CSF1 或介白素 34 配體 (以下稱爲 IL34；Lin et al., Science 320: 807-11 (2008)) 與 CSF1R 之結合導致受體二聚化、上調 CSF1R 蛋白質酪胺酸激酶活性、磷酸化 CSF1R 酪胺酸殘基及下游傳訊事件。CSF1

及 IL34 皆刺激單核球之存活、增生及分化成爲巨噬細胞。

許多腫瘤細胞已被發現會分泌 CSF1，其經由 CSF1R 活化單核球/巨噬細胞。腫瘤中之 CSF1 的量已被證明與腫瘤中之腫瘤相關性巨噬細胞（TAM）的量有關。高量之 TAM 已被顯示與不良之病患預後有關。此外，CSF1 已在例如小鼠之人乳癌異種移植中顯示可加速腫瘤生長及進展至轉移。見例如 Paulus et al., *Cancer Res.* 66: 4349-56 (2006)。另外，CSF1R 似乎與骨轉移中之溶骨性骨破壞有關，因爲受體酪胺酸激酶活性之小分子抑制劑抑制該破壞。見例如 Ohno et al., *Mol. Cancer Ther.* 5: 2634-43 (2006)。

CSF1 和彼之受體也被發現與各種發炎及自體免疫性疾病有關。見例如 Hamilton, *Nat. Rev.* 8: 533-44 (2008)。舉例來說，研究發現來自罹患類風濕性關節炎之關節的滑液膜內皮細胞會產生 CSF1，顯示 CSF1 及彼之受體在該疾病中有所作用。以抗體阻斷 CSF1R 活性在小鼠關節炎模型中導致正面之臨床效應，包括減少骨及軟骨之破壞以及減少巨噬細胞數量。見例如 Kitaura et al., *J. Clin. Invest.* 115: 3418-3427 (2005)。

因此，其他 CSF1R 傳訊拮抗劑可能可被用於治療各種 CSF1R 相關性疾病，諸如癌、發炎性狀況及自體免疫性疾病。

【發明內容】**發明簡要說明**

本發明提供與集落刺激因子 1 受體 (CSF1R) 結合之新穎抗體類。本發明亦提供治療疾病之方法，該等方法包含投予該等抗 CSF1R 之新穎抗體類。所有該等抗體對人 CSF1R ECD 之結合親和性皆小於 2 奈莫耳 (nM)，且所有人化抗體除了二種之外對人 CSF1R ECD 具有次奈莫耳之結合親和性。另外，該等新穎抗體阻斷 CSF1 及 IL34 與人 CSF1R 之結合，且抑制配體誘發之人 CSF1R 之磷酸化。許多新穎之抗體亦阻斷 CSF1 及 IL34 與石蟹獼猴 CSF1R 之結合，此有利於活體實驗以支持抗-CSF1R 抗體治療劑之發展。該等新穎抗體因此非常適合用於人疾病之治療性用途，包括但不限於癌、自體免疫性疾病及發炎性狀況。

在一些實施態樣中，本發明提供包含重鏈及輕鏈之經分離之抗體，其中該抗體與 CSF1R 結合。在一些實施態樣中，該重鏈及／或輕鏈具有下列結構。

在一些實施態樣中，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列。在一些實施態樣中，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列。在一些實施態樣中，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至

45 之序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列，且該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 90%、至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列。

在一些實施態樣中，該重鏈（HC）CDR1、HC CDR2 及 HC CDR3 包含一組選自下列之序列：（a）SEQ ID NO：15、16 及 17；（b）SEQ ID NO：21、22 及 23；或（c）SEQ ID NO：27、28 及 29。在一些實施態樣中，該輕鏈（LC）CDR1、LC CDR2 及 LC CDR3 包含一組選自下列之序列：（a）SEQ ID NO：18、19 及 20；（b）SEQ ID NO：24、25 及 26；或（c）SEQ ID NO：30、31 及 32。

在一些實施態樣中，重鏈包含 HC CDR1、HC CDR2 及 HC CDR3，其中該 HC CDR1、HC CDR2 及 HC CDR3 包含一組選自下列之序列：（a）SEQ ID NO：15、16 及 17；（b）SEQ ID NO：21、22 及 23；或（c）SEQ ID NO：27、28 及 29；且輕鏈包含 LC CDR1、LC CDR2 及 LC CDR3，其中該 LC CDR1、LC CDR2 及 LC CDR3 包含一組選自下列之序列：（a）SEQ ID NO：18、19 及 20；（b）SEQ ID NO：24、25 及 26；或（c）SEQ ID NO：30、31 及 32。

在一些實施態樣中，本發明提供經分離之抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該抗體包含：（a）包含與 SEQ ID NO：9 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或

100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 10 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (b) 包含與 SEQ ID NO : 11 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 12 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (c) 包含與 SEQ ID NO : 13 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 14 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (d) 包含與 SEQ ID NO : 39 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 46 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (e) 包含與 SEQ ID NO : 40 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 46 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (f) 包含與 SEQ ID NO : 41 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 46 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (g) 包含與 SEQ ID NO : 39 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO : 47 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (h) 包含與 SEQ ID NO : 40 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO :

47 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (i) 包含與 SEQ ID NO: 41 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 47 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (j) 包含與 SEQ ID NO: 42 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 48 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (k) 包含與 SEQ ID NO: 42 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 49 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (l) 包含與 SEQ ID NO: 42 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (m) 包含與 SEQ ID NO: 43 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 48 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (n) 包含與 SEQ ID NO: 43 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 49 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈； (o) 包含與 SEQ ID NO: 43 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 50 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列

的輕鏈；（p）包含與 SEQ ID NO：44 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO：51 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈；（q）包含與 SEQ ID NO：44 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO：52 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈；（r）包含與 SEQ ID NO：45 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO：51 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈；或（s）包含與 SEQ ID NO：45 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 一致性之序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO：52 具有至少 95%、至少 97%、至少 99% 或 100% 之序列的輕鏈。

在一些實施態樣中，本發明提供抗體，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該抗體包含：（a）包含具有 SEQ ID NO：15 之序列的重鏈（HC）CDR1、具有 SEQ ID NO：16 之序列的 HC CDR2 及具有 SEQ ID NO：17 之序列的 HC CDR3 之重鏈，及包含具有 SEQ ID NO：18 之序列的輕鏈（LC）CDR1、具有 SEQ ID NO：19 之序列的 LC CDR2 及具有 SEQ ID NO：20 之序列的 LC CDR3 之輕鏈；（b）包含具有 SEQ ID NO：21 之序列的重鏈（HC）CDR1、具有 SEQ ID NO：22 之序列的 HC CDR2 及具有 SEQ ID NO：23 之序列的 HC CDR3 之重鏈，及包含具有

SEQ ID NO : 24 之序列的輕鏈 (LC) CDR1、具有 SEQ ID NO : 25 之序列的 LC CDR2 及具有 SEQ ID NO : 26 之序列的 LC CDR3 之輕鏈；或 (c) 包含具有 SEQ ID NO : 27 之序列的重鏈 (HC) CDR1、具有 SEQ ID NO : 28 之序列的 HC CDR2 及具有 SEQ ID NO : 29 之序列的 HC CDR3 之重鏈，及包含具有 SEQ ID NO : 30 之序列的輕鏈 (LC) CDR1、具有 SEQ ID NO : 31 之序列的 LC CDR2 及具有 SEQ ID NO : 32 之序列的 LC CDR3 之輕鏈。

在一些實施態樣中，抗體與人 CSF1R 結合及／或與石蟹獼猴 (cynomolgus) CSF1R 結合。在一些實施態樣中，抗體阻斷配體與 CSF1R 之結合。在一些實施態樣中，抗體阻斷 CSF1 及／或 IL34 與 CSF1R 之結合。在一些實施態樣中，抗體抑制配體誘發之 CSF1R 磷酸化。在一些實施態樣中，抗體抑制 CSF1 及／或 IL34 誘發之 CSF1R 磷酸化。

在一些實施態樣中，抗體係人化抗體。在一些實施態樣中，抗體係選自 Fab、Fv、scFv、Fab'或 (Fab')₂。在一些實施態樣中，抗體係嵌合抗體。在一些實施態樣中，抗體係選自 IgA、IgG 或 IgD。在一些實施態樣中，抗體係 IgG。在一些實施態樣中，抗體係 IgG4 在一些實施態樣中，抗體係包含至少一個 IgG4 重鏈恆定區之 S241P 突變之 IgG4。

在一些實施態樣中，本發明提供包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。

在一些實施態樣中，本發明提供經分離之核酸，其中該經分離之核酸包含編碼如上述之重鏈的多核苷酸序列。在一些實施態樣中，經分離之核酸編碼如上述之輕鏈。在一些實施態樣中，經分離之核酸編碼如上述之重鏈及如上述之輕鏈。在一些實施態樣中，本發明提供一種組成物，其中該組成物包含第一核酸及第二核酸，該第一核酸包含編碼如上述之重鏈之多核苷酸序列且該第二核酸包含編碼如上述之輕鏈之多核苷酸序列。在一些實施態樣中，本發明提供包含如上述之核酸或組成物之宿主細胞。在一些實施態樣中，宿主細胞係真核宿主細胞。在一些實施態樣中，宿主細胞係哺乳動物宿主細胞。在一些實施態樣中，宿主細胞係選自 CHO 細胞、293 細胞、NSO 細胞或 PER.C6 細胞。在一些實施態樣中，宿主細胞係 293-6E 細胞或 DG44 細胞。

在一些實施態樣中，本發明提供治療疾病之方法，該等方法包含對病患投予包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。在一些實施態樣中，本發明提供治療多發性硬化症之方法，該方法包含對病患投予包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。在一些實施態樣中，本發明提供治療類風濕性關節炎之方法，該方法包含對病患投予包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。在一些實施態樣中，本發明提供治療溶骨性骨流失之方法，該方法包含對病患投予包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。在一些實施態樣中，該溶骨性骨流失係選自骨質疏鬆症、轉移誘發性

溶骨性骨流失或類風濕性關節炎誘發性骨流失。在一些實施態樣中，本發明提供治療癌之方法，該方法包含對病患投予包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。在一些實施態樣中，該癌係選自乳癌、前列腺癌、子宮內膜癌、膀胱癌、腎癌、食道癌、鱗狀細胞癌、葡萄膜黑色素瘤、濾泡性淋巴瘤、腎細胞癌、子宮頸癌、卵巢癌、肺癌、結直腸癌、腦癌、胰癌、頭頸癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、霍奇金氏 (Hodgkin's) 病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、星狀細胞瘤、胃癌或肺腺癌。

在一些實施態樣中，本發明提供治療發炎性狀況之方法，該方法包含對病患投予包含與 CSF1R 結合之抗體的醫藥組成物。

在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之抗體及包含與 CSF1R 結合之抗體之組成物以用於治療人或動物之方法。在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之抗體及包含與 CSF1R 結合之抗體之組成物以用於治療人或動物之類風濕性關節炎之方法。在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之抗體及包含與 CSF1R 結合之抗體之組成物以用於治療人或動物之多發性硬化症之方法。在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之抗體及包含與 CSF1R 結合之抗體之組成物以用於治療人或動物之癌之方法。在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之抗體及包含與 CSF1R 結合之抗體之組成物以用於治療人或動物之發炎性狀況之方法。

本發明之詳細說明

本案之發明人發明一組抗 CSF1R 之新穎抗體。所有該等抗體對人 CSF1R ECD 之結合親和性皆小於 2 奈莫耳 (nM)，且所有人化抗體除了二種之外對人 CSF1R ECD 具有次奈莫耳之結合親和性。另外，該等新穎抗體阻斷 CSF1 及 IL34 與人 CSF1R 之結合，且抑制配體誘發之人 CSF1R 之磷酸化。

此處使用之段落標題僅供組織之目的，不可被視為限制該敘述之主題。

定義

除非另外加以定義，關於本發明所使用之科學性及技術性用語應具有該領域之一般技藝人士所通常了解之意義。另外，除非內文另外要求，單數用語應包括複數意義且複數用語應包括單數意義。

關於重組 DNA、寡核苷酸合成、組織培養及轉形（例如電穿孔、脂質體轉染）、酶反應及純化技術所使用之示範性技術係該領域所知。許多該等技術及方法係描述於例如 Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) 及他處。此外，化學合成、化學分析、醫藥製備、醫藥調製、醫藥遞送及病患治療之示範性技術亦為該領域所知。

在此申請案中，「或」之使用代表「及／或」，除非另外說明。在多重附屬項之上下文中，使用「或」僅任擇其一地指涉前述超過一種之獨立或附屬項。同樣地，諸如「元件」或「成份」之用語涵蓋包含一種單位之元件及成份與包含超過一種次單位之元件及成份，除非另外特別說明。

在本案之揭示內容中使用之下列用語，除非另外說明，應被了解為具有下列意義：

用語「核酸分子」及「多核苷酸」可交換使用，係指核苷酸之聚合物。該等核苷酸之聚合物可包含天然及／或非天然之核苷酸，且包括但不限於 DNA、RNA 及 PNA。

「核酸序列」係指核苷酸之線性序列，包含核酸分子或多核苷酸。

用語「多肽」及「蛋白質」可交換使用以指涉胺基酸殘基之聚合物，並不限於最小長度。該等胺基酸殘基之聚合物可包含天然或非天然胺基酸殘基，且包括但不限於胺基酸殘基之肽、寡肽、二聚物、三聚物及多聚物。全長蛋白質及彼之片段均包含於此定義中。該等用語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及該類似修飾。另外，為了本發明之目的，「多肽」係指包括對天然序列加以修飾諸如刪除、添加及取代（通常在天然中為保守性）之蛋白質，只要該蛋白質維持該所欲之活性。這些修飾可經過考慮，諸如透過定點突變形成，或可為意外發生，諸如經由宿主之突變，該宿主產生蛋白質或因為 PCR 擴增之錯誤。

用語「CSF1R」在此處係指全長 CSF1R，其包括 N-端 ECD、跨膜結構域及胞內酪胺酸激酶結構域，可能有或無 N-端前導序列。在一些實施態樣中，CSF1R 係具有 SEQ ID NO：1 或 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列的人 CSF1R。

此處所使用之「CSF1R 胞外域」（「CSF1R ECD」）係指缺乏胞內及跨膜結構域之 CSF1R 多肽。CSF1R ECD 包括全長 CSF1R ECD 及 CSF1R ECD 片段，其能與 CSF1R 或 IL34 結合。人全長 CSF1R ECD 在此處之定義為包含 SEQ ID NO：2 之胺基酸 1 至 512（即包括前導序列）或胺基酸 20 至 512（即缺乏前導序列）。在一些實施態樣中，人 CSF1R ECD 片段包含 SEQ ID NO：2 之胺基酸 20 至 506（見 SEQ ID NO：5）。在一些實施態樣中，人 CSF1R 片段終止於胺基酸 507、508、509、510 或 511。在一些實施態樣中，石蟹獼猴 CSF1R ECD 包含 SEQ ID NO：7 之序列（含前導序列）或 SEQ ID NO：7 之胺基酸 20 至 506（不含前導序列）。

此處所使用之用語「抗體」係指至少包含重鏈之互補決定區（CDR）1、CDR2 及 CDR3 和輕鏈之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之分子，其中該分子能與抗原結合。該用語抗體包括但不限於能與抗原結合之片段，諸如 Fv、單鏈 Fv（scFv）、Fab、Fab'及(Fab')₂。用語抗體亦包括但不限於嵌合抗體、人化抗體及各種物種之抗體，諸如小鼠、人、石蟹獼猴等。

在一些實施態樣中，抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變

區。在一些實施態樣中，抗體包含至少一條重鏈及至少一條輕鏈，該重鏈包含重鏈可變區及至少部分之重鏈恆定區，該輕鏈包含輕鏈可變區及至少部分之輕鏈恆定區。在一些實施態樣中，抗體包含二條重鏈及二條輕鏈，其中每條重鏈包含重鏈可變區及至少部分之重鏈恆定區，且其中每條輕鏈包含輕鏈可變區及至少部分之輕鏈恆定區。此處所使用之單鏈 Fv (scFv) 或任何其他包含例如單一多肽鏈之抗體被認為具有重鏈及輕鏈，該單一多肽鏈包含所有六個 CDR (三個重鏈 CDR 及三個輕鏈 CDR)。在一些該等實施態樣中，該重鏈係包含三個重鏈 CDR 之抗體區域，且該輕鏈係包含三個輕鏈 CDR 之抗體區域。

此處所使用之用語「重鏈可變區」係指包含重鏈 CDR1、骨架區 (FR) 2、CDR2、FR3 及 CDR3 之區域。在一些實施態樣中，重鏈可變區亦包含至少部分之 FR1 及／或至少部分之 FR4。在一些實施態樣中，重鏈 CDR1 對應卡巴 (Kabat) 殘基 26 至 35；重鏈 CDR2 對應卡巴殘基 50 至 65；及重鏈 CDR3 對應卡巴殘基 95 至 102。見例如 Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (1987 及 1991, NIH, Bethesda, Md.)；及圖 1。在一些實施態樣中，重鏈 CDR1 對應卡巴殘基 31 至 35；重鏈 CDR2 對應卡巴殘基 50 至 65；及重鏈 CDR3 對應卡巴殘基 95 至 102。見 *id.*。

此處所使用之用語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定結構域 C_H1、C_H2 及 C_H3 之區域。非限制性示範重

鏈恆定區包括 γ 、 δ 及 α 。非限制性示範重鏈恆定區亦包括 ε 及 μ 。各重鏈恆定區對應一種抗體同型。舉例來說，包含 γ 恆定區之抗體係 IgG 抗體，包含 δ 恆定區之抗體係 IgD 抗體，及包含 α 恆定區之抗體係 IgA 抗體。另外，包含 μ 恆定區之抗體係 IgM 抗體，及包含 ε 恆定區之抗體係 IgE 抗體。某些同型可再被細分為亞型。舉例來說，IgG 抗體包括但不限於 IgG1（包含 γ_1 恆定區）、IgG2（包含 γ_2 恆定區）、IgG3（包含 γ_3 恆定區）及 IgG4（包含 γ_4 恆定區）抗體；IgA 抗體包括但不限於 IgA1（包含 α_1 恆定區）及 IgA2（包含 α_2 恆定區）抗體；及 IgM 抗體包括但不限於 IgM1 及 IgM2。

在一些實施態樣中，重鏈恆定區包含一或多種突變（或取代）、添加或刪除以授予該抗體所欲之特徵。非限制性示範突變係於 IgG4 鉸鏈區（介於恆定結構域 C_{H1} 及 C_{H2} 之間）中之 S241P 突變，其改變 IgG4 模體（motif）CPSCP 成為 CPPCP，其與 IgG1 之對應模體類似。在一些實施態樣中，該突變導致更為穩定之 IgG4 抗體。見例如 Angal et al., *Mol. Immunol.* 30: 105-108 (1993)；Bloom et al., *Prot. Sci.* 6: 407-415 (1997)；Schuurman et al., *Mol. Immunol.* 38: 1-8 (2001)。

此處所使用之用語「重鏈」係指包含至少一個重鏈可變區之多肽，不論有或無前導序列。在一些實施態樣中，重鏈包含至少部分之重鏈恆定區。此處所使用之用語「全長重鏈」係指包含重鏈可變區及重鏈恆定區之多肽，不論有

或無前導序列。

此處所使用之用語「輕鏈可變區」係指包含輕鏈 CDR1、骨架區 (FR) 2、CDR2、FR3 及 CDR3 之區域。在一些實施態樣中，輕鏈可變區亦包含 FR1 及 / 或 FR4。在一些實施態樣中，輕鏈 CDR1 對應卡巴殘基 24 至 34；輕鏈 CDR2 對應卡巴殘基 50 至 56；及輕鏈 CDR3 對應卡巴殘基 89 至 97。見例如 *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 及 1991, NIH, Bethesda, Md.)；及圖 1。

此處所使用之用語「輕鏈恆定區」係指包含輕鏈恆定結構域 C_L 之區域。非限制性示範輕鏈恆定區包括 λ 及 κ 。

此處所使用之用語「輕鏈」係指包含至少一個輕鏈可變區之多肽，不論有或無前導序列。在一些實施態樣中，輕鏈包含至少部分之輕鏈恆定區。此處所使用之用語「全長輕鏈」係指包含輕鏈可變區及輕鏈恆定區之多肽，不論有或無前導序列。

此處所使用之「嵌合抗體」係指包含至少一個來自第一物種（諸如小鼠、大鼠、石蟹獼猴等）之可變區及至少一個來自第二物種（諸如人、石蟹獼猴等）之恆定區的抗體。在一些實施態樣中，嵌合抗體包含至少一個小鼠可變區及至少一個人恆定區。在一些實施態樣中，嵌合抗體包含至少一個石蟹獼猴可變區及至少一個人恆定區。在一些實施態樣中，嵌合抗體之所有可變區係來自第一物種及該嵌合抗體之所有恆定區係來自第二物種。

此處所使用之「人化抗體」係指其中非人可變區之骨架區中之至少一個胺基酸已被來自人可變區之對應胺基酸取代之抗體。在一些實施態樣中，人化抗體包含至少一個人恆定區或彼之片段。在一些實施態樣中，人化抗體係 Fab、scFv、(Fab')₂ 等。

此處所使用之「CDR-移植抗體」係指一種人化抗體，其中該第一（非人）物種之互補決定區（CDR）已被移植至第二（人）物種之骨架區（FR）。

此處所使用之「人抗體」係指在人體內生產之抗體、在包含人免疫球蛋白基因之非人動物體內生產之抗體，諸如 XenoMouse®，及利用活體外方法篩選之抗體，諸如噬菌體展示，其中該抗體庫係基於人免疫球蛋白序列。

用語「前導序列」係指位於多肽 N 端之胺基酸殘基序列，其有利於該多肽自哺乳動物細胞分泌。前導序列可在多肽自哺乳動物細胞輸出時被切除，以形成成熟蛋白質。前導序列可為天然性或合成性序列，它們可為彼等所連接之蛋白質的異源性或同源性序列。示範性前導序列包括但不限於抗體前導序列，諸如舉例來說分別對應人輕鏈及重鏈前導序列之 SEQ ID NO：3 及 4 之胺基酸序列。非限制性示範性前導序列亦包括來自異源性蛋白質之前導序列。在一些實施態樣中，抗體缺乏前導序列。在一些實施態樣中，抗體包含至少一個前導序列，該前導序列可能選自天然抗體前導序列或異源性前導序列。

用語「載體」係用來描述一種可在宿主細胞中增殖之多

核苷酸，該多核苷酸可經工程化以包含經選殖之一或多種多核苷酸。載體可包括一或多種下列元件：複製起點、一或多種調節序列（諸如舉例來說啓動子及／或增強子），其可調節感興趣之多肽之表現，及／或一或多種可供篩選之標誌基因（諸如舉例來說抗生素抗藥性基因及可被用於比色試驗之基因，例如 β -半乳糖苷酶）。用語「表現載體」係指用來在宿主細胞內表現感興趣之多肽的載體。

「宿主細胞」係指可成爲或已經是載體或經分離之多核苷酸之接受者的細胞。宿主細胞可爲原核細胞或真核細胞。示範性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長動物或非靈長動物細胞、真菌細胞諸如酵母菌、植物細胞及昆蟲細胞。非限制性之示範性哺乳動物細胞包括但不限於 NSO 細胞、PER.C6®細胞（Crucell）、293 細胞及 CHO 細胞，及 293 細胞及 CHO 細胞之衍生細胞例如分別爲 293-6E 細胞及 DG44 細胞。

此處所使用之用語「經分離」係指與至少某些通常在天然中一起被發現之成份分開之分子。舉例來說，當多肽與生產彼之細胞內的至少某些成份分開時，該多肽被稱爲「經分離」之多肽。當多肽在表現後被細胞分泌時，以物理方式分開含有該多肽之上清液與生產彼之細胞被認爲是「分離」該多肽。同樣的，當多核苷酸不是彼在自然中通常於其中被發現之較大多核苷酸之部分時（諸如舉例來說基因組 DNA 或粒線體 DNA，以 DNA 多核苷酸爲例），或與彼在其中產製之細胞的至少某些成份分離（例如以

RNA 多核苷酸爲例)，該多核苷酸被稱爲「經分離」的。因此，包含於宿主細胞內之載體中的 DNA 多核苷酸可能被稱爲「經分離」的，只要該多核苷酸在天然中不在該載體內被發現。

此處之用語「個體」及「病患」可交換使用以指涉人。在一些實施態樣中，本發明提供治療其他哺乳動物之方法，其他哺乳動物包括但不限於齧齒動物、類人猿、貓、犬、馬、牛、豬、綿羊、山羊、哺乳動物實驗室動物、哺乳動物農場動物、哺乳動物競賽動物及哺乳動物寵物。

用語「類風濕性關節炎 (RA)」係指一種慢性自體免疫性疾病，主要特徵在於關節內襯 (滑液膜) 發炎，此可造成關節損壞，導致慢性疼痛、功能喪失及殘障。由於 RA 可影響身體之多重器官，包括皮膚、肺及眼，因此被稱爲全身性疾病。

用語「多發性硬化症 (MS)」係指中樞神經系統 (CNS) 之慢性、自體免疫性、脫髓鞘疾病，其中身體製造拮抗產生髓鞘之細胞的抗體及白血球。當髓鞘變得發炎、受傷及與神經纖維脫離時，即發生「脫髓鞘」。

用語「癌」係指與未受控制之細胞增生、未受限制之細胞生長及減少之細胞凋亡有關之增生性疾病。癌包括但不限於乳癌、前列腺癌、肺癌、腎癌、甲狀腺癌、食道癌、黑色素瘤、濾泡性淋巴瘤、葡萄膜黑色素瘤、腦癌、頭頸癌、肺腺癌、包括但不限於結腸癌、心臟腫瘤、胰癌、視網膜胚細胞瘤、神經膠母細胞瘤、腸癌、睪丸癌、胃癌、

神經胚細胞瘤、黏液瘤、肌瘤、淋巴瘤、內皮瘤、骨胚細胞瘤、蝕骨細胞瘤、骨肉瘤、軟骨肉瘤、腺瘤、卡波西氏（Kaposi's）肉瘤、卵巢癌、白血病（包括急性白血病（例如急性淋巴細胞性白血病、急性骨髓細胞性白血病包括骨髓胚細胞性、前骨髓細胞性、骨髓單核球性、單核球性及紅血球性白血病））及慢性白血病（例如慢性骨髓細胞性（顆粒球性）白血病及慢性淋巴細胞性白血病）、骨髓發育不良性症候群真性紅血球增多症、淋巴瘤（例如霍奇金氏（Hodgkin's）病、非霍奇金氏病）、多發性骨髓瘤、瓦登斯壯氏（Waldenstrom's）大球蛋白血症、重鏈疾病，及實質腫瘤包括但不限於肉瘤及癌，諸如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑液膜瘤、間皮瘤、尤因氏（Ewing's）腫瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓狀癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜癌、精細胞瘤、胚胎性癌、威爾姆氏（Wilm's）腫瘤、子宮頸癌、子宮內膜癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮細胞癌、神經膠質瘤、星狀細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突細胞瘤及腦脊髓膜瘤。此處之用語「轉移」及「癌轉移」可交換使用，以指涉癌細胞擴散至其他組織之能力。舉例來說，「轉移至骨」係指某些種類之癌包括但不限於乳癌、前列腺癌、肺癌、腎

癌、甲狀腺癌及黑色素瘤轉移至骨之能力。

此處使用之用語「溶骨性疾病」係指任何因破骨細胞之活性增加所造成之狀況，破骨細胞係負責骨吸收作用之細胞。用語「骨質溶解」及「溶骨性骨流失」可交換使用以指稱破與溶骨性疾病有關之骨細胞媒介性骨吸收或骨流失。溶骨性疾病可發生在易於發生溶骨性疾病之個體，或可發生在因疾病刺激破骨細胞活性而導致或造成溶骨性疾病之個體。在本發明之示範性實施態樣中，溶骨性疾病可包括溶骨性骨流失及癌轉移誘發性溶骨性骨流失。在本發明之其他示範性實施態樣中，溶骨性骨疾病包括代謝性骨疾病，包括內分泌病，諸如高皮質醇症、性腺低能症、原發性或繼發性副甲狀腺高能症及甲狀腺高能症；飲食缺乏，包括痲痺病、骨軟化病、壞血病及營養不良；骨質疏鬆症；藥物使用，包括糖皮質素（糖皮質素誘發性骨質疏鬆症）、肝素及酒精；慢性疾病，包括吸收不良症候群；慢性腎衰竭，包括腎性骨營養不良；慢性肝病，包括肝性骨營養不良；遺傳性疾病，包括成骨不全及高胱胺酸尿症；及與關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、纖維性發育不良、牙周病及佩吉特氏（Paget's）病相關之骨發炎。

用語「轉移誘發性溶骨性骨流失」及「癌轉移誘發性溶骨性骨流失」在此處可交換使用，係指因癌細胞轉移至骨所導致之骨質溶解或溶骨性骨流失。用語「癌轉移誘發性破骨細胞活化」係指轉移至骨之癌細胞誘發破骨細胞活化之能力。

此處使用之用語「腫瘤」係指一群展現異常高度增生及生長之細胞。腫瘤可為良性、惡性前期或惡性腫瘤，惡性腫瘤細胞為癌性細胞。腫瘤細胞可為實質腫瘤細胞或白血病性腫瘤細胞。此處所使用之用語「腫瘤生長」係指構成腫瘤之細胞的增生或生長，其導致腫瘤大小相對增加。此處所使用之用語「CSF1R-依賴性腫瘤生長」係指腫瘤細胞需要 CSF1R 媒介性功能以供腫瘤細胞增生或生長。

此處所使用之「治療」涵蓋任何投予或施用哺乳動物包括人之疾病之治療劑，且治療包括抑制疾病或疾病之進展、抑制或延緩疾病或彼之進展、停止彼之發展、部分或完全緩解疾病或治癒疾病，例如藉由造成消退，或恢復或修補喪失、缺少或缺陷之功能；或刺激低效之過程。

用語「抑制」係指任何表型特徵之減少或停止，或減少或停止該特徵之發生率、程度或可能性。

「醫藥上可接受之載劑」係指非毒性固體、半固體或液體之填料、稀釋劑、封裝材料、調製助劑，或該領域慣常與治療劑一起使用以組成供投予至個體之「醫藥組成物」之載劑。醫藥上可接受之載劑在所使用之劑量及濃度下對於接受者不具毒性且可與該調製劑之其他成分相容。該醫藥上可接受之載劑適合所採用之調製劑。舉例來說，若該治療劑係供經口投予，該載劑可為膠體膠囊。若該治療劑係供皮下投予，該載劑理想上不刺激皮膚，且不造成注射部位反應。

抗-CSF1R 抗體

本案之發明人發明一組抗 CSF1R 之新穎抗體。抗-CSF1R 抗體包括但不限於人化抗體、嵌合抗體、小鼠抗體、人抗體及包含此處所討論之重鏈及／或輕鏈 CDR 之抗體。

示範性人化抗體

在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之人化抗體。人化抗體可被用來作為治療分子，因為人化抗體減少或消除人對非人抗體之免疫反應（諸如人抗小鼠抗體（HAMA）反應），該等反應可導致對抗抗體治療劑之免疫反應，且減少該治療劑之有效性。

非限制性示範性人化抗體包括此處所描述之 Ab1 至 Ab16。非限制性示範性人化抗體亦包括包含選自 Ab1 至 Ab16 之抗體的重鏈可變區及／或選自 Ab1 至 Ab16 之抗體的輕鏈可變區之抗體。非限制性示範性人化抗體包括包含選自 SEQ ID NO：39 至 45 之重鏈可變區及／或選自 SEQ ID NO：46 至 52 之輕鏈可變區之抗體。示範性人化抗體亦包括但不限於包含選自 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及／或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 之人化抗體。

在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含選自 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及／或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。非限制性示範性人化

抗-CSF1R 抗體包括包含選自 SEQ ID NO：15、16 及 17、SEQ ID NO：21、22 及 23，或 SEQ ID NO：27、28 及 29 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組的抗體。非限制性示範性人化抗-CSF1R 抗體亦包括包含選自 SEQ ID NO：18、19 及 20、SEQ ID NO：24、25 及 26，或 SEQ ID NO：30、31 及 32 之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組的抗體。

非限制性示範性人化抗-CSF1R 抗體包括包含表 1 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組之抗體（顯示 SEQ ID NO，序列見表 6）。表 1 中的每一列顯示示範性抗體之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

表 1：重鏈及輕鏈 CDR

重鏈			輕鏈		
CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID	CDR1 SEQ ID	CDR2 SEQ ID	CDR3 SEQ ID
15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31	32

其他示範性人化抗體

在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含重鏈，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，且其中該抗體與

CSF1R 結合。在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含輕鏈，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。

如此處所使用，特定多肽是否與胺基酸序列具有例如至少 95% 之一致性可利用例如電腦程式測定。當測定特定序列是否與參考序列具有例如 95% 之一致性時，一致性之百分比係根據該參考胺基酸序列之全長計算。

在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含至少一個如此處討論之 CDR。也就是說，在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含至少一個選自此處討論之重鏈 CDR1、此處討論之重鏈 CDR2、此處討論之重鏈 CDR3、此處討論之輕鏈 CDR1、此處討論之輕鏈 CDR2 或此處討

論之輕鏈 CDR3 之 CDR。另外，在一些實施態樣中，人化抗-CSF1R 抗體包含至少一個以此處討論之 CDR 為基底之突變 CDR，其中該突變 CDR 相較於此處討論之 CDR 包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代。在一些實施態樣中，一或多個胺基酸取代係保守性胺基酸取代。該領域之技藝人士可為特定 CDR 序列選擇一或多種適當之保守性胺基酸取代，其中該適當之保守性胺基酸取代不被期待會顯著改變該包含突變 CDR 之抗體的結合特性。

示範性人化抗-CSF1R 抗體亦包括與此處描述之抗體競爭 CSF1R 結合之抗體。因此，在一些實施態樣中，本發明提供與選自 Fab 0301、0302、0311 或該等 Fab 之雙價（即具有二條重鏈及二條輕鏈）抗體版本之抗體競爭 CSF1R 結合之人化抗-CSF1R 抗體。

示範性人化抗體恆定區

在一些實施態樣中，此處所描述之人化抗體包含一或多種人恆定區。在一些實施態樣中，該人重鏈恆定區係屬於選自 IgA、IgG 或 IgD 之表型。在一些實施態樣中，該人輕鏈恆定區係屬於選自 κ 或 λ 之表型。在一些實施態樣中，此處所描述之人化抗體包含人 IgG 恆定區。在一些實施態樣中，此處所描述之人化抗體包含人 IgG4 重鏈恆定區。在一些該等實施態樣中，此處所描述之人化抗體包含在該人 IgG4 恆定區中之 S241P 突變。在一些實施態樣中，此處所描述之人化抗體包含人 IgG4 恆定區及人 κ 輕

鏈。

重鏈恆定區之選擇可決定抗體是否具有活體內之效應功能。在一些實施態樣中，該效應功能包括抗體依賴性細胞媒介性細胞毒性（ADCC）及／或補體依賴性細胞毒性（CDC），且可導致殺死該抗體所結合之細胞。在一些治療方法中，包括治療某些癌之方法，細胞殺滅係為所欲，例如當抗體與支持腫瘤維持或生長之細胞結合時。可支持腫瘤維持或生長之細胞實例包括但不限於腫瘤細胞本身、協助吸引血管至腫瘤之細胞及提供支持或促進腫瘤生長或腫瘤存活之配體、生長因子或反受體之細胞。在一些實施態樣中，當希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG1 重鏈或人 IgG3 重鏈之抗-CSF1R 抗體。

在一些治療方法中，效應功能可能非為所欲。舉例來說，在一些實施態樣中，所欲的是用來治療 MS 及／或 RA 及／或骨質溶解之抗體不具效應功能。因此，在一些實施態樣中，被發展來治療癌之抗-CSF1R 抗體可能不適合用於治療 MS 及／或 RA 及／或骨質溶解。因此，在一些實施態樣中，缺乏顯著效應功能之抗-CSF1R 抗體被用於治療 MS 及／或 RA 及／或骨質溶解。在一些實施態樣中，用於治療 MS 及／或 RA 及／或骨質溶解之抗-CSF1R 抗體包含人 IgG4 或 IgG2 重鏈恆定區。在一些實施態樣中，IgG4 恆定區包含 S241P 突變。

抗體可利用任何方法加以人化。非限制性示範性人化方法包括例如在美國第 5,530,101、5,585,089、

5,693,761、5,693,762、6,180,370 號專利、Jones et al., Nature 321: 522-525 (1986)、Riechmann et al., Nature 332: 323-27 (1988)、Verhoeyen et al., Science 239: 1534-36 (1988)及美國專利公開號 US 2009/0136500 中所述之方法。

如上所述，人化抗體係指其中非人可變區之骨架區中之至少一個胺基酸已被來自人骨架區中之對應位置的胺基酸取代之抗體。在一些實施態樣中，在非人可變區之骨架區中至少二個、至少三個、至少四個、至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少 10 個、至少 11 個、至少 12 個、至少 15 個或至少 20 個胺基酸被來自一或多個人骨架區中一或多個對應位置之胺基酸取代。

在一些實施態樣中，某些用於取代之對應人胺基酸係來自不同人免疫球蛋白基因之骨架區。也就是說，在一些該等實施態樣中，一或多個該等非人胺基酸可被來自第一人抗體之人骨架區或由第一人免疫球蛋白基因所編碼之對應胺基酸取代，一或多個該等非人胺基酸可被來自第二人抗體之人骨架區或由第二人免疫球蛋白基因所編碼之對應胺基酸取代，一或多個該等非人胺基酸可被來自第三人抗體之人骨架區或由第三人免疫球蛋白基因所編碼之對應胺基酸取代等。另外，在一些實施態樣中，所有被用於單一骨架區例如 FR2 中之取代之對應人胺基酸不需來自該相同之人骨架。然而，在一些實施態樣中，所有被用於取代之對應人胺基酸係來自相同之人抗體或由該相同之人免疫球

蛋白基因所編碼。

在一些實施態樣中，抗體係藉由以對應之人骨架區取代一或多個完整之骨架區加以人化。在一些實施態樣中，選擇與被取代之非人骨架區具有最高程度同源性之人骨架區。在一些實施態樣中，該人化抗體係 CDR 移植抗體。

在一些實施態樣中，在 CDR 移植之後，一或多個骨架胺基酸被改變回小鼠骨架區中之對應胺基酸。在一些實施態樣中進行該等「回復突變」，以保留一或多個似乎形成一或多個 CDR 之結構及／或可能涉及抗原接觸及／或似乎與抗體之整體結構完整性有關的小鼠骨架區胺基酸。在一些實施態樣中，抗體經 CDR 移植後，在骨架區進行 10 個或少於 10 個、9 個或少於 9 個、8 個或少於 8 個、7 個或少於 7 個、6 個或少於 6 個、5 個或少於 5 個、4 個或少於 4 個、3 個或少於 3 個、2 個或少於 2 個、1 個或 0 個回復突變。

在一些實施態樣中，人化抗體亦包含人重鏈恆定區及／或人輕鏈恆定區。

示範性嵌合抗體

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體係嵌合抗體。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含至少一個非人可變區及至少一個人恆定區。在一些該等實施態樣中，抗-CSF1R 抗體之所有可變區係非人可變區，及抗-CSF1R 抗體之所有恆定區係人恆定區。在一些實施態樣中，嵌合抗

體之一或多個可變區係小鼠可變區。嵌合抗體之人恆定區不需要與彼所取代之非人恆定區是相同同型，若有的話。嵌合抗體係於例如美國第 4,816,567 號專利及 Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-55 (1984) 中討論。

非限制性示範性嵌合抗體包括含有選自 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈及／或輕鏈可變區之嵌合抗體。其他非限制性示範性嵌合抗體包括含有選自 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及／或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 之嵌合抗體。

非限制性示範性嵌合抗-CSF1R 抗體包括含有下列重鏈及輕鏈可變區對之抗體：SEQ ID NO：9 及 10、SEQ ID NO：11 及 12 或 SEQ ID NO：13 及 14。

非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括含有如上表 1 所示之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組之抗體。

其他示範性嵌合抗體

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 嵌合抗體包含重鏈，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 嵌合抗體包

含輕鏈，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 嵌合抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 嵌合抗體包含至少一個如此處討論之 CDR。也就是說，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 嵌合抗體包含至少一個選自此處討論之重鏈 CDR1、此處討論之重鏈 CDR2、此處討論之重鏈 CDR3、此處討論之輕鏈 CDR1、此處討論之輕鏈 CDR2 或此處討論之輕鏈 CDR3 之 CDR。另外，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 嵌合抗體包含至少一個以此處討論之 CDR 為基底之突變 CDR，其中該突變 CDR 相較於此處討論之 CDR 包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代。在一些實施態樣中，一或多個胺基酸取代係保守性胺基酸取代。該領域之技藝人士

可為特定 CDR 序列選擇一或多種適當之保守性胺基酸取代，其中該適當之保守性胺基酸取代不被期待會顯著改變該包含突變 CDR 之抗體的結合特性。

示範性抗-CSF1R 嵌合抗體亦包括與此處描述之抗體競爭 CSF1R 結合之嵌合抗體。因此，在一些實施態樣中，本發明提供與選自 Fab 0301、0302、0311 或該等 Fab 之雙價（即具有二條重鏈及二條輕鏈）抗體版本之抗體競爭 CSF1R 結合之抗-CSF1R 嵌合抗體。

示範性嵌合抗體恆定區

在一些實施態樣中，此處所描述之嵌合抗體包含一或多種人恆定區。在一些實施態樣中，該人重鏈恆定區係屬於選自 IgA、IgG 或 IgD 之表型。在一些實施態樣中，該人輕鏈恆定區係屬於選自 κ 或 λ 之表型。在一些實施態樣中，此處所描述之嵌合抗體包含人 IgG 恆定區。在一些實施態樣中，此處所描述之嵌合抗體包含人 IgG4 重鏈恆定區。在一些該等實施態樣中，此處所描述之嵌合抗體包含在該人 IgG4 恆定區中之 S241P 突變。在一些實施態樣中，此處所描述之嵌合抗體包含人 IgG4 恆定區及人 κ 輕鏈。

如上所述，是否希望具備效應功能依賴抗體之意圖特定治療方法而定。因此，在一些實施態樣中，當希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG1 重鏈恆定區或人 IgG3 重鏈恆定區之抗-CSF1R 嵌合抗體。在一些實施態樣中，當不

希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG4 或 IgG2 重鏈恆定區之抗-CSF1R 嵌合抗體。

示範性人抗體

人抗體可利用任何適當之方法製備。非限制性示範性方法包括在包含人免疫球蛋白基因座之基因轉殖小鼠體內製備人抗體。見例如 Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551-55 (1993)、Jakobovits et al., Nature 362: 255-8 (1993)、Lonberg et al., Nature 368: 856-9 (1994)、美國第 5,545,807、6,713,610、6,673,986、6,162,963、5,545,807、6,300,129、6,255,458、5,877,397、5,874,299 及 5,545,806。

非限制性示範性方法亦包括利用噬菌體展示庫製備人抗體。見例如 Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227: 381-8 (1992)、Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-97 (1991)及 PCT 公開號 WO 99/10494。

在一些實施態樣中，人抗-CSF1R 抗體與具有 SEQ ID NO: 1 之序列的多肽結合。示範性人抗-CSF1R 抗體亦包括與此處描述之抗體競爭 CSF1R 結合之抗體。因此，在一些實施態樣中，本發明提供與選自 Fab 0301、0302、0311 或該等 Fab 之雙價（即具有二條重鏈及二條輕鏈）抗體版本之抗體競爭 CSF1R 結合之抗-CSF1R 人抗體。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 人抗體包含一或多種人恆定區。在一些實施態樣中，該人重鏈恆定區係屬於選

自 IgA、IgG 或 IgD 之表型。在一些實施態樣中，該人輕鏈恆定區係屬於選自 κ 或 λ 之表型。在一些實施態樣中，此處所描述之人抗體包含人 IgG 恆定區。在一些實施態樣中，此處所描述之人抗體包含人 IgG4 重鏈恆定區。在一些該等實施態樣中，此處所描述之人抗體包含在該人 IgG4 恆定區中之 S241P 突變。在一些實施態樣中，此處所描述之人抗體包含人 IgG4 恆定區及人 κ 輕鏈。

在一些實施態樣中，當希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG1 重鏈恆定區或人 IgG3 重鏈恆定區之抗-CSF1R 人抗體。在一些實施態樣中，當不希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG4 或 IgG2 重鏈恆定區之抗-CSF1R 人抗體。

其他示範性抗-CSF1R 抗體

示範性抗-CSF1R 抗體亦包括但不限於包含例如一或多種如此處所述之 CDR 序列之小鼠抗體、人化抗體、人抗體、嵌合抗體及經工程化之抗體。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含如此處所述之重鏈可變區。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含如此處所述之輕鏈可變區。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含如此處所述之重鏈可變區及如此處所述之輕鏈可變區。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含如此處所述之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含如此處所述之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。在一些實施態

樣中，抗-CSF1R 抗體包含如此處所述之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及如此處所述之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含選自 Fab 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈可變區。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體亦包括含有選自人化抗體 Ab1 至 Ab16 之抗體的重鏈可變區之抗體。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括含有重鏈可變區之抗體，該重鏈可變區包含選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含選自 Fab 0301、0302 或 311 之抗體的輕鏈可變區。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體亦包括含有選自人化抗體 Ab1 至 Ab16 之抗體的輕鏈可變區之抗體。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括含有輕鏈可變區之抗體，該輕鏈可變區包含選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含選自 Fab 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈可變區及輕鏈可變區。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體亦包括含有選自人化抗體 Ab1 至 Ab16 之抗體的重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括包含下列重鏈及輕鏈可變區對之抗體：SEQ ID NO：9 及 10、SEQ ID NO：11 及 12、SEQ ID NO：13 及 14、SEQ ID NO：39 及 40、SEQ ID NO：41 及 42、SEQ ID NO：43 及 44、SEQ ID NO：45 及 46、SEQ ID NO：47 及 48、SEQ ID NO：49

及 50 或 SEQ ID NO : 51 及 52。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體亦包括含有下列重鏈及輕鏈對之抗體：SEQ ID NO : 33 及 34、SEQ ID NO : 35 及 36 或 SEQ ID NO : 37 及 38。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含選自 Fab 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括包含選自 SEQ ID NO : 15、16 及 17、SEQ ID NO : 21、22 及 23，或 SEQ ID NO : 27、28 及 29 之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組的抗體。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含選自 Fab 0301、0302 或 0311 之抗體的輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括包含選自 SEQ ID NO : 18、19 及 20、SEQ ID NO : 24、25 及 26，或 SEQ ID NO : 30、31 及 32 之輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組的抗體。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含選自 Fab 0301、0302 或 0311 之抗體的重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3。

非限制性示範性抗-CSF1R 抗體包括含有如上表 1 所示之重鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3 組之抗體。

其他示範性抗體

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含重鏈，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含輕鏈，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含與選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，該輕鏈包含與選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 一致性之可變區序列，其中該抗體與 CSF1R 結合。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含至少一個如此處討論之 CDR。也就是說，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含至少一個選自此處討論之重鏈 CDR1、此處討論之重鏈 CDR2、此處討論之重鏈 CDR3、此處討論之輕鏈 CDR1、此處討論之輕鏈 CDR2 或此處討論之輕鏈

CDR3 之 CDR。另外，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體包含至少一個以此處討論之 CDR 為基底之突變 CDR，其中該突變 CDR 相較於此處討論之 CDR 包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代。在一些實施態樣中，一或多個胺基酸取代係保守性胺基酸取代。該領域之技藝人士可為特定 CDR 序列選擇一或多種適當之保守性胺基酸取代，其中該適當之保守性胺基酸取代不被期待會顯著改變該包含突變 CDR 之抗體的結合特性。

示範性抗-CSF1R 抗體亦包括與此處描述之抗體競爭 CSF1R 結合之抗體。因此，在一些實施態樣中，本發明提供與選自 Fab 0301、0302、0311 或該等 Fab 之雙價（即具有二條重鏈及二條輕鏈）抗體版本之抗體競爭 CSF1R 結合之抗-CSF1R 抗體。

示範性抗體恆定區

在一些實施態樣中，此處所描述之抗體包含一或多種人恆定區。在一些實施態樣中，該人重鏈恆定區係屬於選自 IgA、IgG 或 IgD 之表型。在一些實施態樣中，該人輕鏈恆定區係屬於選自 κ 或 λ 之表型。在一些實施態樣中，此處所描述之抗體包含人 IgG 恆定區。在一些實施態樣中，此處所描述之抗體包含人 IgG4 重鏈恆定區。在一些該等實施態樣中，此處所描述之抗體包含在該人 IgG4 恆定區中之 S241P 突變。在一些實施態樣中，此處所描述之抗體包含人 IgG4 恆定區及人 κ 輕鏈。

如上所述，是否希望具備效應功能依賴抗體之意圖特定治療方法而定。因此，在一些實施態樣中，當希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG1 重鏈恆定區或人 IgG3 重鏈恆定區之抗-CSF1R 抗體。在一些實施態樣中，當不希望具備效應功能時，選擇包含人 IgG4 或 IgG2 重鏈恆定區之抗-CSF1R 抗體。

示範性抗-CSF1R 重鏈可變區

在一些實施態樣中，本發明提供抗-CSF1R 抗體重鏈可變區。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈可變區係小鼠可變區、人可變區或人化可變區。

抗-CSF1R 抗體重鏈可變區包含重鏈 CDR1、FR2、CDR2、FR3 及 CDR3。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈可變區另包含重鏈 FR1 及／或 FR4。非限制性示範性重鏈可變區包括但不限於具有選自 SEQ ID NO：9、11、13 或 39 至 45 之胺基酸序列的重鏈可變區。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈可變區包括含有選自 SEQ ID NO：15、21 或 27 之序列的 CDR1。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈可變區包括含有選自 SEQ ID NO：16、22 或 28 之序列的 CDR2。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈可變區包括含有選自 SEQ ID NO：17、23 或 29 之序列的 CDR3。

非限制性示範性重鏈可變區包括但不限於包含選自 SEQ ID NO：15、16 及 17、SEQ ID NO：21、22 及 23，

或 SEQ ID NO : 27、28 及 29 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 組之重鏈可變區。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈包含可變區序列，該可變區序列與選自 SEQ ID NO : 9、11、13 或 39 至 45 之序列具有至少 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% 之一致性，其中該重鏈與輕鏈一起可形成與 CSF1R 結合之抗體。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈包含至少一個如此處討論之 CDR。也就是說，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈包含至少一個選自此處討論之重鏈 CDR1、此處討論之重鏈 CDR2 或此處討論之重鏈 CDR3 之 CDR。另外，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體重鏈包含至少一個以此處討論之 CDR 為基底之突變 CDR，其中該突變 CDR 相較於此處討論之 CDR 包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代。在一些實施態樣中，一或多個胺基酸取代係保守性胺基酸取代。該領域之技藝人士可為特定 CDR 序列選擇一或多種適當之保守性胺基酸取代，其中該適當之保守性胺基酸取代不被期待會顯著改變該包含突變 CDR 之重鏈的結合特性。

在一些實施態樣中，重鏈包含重鏈恆定區。在一些實施態樣中，重鏈包含人重鏈恆定區。在一些實施態樣中，該人重鏈恆定區係屬於選自 IgA、IgG 或 IgD 之表型。在一些實施態樣中，該人重鏈恆定區係 IgG 恆定區。在一些

實施態樣中，重鏈包含人 IgG4 重鏈恆定區。在一些該等實施態樣中，該人 IgG4 重鏈恆定區包含 S241P 突變。

在一些實施態樣中，當希望具備效應功能時，重鏈包含人 IgG1 或 IgG3 重鏈恆定區。在一些實施態樣中，當不希望具備效應功能時，重鏈包含人 IgG4 或 IgG2 重鏈恆定區。

示範性抗-CSF1R 輕鏈可變區

在一些實施態樣中，本發明提供抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區係小鼠可變區、人可變區或人化可變區。

抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區包含輕鏈 CDR1、FR2、CDR2、FR3 及 CDR3。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區另包含輕鏈 FR1 及／或 FR4。非限制性示範性輕鏈可變區包括具有選自 SEQ ID NO：10、12、14 或 46 至 52 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區包括含有選自 SEQ ID NO：18、24 或 30 之序列的 CDR1。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區包括含有選自 SEQ ID NO：19、25 或 31 之序列的 CDR2。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈可變區包括含有選自 SEQ ID NO：20、26 或 32 之序列的 CDR3。

非限制性示範性輕鏈可變區包括但不限於包含選自 SEQ ID NO：18、19 及 20、SEQ ID NO：24、25 及 26，

或 SEQ ID NO : 30、31 及 32 之 CDR1、CDR2 及 CDR3 組之輕鏈可變區。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈包含可變區序列，該可變區序列與選自 SEQ ID NO : 10、12、14 或 46 至 52 之序列具有至少 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% 之一致性，其中該輕鏈與重鏈一起可形成與 CSF1R 結合之抗體。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈包含至少一個如此處討論之 CDR。也就是說，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈包含至少一個選自此處討論之輕鏈 CDR1、此處討論之輕鏈 CDR2 或此處討論之輕鏈 CDR3 之 CDR。另外，在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體輕鏈包含至少一個以此處討論之 CDR 為基底之突變 CDR，其中該突變 CDR 相較於此處討論之 CDR 包含 1、2、3 或 4 個胺基酸取代。在一些實施態樣中，一或多個胺基酸取代係保守性胺基酸取代。該領域之技藝人士可為特定 CDR 序列選擇一或多種適當之保守性胺基酸取代，其中該適當之保守性胺基酸取代不被期待會顯著改變該包含突變 CDR 之輕鏈的結合特性。

在一些實施態樣中，輕鏈包含人輕鏈恆定區。在一些實施態樣中，人輕鏈恆定區係選自人 κ 或人 λ 輕鏈恆定區。

其他示範性 CSF1R 結合分子

在一些實施態樣中，本發明提供與 CSF1R 結合之其他分子。該等分子包括但不限於非典型支架，諸如抗運載蛋白（anti-calins）、黏連蛋白（adnectins）、錨蛋白（ankyrin）重複等。見例如 Hosse et al., *Prot. Sci.* 15:14 (2006)、Fiedler, M. and Skerra, A., "Non-Antibody Scaffolds," pp.467-499 in *Handbook of Therapeutic Antibodies*, Dubel, S., ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007。

抗-CSF1R 抗體之示範性特性

在一些實施態樣中，具有上述結構之抗體以小於 1 奈莫耳（nM）之結合親和性（ K_D ）與 CSF1R 結合，阻斷 CSF1 及／或 IL34 與 CSF1R 之結合，及抑制由 CSF1 及／或 IL34 所誘發之 CSF1R 磷酸化。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體與 CSF1R 之胞外域（CSF1R-ECD）結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體具有小於 1 nM、小於 0.5 nM、小於 0.1 nM 或小於 0.05 nM 之 CSF1R 結合親和性（ K_D ）。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體具有介於 0.01 至 1 nM、介於 0.01 至 0.5 nM、介於 0.01 至 0.1 nM、介於 0.01 至 0.05 nM 或介於 0.02 至 0.05 nM 之 K_D 。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體阻斷配體與 CSF1R 之結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體阻斷

CSF1 與 CSF1R 之結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體阻斷 IL34 與 CSF1R 之結合。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體阻斷 CSF1 及 IL34 二者與 CSF1R 之結合。在一些實施態樣中，阻斷配體結合之抗體與 CSF1R 之胞外域結合。當抗體減少至少 50% 之可檢測之配體與 CSF1R 結合之量，其被認為可「阻斷配體與 CSF1R 之結合」，利用如實施例 3 中所述之檢測法。在一些實施態樣中，利用如實施例 3 中所述之檢測法，抗體減少至少 60%、至少 70%、至少 80% 或至少 90% 之可檢測之配體與 CSF1R 之結合量。在一些該等實施態樣中，會稱該抗體阻斷至少 50%、至少 60%、至少 70% 等之配體結合。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體抑制配體誘發之 CSF1R 磷酸化。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體抑制 CSF1 誘發之 CSF1R 磷酸化。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體抑制 IL34 誘發之 CSF1R 磷酸化。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體抑制 CSF1 誘發及 IL34 誘發之 CSF1R 磷酸化。當抗體減少至少 50% 之可檢測之配體誘發之 CSF1R 磷酸化之量，其被認為可「抑制配體誘發之 CSF1R 磷酸化」，利用如實施例 4 中所述之檢測法。在一些實施態樣中，利用如實施例 4 中所述之檢測法，抗體減少至少 60%、至少 70%、至少 80% 或至少 90% 之可檢測之配體誘發之 CSF1R 磷酸化之量。在一些該等實施態樣中，會稱該抗體抑制至少 50%、至少 60%、至少 70% 等之配體誘發之 CSF1R 磷酸化。

示範性抗體共軛物

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體係與標記及／或細胞毒性劑共軛。此處所使用之標記係有利於檢測抗體及／或有利於檢測與抗體結合之分子的基團。非限制性示範標記包括但不限於放射性同位素、螢光基團、酶基團、化學發光基團、生物素、表位標籤、金屬結合標籤等。該領域之技藝人士可根據意圖應用選擇適當之標記。

此處所使用之細胞毒性劑係指減少一或多種細胞之增生能力之基團。當細胞變得比較無法增生時，細胞之增生能力減少，舉例來說，由於細胞進行細胞凋亡或以其他方式死亡，因此細胞無法進入細胞週期及／或無法分裂、細胞分化等。非限制性示範性細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素、毒素及化學治療劑。該領域之技藝人士可根據意圖應用選擇適當之細胞毒性劑。

在一些實施態樣中，標記及／或細胞毒性劑係利用活體外化學方法與抗體共軛。非限制性示範性化學共軛方法係該領域已知，包括可自商業途徑獲得之服務、方法及／或試劑，例如賽默科技（Thermo Scientific）生命科學研究公司（前身伊利諾州羅克福市（Rockford, IL）皮爾斯（Pierce）公司）、普賽（Prozyme）公司（加州海沃德市（Hayward, CA））、SACRI 抗體服務公司（加拿大卡爾加里（Calgary, Canada））、AbD 賽洛德（AbD Serotec）公司（北卡羅利市（Raleigh, NC））等。在一

些實施態樣中，當標記及／或細胞毒性劑係多肽時，該標記及／或細胞毒性劑可自該相同之表現載體與至少一種抗體鏈一起表現，以產生包含融合至抗體鏈之標記及／或細胞毒性劑之多肽。該領域之技藝人士可根據意圖應用選擇適當之共軛標記及／或細胞毒性劑與抗體之方法。

示範性前導序列

爲了使某些分泌性蛋白質以大量表現及分泌，希望具備來自異源性蛋白質之前導序列。在一些實施態樣中，前導序列係選自分別爲輕鏈及重鏈前導序列之 SEQ ID NO：3 及 4。在一些實施態樣中，採用異源性前導序列之優點可能在於該形成之成熟多肽可保持不經改變因爲該前導序列在分泌過程中在內質網中被移除。添加異源性前導序列可能爲表現及分泌某些蛋白質所需。

某些示範性前導序列係描述於例如由新加坡國立大學生物化學系所維持之線上前導序列資料庫。見 Choo et al., *BMC Bioinformatics*, 6: 249 (2005) 及 PCT 公開號 WO 2006/081430。

編碼抗-CSF1R 抗體之核酸分子

本發明提供包含編碼抗-CSF1R 抗體之一或多鏈之多核苷酸之核酸分子。在一些實施態樣中，核酸分子包含編碼抗-CSF1R 抗體之重鏈或輕鏈之多核苷酸。在一些實施態樣中，核酸分子包含編碼抗-CSF1R 抗體之重鏈的多核

苷酸及編碼抗-CSF1R 抗體之輕鏈的多核苷酸二者。在一些實施態樣中，第一核酸分子包含編碼重鏈之第一多核苷酸及第二核酸分子包含編碼輕鏈之第二多核苷酸。

在一些該等實施態樣中，重鏈及輕鏈係自一個核酸分子或自二個分開之核酸分子表現為二個分開之多肽。在一些實施態樣中，諸如當抗體係 scFv 時，單一多核苷酸編碼包含連在一起之重鏈及輕鏈二者之單一多肽。

在一些實施態樣中，編碼抗-CSF1R 抗體之重鏈或輕鏈的多核苷酸包含編碼前導序列之核苷酸序列，當轉譯時該前導序列係位於重鏈或輕鏈之 N 端。如上所述，該前導序列可為天然重鏈或輕鏈之前導序列，或可為另一異源性前導序列。

核酸分子可利用該領域習用之重組 DNA 技術加以建構。在一些實施態樣中，核酸分子係適合用於在經選擇之宿主細胞內表現之表現載體。

抗-CSF1R 抗體表現及製備

載體

本發明提供包含編碼抗-CSF1R 重鏈及／或抗-CSF1R 輕鏈之多核苷酸之載體。本發明亦提供包含編碼抗-CSF1R 重鏈及／或抗-CSF1R 輕鏈之多核苷酸之載體。該等載體包括但不限於 DNA 載體、噬菌體載體、病毒載體、反轉錄病毒載體等。在一些實施態樣中，載體包含編碼重鏈之第一多核苷酸序列及編碼輕鏈之第二多核苷酸序

列。在一些實施態樣中，該重鏈及輕鏈係以二個分開之多肽自載體表現。在一些實施態樣中，該重鏈及輕鏈係以單一多肽之部分表現，諸如舉例來說當該抗體係 scFv 時。

在一些實施態樣中，第一載體包含編碼重鏈之多核苷酸及第二載體包含編碼輕鏈之多核苷酸。在一些實施態樣中，該第一載體及第二載體係以類似量轉染至宿主細胞內（諸如類似莫耳量或類似質量）。在一些實施態樣中，介於 5:1 至 1:5 莫耳比或質量比之第一載體及第二載體係經轉染至宿主細胞內。在一些實施態樣中，使用介於 1:1 至 1:5 質量比之編碼重鏈之載體及編碼輕鏈之載體。在一些實施態樣中，使用 1:2 質量比之編碼重鏈之載體及編碼輕鏈之載體。

在一些實施態樣中，選擇在 CHO 細胞、CHO-衍生細胞或 NSO 細胞內理想化表現多肽之載體。示範性該等載體係描述於例如 Running Deer et al., *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)。

在一些實施態樣中，選擇在動物包括人之活體內表現抗-CSF1R 重鏈及／或抗-CSF1R 輕鏈之載體。在一些該等實施態樣中，該多肽係在組織特異性啓動子之控制下表現。舉例來說，肝特異性啓動子係描述於例如 PCT 公開號 WO 2006/076288。

宿主細胞

在各種實施態樣中，抗-CSF1R 重鏈及／或抗-CSF1R

輕鏈可在原核細胞中表現，諸如細菌細胞，或在真核細胞諸如真菌細胞（諸如酵母菌）、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞中表現。該表現可根據例如該領域已知之方法進行。可用於表現多肽之示範性真核細胞包括但不限於COS細胞（包括COS 7細胞）、293細胞（包括293-6E細胞）、CHO細胞（包括CHO-S細胞及DG44細胞）、PER.C6®細胞（Crucell）及NSO細胞。在一些實施態樣中，抗-CSF1R重鏈及／或抗-CSF1R輕鏈可在酵母菌中表現。見例如美國專利公開號US 2006/0270045 A1。在一些實施態樣中，根據真核宿主細胞對抗-CSF1R重鏈及／或抗-CSF1R輕鏈進行所欲之後轉譯修飾之能力加以選擇特定真核宿主細胞。舉例來說，在一些實施態樣中，CHO細胞產生之多肽相較於在293細胞產生之相同多肽具有較高量之唾液酸化。

導入一或多種核酸至所欲之宿主細胞內可藉由任何方法完成，包括但不限於磷酸鈣轉染、DEAE-葡聚糖媒介性轉染、陽離子脂質媒介性轉染、電穿孔、轉導、感染等。非限制性示範性方法係描述於例如 Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)。核酸可根據任何適當之方法加以過渡性或穩定性轉染至所欲之宿主細胞。

在一些實施態樣中，一或多種多肽可根據任何適當之方法在經工程化或經一或多種編碼多肽之核酸分子轉染之

動物活體內產製。

純化抗-CSF1R 抗體

抗-CSF1R 抗體可利用任何適當之方法純化。該等方法包括但不限於使用親和性基體或疏水交互作用層析。適當之親和性配體包括 CSF1R ECD 及與抗體恆定區結合之配體。舉例來說，蛋白質 A、蛋白質 G、蛋白質 A/G 或抗體親和性管柱可被用於與恆定區結合及純化抗-CSF1R 抗體。疏水交互作用層析例如丁基或苯基管柱亦可能適合用於純化某些多肽。許多純化多肽之方法係該領域所知。

無細胞產製抗-CSF1R 抗體

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體係於無細胞系統中產製。非限制性示範性無細胞系統係描述於例如 Sitaraman et al., *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)、Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)、Endo et al., *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)。

治療性組成物及方法

利用抗-CSF1R 抗體治療疾病之方法

本發明之抗體及包含本發明之抗體之組成物被提供以用於治療人或動物之方法。本發明亦提供治療疾病之方法，該等方法包含投予抗-CSF1R 抗體。可由抗-CSF1R 抗體治療之非限制性示範性疾病包括但不限於 RA、MS、

癌、轉移誘發性溶骨性骨流失、溶骨性疾病及高鈣血症誘發性骨流失。

在一些實施態樣中，本發明提供治療發炎狀況之方法，該等方法包含投予抗-CSF1R 抗體。在一些實施態樣中，發炎狀況係選自牛皮癬、SLE（狼瘡）、COPD、異位性皮膚炎、動脈粥樣硬化、巨噬細胞活化症候群及組織細胞增生症 X。

在一些實施態樣中，本發明提供包含投予抗-CSF1R 抗體以治療發炎狀況之方法，其中該發炎狀況係選自增生性血管疾病、急性呼吸窘迫症候群、細胞介素媒介性毒性、介白素-2 毒性、盲腸炎、消化性潰瘍、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、腹膜炎、胰炎、潰瘍性結腸炎、偽膜性結腸炎、急性結腸炎、缺血性結腸炎、憩室炎、會厭炎、食道遲緩不能、膽管炎、膽囊炎、肝炎、發炎性腸疾病、克隆（Crohn）氏病、腸炎、惠普耳氏（Whipple's）病、氣喘、過敏、過敏性休克、免疫複合物疾病、器官缺血、再灌注傷害、器官壞死、乾草熱、敗毒症（sepsis）、敗血症（septicemia）、內毒性休克、惡病質、過高熱、嗜酸性肉芽腫、肉芽腫病、類肉瘤病、敗毒性流產、附睪炎、陰道炎、前列腺炎、尿道炎、支氣管炎、肺氣腫、鼻炎、囊腫性纖維化、肺炎、肺泡炎、細支氣管炎、咽炎、肋膜炎、鼻竇炎、流感、呼吸道融合病毒感染、疱疹感染、HIV 感染、B 型肝炎病毒感染、C 型肝炎病毒感染、散播性菌血症、登革熱、念珠菌症、瘧疾、絲蟲病、阿米巴

症、包蟲囊腫、燒傷、皮膚炎、皮炎、曬傷、蕁麻疹、疥、風疹塊、血管炎、脈管炎、心內膜炎、動脈炎、動脈粥樣硬化、血栓靜脈炎、心包炎、心肌炎、心肌缺血、結節性動脈周圍炎、風溼熱、阿茲海默（Alzheimer）氏症、腹腔疾病、鬱積性心衰竭、腦膜炎、腦炎、腦梗塞、腦栓塞、格巴二氏（Guillain-Barre）症候群、神經炎、神經痛、脊髓傷害、麻痺、葡萄膜炎、關節炎、關節痛、骨髓炎、筋膜炎、佩吉特氏（Paget's）病、痛風、牙周病、滑膜炎、重症肌無力、甲狀腺炎、全身性紅斑性狼瘡、古德帕斯徹氏（Goodpasture's）症候群、貝塞特氏（Behcet）症候群、異體移植排斥、移植物抗宿主病、關節黏連性脊椎炎、柏格爾（Berger's）病、第一型糖尿病、第二型糖尿病、柏格爾（Berger's）病、瑞特氏（Reiter's）症候群或霍奇金氏（Hodgkins）症，或治療與這些狀況相關之發炎。

在一些實施態樣中，本發明提供治療癌之方法，該等方法包含投予抗-CSF1R 抗體。在一些實施態樣中，該癌係 CSF1 分泌性癌。在一些實施態樣中，該癌係一或多種選自乳癌、前列腺癌、子宮內膜癌、膀胱癌、腎癌、食道癌、鱗狀細胞癌、葡萄膜黑色素瘤、濾泡性淋巴瘤、腎細胞癌、子宮頸癌或卵巢癌之癌。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體可用於治療一或多種選自肺癌、結直腸癌、腦癌、胰癌、頭頸癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、霍奇金氏（Hodgkin's）病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、星狀細胞

瘤、胃癌或肺腺癌之癌。

投予途徑及載劑

在各種實施態樣中，抗-CSF1R 抗體可經由多種途徑被活體內投予，包括但不限於經口、動脈內、非經腸、鼻內、肌肉內、心內、室內（心或腦）、氣管內、經頰、經直腸、腹膜內、皮內、局部、經皮及脊椎鞘內，或其他藉由植入或吸入之途徑。本發明之組成物可被調製成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，包括但不限於錠劑、膠囊、粉劑、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、灌腸劑、注射劑、吸入劑及氣霧劑。編碼抗-CSF1R 抗體之核酸分子可被塗佈於黃金微粒上，並藉由微粒撞擊裝置或「基因槍」遞送至皮內，如文獻中所述（見例如 Tang et al., Nature 356:152-154 (1992)）。適當之調製劑及投予途徑可根據意圖應用選擇。

在各種實施態樣中，包含抗-CSF1R 抗體之組成物係提供於含有廣泛種類之醫藥上可接受之載劑之調製劑中（見例如 Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003)、Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004)、Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)）。各種醫藥上可接受之載劑皆為可用，該等載劑

包括載具 (vehicles)、佐劑及稀釋劑。另外，各種醫藥上可接受之助劑物質諸如 pH 調整及緩衝劑、張力調整劑、穩定劑、潤濕劑及該類似物亦為可用。非限制性示範性載劑包括鹽水、緩衝鹽水、葡萄糖、水、甘油、乙醇及彼等之組合。

在各種實施態樣中，包含抗-CSF1R 抗體之組成物可被調製為供注射用，包括皮下投予，藉由將彼等溶解、懸浮或乳化於水性或非水性溶劑，諸如蔬菜油或其他油、合成性脂肪酸甘油酯、高級脂肪酸之酯或丙二醇，且若有需要，可包含習用添加劑諸如助溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及保存劑。在各種實施態樣中，該組成物可經調製以供吸入用，例如利用高壓可接受之推進劑諸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮氣及該類似物。該等組成物亦可在各種實施態樣中與諸如可生物降解或不可生物降解之聚合物被調製成持續釋放微膠囊。非限制性示範性可生物降解之調製劑包括聚乳酸-乙醇酸聚合物。非限制性示範性不可生物降解之調製劑包括聚甘油脂肪酸酯。製備該等調製劑之方法係描述於例如 EP 1 125 584 A1。

本發明亦提供包含一或多個容器之醫藥包裝及套組，各容器包含一或多種劑量之抗-CSF1R 抗體。在一些實施態樣中，本發明提供單位劑量，其中該單位劑量包含預先決定量之組成物，該組成物包含抗-CSF1R 抗體及有或無一或多種其他劑。在一些實施態樣中，該單位劑量係供應於單次使用之預充式注射針筒。在各種實施態樣中，包含

於單位劑量中之組成物可包含鹽水、蔗糖或該類似物、緩衝劑諸如磷酸鹽或該類似物，及／或被調製於穩定及有效之 pH 範圍內。或者在一些實施態樣中，該組成物可被提供為凍乾粉劑，該凍乾粉劑在添加適當之液體例如無菌水時可被重構。在一些實施態樣中，該組成物包含一或多種抑制蛋白質聚集之物質，包括但不限於蔗糖及精胺酸。在一些實施態樣中，本發明之組成物包含肝素及／或蛋白聚糖。

醫藥組成物係以能有效治療或預防特定適應症之量投予。該治療有效量通常取決於接受治療之個體的體重、他或她的身體或健康狀況、所欲治療之狀況的廣泛性或接受治療之個體的年齡。一般來說，抗-CSF1R 抗體可以每次約 10 微克/公斤體重至約 100 毫克/公斤體重的量投予。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體可以每次約 50 微克/公斤體重至約 5 毫克/公斤體重的量投予。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體可以每次約 100 微克/公斤體重至約 10 毫克/公斤體重的量投予。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體可以每次約 100 微克/公斤體重至約 20 毫克/公斤體重的量投予。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體可以每次約 0.5 毫克/公斤體重至約 20 毫克/公斤體重的量投予。

抗-CSF1R 抗體組成物可視個體之需要投予。投予頻率可由該領域之技藝人士決定，諸如主治醫師根據所欲治療之狀況、接受治療之個體的年齡、所欲治療之狀況的嚴重性、接受治療之個體的整體健康狀況及類似考慮決定。

在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體之有效劑量分一或多次投予至個體。在各種實施態樣中，抗-CSF1R 抗體之有效劑量係以每月一次、每月超過一次投予至個體，諸如舉例來說每二個月或每三個月投予一次。在其他實施態樣中，抗-CSF1R 抗體之有效劑量係以少於每月一次投予，諸如舉例來說每二週或每週投予一次。抗-CSF1R 抗體之有效劑量係經投予至個體至少一次。在一些實施態樣中，抗-CSF1R 抗體之有效劑量可經多次投予，包括在至少一個月、至少六個月或至少一年之期間。

組合療法

抗-CSF1R 抗體可被單獨投予或與其他治療模式一起投予。它們可在進行其他治療模式之前、實質上同時或之後提供，其他治療模式舉例來說為手術、化學治療、放射治療或投予生物製劑諸如另一種治療性抗體。在治療類風濕性關節炎時，抗-CSF1R 抗體可與其他治療劑一起投予，例如甲胺喋呤（methotrexate）、抗-TNF 劑諸如瑞米凱德（Remicade）、復邁（Humira）、欣波尼（Simponi）、恩博（Enbrel）、糖皮質素諸如強體松（prednisone）、來氟米特（leflunomide）、硫唑嘌呤（azathioprine）、JAK 抑制劑諸如 CP 590690、SYK 抑制劑諸如 R788、抗-IL-6 抗體、抗-IL-6R 抗體、抗-CD-20 抗體、抗-CD19 抗體、抗-GM-CSF 抗體及抗-GM-CSF-R 抗體。在治療多發性硬化症時，抗-CSF1R 抗體可與其他治

療劑一起投予，例如干擾素 α 、干擾素 β 、強體松 (prednisone)、抗- $\alpha 4$ 整合素抗體諸如太沙比 (Tysabri)、抗-CD20 抗體諸如莫須瘤 (Rituxan)、FTY720 (芬戈莫德 (Fingolimod)) 及克拉屈濱 (Cladribine) (樂司他丁 (Leustatin))。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示如實施例 4 所述之各種人化抗體 Ab1 至 Ab16 之人化重鏈可變區之比對。方框殘基係在人接受體序列中被改變回對應小鼠殘基之胺基酸。

圖 2 顯示如實施例 4 所述之各種人化抗體 Ab1 至 Ab16 之人化輕鏈可變區之比對。方框胺基酸係在人接受體序列中被改變回對應小鼠殘基之殘基。

圖 3 顯示如實施例 5 中所述之某些人化抗體與人 CSF1R ECD 結合之結合曲線。圖 3A 顯示親代嵌合抗體 (cAb) 0301 及人化抗體 (huAb) 0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6 (分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2) 之結合曲線。圖 3B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體 (huAb) 0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6 (分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2) 之結合曲線。圖 3C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體 (huAb) 0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4 (分別為

h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2) 之結合曲線。

圖 4 顯示如實施例 5 中所述之某些人化抗體與石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合之結合曲線。圖 4A 顯示親代 cAb 0301 及人化抗體 (huAb) 0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6 (分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2) 之結合曲線。圖 4B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體 (huAb) 0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6 (分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2) 之結合曲線。圖 4C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體 (huAb) 0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4 (分別為 h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2) 之結合曲線。

圖 5 顯示如實施例 5 中所述之某些人化抗體與小鼠 CSF1R ECD 結合之結合曲線。圖 5A 顯示親代 cAb 0301 及人化抗體 (huAb) 0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6 (分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2) 之結合曲線。圖 5B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體 (huAb) 0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6 (分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2) 之結合曲線。圖 5C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體 (huAb)

0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4（分別為 h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2）之結合曲線。

圖 6 顯示如實施例 6 中所述之某些人化抗體抑制 CSF1 誘發之 CSF1R 磷酸化。圖 6A 顯示親代 cAb 0301 及人化抗體（huAb）0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6（分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2）之阻斷曲線。圖 6B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體（huAb）0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6（分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2）之阻斷曲線。圖 6C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體（huAb）0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4（分別為 h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2）之阻斷曲線。

圖 7 顯示如實施例 6 中所述之某些人化抗體抑制 IL34 誘發之 CSF1R 磷酸化。圖 7A 顯示親代 cAb 0301 及人化抗體（huAb）0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6（分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2）之阻斷曲線。圖 7B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體（huAb）0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6（分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2）之阻斷曲線。圖 7C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體（huAb）

0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4（分別為 h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2）之阻斷曲線。

圖 8 顯示如實施例 7 中所述之某些人化抗體阻斷人 CSF1 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 之結合。圖 8A 顯示親代 cAb 0301 及人化抗體（huAb）0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6（分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2）之阻斷曲線。圖 8B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體（huAb）0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6（分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2）之阻斷曲線。圖 8C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體（huAb）0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4（分別為 h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2）之阻斷曲線。

圖 9 顯示如實施例 7 中所述之某些人化抗體阻斷人 IL34 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 之結合。圖 9A 顯示親代 cAb 0301 及人化抗體（huAb）0301.1、0301.2、0302.3、0301.4、0301.5 及 0301.6（分別為 h0301-L0H0、h0301-L0H1、h0301-L0H2、h0301-L1H0、h0301-L1H1 及 h0301-L1H2）之阻斷曲線。圖 9B 顯示親代 cAb 0302 及人化抗體（huAb）0302.1、0302.2、0302.3、0302.4、0302.5 及 0302.6（分別為 h0302-L0H1、h0302-L1H1、h0302-L2H1、h0302-L0H2、h0302-L1H2 及 h0302-L2H2）之阻斷曲線。圖 9C 顯示親代 cAb 0311 及人化抗體（huAb）

0311.1、0311.2、0311.3 及 0311.4（分別為 h0311-L0H1、h0311-L1H1、h0311-L0H2 及 h0311-L1H2）之阻斷曲線。

【實施方式】

以下討論之實施例僅作為示範本發明之用，不應被視為以任何方式限制本發明。這些實施例不代表以下之實施例是所有或唯一進行之試驗。本案盡力確保使用數字（例如量、溫度等）之正確性，但實驗誤差及偏差應被考慮。除非另外說明，份數係指重量份數，分子重量係指重量平均分子重量，溫度係攝氏溫度，壓力係大氣壓或接近大氣壓。

實施例 1：選擇與 CSF1R 胞外域（ECD）結合之 Fab

小鼠係經人 CSF1R 胞外域 Fc 融合 hCSF1R ECD.506-Fc（SEQ ID NO：6）之免疫。自免疫小鼠分離脾臟，從該些脾臟細胞製備 Fab 噬菌體展示庫。選擇與人 CSF1R ECD 結合之 Fab-表現噬菌體。來自陽性結合噬菌體之 Fab 係於細菌中表現及純化。共選擇 1056 個 Fab 株以供進一步分析。

篩選 Fab 與人 CSF1R ECD 結合、阻斷人 CSF1 與人 CSF1R ECD 結合及阻斷人 IL34 與人 CSF1R ECD 結合之能力。接著對自該篩選選出之 Fab 進行序列分析及群集，並選擇某些特定 Fab。

對特定 Fab 進一步分析其與人 CSF1R ECD 結合之能

力，與石蟹獼猴（*cynomolgus*）CSF1R ECD 結合之能力及與小鼠 CSF1R ECD 結合之能力。亦分析 Fab 阻斷人 CSF1 與人 CSF1R ECD 結合之能力，阻斷人 IL34 與人 CSF1R ECD 結合之能力，及抑制當 CSF1 或 IL34 存在時之配體誘發性 CSF1R 磷酸化之能力。（資料未顯示。）

實施例 2：格式化抗-CSF1R Fab 以製備嵌合抗體

在經過 Fab 特徵化後，選擇 11 個 Fab 以格式化成嵌合抗體。每種 Fab 被格式化為包含有 S241P 突變之人 IgG4 重鏈恆定區及人 κ 輕鏈恆定區之嵌合抗體。簡言之，Fab VH 區係經選殖及表現於載體 pTT5（加拿大蒙特婁生物技術研究中心及加拿大國家研究委員會，加拿大渥太華），該載體係經改質以包含小鼠 IgH 前導序列（SEQ ID NO：4）及有 S241P 突變之人 IgG4 重鏈恆定區（SEQ ID NO：94）。Fab VL 區係經選殖及表現於載體 pTT5，該載體係經改質以包含小鼠 Ig κ 前導序列（SEQ ID NO：3）及人 Ig κ 輕鏈恆定區（SEQ ID NO：95）。Fab V 區域係以不導入非抗體衍生性胺基酸序列至終蛋白質之方式插入。

實施例 3：嵌合抗體之表現及特徵化

嵌合抗體被暫時表現及如實施例 5 所述之實質純化。

測試 11 種嵌合抗體與人、石蟹獼猴及小鼠 CSF1R ECD 之結合。亦測試嵌合抗體阻斷人 CSF1 與人 CSF1R

ECD 結合之能力，阻斷人 IL34 與人 CSF1R ECD 結合之能力，阻斷人 CSF1 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合之能力，及抑制當 CSF1 或 IL34 存在時之配體誘發性 CSF1R 磷酸化之能力。進一步測試該等嵌合抗體與細胞表面上之 CSF1R 之結合。最後，測試該等嵌合抗體在無配體存在時確實不誘發 CSF1R 磷酸化。（資料未顯示。）

實施例 4：抗-CSF1R 抗體之人化

從上述試驗中，選擇嵌合性抗-CSF1R 抗體 0301、0302 及 0311 以進行人化。藉由改變重鏈及輕鏈可變區之骨架區中的某些胺基酸殘基以人化該等抗體。用於人化之標準係如過去文獻所述，例如美國專利公開號 US 2009/0136500。

以 cAb 0301 而言，設計三個人化重鏈可變區及二個人化輕鏈可變區，總共六個人化抗體 Ab1 至 Ab6。以 cAb 0302 而言，設計二個人化重鏈可變區及三個人化輕鏈可變區，總共六個人化抗體 Ab7 至 Ab12。以 cAb 0311 而言，設計二個人化重鏈可變區及二個人化輕鏈可變區，總共四個人化抗體 Ab13 至 Ab16。

各人化重鏈可變區及人化輕鏈可變區之序列係與親代嵌合抗體可變區之序列及人接受體可變骨架區之序列比對，如圖 1（重鏈）及 2（輕鏈）所示。人化可變區序列中相較於人接受體可變骨架區序列被改變之處係經框起。每個可變區之各 CDR 係於方框區域中顯示，並在該方框

序列上方標示 CDR。

下面表 6 顯示抗體 Ab1 至 Ab16 之人化重鏈及人化輕鏈的完整序列。該等抗體之人化重鏈及人化輕鏈的名稱及 SEQ ID NO 顯示於表 2。

表 2：Ab1 至 Ab16 之人化重鏈及輕鏈

人化抗體	人化 HC	SEQ ID NO	人化 LC	SEQ ID NO
Ab1	h0301-H0	53	h0301-L0	60
Ab2	h0301-H1	54	h0301-L0	60
Ab3	h0301-H2	55	h0301-L0	60
Ab4	h0301-H0	53	h0301-L1	61
Ab5	h0301-H1	54	h0301-L1	61
Ab6	h0301-H2	55	h0301-L1	61
Ab7	h0302-H1	56	h0302-L0	62
Ab8	h0302-H1	56	h0302-L1	63
Ab9	h0302-H1	56	h0302-L2	64
Ab10	h0302-H2	57	h0302-L0	62
Ab11	h0302-H2	57	h0302-L1	63
Ab12	h0302-H2	57	h0302-L2	64
Ab13	h0311-H1	58	h0311-L0	65
Ab14	h0311-H1	58	h0311-L1	66
Ab15	h0311-H2	59	h0311-L0	65
Ab16	h0311-H2	59	h0311-L1	66

實施例 5：人化抗-CSF1R 抗體與人及石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合，但不與小鼠 CSF1R ECD 結合

16 種人化抗體在 CHO 細胞內過渡性表現，如下所述。CHO-3E7 細胞係經個別重鏈及輕鏈表現質體以 1 重鏈質體對 2 輕鏈質體之質量比共同轉染，以 1:5 之 DNA:聚

乙亞胺 (PEI) 比例使用 PEI。每次轉染使用之總 DNA 為 1.5 微克/毫升細胞。

人化抗體係利用 HiTrap 蛋白質 A HP 管柱 (GE 醫療集團) 以自轉染細胞上清液純化, 接著進一步利用苯基 HP 管柱 (GE 醫療集團) 純化。將含有抗體之上清液裝載至經 PBS/0.5 莫耳 NaCl 預先平衡之 HiTrap 蛋白質 A HP 管柱。裝載抗體之管柱以 10 倍管柱體積之 PBS/0.5 莫耳 NaCl 沖洗, 並以 0.1 莫耳甘胺酸, pH 2.7/0.5 莫耳 NaCl 直接於 100 微升之 1 莫耳 Tris 緩衝液 pH 8.0 之混合線性步進梯度洗脫。含有抗體之洗出液以 PBS 透析, 之後添加 2.4 莫耳 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (西格瑪 (Sigma) 公司) 以達到相當於 10 毫莫耳磷酸鉀 pH7.0/1.2 莫耳 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 之導電度。接著將抗體裝載至 1 毫升苯基 HP 管柱 (GE 醫療集團), 管柱以 10 毫莫耳磷酸鉀 pH7.0/1.2 莫耳 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 預平衡。裝載抗體之管柱以 15 倍管柱體積之 10 毫莫耳磷酸鉀 pH7.0/1.2 莫耳 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 沖洗, 並以 20 倍管柱體積之 10 毫莫耳磷酸鉀 pH 7.0 之梯度洗脫。收集含有抗體之組分並以 PBS 透析。

測定人化抗體及彼等之親代嵌合抗體 (cAb) 與人、石蟹獼猴及小鼠 CSF1R ECD 之結合, 如下所述。

人 CSF1R 結合活性

以 1 微克/毫升重組 hCSF1R ECD.506-Fc (SEQ ID NO: 6, FivePrime 治療公司) 或人 M-CSF R Fc Chimera

(R&D 系統公司) 於 PBS 中隔夜包覆 96 孔透明底部之 ELISA 孔盤。隔天早上，以 0.05% 吐溫 (Tween) 20 於 PBS 中 (PBST) 清洗孔槽四次，並用 Blocker-Blotto (皮爾斯 (Pierce) 公司) 封閉孔槽。經 Blocker-Blotto 1:1 稀釋之 50 微升之 0.5 倍連續稀釋之人化抗體或親代嵌合抗體 (開始濃度 2000 奈克/毫升) 被添加至 CSF1R-包覆孔槽。在室溫下 (RT) 培養 90 分鐘後，以 PBST 清洗孔槽四次，並在各孔槽中加入 1:5000 稀釋之經過氧化酶共軛之山羊抗-人 κ 輕鏈抗體 (西格瑪 (Sigma) 公司) 於 Blocker-Blotto 中。在室溫下培養 60 分鐘後，以 PBST 清洗孔槽四次，並在各孔槽中加入 50 微升之鄰苯二胺二氫氯化物過氧化酶受質 (西格瑪 (Sigma) 公司)。在室溫下培養 30 分鐘後，直接在使用 SoftMaxPro 軟體之 SpectraMaxPlus 分光光度 (分子儀器 (Molecular Devices) 公司) 上讀取各孔槽之 A450 值。

此試驗之結果顯示於圖 3。所有在測試濃度範圍內之人化抗體皆與人 CSF1R ECD 結合。

石蟹獼猴 CSF1R 結合曲線

各人化抗體與石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合之結合曲線係如上述人 CSF1R 之方法測定，除了該透明底 ELISA 孔盤之孔槽係以 2 微克/毫升之重組 cynoCSF1R ECD-Fc (FivePrime 治療公司，SEQ ID NO: 8，但無 19 個胺基酸前導序列) 包覆隔夜。

此試驗之結果顯示於圖 4。所有在測試濃度範圍內之人化抗體皆與石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合。

小鼠 CSF1R 結合曲線

各人化抗體與小鼠 CSF1R ECD 結合之結合曲線係如上述人 CSF1R 之方法測定，除了該透明底 ELISA 孔盤之孔槽係以 2 微克/毫升之重組 mCSF1R ECD-Fc (FivePrime 治療公司，SEQ ID NO：93) 包覆隔夜。

此試驗之結果顯示於圖 5。沒有一種在測試濃度範圍內之人化抗體或親代嵌合抗體可檢測地與小鼠 CSF1R ECD 結合。

計算 EC50

表 3 顯示係利用格飛派德軟體 (GraphPad Prism) (格飛派德軟體公司) 之非線性回歸 (曲線擬合) 分析演算法計算與人 CSF1R ECD 及石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合之各種人化抗體之 EC50。由於沒有任何嵌合抗體可檢測地與小鼠 CSF1R ECD 結合，因此無法自該些資料計算出 EC50。表 3 亦包括親代嵌合抗體之計算 EC50。

表 3：人化抗-CSF1R 抗體之結合活性

人化抗體	人化 CSF1R ECD EC50 (奈克/毫升)	石蟹獼猴 CSF1R ECD EC50 (奈克/毫 升)
cAb0301	11.4	15.18
h0301-L0H0	13.4	15.11
h0301-L0H1	14.23	14.39
h0301-L0H2	14.77	13.79
h0301-L1H0	13.35	11.93
h0301-L1H1	16.47	16.66
h0301-L1H2	16.23	16.59
cAb0302	15.94	17.34
h0302-L0H1	14.64	466.5
h0302-L1H1	21.43	1058
h0302-L2H1	7.741	66.04
h0302-L0H2	17.85	154.9
h0302-L1H2	22.1	172.5
h0302-L2H2	10.15	17.96
cAb 0311	17.65	20.06
h0311-L0H1	13.12	21.65
h0311-L1H1	14.32	30.88
h0311-L0H2	11.54	17.47
h0311-L1H2	13.26	20.27

實施例 6：人化抗-CSF1R 抗體抑制配體誘發之 CSF1R 磷酸化

CSF1R 在配體 CSF1 或 IL34 存在時被磷酸化。測試人化抗體與彼等之親代嵌合抗體 (cAb) 抑制由個別配體誘發之 CSF1R 磷酸化之能力，如下所述。

抑制 CSF1 誘發之磷酸化

經 CSF1R (SEQ ID NO: 2) 轉染之 CHO 細胞與各種經連續稀釋之人化抗體或親代嵌合抗體 (開始濃度 8 微克/毫升) 一起於冰上培養 60 分鐘, 之後添加 3.3 奈莫耳之人 CSF1 (M-CSF, R&D 系統公司) 至細胞。(以 0301 系列之人化抗體而言, 使用連續稀釋始於 2 微克/毫升之人化抗體及親代嵌合抗體。) 細胞於 37°C 培養 3 分鐘, 接著藉由添加 1/10 體積之 10 倍細胞溶解緩衝液 (細胞信號 (Cell signaling) 公司) 加以溶解。在細胞溶解物中之磷酸化 CSF1R 之量係利用人磷醯基-M-CSF R ELISA 套組 (R&D 系統公司) 根據製造廠商說明測定。

此試驗之結果顯示於圖 6A 至 6C。所有在測試濃度範圍內之人化抗體皆能抑制人 CSF1 誘發之人 CSF1R ECD 之磷酸化。

抑制 IL34 誘發之磷酸化

經 CSF1R (SEQ ID NO: 2) 轉染之 CHO 細胞與 0.002 至 8 微克/毫升之各種人化抗體或親代嵌合抗體一起於冰上培養 60 分鐘, 之後添加 3.3 奈莫耳之人 IL34 (FivePrime 治療公司, SEQ ID NO: 68) 至細胞。細胞於 37°C 培養 3 分鐘, 接著藉由添加 1/10 體積之 10 倍細胞溶解緩衝液 (細胞信號 (Cell signaling) 公司) 加以溶解。在細胞溶解物中之磷酸化 CSF1R 之量係利用人磷醯基-M-CSF R ELISA 套組 (R&D 系統公司) 根據製造廠商說明測定。

此試驗之結果顯示於圖 7A 至 7C。所有在測試濃度範圍內之人化抗體皆能抑制人 IL34 誘發之人 CSF1R 之磷酸化。

實施例 7：人化抗-CSF1R 抗體阻斷人 CSF1 及人 IL34 與石蟹獼猴 CSF1R 之結合人 CSF1/CynoCSF1R 阻斷活性

測試人化抗體與親代嵌合抗體 (cAb) 阻斷人 CSF1 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合之能力，如下所述。

測試人化抗體阻斷人 CSF1 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 結合之能力。重組人 CSF1 (M-CSF, R&D 系統公司) 之生物素基化係利用 NH₂-生物素標記套組 (同仁化學研究所 (Dojindo Molecular Technologies))。在根據廠商說明預先以 SuperBlock 封閉液 (皮爾斯 (Pierce) 公司) 封閉 Reacti-Bind 鏈黴抗生物素蛋白包覆孔盤 (皮爾斯 (Pierce) 公司) 之孔槽中加入 100 微升之 1 微克/毫升經生物素基化之 CSF1 於 PBST/0.1% BSA 中。50 微升之 0.5 倍連續稀釋之人化抗體或親代嵌合抗體 (開始濃度 2000 奈克/毫升) 於 100 微升 PBST/0.1% BSA 中於室溫下 90 分鐘，之後將該混合物轉移至一或多個配體包覆孔盤之孔槽中。在室溫下 90 分鐘後，以 PBST 清洗孔槽，並在各孔槽中加入 1:5000 稀釋之 Fc-片段特異性過氧化酶共軛之山羊抗-人 IgG (傑克森 (Jackson) 免疫研究公司) 於 PBST/0.1% BSA 中。在室溫下培養 60 分鐘後，以 PBST/0.1% BSA 清洗孔槽，並在各孔槽中加入鄰苯二

胺二氫氯化物過氧化酶受質（西格瑪（Sigma）公司）。在室溫下培養 30 分鐘後，直接在使用 SoftMaxPro 軟體之 SpectraMaxPlus 分光光度（分子儀器（Molecular Devices）公司）上讀取各孔槽之 A450 值。

此試驗之結果顯示於圖 8A 至 8C。所有以 Fab 0301 及 0311 為基底之人化抗體皆能在測試濃度範圍內阻斷人 CSF1 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 之結合。以 Fab 0302 為基底之人化抗體並未在該試驗中顯示相較於 cAB 0302 之阻斷活性類似之阻斷活性。

人 IL34/CynoCSF1R 阻斷活性

測試人化抗體阻斷人 IL34 與人 CSF1R ECD 結合之能力。各種人化抗體之阻斷活性係如上描述阻斷 CSF1 之方法測定，除了重組人 IL34（FivePrime 治療公司，SEQ ID NO：68）之生物素基化係利用 NH₂-生物素標記套組（同仁化學研究所（Dojindo Molecular Technologies））進行，接著在根據廠商說明預先以 SuperBlock 封閉液（皮爾斯（Pierce）公司）封閉 Reacti-Bind 鏈黴抗生物素蛋白包覆孔盤（皮爾斯（Pierce）公司）之孔槽中加入 100 微升之 1 微克/毫升經生物素基化之重組 IL34 於 PBST/0.1% BSA 中。

此試驗之結果顯示於圖 9A 至 9C。所有以 Fab 0301 及 0311 為基底之人化抗體皆能在測試濃度範圍內阻斷人 IL34 與石蟹獼猴 CSF1R ECD 之結合。以 Fab 0302 為基底

之人化抗體並未在該試驗中顯示相較於 cAB 0302 之阻斷活性類似之阻斷活性。

計算 IC50

表 4 顯示利用格飛派德軟體 (GraphPad Prism) (格飛派德軟體公司) 之非線性回歸 (曲線擬合) 分析演算法計算各種人化抗體抑制配體誘發之 CSF1R 磷酸化之 IC50。表 4 亦顯示利用格飛派德軟體 (GraphPad Prism) (格飛派德軟體公司) 之非線性回歸 (曲線擬合) 分析演算法計算各種人化抗體阻斷配體與 CSF1R ECD 之結合的 IC50。最後，表 4 顯示各種人化抗體之輕鏈及重鏈的骨架區中回復突變為對應小鼠胺基酸殘基之胺基酸的數量。舉例來說，人化抗體 h0301L1H1 具有一個在輕鏈骨架區中回復突變成小鼠胺基酸之胺基酸，及一個在重鏈骨架區中回復突變成小鼠胺基酸之胺基酸。見圖 1 及 2，在輕鏈骨架區之回復突變胺基酸係位於骨架區 1 之根據卡巴編號之位置 1，在重鏈之回復突變胺基酸係位於骨架區 3 之位置 71 (見圖 1B)。

表 4：人化抗-CSF1R 抗體之阻斷活性

人化抗體	人 CSF1 / 人 CSF1R ECD IC50 (奈克/毫升)	人 IL34 / 人 CSF1R ECD IC50 (奈克/毫升)	人 CSF1 / CynoCSF1R ECD IC50 (奈克/毫升)	人 IL34 / CynoCSF1R ECD IC50 (奈克/毫升)	FR 中回復 突變成小 鼠殘基 (L+H)
cAb0301	307.2	312.2	22.01	29.53	
h0301-L0H0	1031	433	27.64	35.92	0 + 0
h0301-L0H1	778.1	452.6	27.45	36.43	0 + 1
h0301-L0H2	1317	480.9	28.05	37.37	0 + 4
h0301-L1H0	6150	378	25.53	34.84	1 + 0
h0301-L1H1	814.2	384.4	31.07	42.41	1 + 1
h0301-L1H2	682.1	397.1	27.77	36.53	1 + 4
cAb0302	263.5	350.8	33.09	49.38	
h0302-L0H1	927.7	615	15.55	2.00E+12	0 + 2
h0302-L1H1	742	363.7	60.49	676.4	1 + 2
h0302-L2H1	384	303.1	89827	509.1	3 + 2
h0302-L0H2	438.2	474.2	none	248.1	0 + 5
h0302-L1H2	597.8	495.3	1085	541.3	1 + 5
h0302-L2H2	354.4	240.1	837.6	278.7	3 + 5
cAb 0311	577	994.2	43.47	52.1	
h0311-L0H1	291.3	343.2	32.47	50.4	0 + 2
h0311-L1H1	507.5	667.4	24.68	53.69	2 + 2
h0311-L0H2	435.5	633.3	25.96	40.79	0 + 5
h0311-L1H2	419	578.2	30.76	48.56	2 + 5

實施例 8：人化抗-CSF1R 抗體之結合常數

各種人化抗體與人 CSF1R ECD 結合之 k_a 、 k_d 及 K_D 係如下測定。

抗-CSF1R 人化抗體與 CSF1R ECD 之結合動力學係使用 Biacore T100 表面電漿共振 (SPR) 測定 (GE 醫療集團生命科學公司, 紐澤西州皮斯卡塔威 (Piscataway,

NJ))。各種人化抗-CSF1R 抗體被捕捉在 CM5 感測晶片上，使用人抗體捕捉套組 (GE 醫療集團生命科學公司，紐澤西州皮斯卡塔威) 以抗-人 IgG 抗體固定於 150RU，以使 hCSF1R ECD.506 (SEQ ID NO: 5) 結合之 R_{max} 值為 100RU。建議低於 150RU 之 R_{max} 值以正確測定動力學數值。10 毫莫耳 HEPES 緩衝鹽水 pH 7.4 與 0.05% 吐溫 (Tween) 20 (HPS-P, GE 醫療集團生命科學公司，紐澤西州皮斯卡塔威) 被用來做為流動及稀釋緩衝液。hCSF1R ECD.506 以六種濃度注射 (90 奈莫耳、30 奈莫耳、10 奈莫耳、3.33 奈莫耳、1.11 奈莫耳及 0 奈莫耳) 2 分鐘，並觀察解離狀況 5 分鐘以測定人化抗體/hCSF1R ECD 結合動力學參數。各種人 CSF1R ECD 之 Fab 的結合常數、解離常數、親和性及結合能力係使用 Biacore T100 評估軟體套組利用 1:1 結合模型計算。

此動力學測定之結果顯示於表 5。

表 5：人化抗體對 CSF1R 之結合親和性

huAbAb	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})	K_D (nM)
huAb 0301-L0H0	3.22×10^6	1.11×10^{-03}	0.35
huAb 0301-L0H1	3.56×10^6	1.22×10^{-03}	0.34
huAb 0301-L0H2	2.32×10^6	6.60×10^{-04}	0.28
huAb 0301-L1H0	3.29×10^6	1.15×10^{-03}	0.35
huAb 0301-L1H1	2.87×10^6	9.21×10^{-04}	0.32
huAb 0301-L1H2	2.95×10^6	7.42×10^{-04}	0.25
huAb 0302-L0H1	3.54×10^6	3.69×10^{-03}	1.04
huAb 0302-L1H1	3.47×10^6	4.04×10^{-03}	1.17
huAb 0302-L2H1	1.60×10^6	9.14×10^{-04}	0.57
huAb 0302-L0H2	3.40×10^6	1.79×10^{-03}	0.53
huAb 0302-L1H2	2.71×10^6	1.53×10^{-03}	0.56
huAb 0302-L2H2	1.84×10^6	8.40×10^{-04}	0.46
huAb 0311-L0H1	1.22×10^6	5.40×10^{-04}	0.44
huAb 0311-L1H1	1.32×10^6	6.64×10^{-04}	0.50
huAb 0311-L0H2	1.34×10^6	4.73×10^{-04}	0.35
huAb 0311-L1H2	1.51×10^6	6.09×10^{-04}	0.40

所有除了二種人化抗體顯示對人 CSF1R ECD 之次奈莫耳結合親和性，剩下的二種人化抗體對人 CSF1R ECD 之結合親和性小於 2 奈莫耳。

序列表格

表 6 提供此處討論之某些序列。所有多肽及抗體序列不顯示前導序列，除非另外說明。

表 6：序列及說明

SEQ ID NO	說明	序列
1	hCSF1R (全長,無前導序列)	IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVNGSVPE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKDPAWPWN VLAQEVVVFED QDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPALTLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAIPOQ SDFHNNRYQK VLTNLNDQVD FQHAGNYSCV ASNVQKGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYPPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHTHP PDEFLETPVV VACMSIMALL LLLLLLLLLLYK YKQKPKYQVR WKIIESYEGN SYTFIDPTQL PYNEKWEFPR>NNLQFGKTLG AGAFGKVVEA TAFGLGKEDA VLKVAVKMLK STAHADEKEA LMSELKIMSH LGQHENIVNL LGACTHGGPV LVITEYCCYG DLLNFLRRKA EAMLGPSLSP GQDPEGVDY KNIHLEKKYV RRDSEGFSSQG VDTYVEMRPV STSSNDSFSE QDLDKEDGRP LELRDLLHFS SQVAQGM AFL ASKNCIHRDV AARNVLLTNG HVAKIGDFGL ARDIMNDSNY IVKGNARLPV KWMAPESIFD CVYTVQSDVW SYGILLWEIF SLGLNPYPGI LVNSKFYKLV KDGYQMAQPA FAPKNIYSIM QACWALEPTH RPTFQQICSF LQEQAQEDRR ERDYTNLPSS SRSGGSGSSS SELEEESSSE HLTCCQGDIA AQPLLQPNNY QFC
2	hCSF1R (全長+前導序列)	MGPVLLLLLL VATAWHGQGI PVIEPSVPEL VVKPGATVTL RCVNGSVSEW DGPPSPHWTL YSDGSSSILS TNNATFQNTG TYRCTEPGDP LGGSAAIHLV VKDPAWPWNV LAQEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VVRVRGRPLMR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QSQDYQCSAL MGRKVMSSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASSVD VNFVFLQHN NTKLAIPOQS DFHNNRYQKV LTLNLNDQVDF QHAGNYSCVA SNVQKGHSTS MFFRVVESAY LNLSSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG

		<p>LQGFNWTYLG PFS DHQPEPK LANATTKD TY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWF INSGTLLCA ASGYQPNT WLQCSGHTDR CDEAQVLQVW DDPYPEVLSQ EPFHKVTVQS LLTVETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGAHTHPP DEFLFTPVVV ACMSIMALL LLLLLLLYKY KQKPKYQVRW KIIESYEGNS YTFIDPTQLP YNEKWEFPRN NLQFGKTLGA GAFGKVVEAT AFGLGKEDAV LKVAVKMLKS TAHADKEKAL MSELKIMSHL GQHENIVNLL GACTHGGPVL VITEYCCYGD LLNFLRRKAE AMLGPSLSPG QDPEGGV DYK NIHLEKKYVR RDSGFSSQGV DTYVEMRPVS TSSNDSFSEQ DLDKEDGRPL ELRDLLHFSS QVAQGMAFLA SKNCIHRDVA ARNVLLTNGH VAKIGDFGLA RDIMNDSNYI VKG NARLPVK WMAPESIFDC VYTVQSDVWS YGILLWEIFS LGLNPYPGIL VNSKFYKLVK DGYQMAQPAF APKNIYSIMQ ACWALEPTHR PTFQQIC SFL QEQAQEDRRE RDYTNLPSSS RSGGSGSSSS ELEEESSSEH LTCCEQGDIA QPLLQPNNYQ FC</p>
5	hCSF1R ECD.506	<p>IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGN GSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKD PARPWN VLAQEVV VFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPAL TLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAI PQQ SDFHNNRYQK VLTLNLDQVD FQHAGNYS CV ASNVOGKHST SMFFRVVESA YLNLSS EQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSDHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPNT TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAH</p>
6	hCSF1R ECD.506-Fc	<p>IPVIEPSVPE LVVKPGATVT LRCVGN GSVE WDGPPSPHWT LYSDGSSSIL STNNATFQNT GTYRCTEPGD PLGGSAAIHL YVKD PARPWN VLAQEVV VFE DQDALLPCLL TDPVLEAGVS LVRVRGRPLM RHTNYSFSPW HGFTIHRAKF IQSQDYQCSA LMGGRKVMSI SIRLKVQKVI PGPPAL TLVP AELVRIRGEA AQIVCSASSV DVNFDVFLQH NNTKLAI PQQ SDFHNNRYQK</p>

		VLTLNLDQVD FQHAGNYSCV ASNVQGHST SMFFRVVESA YLNLSSSEQNL IQEVTVGEGL NLKVMVEAYP GLQGFNWTYL GPFSHQPEP KLANATTKDT YRHTFTLSLP RLKPSEAGRY SFLARNPGGW RALTFELTLR YPPEVSVIWT FINGSGTLLC AASGYQPQNV TWLQCSGHTD RCDEAQVLQV WDDPYPEVLS QEPFHKVTVQ SLLTVETLEH NQTYECRAHN SVGSGSWAFI PISAGAHEPK SSDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
7	cynoCSF1R ECD (含前導序列)	MGPVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPAWPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHST MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDITY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR ALTFELTLRY PPEVSVIWT INSGTLLCA ASGYQPQNV WLQACAGHTDR CDEAQVLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VSGSWAFIP ISAGAR
8	cynoCSF1R ECD- Fc (含前導序列)	MGPVLLLLL VVTAWHGQGI PVIEPSGPEL VVKPGETVTL RCVGNNGSVEW DGPISPHWTL YSDGPSSVLT TTNATFQNTR TYRCTEPGDP LGGSAAIHLY VKDPAWPWNV LAKEVVVFED QDALLPCLLT DPVLEAGVSL VRLRGRPLLR HTNYSFSPWH GFTIHRAKFI QGQDYQCSAL MGSRKVMSIS IRLKVQKVIP GPPALTLVPA ELVRIRGEAA QIVCSASNID VDFDVFLQHN TTKLAIPQRS DFHDNRYQKV LTLSLGQVDF QHAGNYSCVA SNVQGHST MFFRVVESAY LDLSSEQNLI QEVTVGEGLN LKVMVEAYPG LQGFNWTYLG PFSHQPEPK LANATTKDITY RHTFTLSLPR LKPSEAGRYS FLARNPGGWR

		ALTFELTLRY PPEVSVIWTS INSGTLLCA ASGYQPQNVW WLQCAGHTDR CDEAQVLQVW VDPHPEVLSQ EPFQKVTVQS LLTAETLEHN QTYECRAHNS VGSGSWAFIP ISAGARGSEP KSSDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
3	輕鏈前導序列	METDTLLLWVLLLWVPGSTG
4	重鏈前導序列	MAVLGLLLCLVTFPSCVLS
9	Fab 0301 重鏈可變區	EVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFTDNYMIW VKQSHGKSLEWIGDINPYNGGTTFNQKFKGKATLTV EKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTSVTVSS
10	Fab 0301 輕鏈可變區	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVSDYDGDNY MNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGG TDFTLNIHPVEEEDAATYYCHLSNEDLSTFGGGTKL EIK
11	Fab 0302 重鏈可變區	EIQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSDFNIHW VKQKPGQGLEWIGYINPYTDVTYNEKFKGKATLTS DRSSSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGTSITVSS
12	Fab 0302 輕鏈可變區	DVVVTQTPASLAVSLGQRATISCRASESDNYGLSF MNWFQQKPGQPPKLLIYTASNLESGIPARFSGGSR TDFTLTIDPVEADDAATYFCQQSKELPWTFGGGTRL EIK
13	Fab 0311 重鏈可變區	EIQLQQSGPDLMKPGASVKMSCKASGYIFTDYNMHW VKQNQGSLEWMGEINPNNGVVVYNQKFKGTTTLTV DKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGKGTTLTVSS
14	Fab 0311 輕鏈可變區	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVSDYDGDH MNWYQQKPGQPPKLLIYTASNLESGIPARFSGSGG ADFTLTIHPVEEEDAATYYCQQGNEDPWTFGGGTRL EIK
15	0301 重鏈 CDR1	GYTFTDNYMI
16	0301 重鏈 CDR2	DINPYNGGTTFNQKFKG
17	0301 重鏈 CDR3	ESPYFSNLYVMDY
18	0301 輕鏈 CDR1	KASQSVSDYDGDNYMN

19	0301 輕鏈 CDR2	AASNLES
20	0301 輕鏈 CDR3	HLSNEDLST
21	0302 重鏈 CDR1	GYTFSDFNH
22	0302 重鏈 CDR2	YINPYTDVTVYNEKFKG
23	0302 重鏈 CDR3	YFDGTFDYALDY
24	0302 輕鏈 CDR1	RASESVDNYGLSEFMN
25	0302 輕鏈 CDR2	TASNLES
26	0302 輕鏈 CDR3	QQSKELPWT
27	0311 重鏈 CDR1	GYIFTDYNMH
28	0311 重鏈 CDR2	EINPNNGVVVYNQKFKG
29	0311 重鏈 CDR3	ALYHSNFGWYFDS
30	0311 輕鏈 CDR1	KASQSVVDYDGD SHMN
31	0311 輕鏈 CDR2	TASNLES
32	0311 輕鏈 CDR3	QQGNEDPWT
33	cAb 0301 重鏈	EVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKASGYTFDNYMIW VKQSHGKSLEWIGDINPYNGGTFNQKFKGKATLTV EKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARESPYFSNLVY MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQ SSGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVD DKRVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMSRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK
34	cAb 0301 輕鏈	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGDNY MNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSG TDFTLNIHPVEEEDAATYYCHLSNEDLSTFGGGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
35	cAb 0302 重鏈	EIQQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFSDFNH VKQKPGQGLEWIGYINPYTDVTVYNEKFKGKATLTS DRSSSTAYMDLSSLTSEDSAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGTSTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQS SGLYSLSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVD

		KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK
36	cAb 0302 輕鏈	DVVVTQTPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGLSF MWNFQQKPGQPPKLLIYTASNLESGIPARFSGGSR TDFTLTIDPVEADDAATYFCQQSKELPWTFGGGTRL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
37	cAb 0311 重鏈	EIQQQSGPDLMKPGASVKMSCKASGYIFTDYNMHW VKQNQGSLEWMGEINPNNGVVVYNQKFKGTTTLTV DKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGKGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK
38	cAb 0311 輕鏈	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDYDGDGSH MNWYQQKPGQPPKLLIYTASNLESGIPARFSGSGSG ADFTLTIHPVEEEDAATYYCQQGNEDPWTFGGGTRL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
39	h0301-H0 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIW VRQAPGQGLEWMGDINPYNGGTTFNQKFKGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTLLTVSS
40	h0301-H1 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIW VRQAPGQGLEWMGDINPYNGGTTFNQKFKGRVTITV DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARESPYFSNLYV MDYWGQGTLLTVSS
41	h0301-H2 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIW VRQAPGQGLEWIGDINPYNGGTTFNQKFKGRATLTV DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARESPYFSNLYV

		MDYWGQGLTVTVSS
42	H0302-H1 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFSDFN IHW VRQAPGQGLEWMGYINPYTDVTVYNEKFKGRVTITS DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGLTVTVSS
43	H0302-H2 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFSDFN IHW VRQAPGQGLEWIGYINPYTDVTVYNEKFKGRATLTS DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGLTVTVSS
44	H0311-H1 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYIFTDYNMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNGVVVYNQKFKGRVTITV DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGQGLTVTVSS
45	H0311-H2 重鏈可變區	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYIFTDYNMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNGVVVYNQKFKGTTTLTV DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGQGLTVTVSS
46	h0301-L0 輕鏈可變區	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSV D YDGDNY MNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKV EIK
47	h0301-L1 輕鏈可變區	NIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSV D YDGDNY MNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKV EIK
48	H0302-L0 輕鏈可變區	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGLSF MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGQGTKV EIK
49	H0302-L1 輕鏈可變區	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGLSF MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSR TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGQGTKV EIK
50	H0302-L2 輕鏈可變區	EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGLSF MWNFQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSR TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSKELPWTFGQGTKV EIK
51	H0311-L0 輕鏈可變區	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSV D YDGDH MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQGNEDPWTFGQGTKV EIK
52	H0311-L1 輕鏈可變區	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQSV D YDGDH MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSG

	區	ADFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGNEDPWTFGQGTKV EIK
53	h0301-H0 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIW VRQAPGQGLEWMDINPYNGGTTFNQKFKGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARESPYFNSLYV MDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV D HKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK
54	h0301-H1 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIW VRQAPGQGLEWMDINPYNGGTTFNQKFKGRVTITV DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARESPYFNSLYV MDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV D HKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK
55	h0301-H2 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDNYMIW VRQAPGQGLEWIGDINPYNGGTTFNQKFKGRATLTV DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARESPYFNSLYV MDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV D HKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK
56	H0302-H1 重鏈	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFSDFNH VRQAPGQGLEWMDINPYTDVTVYNEKFKGRVTITS DKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGAL TSGVHTFPAVLQS

		<p>SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPDKTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK</p>
<p>57</p>	<p>H0302-H2 重鏈</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFSDFNIHW VRQAPGQGLEWIGYINPYTDVTYNEKFKGRATLTS DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCASYFDGTFDYAL DYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPDKTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLGK</p>
<p>58</p>	<p>H0311-H1 重鏈</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYIFTDYNMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNGVVVYNQKFKGRVTITV DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPDKT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK</p>
<p>59</p>	<p>H0311-H2 重鏈</p>	<p>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYIFTDYNMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNGVVVYNQKFKGTTTLTV DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRALYHSNFGWY FDSWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKPDKT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE</p>

		ALHNHYTQKSLSLSLGK
60	h0301-L0 輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKASQSVVDYDGDNY MNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
61	h0301-L1 輕鏈	NIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKASQSVVDYDGDNY MNWYQQKPGQAPRLLIYAASNLESGIPARFSGSGG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCHLSNEDLSTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
62	H0302-L0 輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSF MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQSKELPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
63	H0302-L1 輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSF MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSR TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQSKELPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
64	H0302-L2 輕鏈	EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASESDNYGLSF MWNFQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGSR TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQSKELPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
65	H0311-L0 輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKASQSVVDYDGDH MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGG TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQGNEDPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
66	H0311-L1 輕鏈	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCCKASQSVVDYDGDH

		MNWYQQKPGQAPRLLIYTASNLESGIPARFSGSGS ADFTLTISSLEPEDFAVYYCQQGNEDPWFQGTQV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC
67	人 CSF1	EEVSEYCSHMIGSGHLQSLQRLIDSQMETSCQITFE FVDQEQKDPVCYLKKAFLLVQDIMEDTMRFRDNT NAIAIVQLQELSLRLKSCFTKDYEEHDKACVRTFYE TPLQLLEKVKNVFNETKNLLDKDWNIFSKNCNSFA ECSSQGHERQSEGS
68	人 IL34	NEPLEMWPLTQNEECTVTGFLRDKLQYRSRLQYMKH YFPINYKISVPYEGVFRIANVTRLQRAQVSERELRY LWVLVSL ATESVQDVLLEGHPSWKYLQEVQTLNLLNVQGLTDV EVSPKVESVLSLLNAPGPNLKLVRPKALLDNCFRVM ELLYCSCC KQSSVLNWQDCEVPSPQSCSPEPSLQYAATQLYPPP PWSPSSPPHSTGSRPVRAQGEGLLP
69	人接受體 A FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS
70	人接受體 A FR2	WVRQAPGQGLEWMG
71	人接受體 A FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR
72	人接受體 A FR4	WGQGTLVTVSS
73	人接受體 B FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS
74	人接受體 B FR2	WVRQAPGQGLEWMG
75	人接受體 B FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR
76	人接受體 B FR4	WGQGTLVTVSS
77	人接受體 C FR1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKAS
78	人接受體 C FR2	WVRQAPGQGLEWMG
79	人接受體 C FR3	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR
80	人接受體 C FR4	WGQGTLVTVSS
81	人接受體 D FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
82	人接受體 D FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
83	人接受體 D FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
84	人接受體 D FR4	FGGGTKVEIK
85	人接受體 E FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
86	人接受體 E FR2	WYQQKPGQAPRLLIY

87	人接受體 E FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYC
88	人接受體 E FR4	FGQGTKVEIK
89	人接受體 F FR1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC
90	人接受體 F FR2	WYQQKPGQAPRLLIY
91	人接受體 F FR3	GIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYC
92	人接受體 F FR4	FGQGTKVEIK
93	mCSF1R ECD-Fc	APVIEPSGPELVVEPGETVTLRCVSNNGSVEWDGPIS PYWTLDPESPGSTLTRNATFKNTGTYRCELEDPM AGSTTIHLYVKDPAHSWNLQAQEVTVVEGQEAFLPC LITDPALKDSVSLMREGGRQVLRKTVYFFSPWRGFI IRKAKVLDSNTYVCKTMVNGRESTSTGIWLKVNVRVH PEPPQIKLEPSKLVIRGEAAQIVCSATNAEVGFNV ILKRGDTKLEIPLNSDFQDNYYKKVRALSLNAVDFQ DAGIYSCVASNDVGTRTATMNFQVVESAYLNLTSEQ SLLQEVSVGDSLILTVHADAYPSIQHYNWTYLGPFF EDQRKLEFITQRAIYRYTFKLFLNRVKASEAGQYFL MAQNKAGWNNLTFELTLRYPPEVSVTWMPVNGSDVL FCDVSGYPQPSVTWMECRGHTDRCDEAQAQVWVNDT HPEVLSQKPFDKV I IQSQLPIGTLKHNMTYFCKTHN SVGNSSQYFRAVSLGQSKQEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
94	人 IgG4 S241P	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS LGK
95	人 Igk	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列表

<110> 戊瑞治療有限公司
(FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.)

<120> 與集落刺激因子1受體(CSF1R)結合之抗體類

<140> TW106117413
<141> 2011-05-04

<150> US 61/331,177
<151> 2010-05-04

<160> 95

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 953
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特徵
<222> (1)..(953)
<223> hCSF1R (全長,無前導序列)

<400> 1

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
35 40 45

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

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

I651331

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
 100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
 115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
 130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
 145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
 165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
 195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 863820-2 - 2 -

Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys
 565 570 575

Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp Ala Val Leu
 580 585 590

Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala Asp Glu Lys
 595 600 605

Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu Gly Gln His
 610 615 620

Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly Gly Pro Val
 625 630 635 640

Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu
 645 650 655

Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser Pro Gly Gln
 660 665 670

Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu Glu Lys Lys
 675 680 685

Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val Asp Thr Tyr
 690 695 700

Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser Phe Ser Glu
 705 710 715 720

Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu Arg Asp Leu
 725 730 735

Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser
 740 745 750

Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Thr
 755 760 765

Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile
 770 775 780

Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg Leu Pro Val
785 790 795 800

Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr Thr Val Gln
805 810 815

Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu
820 825 830

Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys Phe Tyr Lys
835 840 845

Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe Ala Pro Lys
850 855 860

Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu Pro Thr His
865 870 875 880

Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu Gln Ala Gln
885 890 895

Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser Ser Ser Arg
900 905 910

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ser
915 920 925

Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala Gln Pro Leu
930 935 940

Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
945 950

<210> 2
<211> 972
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(972)
<223> hCSF1R (全長+前導序列)

<400> 2
863820-2

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Thr Ala Trp His
1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Val Pro Glu Leu Val Val
20 25 30

Lys Pro Gly Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
50 55 60

Ser Ser Ser Ile Leu Ser Thr Asn Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Gly
65 70 75 80

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

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
100 105 110

Gln Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg
130 135 140

Gly Arg Pro Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln
165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
210 215 220

Ser Ala Ser Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
225 230 235 240

Asn Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg
245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His
260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser
290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr
405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
420 425 430

Gln Cys Ser Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
435 440 445

Val Trp Asp Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His
863820-2 - 7 -

450

455

460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn
465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Thr His Pro Pro Asp Glu
500 505 510

Phe Leu Phe Thr Pro Val Val Val Ala Cys Met Ser Ile Met Ala Leu
515 520 525

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Lys Tyr Lys Gln Lys Pro
530 535 540

Lys Tyr Gln Val Arg Trp Lys Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Gly Asn Ser
545 550 555 560

Tyr Thr Phe Ile Asp Pro Thr Gln Leu Pro Tyr Asn Glu Lys Trp Glu
565 570 575

Phe Pro Arg Asn Asn Leu Gln Phe Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala
580 585 590

Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Phe Gly Leu Gly Lys Glu Asp
595 600 605

Ala Val Leu Lys Val Ala Val Lys Met Leu Lys Ser Thr Ala His Ala
610 615 620

Asp Glu Lys Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Met Ser His Leu
625 630 635 640

Gly Gln His Glu Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr His Gly
645 650 655

Gly Pro Val Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu
660 665 670

Asn Phe Leu Arg Arg Lys Ala Glu Ala Met Leu Gly Pro Ser Leu Ser
675 680 685

Pro Gly Gln Asp Pro Glu Gly Gly Val Asp Tyr Lys Asn Ile His Leu
 690 695 700

Glu Lys Lys Tyr Val Arg Arg Asp Ser Gly Phe Ser Ser Gln Gly Val
 705 710 715 720

Asp Thr Tyr Val Glu Met Arg Pro Val Ser Thr Ser Ser Asn Asp Ser
 725 730 735

Phe Ser Glu Gln Asp Leu Asp Lys Glu Asp Gly Arg Pro Leu Glu Leu
 740 745 750

Arg Asp Leu Leu His Phe Ser Ser Gln Val Ala Gln Gly Met Ala Phe
 755 760 765

Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp Val Ala Ala Arg Asn Val
 770 775 780

Leu Leu Thr Asn Gly His Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Leu Ala
 785 790 795 800

Arg Asp Ile Met Asn Asp Ser Asn Tyr Ile Val Lys Gly Asn Ala Arg
 805 810 815

Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asp Cys Val Tyr
 820 825 830

Thr Val Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Leu Leu Trp Glu Ile
 835 840 845

Phe Ser Leu Gly Leu Asn Pro Tyr Pro Gly Ile Leu Val Asn Ser Lys
 850 855 860

Phe Tyr Lys Leu Val Lys Asp Gly Tyr Gln Met Ala Gln Pro Ala Phe
 865 870 875 880

Ala Pro Lys Asn Ile Tyr Ser Ile Met Gln Ala Cys Trp Ala Leu Glu
 885 890 895

Pro Thr His Arg Pro Thr Phe Gln Gln Ile Cys Ser Phe Leu Gln Glu
 900 905 910

Gln Ala Gln Glu Asp Arg Arg Glu Arg Asp Tyr Thr Asn Leu Pro Ser
 915 920 925

Ser Ser Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser Ser Ser Ser Glu Leu Glu Glu
 930 935 940

Glu Ser Ser Ser Glu His Leu Thr Cys Cys Glu Gln Gly Asp Ile Ala
 945 950 955 960

Gln Pro Leu Leu Gln Pro Asn Asn Tyr Gln Phe Cys
 965 970

<210> 3
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(20)
 <223> 輕鏈前導序列

<400> 3

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
 20

<210> 4
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(19)
 <223> 重鏈前導序列

<400> 4

Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Leu Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
 1 5 10 15

Val Leu Ser

<210> 5
 <211> 487
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(487)
 <223> hCSF1R ECD.506

<400> 5

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
 20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
 35 40 45

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

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
 65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
 85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
 100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
 115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
 130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
 145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
 165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
 195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
 210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
 225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
 260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
 275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
 290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
 325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
 340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
 355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
 370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
 385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
 405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
 420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
 435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
 450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
 465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His
 485

<210> 6
 <211> 719
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(719)
 <223> hCSF1R ECD.506-Fc

<400> 6

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

Ala Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
 20 25 30

Gly Pro Pro Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly Ser Ser Ser
 35 40 45

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

Cys Thr Glu Pro Gly Asp Pro Leu Gly Gly Ser Ala Ala Ile His Leu
 65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala Gln Glu Val
85 90 95

Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu Leu Thr Asp
100 105 110

Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Val Arg Gly Arg Pro
115 120 125

Leu Met Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His Gly Phe Thr
130 135 140

Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Ser Gln Asp Tyr Gln Cys Ser Ala
145 150 155 160

Leu Met Gly Gly Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg Leu Lys Val
165 170 175

Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val Pro Ala Glu
180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Ser
195 200 205

Ser Val Asp Val Asn Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn Asn Thr Lys
210 215 220

Leu Ala Ile Pro Gln Gln Ser Asp Phe His Asn Asn Arg Tyr Gln Lys
225 230 235 240

Val Leu Thr Leu Asn Leu Asp Gln Val Asp Phe Gln His Ala Gly Asn
245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser Thr Ser Met
260 265 270

Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Ser Ser Glu Gln
275 280 285

Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn Leu Lys Val
290 295 300

Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp Thr Tyr Leu
305 310 315 320

Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala Asn Ala Thr
325 330 335

Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu Pro Arg Leu
340 345 350

Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg Asn Pro Gly
355 360 365

Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu
370 375 380

Val Ser Val Ile Trp Thr Phe Ile Asn Gly Ser Gly Thr Leu Leu Cys
385 390 395 400

Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu Gln Cys Ser
405 410 415

Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln Val Trp Asp
420 425 430

Asp Pro Tyr Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe His Lys Val Thr
435 440 445

Val Gln Ser Leu Leu Thr Val Glu Thr Leu Glu His Asn Gln Thr Tyr
450 455 460

Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp Ala Phe Ile
465 470 475 480

Pro Ile Ser Ala Gly Ala His Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
863820-2 - 15 -

530

535

540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 545 550 555 560

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 565 570 575

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 580 585 590

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 595 600 605

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 610 615 620

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 625 630 635 640

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 645 650 655

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 660 665 670

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 675 680 685

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 690 695 700

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 705 710 715

<210> 7
 <211> 506
 <212> PRT
 <213> 石蟹獼猴

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(506)
 <223> cynoCSF1R ECD (含前導序列)
 863820-2

<400> 7

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His
 1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val
 20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
 35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
 50 55 60

Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg
 65 70 75 80

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

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110

Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg
 130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg
245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr
405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg
 500 505

<210> 8
 <211> 740
 <212> PRT
 <213> 石蟹獼猴

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(740)
 <223> cynoCSF1R ECD-Fc (含前導序列)

<400> 8

Met Gly Pro Gly Val Leu Leu Leu Leu Val Val Thr Ala Trp His
 1 5 10 15

Gly Gln Gly Ile Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val
 20 25 30

Lys Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Gly Asn Gly Ser Val
 35 40 45

Glu Trp Asp Gly Pro Ile Ser Pro His Trp Thr Leu Tyr Ser Asp Gly
 50 55 60

Pro Ser Ser Val Leu Thr Thr Thr Asn Ala Thr Phe Gln Asn Thr Arg
 65 70 75 80

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

Ile His Leu Tyr Val Lys Asp Pro Ala Arg Pro Trp Asn Val Leu Ala
 100 105 110

Lys Glu Val Val Val Phe Glu Asp Gln Asp Ala Leu Leu Pro Cys Leu
 115 120 125

Leu Thr Asp Pro Val Leu Glu Ala Gly Val Ser Leu Val Arg Leu Arg
 130 135 140

Gly Arg Pro Leu Leu Arg His Thr Asn Tyr Ser Phe Ser Pro Trp His
 145 150 155 160

Gly Phe Thr Ile His Arg Ala Lys Phe Ile Gln Gly Gln Asp Tyr Gln
 165 170 175

Cys Ser Ala Leu Met Gly Ser Arg Lys Val Met Ser Ile Ser Ile Arg
 180 185 190

Leu Lys Val Gln Lys Val Ile Pro Gly Pro Pro Ala Leu Thr Leu Val
 195 200 205

Pro Ala Glu Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys
 210 215 220

Ser Ala Ser Asn Ile Asp Val Asp Phe Asp Val Phe Leu Gln His Asn
 225 230 235 240

Thr Thr Lys Leu Ala Ile Pro Gln Arg Ser Asp Phe His Asp Asn Arg
 245 250 255

Tyr Gln Lys Val Leu Thr Leu Ser Leu Gly Gln Val Asp Phe Gln His
 260 265 270

Ala Gly Asn Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Val Gln Gly Lys His Ser
 275 280 285

Thr Ser Met Phe Phe Arg Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asp Leu Ser
 290 295 300

Ser Glu Gln Asn Leu Ile Gln Glu Val Thr Val Gly Glu Gly Leu Asn
 305 310 315 320

Leu Lys Val Met Val Glu Ala Tyr Pro Gly Leu Gln Gly Phe Asn Trp
 325 330 335

Thr Tyr Leu Gly Pro Phe Ser Asp His Gln Pro Glu Pro Lys Leu Ala
 340 345 350

Asn Ala Thr Thr Lys Asp Thr Tyr Arg His Thr Phe Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Pro Arg Leu Lys Pro Ser Glu Ala Gly Arg Tyr Ser Phe Leu Ala Arg
 370 375 380

Asn Pro Gly Gly Trp Arg Ala Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr
 385 390 395 400

Pro Pro Glu Val Ser Val Ile Trp Thr Ser Ile Asn Gly Ser Gly Thr
 405 410 415

Leu Leu Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Asn Val Thr Trp Leu
 420 425 430

Gln Cys Ala Gly His Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Val Leu Gln
 435 440 445

Val Trp Val Asp Pro His Pro Glu Val Leu Ser Gln Glu Pro Phe Gln
 450 455 460

Lys Val Thr Val Gln Ser Leu Leu Thr Ala Glu Thr Leu Glu His Asn
 465 470 475 480

Gln Thr Tyr Glu Cys Arg Ala His Asn Ser Val Gly Ser Gly Ser Trp
 485 490 495

Ala Phe Ile Pro Ile Ser Ala Gly Ala Arg Gly Ser Glu Pro Lys Ser
 500 505 510

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 515 520 525

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 530 535 540

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 545 550 555 560

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 863820-2 - 21 -

565

570

575

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
580 585 590

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
595 600 605

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
610 615 620

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
625 630 635 640

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
645 650 655

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
660 665 670

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
675 680 685

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
690 695 700

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
705 710 715 720

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
725 730 735

Ser Pro Gly Lys
740

<210> 9
<211> 122
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(122)
<223> Fab 0301 重鏈可變區
863820-2

<400> 9

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 10
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(111)
 <223> Fab 0301 輕鏈可變區

<400> 10

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 863820-2 - 23 -

35

40

45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 11
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(121)
 <223> Fab 0302 重鏈可變區

<400> 11

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 863820-2 - 24 -

100

105

110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 12
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 家鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(111)
 <223> Fab 0302 輕鏈可變區

<400> 12

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

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

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 13
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 家鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(122)
 863820-2

<223> Fab 0311 重鏈可變區

<400> 13

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> 家鼯鼠

<220>

<221> misc_特徵

<222> (1)..(111)

<223> Fab 0311 輕鏈可變區

<400> 14

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

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

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 15
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(10)
 <223> 0301 重鏈 CDR1

<400> 15

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Ile
 1 5 10

<210> 16
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(17)
 <223> 0301 重鏈 CDR2

<400> 16

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

Gly

<210> 17
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (1)..(13)
 <223> 0301 重鏈 CDR3

<400> 17

Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 18
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (1)..(15)
 <223> 0301 輕鏈 CDR1

<400> 18

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr Met Asn
 1 5 10 15

<210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徵
 <222> (1)..(7)
 <223> 0301 輕鏈 CDR2

<400> 19

Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(9)
 <223> 0301 輕鏈 CDR3

<400> 20

His Leu Ser Asn Glu Asp Leu Ser Thr
 1 5

<210> 21
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(10)
 <223> 0302 重鏈 CDR1

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Phe Asn Ile His
 1 5 10

<210> 22
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(17)
 <223> 0302 重鏈 CDR2

<400> 22

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

Gly

<210> 23
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 863820-2

<221> misc_特徴
 <222> (1)..(12)
 <223> 0302 重鏈 CDR3

<400> 23

Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

<210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(15)
 <223> 0302 輕鏈 CDR1

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Leu Ser Phe Met Asn
 1 5 10 15

<210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(7)
 <223> 0302 輕鏈 CDR2

<400> 25

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(9)
 <223> 0302 輕鏈 CDR3

<400> 26

Gln Gln Ser Lys Glu Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 家鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(10)
<223> 0311 重鏈 CDR1

<400> 27

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 28
<211> 17
<212> PRT
<213> 家鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(17)
<223> 0311 重鏈 CDR2

<400> 28

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

Gly

<210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> 家鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(13)
<223> 0311 重鏈 CDR3

<400> 29

Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser
1 5 10

863820-2

- 31 -

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(15)
<223> 0311 輕鏈 CDR1

<400> 30

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser His Met Asn
1 5 10 15

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(7)
<223> 0311 輕鏈 CDR2

<400> 31

Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> 家鼯鼠

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(9)
<223> 0311 輕鏈 CDR3

<400> 32

Gln Gln Gly Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5

<210> 33
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性: cAb 0301 重鏈

<400> 33

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 34
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: cAb 0301 輕鏈

<400> 34

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

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

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 35
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: cAb 0302 重鏈

<400> 35

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ser Ile Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

I651331

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 36
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性: cAb 0302 輕鏈

<400> 36

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

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

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

863820-2

- 38 -

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 37
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: cAb 0311 重鏈

<400> 37

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 863820-2

I651331

50

55

60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

863820-2

- 40 -

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 38
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: cAb 0311 輕鏈

<400> 38

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 863820-2 - 41 -

1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30
 Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 39
 <211> 122
 863820-2

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-H0 重鏈可變區

<400> 39

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 40
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-H1 重鏈可變區

<400> 40

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 41
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-H2 重鍵可變區

<400> 41

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 42
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-H1 重鏈可變區

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 43
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

I651331

<220>

<223> 合成性: H0302-H2 重鏈可變區

<400> 43

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

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

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性: H0311-H1 重鏈可變區

<400> 44

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

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

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

863820-2

- 46 -

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 45
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0311-H2 重鏈可變區

<400> 45

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 863820-2 - 47 -

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 46
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-L0 輕鏈可變區

<400> 46

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 47
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-L1 輕鏈可變區

<400> 47

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

863820-2

- 48 -

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
 85 90 95

Glu Asp Leu Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 48
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-L0 輕鏈可變區

<400> 48

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
 863820-2 - 49 -

85

90

95

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 49
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-L1 輕鏈可變區

<400> 49

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 50
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-L2 輕鏈可變區

<400> 50

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

863820-2

- 50 -

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 51
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0311-L0 輕鏈可變區

<400> 51

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn
 863820-2 - 51 -

85

90

95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 52
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0311-L1 輕鏈可變區

<400> 52

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 53
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-H0 重鏈

<400> 53

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

863820-2

- 52 -

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

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 54
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-H1 重鏈

<400> 54

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 55
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-H2 重鏈

<400> 55

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

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

Tyr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Phe Ser Asn Leu Tyr Val Met Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 56
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-H1 重鏈

<400> 56

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 57
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-H2 重鏈

<400> 57

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

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

Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

Ala Ser Tyr Phe Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 58
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0311-H1 重鏈

<400> 58

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

Lys

<210> 59
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成性: H0311-H2 重鏈

<400> 59

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

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Val Val Val Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Thr Arg Ala Leu Tyr His Ser Asn Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Ser Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 863820-2 - 67 -

435

440

445

Lys

<210> 60
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: h0301-L0 輕鏈

<400> 60

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
 85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 61

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性: h0301-L1 輕鏈

<400> 61

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Asn Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Leu Ser Asn
 85 90 95

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

I651331

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 62
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-L0 輕鏈

<400> 62

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 63
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0302-L1 輕鏈

<400> 63

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 863820-2

50

55

60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

- <210> 64
- <211> 218
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成性: H0302-L2 輕鏈

<400> 64

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
 20 25 30

Gly Leu Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 65
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成性: H0311-LO 輕鏈

<400> 65

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 66
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成性: H0311-L1 輕鏈

<400> 66

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
 20 25 30

Gly Asp Ser His Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 67
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(158)
 <223> 人 CSF1

<400> 67

Glu Glu Val Ser Glu Tyr Cys Ser His Met Ile Gly Ser Gly His Leu
 1 5 10 15

Gln Ser Leu Gln Arg Leu Ile Asp Ser Gln Met Glu Thr Ser Cys Gln
 20 25 30

Ile Thr Phe Glu Phe Val Asp Gln Glu Gln Leu Lys Asp Pro Val Cys
 35 40 45

Tyr Leu Lys Lys Ala Phe Leu Leu Val Gln Asp Ile Met Glu Asp Thr
 50 55 60

Met Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn Ala Ile Ala Ile Val Gln Leu
 65 70 75 80

Gln Glu Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ser Cys Phe Thr Lys Asp Tyr Glu
 85 90 95

Glu His Asp Lys Ala Cys Val Arg Thr Phe Tyr Glu Thr Pro Leu Gln
 100 105 110

Leu Leu Glu Lys Val Lys Asn Val Phe Asn Glu Thr Lys Asn Leu Leu
 115 120 125

Asp Lys Asp Trp Asn Ile Phe Ser Lys Asn Cys Asn Asn Ser Phe Ala
 130 135 140

Glu Cys Ser Ser Gln Gly His Glu Arg Gln Ser Glu Gly Ser
 145 150 155

<210> 68
 <211> 222
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(222)
 <223> 人 IL34

<400> 68

Asn Glu Pro Leu Glu Met Trp Pro Leu Thr Gln Asn Glu Glu Cys Thr
 1 5 10 15

Val Thr Gly Phe Leu Arg Asp Lys Leu Gln Tyr Arg Ser Arg Leu Gln
 20 25 30

Tyr Met Lys His Tyr Phe Pro Ile Asn Tyr Lys Ile Ser Val Pro Tyr
 35 40 45

Glu Gly Val Phe Arg Ile Ala Asn Val Thr Arg Leu Gln Arg Ala Gln
 50 55 60

Val Ser Glu Arg Glu Leu Arg Tyr Leu Trp Val Leu Val Ser Leu Ser
 65 70 75 80

Ala Thr Glu Ser Val Gln Asp Val Leu Leu Glu Gly His Pro Ser Trp
 85 90 95

Lys Tyr Leu Gln Glu Val Gln Thr Leu Leu Leu Asn Val Gln Gln Gly
 100 105 110

Leu Thr Asp Val Glu Val Ser Pro Lys Val Glu Ser Val Leu Ser Leu
 115 120 125

Leu Asn Ala Pro Gly Pro Asn Leu Lys Leu Val Arg Pro Lys Ala Leu
 130 135 140

Leu Asp Asn Cys Phe Arg Val Met Glu Leu Leu Tyr Cys Ser Cys Cys
 145 150 155 160

Lys Gln Ser Ser Val Leu Asn Trp Gln Asp Cys Glu Val Pro Ser Pro
 165 170 175

Gln Ser Cys Ser Pro Glu Pro Ser Leu Gln Tyr Ala Ala Thr Gln Leu
 180 185 190

Tyr Pro Pro Pro Pro Trp Ser Pro Ser Ser Pro Pro His Ser Thr Gly
 195 200 205

Ser Val Arg Pro Val Arg Ala Gln Gly Glu Gly Leu Leu Pro
 210 215 220

<210> 69
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(25)
 <223> 人接受體 A FR1

<400> 69

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(14)
 <223> 人接受體 A FR2

<400> 70

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

<210> 71
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(32)
 <223> 人接受體 A FR3

<400> 71

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 72
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(11)
 <223> 人接受體 A FR4

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 73
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(25)
 <223> 人接受體 B FR1

<400> 73

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 74
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(14)
 <223> 人接受體 B FR2

<400> 74

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

<210> 75
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(32)
 <223> 人接受體 B FR3

<400> 75

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 76
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(11)
 <223> 人接受體 B FR4

<400> 76

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 77
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(25)
 <223> 人接受體 C FR1

<400> 77

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
 20 25

<210> 78
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(14)
 <223> 人接受體 C FR2

<400> 78

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

<210> 79
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(32)
 <223> 人接受體 C FR3

<400> 79

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 80
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(11)
 <223> 人接受體 C FR4

<400> 80

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 81
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(23)
 <223> 人接受體 D FR1

<400> 81

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
 20

<210> 82
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(15)
 <223> 人接受體 D FR2

<400> 82

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

863820-2

- 82 -

<210> 83
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(32)
 <223> 人接受體 D FR3

<400> 83

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 84
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(10)
 <223> 人接受體 D FR4

<400> 84

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 85
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(23)
 <223> 人接受體 E FR1

<400> 85

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 86
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(15)
<223> 人接受體 E FR2

<400> 86

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(32)
<223> 人接受體 E FR3

<400> 87

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特徴
<222> (1)..(10)
<223> 人接受體 E FR4

<400> 88

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

863820-2

- 84 -

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 92
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(10)
 <223> 人接受體 F FR4

<400> 92

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 1 5 10

<210> 93
 <211> 719
 <212> PRT
 <213> 家鼯鼠

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(719)
 <223> mCSF1R ECD-Fc

<400> 93

Ala Pro Val Ile Glu Pro Ser Gly Pro Glu Leu Val Val Glu Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Leu Arg Cys Val Ser Asn Gly Ser Val Glu Trp Asp
 20 25 30

Gly Pro Ile Ser Pro Tyr Trp Thr Leu Asp Pro Glu Ser Pro Gly Ser
 35 40 45

Thr Leu Thr Thr Arg Asn Ala Thr Phe Lys Asn Thr Gly Thr Tyr Arg
 50 55 60

Cys Thr Glu Leu Glu Asp Pro Met Ala Gly Ser Thr Thr Ile His Leu
 65 70 75 80

Tyr Val Lys Asp Pro Ala His Ser Trp Asn Leu Leu Ala Gln Glu Val
 85 90 95

Thr Val Val Glu Gly Gln Glu Ala Val Leu Pro Cys Leu Ile Thr Asp
 100 105 110

Pro Ala Leu Lys Asp Ser Val Ser Leu Met Arg Glu Gly Gly Arg Gln
 115 120 125

Val Leu Arg Lys Thr Val Tyr Phe Phe Ser Pro Trp Arg Gly Phe Ile
 130 135 140

Ile Arg Lys Ala Lys Val Leu Asp Ser Asn Thr Tyr Val Cys Lys Thr
 145 150 155 160

Met Val Asn Gly Arg Glu Ser Thr Ser Thr Gly Ile Trp Leu Lys Val
 165 170 175

Asn Arg Val His Pro Glu Pro Pro Gln Ile Lys Leu Glu Pro Ser Lys
 180 185 190

Leu Val Arg Ile Arg Gly Glu Ala Ala Gln Ile Val Cys Ser Ala Thr
 195 200 205

Asn Ala Glu Val Gly Phe Asn Val Ile Leu Lys Arg Gly Asp Thr Lys
 210 215 220

Leu Glu Ile Pro Leu Asn Ser Asp Phe Gln Asp Asn Tyr Tyr Lys Lys
 225 230 235 240

Val Arg Ala Leu Ser Leu Asn Ala Val Asp Phe Gln Asp Ala Gly Ile
 245 250 255

Tyr Ser Cys Val Ala Ser Asn Asp Val Gly Thr Arg Thr Ala Thr Met
 260 265 270

Asn Phe Gln Val Val Glu Ser Ala Tyr Leu Asn Leu Thr Ser Glu Gln
 275 280 285

Ser Leu Leu Gln Glu Val Ser Val Gly Asp Ser Leu Ile Leu Thr Val
 290 295 300

His Ala Asp Ala Tyr Pro Ser Ile Gln His Tyr Asn Trp Thr Tyr Leu
 305 310 315 320

Gly Pro Phe Phe Glu Asp Gln Arg Lys Leu Glu Phe Ile Thr Gln Arg
 325 330 335

Ala Ile Tyr Arg Tyr Thr Phe Lys Leu Phe Leu Asn Arg Val Lys Ala
 340 345 350

Ser Glu Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Met Ala Gln Asn Lys Ala Gly Trp
 355 360 365

Asn Asn Leu Thr Phe Glu Leu Thr Leu Arg Tyr Pro Pro Glu Val Ser
 370 375 380

Val Thr Trp Met Pro Val Asn Gly Ser Asp Val Leu Phe Cys Asp Val
 385 390 395 400

Ser Gly Tyr Pro Gln Pro Ser Val Thr Trp Met Glu Cys Arg Gly His
 405 410 415

Thr Asp Arg Cys Asp Glu Ala Gln Ala Leu Gln Val Trp Asn Asp Thr
 420 425 430

His Pro Glu Val Leu Ser Gln Lys Pro Phe Asp Lys Val Ile Ile Gln
 435 440 445

Ser Gln Leu Pro Ile Gly Thr Leu Lys His Asn Met Thr Tyr Phe Cys
 450 455 460

Lys Thr His Asn Ser Val Gly Asn Ser Ser Gln Tyr Phe Arg Ala Val
 465 470 475 480

Ser Leu Gly Gln Ser Lys Gln Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
 485 490 495

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 500 505 510

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 515 520 525

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 530 535 540

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 863820-2 - 88 -

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 863820-2 - 90 -

245

250

255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 95
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人

<220>
 <221> misc_特徴
 <222> (1)..(107)
 <223> 人 Igk

<400> 95

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 863820-2 - 91 -

I651331

85

90

95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

發明摘要

公告本

※申請案號：106117413（由105113540分割）

※申請日：100年05月04日

※IPC分類：

G07K 16/28 (2006.01)*G07K 16/46* (2006.01)*A61K 39/395* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

與集落刺激因子 1 受體 (CSF1R) 結合之抗體類

Antibodies that bind CSF1R

【中文】

本發明提供與集落刺激因子 1 受體 (CSF1R) 結合之抗體類。本發明亦提供能形成與 CSF1R 結合之抗體類之抗體重鏈及輕鏈。本發明提供編碼抗 CSF1R 之抗體類的多核苷酸。亦提供編碼抗體重鏈及輕鏈之多核苷酸。本發明提供使用抗 CSF1R 之抗體類的治療方法。該等方法包括但不限於治療類風濕性關節炎、骨流失及多發性硬化症之方法。

【英文】

Antibodies that bind CSF1R are provided. Antibody heavy chains and light chains that are capable of forming antibodies that bind CSF1R are also provided. Polynucleotides encoding antibodies to CSF1R are provided. Polynucleotides encoding antibody heavy chains and lights chains are also provided. Methods of treatment using antibodies to CSF1R are provided. Such methods include, but are not limited to, methods of treating rheumatoid arthritis, bone loss, and multiple sclerosis.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：
無

圖 1B

Ab ID	L/H chains	CDRH2																															
cAb0301	parental	S	L	E	W	I	G	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	E	K	S	S	S	T	A	Y	M	Q	L
	human acceptor A	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab1	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab2	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab3	G	L	E	W	I	G	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab4	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
cAb0302	parental	G	L	E	W	I	G	G	G	T	T	F	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	
	human acceptor B	G	L	E	W	I	G	G	G	T	V	Y	N	E	K	F	K	G	K	R	V	D	R	S	S	S	T	A	Y	M	D	L	
	Ab7	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	V	Y	N	E	K	F	K	G	K	R	V	D	R	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab8	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	V	Y	N	E	K	F	K	G	K	R	V	D	R	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab9	G	L	E	W	M	G	G	G	G	T	V	Y	N	E	K	F	K	G	K	R	V	D	R	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
	Ab10	G	L	E	W	I	G	G	G	G	T	V	Y	N	E	K	F	K	G	K	R	V	D	R	S	S	S	T	A	Y	M	E	L
cAb 0311	parental	S	L	E	W	I	G	G	G	T	V	Y	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	
	human acceptor C	G	L	E	W	M	G	G	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	D	L	
	Ab13	G	L	E	W	M	G	G	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	
	Ab14	G	L	E	W	M	G	G	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	
	Ab15	G	L	E	W	M	G	G	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	
	Ab16	G	L	E	W	M	G	G	G	V	V	Y	N	Q	K	F	K	G	K	R	V	D	K	S	S	S	T	A	Y	M	E	L	

(接上)

圖1C

Ab ID	L/H chains	82a	82b	82c	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	100d	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	ON	DI	DS
cAb0301 human acceptor A	parental	N	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	S	V	T	V	S	9	
	Ab1	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	69-72	
	Ab2	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	39	
	Ab3	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	40	
	Ab4	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	41	
	Ab5	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	39	
Ab6	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	E	S	P	Y	F	S	N	L	Y	V	M	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	40		
cAb0302 parental	parental	S	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	S	I	T	V	S	41		
	Ab7	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	11		
	Ab8	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	73-76		
	Ab9	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	42		
	Ab10	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	42		
	Ab11	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	43		
Ab12	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	S	Y	F	D	G	T	F	D	Y	A	L	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	43			
cAb 0311 parental	parental	H	S	L	T	S	E	D	S	A	V	Y	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	P	D	S	W	G	K	G	T	L	T	V	S	13		
	human acceptor C	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	A	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	P	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	77-80	
	Ab13	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	P	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	44	
	Ab14	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	P	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	44	
	Ab15	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	P	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	45	
	Ab16	S	S	L	R	S	E	D	T	A	V	Y	Y	Y	C	T	R	A	L	Y	H	S	N	F	G	W	Y	P	D	S	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	45	

(接上)

圖 2B

Ab ID	L/H chains	CDRL2																						
		35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	
cAb0301	parental	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
	human acceptor D	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
Ab1	h0301-L0H0	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
Ab2	h0301-L0H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
Ab3	h0301-L0H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
Ab4	h0301-L1H0	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
Ab5	h0301-L1H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
Ab6	h0301-L1H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	A	A	S	N	L	E	S
cAb0302	parental	W	F	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
	human acceptor E	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab7	h0302-L0H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab8	h0302-L1H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab9	h0302-L2H1	W	F	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab10	h0302-L0H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab11	h0302-L1H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab12	h0302-L2H2	W	F	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
cAb 0311	parental	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	P	P	K	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
	human acceptor F	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab13	h0311-L0H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab14	h0311-L1H1	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab15	h0311-L0H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S
Ab16	h0311-L1H2	W	Y	Q	Q	K	P	G	Q	A	P	R	L	L	I	I	Y	T	A	S	N	L	E	S

(接上)

圖2C

Ab ID	L/H chains	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	CDRL3										89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	SM H N
cAb0301	parental	F	T	L	N	I	H	P	V	E	E	E	D	A	A	T	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	10										
	human acceptor D	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	81-84										
	Ab1 h0301-LOH0	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	46										
	Ab2 h0301-LOH1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	46										
	Ab3 h0301-LOH2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	46										
	Ab4 h0301-L1H0	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	47										
Ab5 h0301-L1H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	47											
Ab6 h0301-L1H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	H	L	S	N	E	D	L	S	T	F	G	G	G	T	K	V	E	I	K	47											
cAb0302	parental	F	T	L	T	I	D	P	V	E	A	D	D	A	A	T	Y	F	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	G	G	T	R	L	E	I	K	12										
	human acceptor E	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	85-88										
	Ab7 h0302-LOH1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	48										
	Ab8 h0302-L1H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	49										
	Ab9 h0302-L2H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	50										
	Ab10 h0302-LOH2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	48										
Ab11 h0302-L1H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	49											
Ab12 h0302-L2H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	S	K	E	L	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	50											
cAb 0311	parental	F	T	L	T	I	H	P	V	E	E	D	D	A	A	T	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	Q	Q	T	R	L	E	I	K	14										
	human acceptor F	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	89-92										
	Ab13 h0311-LOH1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	51										
	Ab14 h0311-L1H1	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	52										
	Ab15 h0311-LOH2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	51										
	Ab16 h0311-L1H2	F	T	L	T	I	S	S	L	E	P	E	D	F	A	V	Y	Y	C	Q	Q	G	N	E	D	P	W	T	F	G	Q	Q	T	K	V	E	I	K	52										

(接上)

圖 3A huAb 0301 系列 vs huCSF1R

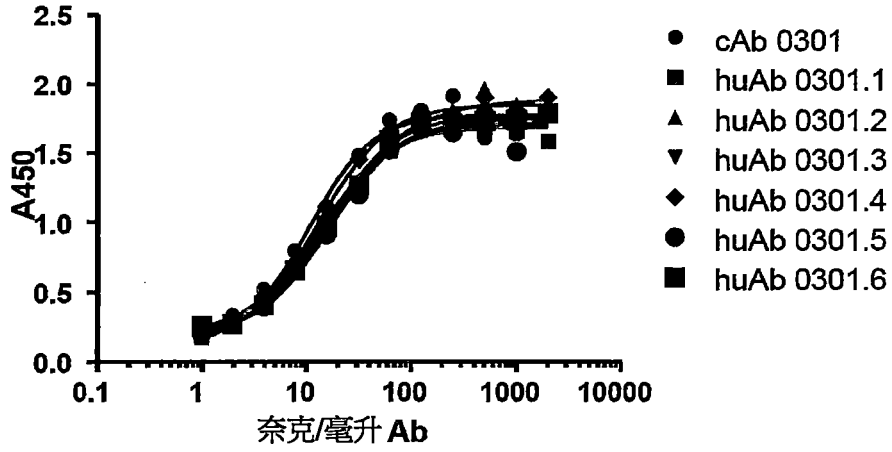


圖 3B huAb 0302 系列 vs huCSF1R

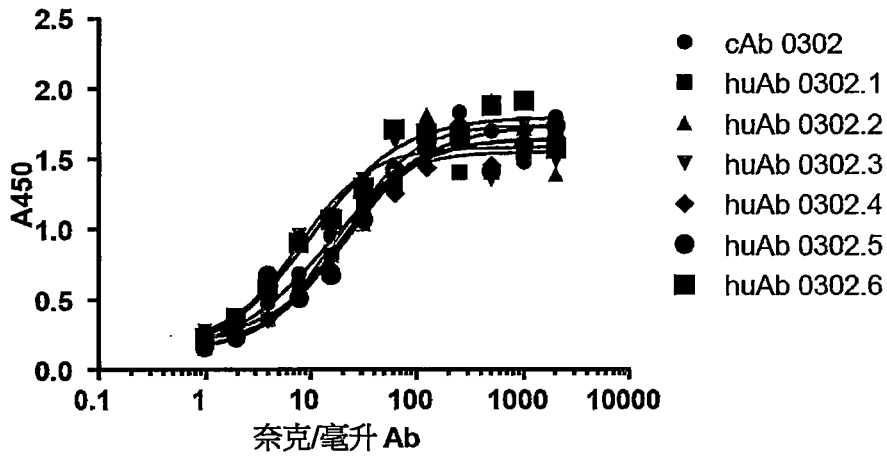


圖 3C huAb 0311 系列 vs huCSF1R

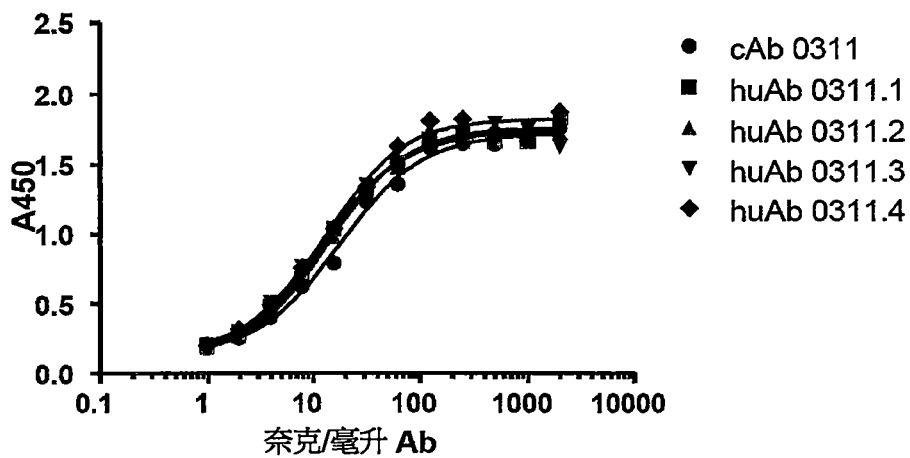


圖 4A huAb 0301 系列 vs cyCSF1R

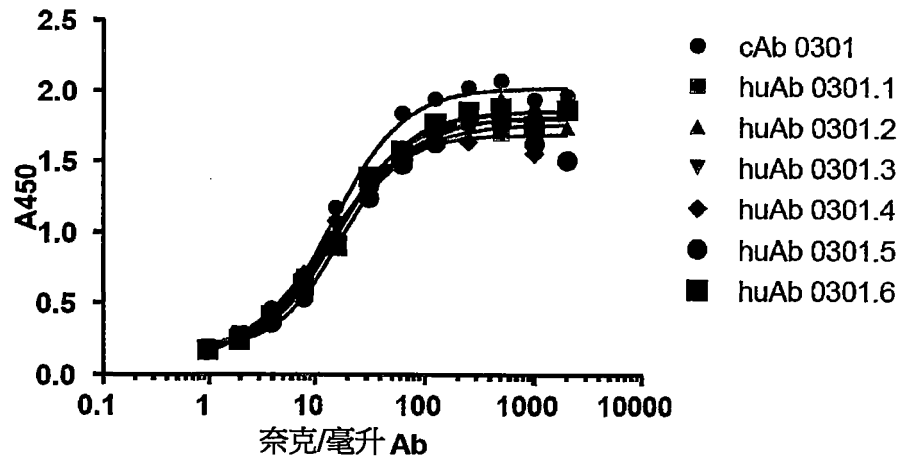


圖 4B huAb 0302 系列 vs cyCSF1R

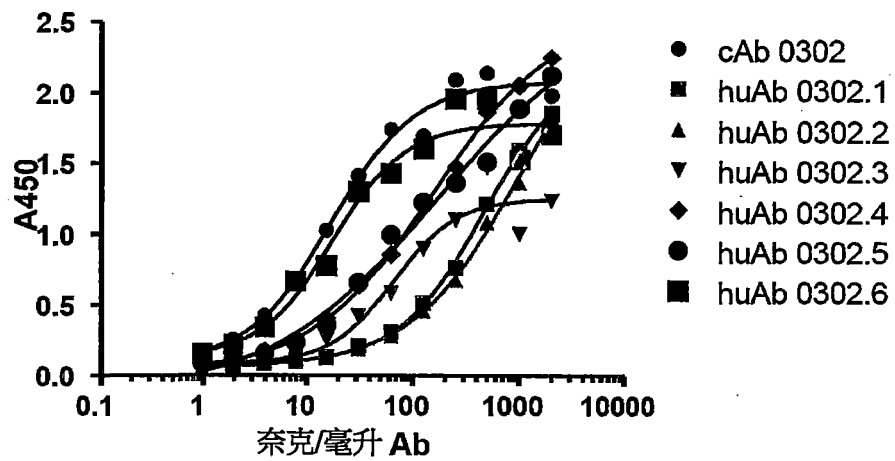


圖 4C huAb 0311 系列 vs cyCSF1R

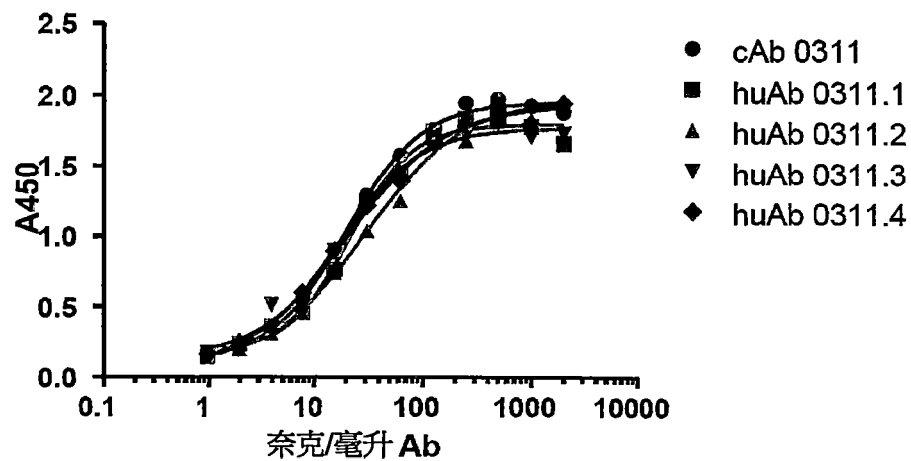


圖 5A huAb 0301 系列 vs moCSF1R

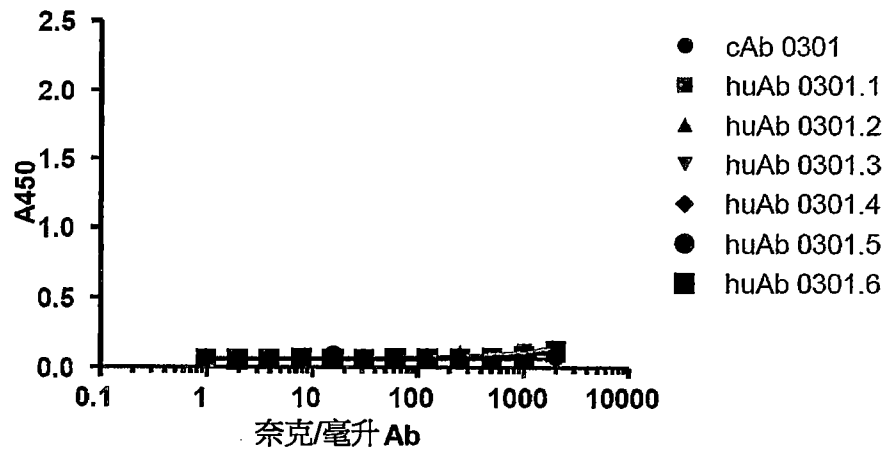


圖 5B huAb 0302 系列 vs moCSF1R

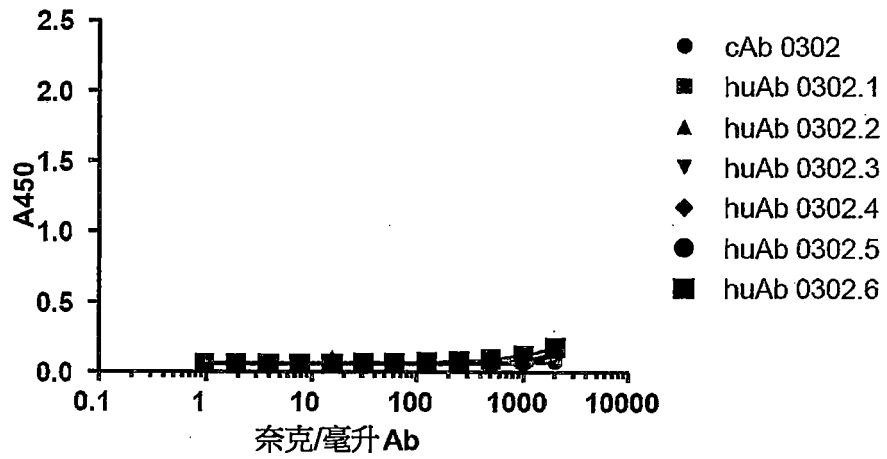


圖 5C huAb 0311 系列 vs moCSF1R

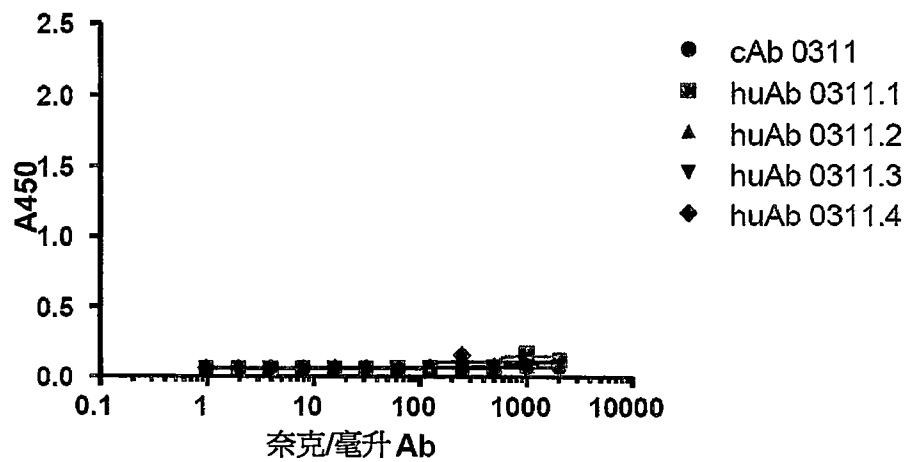


圖 6A

CSF1 vs. huAb 0301 系列

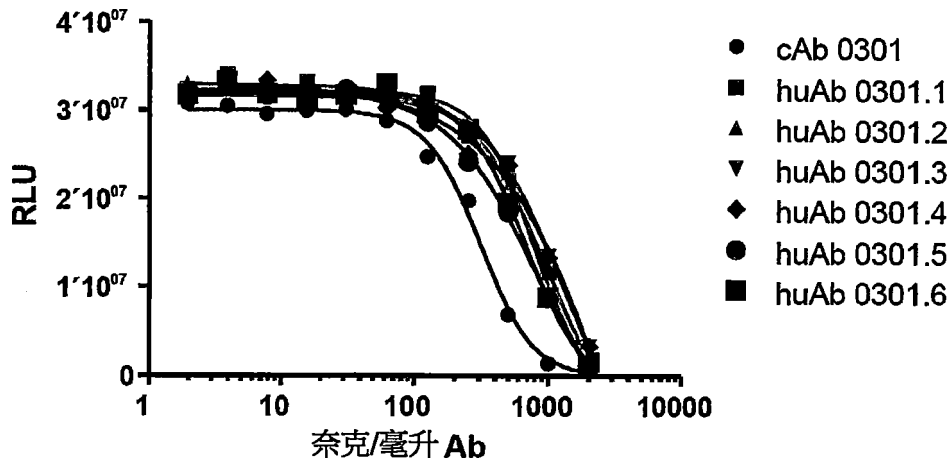


圖 6B

CSF1 vs. huAb 0302 系列

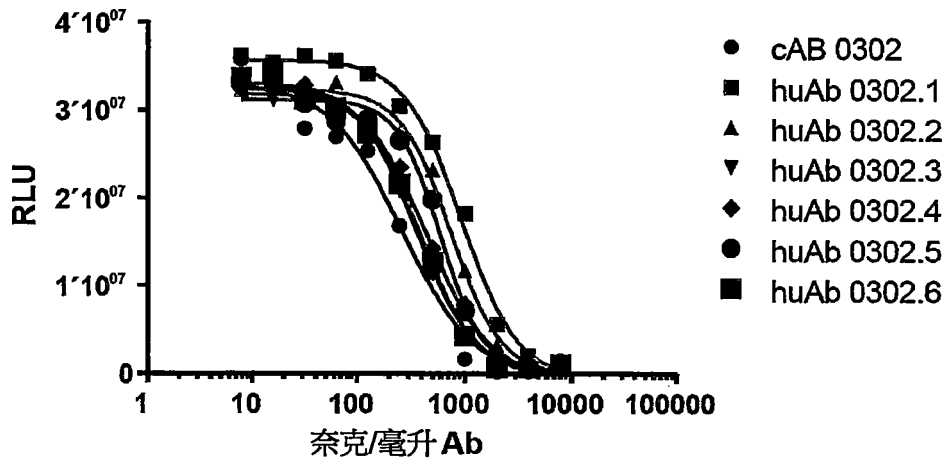


圖 6C

CSF1 vs. huAb 0311 系列

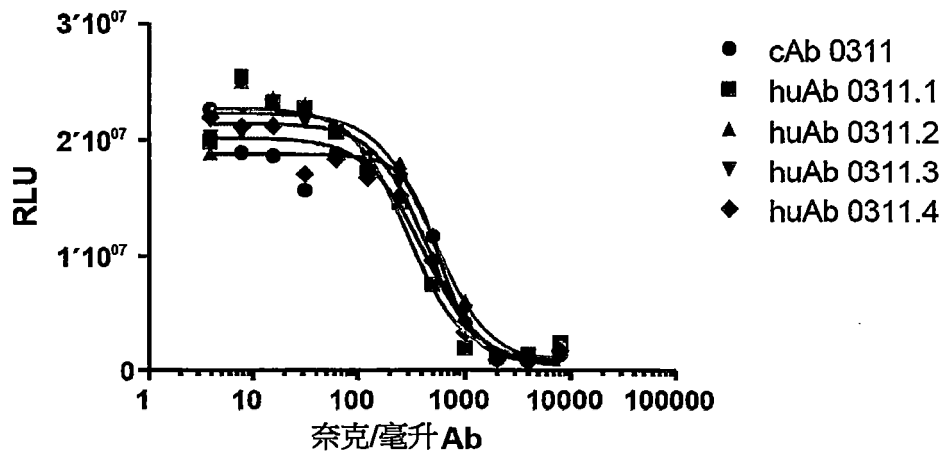


圖 7A

IL34 vs. huAb 0301 系列

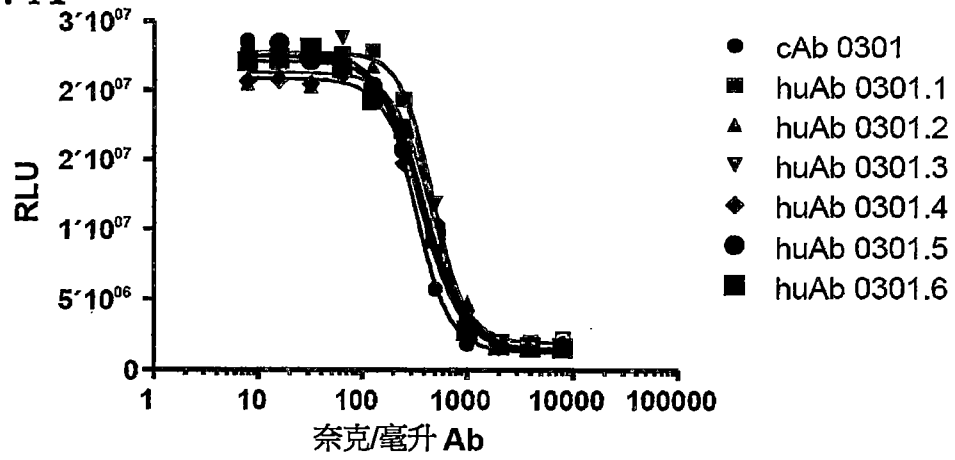


圖 7B

IL34 vs. huAb 0302 系列

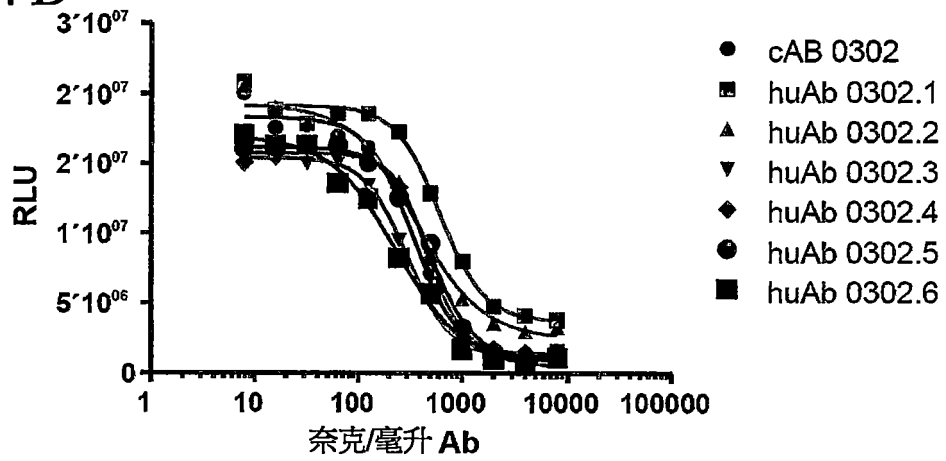


圖 7C

IL34 vs. huAb 0311 系列

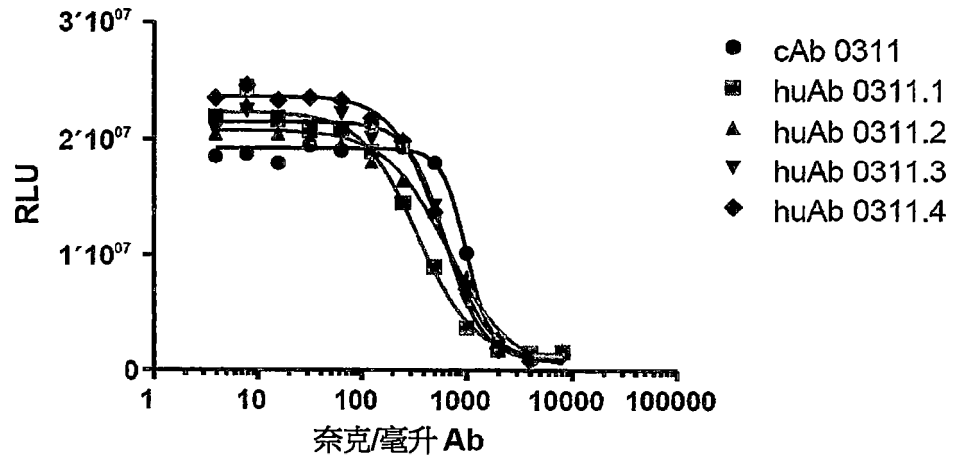


圖 7

圖 8A huAb 0301 系列 /huCSF1 vs. cyCSF1R

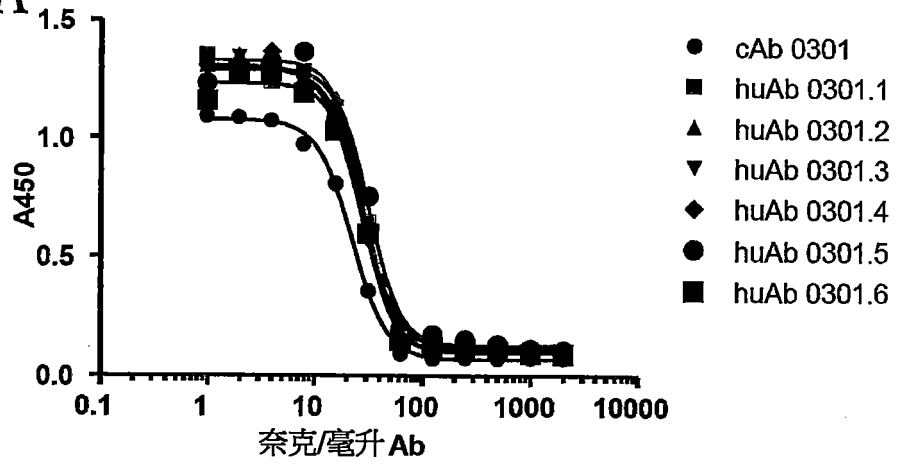


圖 8B huAb 0302 系列 /huCSF1 vs. cyCSF1R

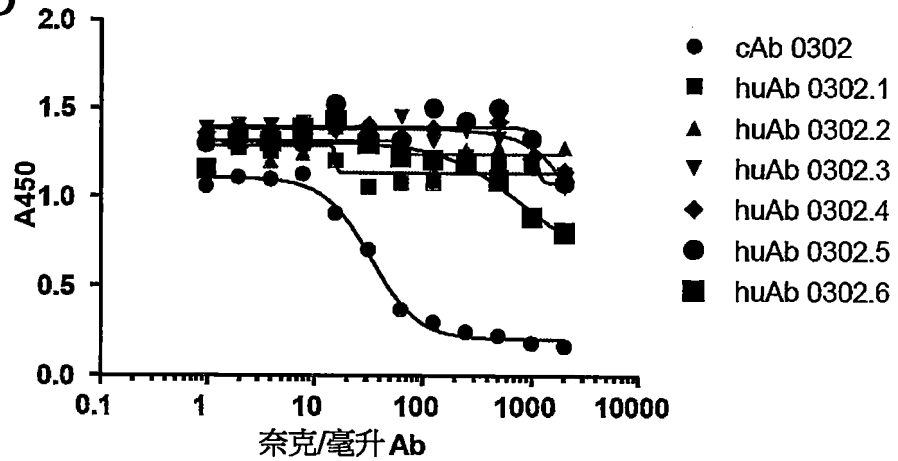
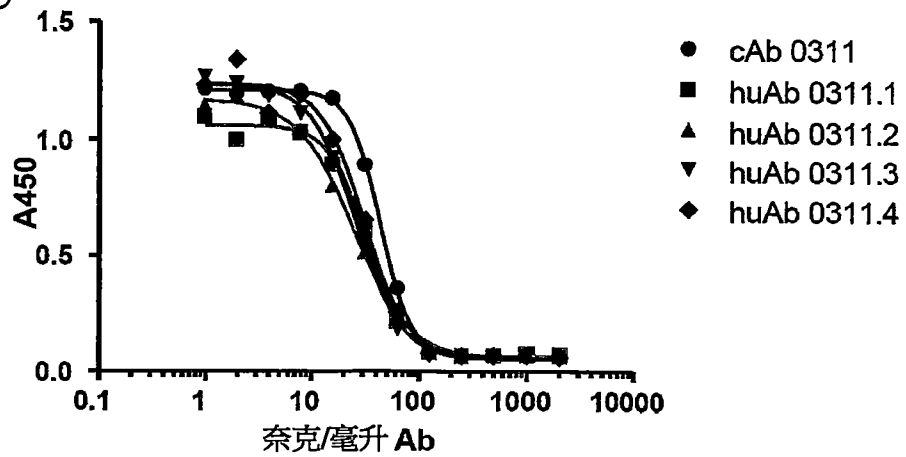


圖 8C huAb 0311 系列 /huCSF1 vs. cyCSF1R



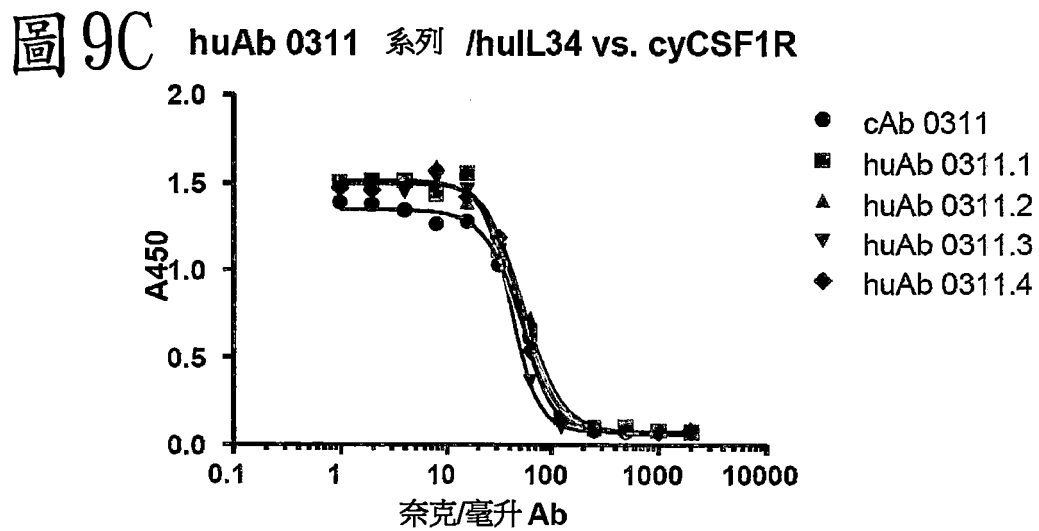
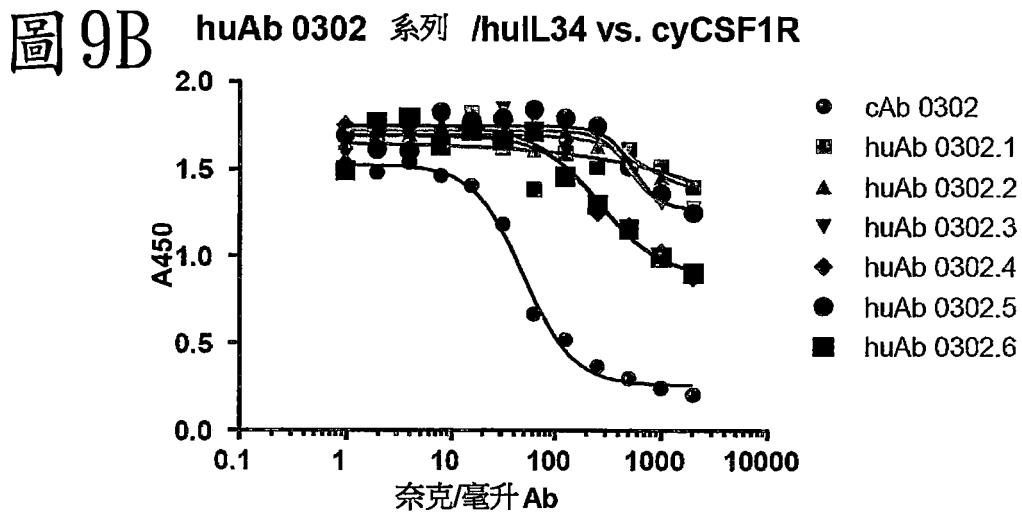
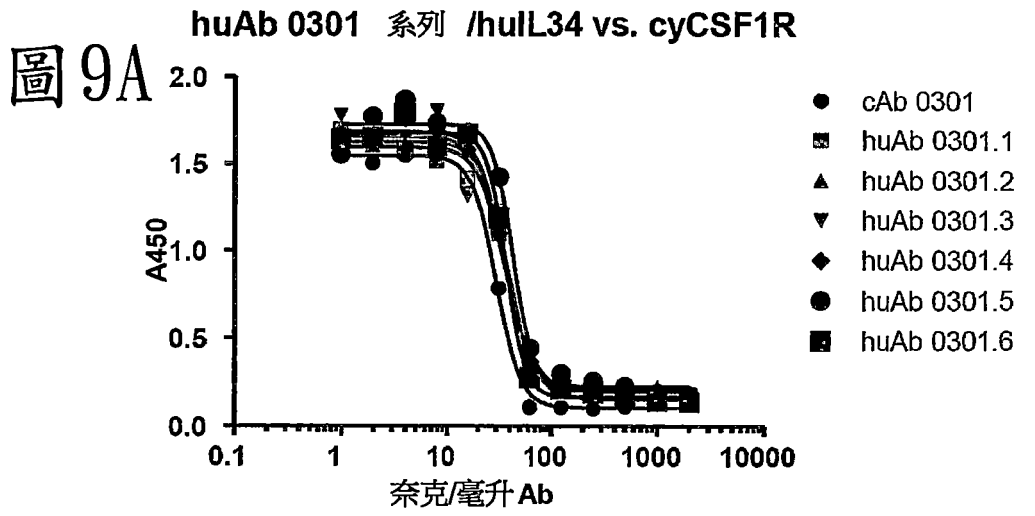


圖 9

申請專利範圍

1. 一種包含重鏈和輕鏈之經分離之抗體，其中該重鏈包含具有SEQ ID NO：21之序列的重鏈(HC) CDR1、具有SEQ ID NO：22之序列的HC CDR2及具有SEQ ID NO：23之序列的HC CDR3，且該輕鏈包含具有SEQ ID NO：24之序列的輕鏈(LC) CDR1、具有SEQ ID NO：25之序列的LC CDR2及具有SEQ ID NO：26之序列的LC CDR3；

其中該抗體與人集落刺激因子1受體(CSF1R)結合；且其中該抗體阻斷人集落刺激因子1(CSF1)及人介白素34(IL34)與人集落刺激因子1受體(CSF1R)之結合。

2. 如申請專利範圍第1項之抗體，其中該抗體包含：

(a)包含SEQ ID NO：42之序列的重鏈和包含SEQ ID NO：48之序列的輕鏈；

(b)包含SEQ ID NO：42之序列的重鏈和包含SEQ ID NO：49之序列的輕鏈；

(c)包含SEQ ID NO：42之序列的重鏈和包含SEQ ID NO：50之序列的輕鏈；

(d)包含SEQ ID NO：43之序列的重鏈和包含SEQ ID NO：48之序列的輕鏈

(e)包含SEQ ID NO：43之序列的重鏈和包含SEQ ID NO：49之序列的輕鏈；或

(f)包含SEQ ID NO：43之序列的重鏈和包含SEQ ID NO：50之序列的輕鏈。

3. 如申請專利範圍第2項之抗體，其中該抗體包含：

包含 SEQ ID NO : 56 或 SEQ ID NO : 57 之序列的重鏈和包含 SEQ ID NO : 62、SEQ ID NO : 63 或 SEQ ID NO : 64 之序列的輕鏈。

4. 如申請專利範圍第 2 項之抗體，其中該抗體包含：由 SEQ ID NO : 56 或 SEQ ID NO : 57 之序列所構成的重鏈和由 SEQ ID NO : 62、SEQ ID NO : 63 或 SEQ ID NO : 64 之序列所構成的輕鏈。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體，其中該抗體：

(a) 與石蟹獼猴 (*cynomolgus*) 集落刺激因子 1 受體 (CSF1R) 結合；

(b) 抑制配體誘發之人 CSF1R 磷酸化；

(c) 抑制人 CSF1 誘發之人 CSF1R 磷酸化；

(d) 抑制人 IL34 誘發之人 CSF1R 磷酸化；

(e) 以小於 2 nM 之親和性 (K_D) 與人 CSF1R 結合；

(f) 以小於 1 nM 之親和性 (K_D) 與人 CSF1R 結合；及/或

(g) 於人 CSF1 或人 IL34 之存在下抑制單核球增生及/或存活反應。

6. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體，其中該抗體係嵌合抗體或人化抗體。

7. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體，其中該抗體係選自 Fab、Fv、scFv、Fab' 或 (Fab')₂。

8. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體，其中該抗體係選自 IgA、IgG 或 IgD。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體，其係用於治療癌、自體免疫疾病、發炎性症狀或溶骨性骨流失。

10. 如申請專利範圍第 9 項之抗體，其係用於治療自體免疫疾病或溶骨性骨流失，其中該自體免疫疾病係選自多發性硬化症或類風濕性關節炎，且其中該溶骨性骨流失係選自骨質疏鬆症、轉移誘發性溶骨性骨流失或類風濕性關節炎誘發性骨流失。

11. 如申請專利範圍第 9 項之抗體，其係用於治療癌，其中該癌係選自乳癌、前列腺癌、子宮內膜癌、膀胱癌、腎癌、食道癌、鱗狀細胞癌、葡萄膜黑色素瘤、濾泡性淋巴瘤、腎細胞癌、子宮頸癌、卵巢癌、肺癌、結直腸癌、腦癌、胰癌、頭頸癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、霍奇金(Hodgkin)氏病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、星狀細胞瘤、胃癌或肺腺癌。

12. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項之抗體。

13. 一種組成物，其包含第一核酸和第二核酸，其中該第一核酸包含第一多核苷酸序列且該第二核酸包含第二多核苷酸序列，其中該第一多核苷酸序列和該第二多核苷酸序列分別編碼如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體的重鏈和輕鏈。

14. 一種經分離之核酸，其包含第一多核苷酸序列和第二多核苷酸序列，其中該第一多核苷酸序列和第二多核

苷酸序列分別編碼如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗體的重鏈和輕鏈。

15. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 13 項之組成物或如申請專利範圍第 14 項之經分離之核酸。

16. 如申請專利範圍第 15 項之宿主細胞，其中該宿主細胞係真核宿主細胞或哺乳動物宿主細胞。